

Сперанская О.И., Трущелёв С.А., Сторожева З.И.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»

Минздрава России, Москва, Россия

119034, Москва, Кропоткинский переулок, 23

## Зависимость от табакокурения у больных с психическими расстройствами депрессивного спектра: клиничко-патогенетические и терапевтические аспекты

В обзоре рассмотрены клиничко-патогенетические аспекты ассоциации зависимости от табакокурения и расстройств депрессивного спектра. Установлено, что коморбидность этих болезней в значительной степени обусловлена общностью их генетических оснований. Такая ассоциация существенно влияет на эффективность лечения. Фармакорезистентность к препаратам антитабачного действия и антидепрессантам связывают именно с коморбидностью этих болезней. Для повышения эффективности лечения перспективно включение в терапевтический комплекс немедикаментозных методов. Это позволяет добиться плавной редукции синдрома отмены табакокурения и избежать обострения коморбидной депрессии.

**Ключевые слова:** депрессия; табакокурение; патогенез; генетика; коморбидность; лечение.

**Контакты:** Ольга Ивановна Сперанская; [speranskaya08@mail.ru](mailto:speranskaya08@mail.ru)

**Для ссылки:** Сперанская ОИ, Трущелёв СА, Сторожева ЗИ. Зависимость от табакокурения у больных с психическими расстройствами депрессивного спектра: клиничко-патогенетические и терапевтические аспекты. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(2):115–120.

*Tobacco smoking dependence in patients with depressive spectrum mental disorders: clinical, pathogenetic, and therapeutic aspects*

*Speranskaya O.I., Trushchelev S.A., Storozheva Z.I.*

*V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health, Moscow, Russia*

*23, Kropotkinsy Lane, Moscow 119034*

This review considers the clinical and pathogenetic aspects of an association between tobacco smoking dependence and depressive spectrum disorders. The comorbidity of these disorders has been established to be to a large extent determined by their common genetic bases. This association substantially affects the efficiency of treatment. Resistance to anti-nicotine and antidepressant medications is associated precisely with the comorbidity of these diseases. To enhance the efficiency of treatment, it is promising to include non-drug methods into the therapeutic complex. This makes it possible to achieve a gradual reduction in tobacco withdrawal syndrome and to prevent an exacerbation of comorbid depression.

**Keywords:** depression; tobacco smoking; pathogenesis; genetics; comorbidity; treatment.

**Contact:** Olga Ivanovna Speranskaya; [speranskaya08@mail.ru](mailto:speranskaya08@mail.ru)

**For references:** Speranskaya OI, Trushchelev SA, Storozheva ZI. Tobacco smoking dependence in patients with depressive spectrum mental disorders: clinical, pathogenetic, and therapeutic aspects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):115–120.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2019-2-115-120

Политика в области укрепления общественного здоровья, основанная на международном опыте, изложена в стратегии ВОЗ «Здоровье-2020» и направлена на решение задач по созданию оптимальных условий для формирования и сохранения здоровья населения, на профилактику заболеваний [1]. Табакокурение — один из модифицируемых факторов риска многих болезней. Табакокурение сокращает среднюю ожидаемую продолжительность жизни на 8–10 лет; в среднем продолжительность жизни курящих людей в России меньше на 19 лет [2].

Психические расстройства депрессивного спектра относятся к наиболее актуальным проблемам российского здравоохранения [3]. С одной стороны, табакокурение и

расстройства депрессивного спектра имеют высокую коморбидность и общность патогенетических механизмов, а наличие депрессивных расстройств ухудшает эффективность терапии табачной зависимости. С другой стороны, табакокурение изменяет клиническую картину, замедляет процесс формирования ремиссии депрессивных расстройств, заставляет пересматривать тактику лечения [4, 5].

В настоящем обзоре обобщены результаты исследований, посвященных табачной зависимости у больных с психическими расстройствами депрессивного спектра, клиничко-патогенетическим механизмам этих состояний и их взаимовлиянию на лечение. Библиографический поиск проводили в информационных базах данных PubMed и Научной

электронной библиотеки. В результате обнаружено 653 тематически связанных публикации. В анализ включено 233 публикации в полнотекстовом формате, из них 63% за период 2013–2019 гг., процитировано 50 публикаций.

#### Клинико-патогенетические основания и взаимосвязи

Зависимость от табакокурения патогенетически связана с конституционально-обусловленными реакциями организма человека на вдыхание табачного дыма и токсическое действие никотина [4, 5]. Психотропные эффекты никотина (стимулирующий, анксиолитический, седативный) проявляются при систематическом курении табака у лиц со склонностью к дистимическим формам эмоционального реагирования, имевших при инициации курения расщепленную и ареактивную формы первичной реакции на острую никотиновую интоксикацию. При этом у потребителей табака при закуривании возникают кратковременные ощущения удовольствия и радостного возбуждения, улучшение настроения, снижение тревожности, повышение внимания и работоспособности [6–8]. При многократном и регулярном потреблении табачных изделий такие психоэмоциональные реакции трансформируются в синдром патологического влечения к табакокурению. Наиболее часто и быстро этот синдром формируется у пациентов с психическими расстройствами депрессивного спектра. Это объясняется солидарностью клинико-патогенетических процессов: никотин-индуцированной стимуляции и высвобождения нейротрансмиттеров (серотонина, норэпинефрина и дофамина), а также супрессии моноаминоксидазы [9, 10].

При табачной зависимости психические расстройства депрессивного спектра встречаются в 60% случаев. Основные синдромы: неврастенический, астено-депрессивный, тревожно-депрессивный, обсессивный, истеродепрессивный. Проявления синдрома патологического влечения к табакокурению могут маскировать симптомы депрессии у пациентов с аффективной патологией. В то же время аффективные расстройства разной степени выраженности являются облигатным компонентом синдрома отмены курения [11, 12].

Имеются сведения о том, что отмена табакокурения может привести к срыву ремиссии и обострению эндогенной депрессии [13]. В ряде исследований установлено, что если проводить отмену курения на фоне активной антидепрессивной терапии, то это может смягчить симптоматику депрессии [13, 14].

J.Y. Tsoh и соавт. [15] изучали динамику депрессивных расстройств на этапах отмены табакокурения. Из 126 пациентов, у которых до начала лечения от табачной зависимости не было признаков депрессии, у 68 (53%) через 3 мес после прекращения курения были обнаружены расстройства депрессивного спектра. При этом риск развития повторного эпизода депрессивного расстройства был существенно ниже у лиц, сумевших отказаться от курения, по сравнению с теми, кто не смог преодолеть эту привычку.

В ряде исследований отмечено влияние возрастного фактора на особенности зависимого поведения и структуру расстройств депрессивного спектра. Так, K. Cassidy и соавт. [16] у женщин старше 70 лет выявили связь табакокурения с эндогенной депрессией и склонностью к самоизоляции и аутистическому поведению.

У подростков с клиническими проявлениями депрессии табакокурение, наоборот, чаще всего опосредуется воздействием внешних факторов, главным из которых является контакт со сверстниками [17].

#### Влияние фактора полового диморфизма

Аффективные расстройства выявляют у женщин в два раза чаще, чем у мужчин [18]. Показано, что именно у женщин получила четкое подтверждение обратная зависимость между выраженностью и длительностью депрессии и успешностью отмены табакокурения, в то время как у мужчин такой зависимости не установлено [19]. Наличие депрессии у курящих женщин выступает предиктором неэффективности терапии табачной зависимости [20]. Более того, в таких случаях попытка отказа от курения может спровоцировать обострение болезни [21].

В нашем более раннем исследовании [22] отмечено, что у пациенток, обратившихся за помощью в прекращении табакокурения, наиболее часто выявляется тревожно-депрессивная симптоматика, в формировании которой ведущее значение имеет декомпенсация процессов мышления: психическая тревога с «прокручиванием» в голове мыслей неприятного содержания с проекцией в прошлое или будущее, тревожно-ипохондрические расстройства с мыслями о наличии множества тяжелых заболеваний, связанных с курением, ощущение собственной измененности в результате курения, т. е. депрессивно-деперсонализационные расстройства, тревожно-депрессивные состояния с идеями виновности, когда зависимость от табакокурения воспринимается как дефект личности и недостаток силы воли.

Анализ клинико-биологических исследований роли полового диморфизма в формировании психопатологических проявлений табачной зависимости, динамики отмены курения, ремиссий и рецидивов, подтверждает участие нейроэндокринной дисрегуляции в патогенезе заболевания и обуславливает целесообразность поиска новых методов патогенетической терапии, базирующихся на вовлечении биологически активных систем организма [23].

#### Генетические маркеры

В последние годы все большую популярность приобретают исследования генетических маркеров табачной зависимости и депрессии. Показано существование определенной общности генетических факторов, лежащих в основе неблагоприятного течения никотиновой зависимости с формированием фармакорезистентности, и выраженности депрессивных расстройств, в частности общности генов, кодирующих различные субъединицы никотиновых рецепторов [24].

Установлено участие холинорецепторов, содержащих  $\alpha 3$ -субъединицу, в формировании моторного и психологического компонентов зависимости [24]. Есть основание полагать, что существенная роль в этом принадлежит полиморфизмам, регулирующим функциональную активность генов, в частности гена *rs578776*. Определена ассоциация этого гена с интенсивностью курения и фармакорезистентностью к антиникотиновой терапии [25, 26].

Обнаружено, что носители гомозиготы по цитозину *rs578776* также имеют сниженную чувствительность к внутреннему подкреплению — характерный признак, в определенной степени предрасполагающий к развитию депрессии [27].

Фермент катехол-О-метилтрансфераза (COMT) является ключевым для метаболизма D<sub>1</sub>-рецепторов дофамина в передних отделах коры головного мозга, в том числе вовлеченных в механизмы подкрепления и регуляции аффекта. Этот фермент метаболизирует также норадреналин, регулируя его уровень в префронтальной коре головного мозга [26]. Установлено, что полиморфизм гена COMT *rs4680* (замена валина на метионин в положении 158, приводящая к снижению активности фермента и повышению уровня дофамина и норадреналина) оказывает влияние на ментальные процессы с тенденцией к формированию как аффективных расстройств, так и ряда аддикций (курение табака, потребление кокаина).

Имеются сведения об ассоциации *rs4680* дофаминовых рецепторов с эффективностью антитабачной терапии у лиц с табачной зависимостью. В частности, показано, что полиморфизм гена COMT (с гомозиготностью по аллелю Val) с высокой достоверностью выявляется при отсутствии эффекта антитабачной терапии с формированием фармакорезистентности [26, 28–30]. Однако установленная нелинейная (инвертированная U-образная) зависимость между уровнем дофамина в лобных отделах коры головного мозга и функциональной активностью этих мозговых структур не позволяет однозначно высказаться о соответствии между носительством различных вариантов *rs4680*, предрасположенностью к депрессивным расстройствам и развитию табачной зависимости, хотя сам факт такой ассоциации не подлежит сомнению. Так, установлено, что метиониновый аллель чаще встречается у женщин с депрессией в период менопаузы, а у подростков предрасположенность к депрессивным реакциям более характерна при носительстве валиновой гомозиготы [31, 32]. Полиморфные варианты гена рецептора кортикотропин-рилизинг-гормона первого типа демонстрируют ассоциацию с предрасположенностью к развитию депрессии. При этом полиморфизмы *rs171440* и *rs1396862* расцениваются как потенциально ассоциированные с возникновением табачной зависимости [33, 34].

Интересна также роль сигнальной системы недавно открытого пептида орексина, вовлеченного в механизмы регуляции сна-бодрствования, потребления пищи, метаболизма и эмоциональных состояний. Обнаружена ассоциация полиморфизма гена второго типа рецептора орексина *rs2653349* с развитием табачной зависимости [35]. С нарушением сигнальной трансдукции, опосредованной рецепторами орексина, связывают развитие депрессивных расстройств [36].

Представленные результаты пока относительно небольшого числа исследований подтверждают множественность генетических механизмов, опосредующих связь между депрессивными расстройствами и табачной зависимостью, и свидетельствуют о перспективности использования генетических биомаркеров для персонализированной диагностики и терапии обоих заболеваний.

#### Терапия антидепрессантами

Разработка клиничко-патогенетических аспектов формирования табачной зависимости способствовала целенаправленному поиску и применению лекарственных средств, оказывающих наряду с влиянием на холинергические рецепторы сочетанное дофаминергическое, норадренергическое, серотонинергическое действие. Было доказано, что антидепрессивный эффект никотина связан с его способностью по-

давливать активность моноаминоксидазы А и В — важнейших ферментов катаболизма серотонина и катехоламинов [37]. У лиц с большим стажем табакокурения супрессия моноаминоксидазы под влиянием никотина составляет до 40% [38].

Как указывают М. Kotlyar и соавт. [39], дофаминергическая и серотониновая гипотезы табачной зависимости явились основанием для применения ряда антидепрессивных препаратов. Бромокриптин, нортриптилин, моклобемид оказывают избирательное влияние на норадренергическую систему [40], буспирон, ондансетрон — преимущественно на серотониновую систему [41].

В качестве препарата выбора для лечения табачной зависимости рекомендован венлафаксин — антидепрессант 3-го поколения, обладающий свойствами селективного ингибирования обратного захвата серотонина и норадреналина [42]. Действие препарата, проявляющееся уже в первые часы после приема, связано с быстрой десенситизацией β-адренергических рецепторов [43]: в малых дозах его эффект сопоставим с таковым селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а в больших дозах — трициклических антидепрессантов. Недостатками препарата у больных с табачной зависимостью являются плохая переносимость в амбулаторных условиях вследствие необходимости применения больших и средних терапевтических доз, отсроченное наступление клинического эффекта (через 7–14 дней).

При лечении табачной зависимости отмечена эффективность бупропиона (группа атипичных антидепрессантов), нортриптилина (группа трициклических антидепрессантов), клонидина (антигипертензивный препарат) [44].

Анализ опубликованных данных свидетельствует о том, что психофармакотерапия табачной зависимости зачастую сопровождается только ослаблением синдрома патологического влечения. Доказано, например, что применение для лечения зависимости от табака флуоксетина, который относится к ингибиторам обратного захвата серотонина, способствует уменьшению количества выкуриваемых сигарет, отчасти уменьшает проявления психической напряженности, однако не приводит к полному отказу от курения. Такая положительная динамика наблюдается только у пациентов без признаков алекситимии, в то время как у пациентов с высокими баллами по Торонтской алекситимической шкале количество выкуриваемых в сутки сигарет практически не уменьшается [28].

Резистентность к антитабачной терапии, как правило, развивается у пациентов, имеющих признаки атипичии и полиморфизма никотиновых и дофаминовых рецепторов [45].

#### Никотин-заместительная терапия

В арсенале современной медицины имеются средства никотин-заместительной терапии (на основе никотина в качестве действующего вещества). Поиск, разработка и исследования эффективности этой группы препаратов имеют глубокие корни. Известно, что широко используемый в медицинской практике препарат цитизин был создан еще в 1862 г. Первоначально его применяли как стимулятор дыхания и кровообращения. Со временем у цитизина обнаружили важное свойство — облегчение отказа от табакокурения. Цитизин является агонистом никотиновых рецепторов. Позже на его основе был создан варениклин.

В отчете об исследовании безопасности препаратов для никотин-заместительной терапии EAGLES (варениклин, бупропион, никотиновый пластырь) отмечено, что частота психоневрологических событий в группе участников без психиатрической патологии не превышала 2,4%, в психиатрической когорте — 6,7%. При лечении варениклином или бупропионом не выявлено значительного увеличения психоневрологических побочных эффектов по сравнению с использованием никотинового пластыря или плацебо. Эффективность и безопасность варениклина доказана у больных с сердечно-сосудистой патологией [46, 47].

Лечение никотиновой зависимости, особенно в сочетании с поведенческой поддержкой, увеличивает эффективность отказа от курения [48].

#### Немедикаментозные методы

Поиск эффективных немедикаментозных методов терапии табачной зависимости связан с преодолением проблемы фармакорезистентности и необходимостью улучшения качества лечения. Исходя из нашей клинической практики, к таким методам лечения можно отнести биологическую обратную связь, нормобарическую гипокситерапию, транскраниальную электростимуляцию головного мозга. Методики клинически опробованы и рекомендованы для лечения табачной зависимости в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации [45]. Эти методы позволяют достигать плавной редукции синдрома отмены курения и избегать обострений симптоматики патологического влечения; способствуют сокращению сроков формирования ремиссии табачной зависимости и прекращению курения в течение 2–6 нед после начала активной терапии.

В обзоре D. Ziedonis и соавт. [49] отмечено, что у пациентов с табачной зависимостью необходимо использовать технологии индивидуального психологического вмешательства. Это могут быть не только курсы когнитивно-поведенческой терапии, но и такие краткие вмешательства, как психологические консультации и мотивационные интервью.

Авторы ссылаются на других исследователей, получивших положительные результаты применения социально-ориентированных форм поддержки групп населения, объединенных стремлением преодолеть никотиновую зависимость

(клубные взаимодействия, онлайн-коммуникации и др.). Существенным вкладом в решение проблемы прекращения табакокурения являются информационно-разъяснительная работа с населением и формирование здорового образа жизни.

В систематическом обзоре E. Denison и соавт. [50], включавшем 21 рандомизированное контролируемое исследование, оценено влияние когнитивной терапии на прекращение курения. Получен средний уровень значимости доказательств того, что когнитивная терапия в сочетании с медикаментозным лечением, вероятно, несколько улучшает показатели воздержания от курения по сравнению с использованием только медикаментов. Сочетание когнитивной и никотин-заместительной терапии также может несколько улучшить результаты воздержания от курения, однако полученные данные оценены как доказательства низкого качества и малой значимости.

#### Заключение

Таким образом, результаты исследований, касающихся клинико-патогенетических аспектов коморбидности табачной зависимости и психических расстройств депрессивного спектра, указывают на общность их генетических маркеров и патогенетических механизмов. Отмечается высокая частота ассоциации никотиновой зависимости и депрессии, что существенно ухудшает прогноз лечения обоих заболеваний.

Для преодоления фармакорезистентности и повышения эффективности лечения табачной зависимости у пациентов с депрессивными расстройствами перспективным является дополнительное использование немедикаментозных методов. Это позволяет достичь плавной редукции синдрома отмены табакокурения и избежать обострений симптоматики патологического влечения и коморбидной депрессии, а также ускорить формирование ремиссии табачной зависимости и прекращение курения.

Никотиновая заместительная терапия, медикаментозное лечение и технологии психологического вмешательства являются распространенными методами, помогающими бросить курить. Однако следует с осторожностью начинать лечение с применения психотропных средств, особенно у таких категорий пациентов, как дети и подростки, беременные, кормящие женщины, больные с психическими расстройствами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Качаева МА, Шпорт СВ, Трушелев СА. Стратегические направления деятельности ВОЗ по охране психического здоровья населения. Российский психиатрический журнал. 2017;(6):10-23. [Kachaeva MA, Shport SV, Trushchelev SA. WHO strategic directions for the protection of mental health. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2017;(6):10-23. (In Russ.)].
2. Масленникова ГЯ, Оганов РГ. Медицинский и социально-экономический ущерб, обусловленный курением табака в Российской Федерации: болезни системы кровообращения. Профилактическая медицина. 2011;14(3):19-27. [Maslennikova GYa, Oganov RG. Medical and socioeconomic damage caused by smoking in the Russian Federation: diseases of circulatory system. *Profilakticheskaya meditsina*. 2011;14(3):19-27. (In Russ.)].
3. Краснов ВН. Расстройства аффективного спектра. Москва; 2011. 432 с. [Krasnov VN. *Rasstroisiva affektivnogo spectra* [Affective spectrum disorders]. Moscow; 2011. 432 p.]
4. Смирнов ВК. Клиника и терапия табачной зависимости. Москва; 2000. 95 с. [Smirnov VK. *Klinika i terapiya tabachnoi zav-isimosti* [Clinic and treatment of tobacco addiction]. Moscow; 2000. 95 p.]
5. Сперанская ОИ. Табачная зависимость: перспективы исследования, диагностики, терапии: руководство для врачей. Москва; 2011. 166 с. [Speranskaya OI. *Tabachnaya zav-isimost': perspektivy issledovaniya, diagnostiki, terapii: rukovodstvo dlya vrachei* [Tobacco addiction: prospects for research, diagnosis, therapy: a guide for doctors]. Moscow; 2011. 166 p.]
6. Warburton DM, Mansuco G. Evaluation of the information processing and mood effects of a transdermal nicotine patch. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Feb;135(3):305-10.
7. Semba J, Matakhi Ch, Yamada S, Mamkai M. Antidepressant-like effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. *Biol Psychiatry*. 1998 Mar 1;43(5):389-91.
8. Reznavi AH, Levin ED. Cognitive effects of nicotine. *Biol Psychiatry*. 2001 Feb 1;49(3):258-67.
9. Suemaru K, Araki H, Gomita Y. Involvement of neuronal nicotinic receptors in psychiatric



- disorders. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. 2002 May; 119(5):295-300.
10. Covey LS, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry*. 1990 Jul-Aug; 31(4):350-4.
  11. Гарницкая АС. Аффективные расстройства в формировании и клинике табачной зависимости. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 1993. 21 с. [Garnitskaya AS. Affective disorders in the formation and clinical course of tobacco addiction. Autoref. diss. cand. med. sci. Moscow; 1993. 21 p.]
  12. Hayford KE, Patten CA, Rummans TA, et al. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry*. 1999 Feb; 174:173-8.
  13. Glassman AH, Heltzer JA, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation and major depression. *JAMA*. 1990 Sep 26; 264(12):1546-9.
  14. Dalack GW, Glassman AH, Rivelli S. Mood, major depression and fluoxetine response in cigarette smokers. *Am J Psychiatry*. 1995 Mar; 152(3):398-403.
  15. Tsoh JY, Hamfleet GI, Munoz RF, et al. Development of major depressive episode after antismoking therapy. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar; 157(3):368-74.
  16. Cassidy K, Kotynia R. The relationship between smoking and mental health in older women living in the community. *Austral and NZ J Psych*. 2004; 38(11-12):940.
  17. Ritt-Olson A, Unger J, Valente T, et al. The teenager's investigation as mediator of connection between depression and smoking. *Substance Use and Misuse*. 2005; 40(1):79-90.
  18. Blazer D, Kessler R, McGonagle K, Swartz S. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: The National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*. 1994 Jul; 151(7):979-86.
  19. Covey LS, Glassman AH, Stetner F, Becker J. Effect of history of alcoholism or major depression on smoking cessation. *Am J Psychiatry*. 1993 Oct; 150(10):1546-7.
  20. Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, et al. Smoking cessation, clonidine and vulnerability to nicotine among dependent smokers. *Clin Pharmacol Ther*. 1993 Dec; 54(6):670-9.
  21. Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg A, et al. Onset of major depression during treatment for nicotine dependence. *Addict Behav*. 2003 Apr; 28(3):461-70.
  22. Сперанская ОИ, Смирнов ВК. Особенности терапии табачной зависимости у женщин. Российский психиатрический журнал. 2010; (4):90-4. [Speranskaya OI, Smirnov VK. Features of the treatment of tobacco dependence in women. *Rossiiskii psikiatricheskii zhurnal*. 2010; (4):90-4. (In Russ.)].
  23. Сперанская ОИ. Половой диморфизм и курение (аналитический обзор). Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2010; (3):62-5. [Speranskaya OI. Sexual dimorphism and Smoking (analytical review). *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii*. 2010; (3):62-65. (In Russ.)].
  24. Wen L, Jiang K, Yuan W, et al. Contribution of Variants in CHRNA5/A3/B4 Gene Cluster on Chromosome 15 to Tobacco Smoking: From Genetic Association to Mechanism. *Mol Neurobiol*. 2016 Jan; 53(1): 472-84.
  25. Wang Q, Li S, Pan L, et al. Association between variants in nicotinic acetylcholine receptor genes and smoking cessation in a Chinese rural population. *Am J Addict*. 2016 Jun; 25(4):297-300. doi: 10.1111/ajad.12383.
  26. Robinson JD, Versace F, Lam CY, et al. Cinciripini The CHRNA3 rs578776 Variant is Associated with an Intrinsic Reward Sensitivity Deficit in Smokers. *Front Psychiatry*. 2013 Sep 23; 4:114. doi: 10.3389/fpsy.2013.00114. eCollection 2013.
  27. Adrian M, Kiff C, Glazner C, et al. Examining gene-environment interactions in comorbid depressive and disruptive behavior disorders using a Bayesian approach. *J Psychiatry Res*. 2015 Sep; 68:125-33. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.06.004.
  28. Сперанская ОИ, Сторожева ЗИ, Бочкарев ВК, Ковалева МЕ. Клинико-генетическая предикция фармакорезистентности у лиц с табачной зависимостью. Вопросы наркологии. 2017; (11):21-32. [Speranskaya OI, Storozheva ZI, Bochkarev VK, Kovaleva ME. Clinical genetic prediction of pharmacoresistance in people with tobacco dependence. *Voprosy narkologii*. 2017; (11): 21-32. (In Russ.)].
  29. Gong L, He C, Yin Y, et al. Nonlinear modulation of interacting between COMT and depression on brain function. *Eur Psychiatry*. 2017 Sep; 45:6-13. doi: 10.1016/j.eurpsy.2017.05.024.
  30. Slopian R, Rozycka A, Slopian A, et al. The genetic background of climacteric symptoms in women during menopause. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016; 43(4):495-9.
  31. Cao Y, Lin X, Chen L, et al. The Catechol-O-Methyltransferase and Dopamine Transporter Genes Moderated the Impact of Peer Relationships on Adolescent Depressive Symptoms: A Gene-Gene-Environment Study. *J Youth Adolesc*. 2018 Nov; 47(11):2468-2480. doi: 10.1007/s10964-018-0925-3. Epub 2018 Sep 21.
  32. Da Silva BS, Rovaris DL, Schuch JB, et al. Effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1 SNPs on major depressive disorder are influenced by sex and smoking status. *J Affect Disord*. 2016 Nov 15; 205:282-288. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.008.
  33. Nishizawa D, Kasai S, Hasegawa J, Ikeda K. Associations between the orexin (hypocretin) receptor 2 gene polymorphism Val308Ile and nicotine dependence in genome-wide and subsequent association studies. *Mol Brain*. 2015 Aug 20; 8:50. doi: 10.1186/s13041-015-0142.
  34. Wang C, Wang Q, Ji B, et al. The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases. *Front Mol Neurosci*. 2018 Jun 28; 11:220. doi: 10.3389/fnmol.2018.00220. eCollection 2018.
  35. MacGregor F, Alexoff D, Shea C, et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*. 1996 Feb 22; 379(6567):733-6.
  36. Lewis A, Miller JH, Lea RA. Monoamine oxidase and tobacco dependence. *Neurotoxicology*. 2007; 28(1):182-95.
  37. Kirch D, Gerhardt GA, Shelton RS. Effect of chronic nicotine administration on monoamine and monoamine metabolite concentrations in rat brain. *Clin Neuropharmacol*. 1987 Aug; 10(4):376-83.
  38. Hall SM, Reus VI, Munos RF, Sees KL. Nortriptyline and cognitive-behavioural therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry*. 1998 Aug; 55(8):683-90.
  39. Kotlyar M, Golging M, Hatsukami DK, Jamerson BD. Effect of nonnicotine pharmacotherapy on smoking behavior. *Pharmacotherapy*. 2001; 21(12):1530-1548.
  40. Пантелеева ГП, Артюх ВВ, Абрамова ЛИ, Олейчик ИВ. Велаксин (венлафаксин) в лечении эндогенных депрессий: клиническое действие и переносимость. Фарматека. 2007; (Прил. Психиатрия):8-14. [Panteleeva GP, Artyukh VV, Abramova LI, Oleichik IV. Velaxin (venlafaxine) in the treatment of endogenous depressions: clinical action and tolerability. *Farmateka*. 2007; (Suppl. Psychiatry): 8-14. (In Russ.)].
  41. Hughes JP. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (1): CD000031. doi: 10.1002/14651858.CD000031
  42. Литвинов ЕВ. Исследование мотивации к курению и ее коррекции у студентов с ХОБЛ с помощью терапии прозаком. Вестник Воронежского государственного технического университета. 2005; 1(10):186-8. [Litvinov EV. The study of the motivation to smoke and its correction in students with COPD using Prozac therapy. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. 2005; 1(10):186-8. (In Russ.)].
  43. Литвинов ЕВ. Сравнительная оценка функционального состояния ВНС у курящих и некурящих студентов с ХОБЛ, разделенных по показаниям алекситимичности, на основе исследования ВСП с применением дыхательной пробы. Вестник новых медицинских технологий. 2006; 13(1):45-7. [Litvinov EV. Comparative assessment of the functional status of ANS in smoking and non-smoking students with COPD, divided according to indications alexithymic, based on a study of HRV using a respiratory test. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii* 2006; 13(1):45-7. (In Russ.)].
  44. Elbe D, Bezchlibnyk-Butler K, Virani A,

Procyshyn RM, editors. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs for Children and Adolescents. 3rd edition. Hogrefe Publishing; 2014. 368 p.

45. Сперанская ОИ. Немедикаментозные методы в лечении табачной зависимости. В кн.: Иванец НН, Анохина ИП, Винникова МА, редакторы. Наркология: национальное руководство. 2-е изд. Москва; 2016. С. 281-7. [Speranskaya OI. Non-drug methods in the treatment of tobacco addiction. In: Ivanets NN, Anokhina IP, Vinnikova MA, editors. *Narkologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Narcology: national guidelines]. 2nd ed. Moscow; 2016. P. 281-7.]

46. Суховская ОА, Куликов НВ. Лечение никотиновой зависимости при сердечно-сосудистых заболеваниях, с позиции доказа-

тельной медицины. Российский кардиологический журнал. 2019;(2):86-91.

[Sukhovskaya OA, Kulikov N.V. Smoke cessation in cardiovascular pathology from the perspective of evidence-based medicine. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2019;(2):86-91. (In Russ.)].

47. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20. doi:10.1016/S0140-6736(16)30272-0.

48. Суховская ОА, Смирнова МА. Совместное применение варениклина и когнитивно-поведенческой терапии методом теле-

фонного консультирования при оказании помощи в отказе от табакокурения. Медицинский совет. 2015;(11):109-12.

[Sukhovskaya OA, Smirnova MA. Combined use of varenicline and cognitive behavioral therapy by telephone counseling to assist in tobacco cessation. *Meditinskiy sovet*. 2015;(11):109-12. (In Russ.)].

49. Ziedonis D, Das S, Larkin C. Tobacco use disorder and treatment: new challenges and opportunities. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Sep;19(3):271-280.

50. Denison E, Underland V, Mosdøl A, Vist GE. Cognitive therapies for smoking cessation: a systematic review. Report 2017. Oslo: The Norwegian Institute of Public Health; 2017.

Поступила 19.12.2018

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.