

УДК 613.84: 615.015.6: 577.121

**ТАБАЧНАЯ ЗАВИСИМОСТЬ И МЕТАБОЛИЗМ НИКОТИНА:
ЕСТЬ ВЗАИМОСВЯЗЬ?****Зайцева О.Е., Масагутов Р.М., Юлдашев В.Л.***Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: olamz@mail.ru*

Табакокурение считается основным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических заболеваний, преждевременной инвалидности и смерти. Основное действующее вещество табака – никотин – психоактивное вещество, способное вызывать лекарственную (табачную, никотиновую) зависимость. Из табачной продукции курящие чаще используют сигареты. В молодежной среде увеличивается доля потребителей кальянного табака и электронных сигарет, формирующих наряду с традиционным сигаретным курением, никотиновую зависимость. Уровень никотиновой зависимости определяется, в частности, скоростью метаболизма никотина. Интенсивность биотрансформации никотина зависит от этнической принадлежности, пола, пищевых привычек, наличия беременности и др. Генетические вариации ферментов, участвующих в обмене веществ никотина, также могут влиять на скорость метаболизма, определять характер его потребления. Например, отсутствие гена CYP2A6 и, как следствие, изофермента CYP2A6 ассоциируется с медленным метаболизмом никотина и более низким уровнем никотиновой зависимости. Определение метаболитов никотина применимо для мониторинга активного и пассивного табакокурения в подростковой среде, у молодых людей, в момент формирования табачной зависимости. Также определение метаболитов никотина и их соотношения перспективно для построения терапевтической программы реабилитации взрослых никотинозависимых пациентов.

Ключевые слова: табакокурение, курение кальяна, электронные сигареты, никотин, котинин, никотиновая зависимость

**TOBACCO ADDICTION AND NICOTINE METABOLISM:
THERE IS A RELATIONSHIP?****Zaytseva O.E., Masagutov R.M., Yuldashev V.L.***Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: olamz@mail.ru*

Tobacco smoking is considered a major modifiable risk factor for cardiovascular, respiratory, cancer, premature disability and death. The main active ingredient of tobacco – nicotine – a psychoactive substance that can cause drug (tobacco, nicotine) addiction. Of tobacco smokers more likely to use cigarettes. In youth the share of consumers hookah tobacco and electronic cigarettes, which form together with the traditional cigarette smoking, nicotine addiction. The level of nicotine addiction is determined, inter alia, the rate of metabolism of nicotine. The intensity of the biotransformation of nicotine depends on ethnicity, sex, eating habits, pregnancy and others. Genetic variations of enzymes involved in the metabolism of nicotine, can also affect the metabolic rate to determine the nature of its consumption. For example, the absence of the gene CYP2A6, and as a consequence, the isoenzyme CYP2A6, associated with a slow metabolism and a low nicotine level of nicotine addiction. Determination of nicotine metabolites useful for monitoring active and passive smoking among adolescents, young people, at the time of the formation of tobacco addiction. The identification of metabolites of nicotine and their relationship are promising for building therapeutic rehabilitation programs for adults patients with nicotine addiction.

Keywords: tobacco smoking, smoking hookah, electronic cigarettes, nicotine, cotinine, nicotine addiction

Табакокурение считается основным модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых, респираторных, онкологических заболеваний, преждевременной инвалидности и смерти [7, 19, 28]. Никотин (основное действующее вещество табака) – вещество, способное вызывать выраженную лекарственную (табачную, никотиновую) зависимость из-за оказываемого им психоактивного действия (МКБ-10), что подтверждается частыми рецидивами возобновления табакокурения у «бывших» курильщиков. В 1994 г. Benowitz N.L. и Henningfield J.E. определили потребление 5 мг никотина в день как «порог» для развития никотиновой зависимости, что означает, что пороговое значение достигнуто для тех, кто курит 5 или больше сигарет в день

(1 мг никотина на сигарету). Американская медицинская ассоциация в 1998 г. предположила, что такой «порог» будет отличаться у разных людей и что предлагаемое Benowitz N.L. и Henningfield J.E. значение для развития зависимости, вероятно, представляет собой самое высокое пороговое значение, которое следует учитывать [26].

Психоактивные свойства никотина тесно коррелируют с его концентрацией в плазме крови [5]. При снижении сывороточной концентрации никотина у курильщиков возникает потребность в выкуривании сигареты, иначе возникает абстинентное состояние (раздражительность, нетерпеливость, агрессивность, тревога, дисфория или подавленное настроение, нарушение концентрации внимания, беспокойство, а позднее

повышение аппетита и увеличение веса). Поэтому целью курения может быть не только стремление получить удовольствие от эффектов никотина (в частности, под действием никотина увеличивается уровень дофамина в головном мозге), но и желание избавиться от симптомов абстинентного состояния [30]. Таким образом, курительский титрует дозу никотина до желаемого фармакологического эффекта [4].

Истинное количество активно курящих неизвестно, гораздо большее число людей подвергается воздействию табачного дыма в роли пассивных курильщиков. Из всех видов табачных изделий наиболее часто курящими людьми используются сигареты [12]. В одной сигарете большинства промышленных сигаретных марок содержится 10–15 мг никотина, из которых в среднем 1–2 мг никотина абсорбируется курильщиком во время курения [3]. Табачный дым в составе смеси различных газов содержит более 4000 химических веществ, многие из которых относятся к канцерогенам (бензо[а]пирен, окись углерода (СО), полициклические ароматические углеводороды (ПАУ), нитрозамины, табачные смолы) [19]. Содержание никотина и смолистых веществ в сигаретах нормируется, чего не скажешь об остаточных количествах пестицидов, которыми обрабатывался табак, и примесях тяжелых металлов.

Второй по распространенности в мире формой употребления табака считается курение кальяна [6, 8, 9, 20–23, 26]. Кальян (наргиле, шиша) – приспособление, которое обеспечивает использование угля для нагрева 10–200 г табака (без вкуса, подслащенного и/или ароматизированного) с содержанием никотина от 1,8 до 41,3 мг/г и прохождение табачного дыма через воду перед ингаляцией [15, 26]. В США регулярно курят кальян 10–20% молодых взрослых людей [9, 21]. Многие считают, что курение кальянного табака вызывает меньшую зависимость, менее вредно, более эстетически привлекательно и социально приемлемо, чем курение сигарет [9]. Если сравнить количество и состав табачного дыма, образующегося в процессе выкуривания одной сигареты (в среднем 5 минут), то сеанс курения кальяна (в среднем 60 минут) генерирует в 40 раз больше табачного дыма, содержащего кроме никотина смолистые вещества, тяжелые металлы (мышьяк, хром и свинец), в 4 раза больше канцерогенных ПАУ, легучих альдегидов (формальдегида, ацетальдегида, акролеина, пропиональдегида, метакролеина) и в 35 раз больше СО [8, 10, 17, 27]. Ежедневное курение кальяна по поглощению никотина экви-

валентно выкуриванию 10 сигарет/день (95% ДИ = 7–13 сигарет/день) [26]. Недавний систематический обзор показал, что курение кальянного табака в значительной степени связано с раком легких, респираторными заболеваниями, низким весом ребенка при рождении и заболеваниями пародонта [9]. Помимо вреда от активного курения кальяна, особенно в закрытых помещениях (домах, кафе, ресторанах), в результате воздействия табачного кальянного дыма значительному риску для здоровья подвергаются рядом находящиеся некурящие люди [11]. Курение кальяна может увеличить риск передачи инфекционных заболеваний (герпес, гепатит, туберкулез и др.), не исключены ассоциации с раком мочевого пузыря, носоглотки, пищевода, с бесплодием [20, 26]. Кроме того, для некоторых людей курение кальянного табака может стать предшественником курения сигарет [26, 32].

В последнее время получили распространение, особенно в молодежной среде, электронные сигареты – электронные устройства для имитации табакокурения путём генерации пара, имеющего вид и вкус настоящего табачного дыма, который вдыхается пользователем [14]. Как правило, жидкость, превращающаяся в пар, находится в картриджах электронных сигарет, которые заполнены никотином (от 0,1 до 34 мг/мл), ароматизаторами (имитирующими вкус и запах шоколада, клубники, мяты) и другими химическими веществами (например, нитрозамины – канцерогенами) [31]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) вместе с другими экспертами в области здравоохранения пытается предупредить потребителей о потенциальных рисках для здоровья, связанных с использованием электронных сигарет, которые могут увеличить никотиновую зависимость среди молодых людей и вовлечь в курение обычных табачных изделий; могут содержать токсичные для человека ингредиенты, и потому, что пока нет клинических исследований, доказывающих безопасность и эффективность электронных сигарет [33].

Никотин, содержащийся в любой табачной продукции, хорошо всасывается со слизистой оболочки полости рта (25–50%), дыхательных путей (при глубоком вдохе – 90% никотина), желудочно-кишечного тракта и кожных покровов. Уже через 10–20 секунд после вдыхания табачного дыма никотин достигает центральной нервной системы [4]. Объем распределения (Vd) никотина при внутривенном введении составляет 2–3 л/кг. Связывание никотина

с белками плазмы крови менее 5%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) никотина составляет около 2 часов. Большая часть никотина (90%) попавшего в организм подвергается биотрансформации в печени, также он метаболизируется в почках и легких.

Интенсивность биотрансформации никотина зависит от этнической принадлежности, пола, пищевых привычек, генетических факторов, наличия беременности, заболевания почек и др. [4]. У большинства курильщиков около 70–80% никотина биотрансформируется в котинин ((5 S)-1-метил-5-3-пиридил)-пирролидин-2-он] [5, 24]. $T_{1/2}$ котинина равен 13–20 ч. Из 6 метаболитов котинина основным метаболитом является *транс*-3'-гидроксикотинин. Концентрация никотина в крови обычно в 10–20 раз ниже концентрации котинина. Котинин – это наиболее представительный метаболит никотина в плазме курильщиков, может использоваться как биомаркер активного и пассивного курения. Его также можно обнаружить в моче, слюне, в волосах, ногтях, плаценте [4, 13]. Выводится никотин преимущественно печенью (средний плазменный клиренс никотина равен 70 л/ч), метаболиты никотина – почками. 10–15% никотина выводится с мочой в неизменном виде [4].

Главным в метаболизме никотина и котинина принято считать изофермент цитохрома P-450 2A6 (CYP2A6). Никотин является не только субстратом, но и ингибитором этого изофермента [25, 29]. Мерой активности CYP2A6 считается клиренс никотина и котинина, генерация метаболитов котинина. Отмечено, что женщины имеют более высокую активность CYP2A6 [2, 29]. В исследовании соотношения метаболитов никотина (*транс*-3'-гидроксикотинин/котинин), характеризующего скорость метаболизма никотина, женщины имели более высокие показатели этого соотношения, чем мужчины; а белые и латиноамериканцы имели более высокий уровень соотношения метаболитов никотина, чем афроамериканцы или азиаты [16].

Клиренс никотина проявляет значительную индивидуальную изменчивость, которая во многом определяется генетическими факторами [28, 29]. Генетические мутации могут снизить, повысить или модифицировать активность CYP2A6 и/или специфичность субстратов изофермента. Изофермент CYP2A6 кодируется геном CYP2A6, находящемся в 19 хромосоме, локусе 19q13.2 [1]. В последние годы наблюдается значительный прогресс в выявлении генетических вариантов CYP2A6, названы 37 пронумерованных аллелей, два аллеля

дублирования, а также ряд CYP2A6 * 1 вариантов. Носительство так называемых «нулевых» аллелей (CYP2A6*4A, CYP2A6*4B, CYP2A6*4C, CYP2A6*4D), то есть отсутствие гена CYP2A6 и, как следствие, изофермента CYP2A6, ассоциируется с медленным метаболизмом никотина и более низким уровнем никотиновой зависимости [1, 24, 25]. Причем это относится не только к гомозиготам, но и к гетерозиготам по «нулевым» аллелям. С более низкой интенсивностью курения также связаны CYP2A6*2, CYP2A6*9, CYP2A6*12 и аллель CYP2A6/CYP2A7 [5].

Кроме генов, вовлеченных в метаболизм и клиренс никотина, зависимость от никотина, как правило, наследуется и появляется под влиянием генов, кодирующих некоторые подтипы никотиновых рецепторов, генов нейромедиаторов и генов, участвующих в нейронных связях [5, 18].

Снижение уровня табакокурения во всем мире остается приоритетом здравоохранения. Необходимо регулярно и широко освещать современные научные данные о пагубном влиянии активного и пассивного табакокурения. Заслуживает внимания проблема альтернативных способов употребления табака: кальянного табака и электронных сигарет, так как их использование нередко приводит к расширению круга потребителей сигарет. Определение метаболитов никотина применимо для мониторинга активного и пассивного табакокурения в подростковой среде, у молодых людей, в момент формирования табачной зависимости. Также определение метаболитов никотина и их соотношения перспективно для построения терапевтической программы реабилитации взрослых никотинозависимых пациентов.

Список литературы

1. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Изд-во «Реафарм», 2004. – 144 с.
2. Anderson G.D. Gender differences in pharmacological response // *Int Rev Neurobiol.* – 2008. – № 83. – P. 1–10.
3. Benowitz N.L., Henningfield J.E. Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive // *Tob Control.* – 2013. – № 22 (Suppl 1). – P. i14–i17.
4. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P. 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers // *Handb Exp Pharmacol.* – 2009. – № 192. – P. 29–60.
5. Bloom J., Hinrichs A.L., Wang J.C., von Weyarn L.B., Kharasch E.D., Bierut L.J., Goate A., Murphy S.E. The contribution of common CYP2A6 alleles to variation in nicotine metabolism among European-Americans // *Pharmacogenet Genomics.* – 2011. – № 21(7). – P. 403–416.
6. Carroll M.V., Shensa A., Primack B.A. A comparison of cigarette- and hookah-related videos on YouTube // *Tob Control.* – 2013. – 22(5). – P. 319–23.

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific smoking-attributable mortality and years of potential life lost—United States, 2000–2004 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2009. – № 58(4). – P. 91.
8. Cobb C.O., Shihadeh A. L., Weaver M.F., Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking and cigarette smoking: a direct comparison of toxicant exposure and subjective effects // *Nicotine Tob Res.* – 2011. – № 13(2). – P. 78–87.
9. Cobb C.O., Ward K.D., Maziak W., Shihadeh A.L., Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking: an emerging health crisis in the United States // *Am J Health Behav.* – 2010. – № 34(3). – P. 275–85.
10. Daher N., Saleh R., Jaroudi E., Sheheitli H., Badr T., Sepetdjian E., Al Rashidi M., Saliba N., Shihadeh A. Comparison of carcinogen, carbon monoxide, and ultrafine particle emissions from narghile waterpipe and cigarette smoking: Sidestream smoke measurements and assessment of second-hand smoke emission factors // *Atmos Environ.* – 2010. – № 44(1). – P. 8–14.
11. Fromme H., Dietrich S., Heitmann D., Dressel H., Diemer J., Schulz T., Jörres R.A., Berlin K., Völkel W. Indoor air contamination during a waterpipe (narghile) smoking session. *Food Chem Toxicol.* – 2009. – № 47(7). – P. 1636–41.
12. Giovino G.A., Mirza S.A., Samet J.M., Gupta P.C., Jarvis M.J., Bhalal N., Peto R., Zatonski W., Hsia J., Morton J., Palipudi K.M., Asma S.; GATS (Global Adult Tobacco Survey) Collaborative Group. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys // *Lancet.* – 2012. – № 380(9842). – P. 668–79.
13. Goniewicz M.L., Eisner M.D., Lazcano-Ponce E., Zielinska-Danch W., Koszowski B., Sobczak A., Havel C., Jacob P., Benowitz N.L. Comparison of urine cotinine and the tobacco-specific nitrosamine metabolite 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) and their ratio to discriminate active from passive smoking // *Nicotine Tob Res.* – 2011. – № 13(3). – P. 202–8.
14. Goniewicz M.L., Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland // *Pediatrics.* – 2012. – № 130(4). – P. e879–85.
15. Hadidi KA, Mohammed FI. Nicotine content in tobacco used in hubble-bubble smoking // *Saudi Med J.* – 2004. – № 25(7). – P. 912–7.
16. Kandel D.B., Hu M.C., Schaffran C., Udry J.R., Benowitz N.L. Urine nicotine metabolites and smoking behavior in a multiracial/multiethnic national sample of young adults // *Am J Epidemiol.* – 2007. – № 165(8). – P. 901–10.
17. Katurji M., Daher N., Sheheitli H., Saleh R., Shihadeh A. Direct measurement of toxicants inhaled by waterpipe users in the natural environment using a real-time in situ sampling technique // *Inhal Toxicol.* – 2010. – № 22(13). – P. 1101–9.
18. Loukola A., Hällfors J., Korhonen T., Kaprio J. Genetics and smoking // *Curr Addict Rep.* – 2014 Mar. – № 1;1(1). – P. 75–82.
19. Maccani M.A., Knopik V.S. Cigarette Smoke Exposure-Associated Alterations to Non-Coding RNA // *Front Genet.* – 2012. – № 3. – P. 53.
20. Martinasek M.P., McDermott R.J., Martini L. Waterpipe (hookah) tobacco smoking among youth // *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* – 2011. – № 41(2). – P. 34–57.
21. Maziak W. The global epidemic of waterpipe smoking // *Addict Behav.* – 2011. – № 36(1–2). – P. 1–5.
22. Maziak W. The waterpipe: an emerging global risk for cancer // *Cancer Epidemiol.* – 2013. – № 37(1). – P. 1–4.
23. Maziak W., Ward K.D., Afifi Soweid R.A., Eissenberg T. Tobacco smoking using a waterpipe: a re-emerging strain in a global epidemic // *Tob Control.* – 2004. – № 13(4). – P. 327–33.
24. Moran V.E. Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption // *Front Pharmacol.* – 2012. – № 3. – P. 173.
25. Mwenifumbo J.C., Tyndale R.F. Genetic variability in CYP2A6 and the pharmacokinetics of nicotine // *Pharmacogenomics.* – 2007. – № 8(10). – P. 1385–402.
26. Neergaard J.M., Singh P., Job J., Montgomery S. Waterpipe smoking and nicotine exposure: a review of the current evidence // *Nicotine Tob Res.* – 2007. – № 9(10). – P. 987–994.
27. Primack B.A., Sidani J.E., Agarwal A.A., Shadel W.G., Donny E.C., Eissenberg T.E. Prevalence of and Associations with Waterpipe Tobacco Smoking among U.S. University Students // *Ann Behav Med.* – 2008. – № 36(1). – P. 81–86.
28. Quaak M., van Schayck C.P., Knaapen A.M., van Schooten F.J. Implications of gene-drug interactions in smoking cessation for improving the prevention of chronic degenerative diseases // *Mutat Res.* – 2009. – № 667(1–2). – P. 44–57.
29. Rahmanian S.D., Diaz P.T., Wewers M.E. Tobacco use and cessation among women: research and treatment-related issues // *J Womens Health (Larchmt).* – 2011. – № 20(3). – P. 349–57.
30. Wang C., Qian W., Zhang M. Advance in studies on dopamine system related genetic polymorphisms associated with nicotine dependence // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* – 2014. – № 31(3). – P. 334–7.
31. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation : third report of a WHO Study Group // *World Health Organ Tech Rep Ser.* – 2009. – № (955). – P. 1–41.
32. World Health Organization (Tobacco Free Initiative) Advisory Note: Waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions by regulators / WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg). 2005; URL: http://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/Waterpipe%20recommendation_Final.pdf (дата обращения 18.11.2013).
33. Westenberger B.J. 2009. Evaluation of e-cigarettes FDA; URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/ScienceResearch/UCM173250.pdf> (дата обращения 12.09.2013).

References

1. Kukes, V.G. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: klinikofarmakologicheskie aspekty. Moscow, Izd-vo «Reafarm», 2004, 144 p.
2. Anderson G.D. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83: 1–10.
3. Benowitz N.L., Henningfield J.E. Reducing the nicotine content to make cigarettes less addictive. *Tob Control.* 2013; 22 (Suppl 1): i14–i17.
4. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P. 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(192): 29–60.
5. Bloom J., Hinrichs A.L., Wang J.C., von Weymarn L.B., Kharasch E.D., Bierut L.J., Goate A., Murphy S.E. The contribution of common CYP2A6 alleles to variation in nicotine metabolism among European-Americans. *Pharmacogenet Genomics.* 2011; 21(7): 403–416.
6. Carroll M.V., Shensa A., Primack B.A. A comparison of cigarette- and hookah-related videos on YouTube. *Tob Control.* 2013; 22(5): 319–23.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific smoking-attributable mortality and years of potential life lost—United States, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58(4): 91.
8. Cobb C.O., Shihadeh A. L., Weaver M.F., Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking and cigarette smoking: a direct comparison of toxicant exposure and subjective effects. *Nicotine Tob Res.* 2011; 13(2): 78–87.
9. Cobb C.O., Ward K.D., Maziak W., Shihadeh A.L., Eissenberg T. Waterpipe tobacco smoking: an emerging health crisis in the United States. *Am J Health Behav.* 2010; 34(3): 275–85.
10. Daher N., Saleh R., Jaroudi E., Sheheitli H., Badr T., Sepetdjian E., Al Rashidi M., Saliba N., Shihadeh A. Comparison of carcinogen, carbon monoxide, and ultrafine particle emissions from narghile waterpipe and cigarette smoking: Sidestream smoke measurements and assessment of second-hand smoke emission factors. *Atmos Environ.* 2010; 44(1): 8–14.

11. Fromme H., Dietrich S., Heitmann D., Dressel H., Diemer J., Schulz T., Jörres R.A., Berlin K., Völkel W. Indoor air contamination during a waterpipe (narghile) smoking session. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47(7): 1636–41.
12. Giovino G.A., Mirza S.A., Samet J.M., Gupta P.C., Jarvis M.J., Bhala N., Peto R., Zatonski W., Hsia J., Morton J., Palipudi K.M., Asma S.; GATS (Global Adult Tobacco Survey) Collaborative Group. Tobacco use in 3 billion individuals from 16 countries: an analysis of nationally representative cross-sectional household surveys. *Lancet.* 2012; 380(9842): 668–79.
13. Goniewicz M.L., Eisner M.D., Lazcano-Ponce E., Zielinska-Danch W., Koszowski B., Sobczak A., Havel C., Jacob P., Benowitz N.L. Comparison of urine cotinine and the tobacco-specific nitrosamine metabolite 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) and their ratio to discriminate active from passive smoking. *Nicotine Tob Res.* 2011; 13(3): 202–8.
14. Goniewicz M.L., Zielinska-Danch W. Electronic cigarette use among teenagers and young adults in Poland. *Pediatrics.* 2012; 130(4): e879–85.
15. Hadidi K.A., Mohammed F.I. Nicotine content in tobacco used in hubble-bubble smoking. *Saudi Med J.* 2004; 25(7): 912–7.
16. Kandel D.B., Hu M.C., Schaffran C., Udry J.R., Benowitz N.L. Urine nicotine metabolites and smoking behavior in a multiracial/multiethnic national sample of young adults. *Am J Epidemiol.* 2007; 165(8): 901–10.
17. Katurji M., Daher N., Sheheitli H., Saleh R., Shihadeh A. Direct measurement of toxicants inhaled by waterpipe users in the natural environment using a real-time in situ sampling technique. *Inhal Toxicol.* 2010; 22(13): 1101–9.
18. Loukola A., Hällfors J., Korhonen T., Kaprio J. Genetics and smoking. *Curr Addict Rep.* 2014 Mar 1;1(1):75–82.
19. Maccani M.A., Knopik V.S. Cigarette Smoke Exposure-Associated Alterations to Non-Coding RNA. *Front Genet.* 2012; 3: 53.
20. Martinasek M.P., McDermott R.J., Martini L. Waterpipe (hookah) tobacco smoking among youth. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011; 41(2): 34–57.
21. Maziak W. The global epidemic of waterpipe smoking. *Addict Behav.* 2011; 36(1–2):1–5.
22. Maziak W. The waterpipe: an emerging global risk for cancer. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37(1): 1–4.
23. Maziak W., Ward K.D., Afifi Soweid R.A., Eissenberg T. Tobacco smoking using a waterpipe: a re-emerging strain in a global epidemic. *Tob Control.* 2004; 13(4): 327–33.
24. Moran V.E. Cotinine: Beyond that Expected, More than a Biomarker of Tobacco Consumption. *Front Pharmacol.* 2012; 3: 173.
25. Mwenifumbo J.C., Tyndale R.F. Genetic variability in CYP2A6 and the pharmacokinetics of nicotine. *Pharmacogenomics.* 2007; 8(10): 1385–402.
26. Neergaard J.M., Singh P., Job J., Montgomery S. Waterpipe smoking and nicotine exposure: a review of the current evidence. *Nicotine Tob Res.* 2007; 9(10): 987–994.
27. Primack B.A., Sidani J.E., Agarwal A.A., Shadel W.G., Donny E.C., Eissenberg T.E. Prevalence of and Associations with Waterpipe Tobacco Smoking among U.S. University Students. *Ann Behav Med.* 2008; 36(1): 81–86.
28. Quaak M., van Schayck C.P., Knaapen A.M., van Schooten F.J. Implications of gene-drug interactions in smoking cessation for improving the prevention of chronic degenerative diseases. *Mutat Res.* 2009; 667(1–2): 44–57.
29. Rahmanian S.D., Diaz P.T., Wewers M.E. Tobacco use and cessation among women: research and treatment-related issues. *J Womens Health (Larchmt).* 2011; 20(3): 349–57.
30. Wang C., Qian W., Zhang M. Advance in studies on dopamine system related genetic polymorphisms associated with nicotine dependence. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2014; 31(3):334–7.
31. WHO Study Group on Tobacco Product Regulation. Report on the scientific basis of tobacco product regulation : third report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2009; (955):1–41.
32. World Health Organization (Tobacco Free Initiative) Advisory Note: Waterpipe tobacco smoking: health effects, research needs and recommended actions by regulators / WHO Study Group on Tobacco Product Regulation (TobReg). 2005, available at: http://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/Waterpipe%20recomendation_Final.pdf (accessed 18 Nov 2013).
33. Westenberger B.J. 2009. Evaluation of e-cigarettes FDA, available at: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/ScienceResearch/UCM173250.pdf> (accessed 12 Sept 2013).

Рецензенты:

Кунафина Е.Р., д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ИПО, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа;

Никитина И.Л., д.м.н., профессор кафедры фармакологии № 1 с курсом клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 25.12.2014.