

УДК 615.277.3

НИКОТИНОВЫЕ АЦЕТИЛХОЛИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ КЛЕТКИ И ОРГАНИЗМА

Т.И. Терпинская

Институт физиологии НАН Беларуси
ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Беларусь,
terpinskayat@mail.ru

Аннотация. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы относятся к суперсемейству пентамерных лиганд-зависимых ионных каналов и активируются эндогенным агонистом ацетилхолином или экзогенным алколоидом никотином. Наряду с хорошо известной ролью никотиновых холинорецепторов в нейротрансмиссии, все большее внимание привлекает значение этих рецепторов как регуляторов таких физиологических функций, как клеточная выживаемость и пролиферация, поддержание окислительно-восстановительного баланса, контроль воспалительной реакции. Полученные к настоящему времени данные о регуляторной роли никотиновых холинорецепторов позволяют рассматривать их в качестве целевых при разработке методов коррекции патологических состояний.

Ключевые слова: никотиновые холинорецепторы, нейротрансмиссия, окислительный стресс, пролиферация, воспаление

NICOTINE ACETYLCHOLINE RECEPTORS IN REGULATION OF PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS OF THE CELL AND ORGANISM

T.I. Terpinskaya

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus
st. Akademicheskaya, 28, 220072, Minsk, Belarus,

Annotation. Nicotinic acetylcholine receptors belong to the superfamily of pentameric ligand-dependent ion channels and are activated by the endogenous agonist acetylcholine or the exogenous alkaloid nicotine. Along with the well-known role of nicotinic cholinergic receptors in neurotransmission, the importance of these receptors as regulators of physiological functions, such as cell survival and proliferation, maintenance of redox balance, and control of the inflammatory response, is receiving increasing attention. The data obtained to date on the regulatory role of nicotinic cholinergic receptors make it possible to consider them as target ones when developing methods for correcting pathological conditions.

Keywords: nicotinic cholinergic receptors, neurotransmission, oxidative stress, proliferation, inflammation

Введение. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы представляют собой один из подтипов ацетилхолиновых рецепторов. Эндогенным лигандом, активирующим ацетилхолиновые рецепторы, является ацетилхолин. Никотиновые холинорецепторы также могут быть активированы алколоидом никотином.

Традиционно никотиновые холинорецепторы рассматриваются главным образом в качестве нейрональных рецепторов, так как хорошо известна их экспрессия в синапсах центральной и периферической нервной системы, а также роль в передаче нервного импульса.

Вместе с тем, все большее внимание привлекают функции никотиновых холинорецепторов, связанные с регуляцией других аспектов метаболизма клетки и организма в целом, таких, как клеточная выживаемость и пролиферация, поддержание окислительно-восстановительного баланса, синтез биологически активных веществ, например, медиаторов воспаления.

Цель данной работы – проанализировать данные о физиологической роли никотиновых холинорецепторов, накопленные к настоящему времени исследователями, в том числе при выполнении совместных белорусско-российских проектов.

Структура и экспрессия никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы относятся к суперсемейству пентамерных лиганд-зависимых ионных каналов. Каждый рецептор состоит из пяти субъединиц. Идентифицировано семнадцать различных субъединиц - десять α -субъединиц ($\alpha 1 - \alpha 10$), четыре β -субъединицы ($\beta 1 - \beta 4$), а также γ , δ и ϵ субъединицы. Субъединица $\alpha 8$ присутствует у птиц, но не найдена у млекопитающих. Субъединицы высоко консервативны и проявляют более 80% идентичности аминокислотных последовательностей у разных типов позвоночных. Никотиновые холинорецепторы могут быть гомомерными, состоящими из пяти субъединиц одного типа, или гетеромерными, включающими пять субъединиц разных типов. Никотиновые холинорецепторы подразделяют на рецепторы мускульного и нейронального типа. Мускульный тип характерен для постсинаптических мембран нервно-мышечных синапсов, нейрональный – для межнейрональных синапсов центральной и периферической нервной системы. Никотиновые рецепторы экспрессируются не только нейрональными и мышечными, но многими другими клетками, например,

эпителиальными, лимфоцитами, макрофагами в различных органах и тканях [1, 2].

Никотиновые холинорецепторы в передаче нервного импульса. При связывании с рецептором эндогенного лиганда ацетилхолина открывается катионный канал, пропускающий ионы натрия, калия и, в меньшей степени, двухвалентные катионы, такие, как катион кальция. Это приводит к деполяризации клеточной мембраны и генерации нервного импульса в нейроне или сокращению мышечного волокна в нервно-мышечном синапсе. Ацетилхолин синтезируется в специфических нейронах с помощью холинацетилтрансферазы из холина и ацетил-СоА. Фермент ацетилхолинэстераза превращает ацетилхолин в неактивные метаболиты холин и уксусную кислоту. Холинергическая стимуляция, помимо регулирования возбудимости, высвобождения нейротрансмиттеров и нервомышечного сокращения, в нервной системе участвует в контроле боли, тревоги, сна, когнитивных функций [2]. Ингибиторы холинэстеразы, такие, как органофосфаты (например, зарин и другие) приводят к симптомам острого отравления из-за накопления ацетилхолина в синапсах и неконтролируемой активации ацетилхолиновых рецепторов.

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы в регуляции клеточной пролиферации и выживаемости. В не нейрональных клетках никотиновые холинорецепторы обеспечивают регуляцию таких важных физиологических процессов, как гибель или выживание, а также клеточная пролиферация. В связи с этим, один из важнейших вопросов касается участия этих рецепторов в онкогенезе.

Большинство экспериментальных работ подтверждают тезис о том, что активация никотиновых холинорецепторов ведет к усилению клеточной пролиферации и выживаемости [3, 4], разрастанию опухолевых сосудов (ангиогенезу) [5] и тем самым способствует образованию, росту и метастазированию опухолей. Эпидемиологические исследования показывают, что агонист никотиновых холинорецепторов никотин и его дериваты, содержащиеся в табачном дыме, способствуют возникновению и развитию опухолей легких, молочной железы, поджелудочной железы, головы и шеи [6]. Исходя из этого, логичным представляется применение блокаторов никотиновых холинорецепторов в качестве противоопухолевых средств. Экспериментальные исследования показали, что блокада никотиновых холинорецепторов замедляет опухолевый рост: α -кобротоксин [7] и соединение APS8 [8], блокирующие никотиновые холинорецепторы, состоящие из $\alpha 7$ -субъединиц, тормозили рост немелкоклеточного рака легких A549.

В экспериментах с участием белорусских и российских ученых показано, что синтетические аналоги яда морских улиток рода *Conus* - α -конотоксины RgIA, MII, PnIA и ArIB11L16D в различной степени вызывали торможение роста карциномы Эрлиха у мышей [9, 10]. Указанные конотоксины блокируют никотиновые холинорецепторы, состоящие из $\alpha 9\alpha 10$; $\alpha 3\beta 2$ и $\alpha 6$; $\alpha 3\beta 2$ и $\alpha 6\beta 2$ и из $\alpha 7$ -субъединиц соответственно. Еще более выраженное противоопухолевое действие *in vitro* и *in vivo* наблюдалось при сочетании α -конотоксинов с индометацином и байкалеином [11]. Последние являются ингибиторами циклооксигеназ и липоксигеназ - ферментов, способствующих выживанию опухолевых клеток [12].

В целом, эксперименты показывают, что блокада никотиновых холинорецепторов, особенно в сочетании с другими препаратами противоопухолевого действия, может рассматриваться как перспективный способ торможения роста опухолей. В то же время отметим, что роль в опухолевом патогенезе отдельных подтипов никотиновых рецепторов до конца не раскрыта и является предметом исследований.

Тот факт, что активация никотиновых холинорецепторов способствует клеточной пролиферации, наталкивает на мысль, что агонисты этих рецепторов могли бы применяться для улучшения регенерации тканей и защиты от клеточной гибели. Действительно, никотин и другие агонисты никотиновых холинорецепторов оказывали защитный эффект в отношении нейронов при нейродегенеративных расстройствах (болезнях Альцгеймера и Паркинсона) [13, 14]. Вместе с тем, имеется множество экспериментальных данных, которые не позволяют однозначно отнести никотин к факторам, способствующим размножению клеток, а активацию никотиновых рецепторов расценивать как звено в про-пролиферативных и антиапоптотических биохимических путях. Так, никотин и его производные показали антипролиферативный и цитотоксический эффект, способствуя апоптотической гибели и/или снижению пролиферации подоцитов, остеобластов, эпителиальных клеток почки, линии гепатоцеллюлярной карциномы человека, микроглии крыс, стволовых клеток пародонтальной связки, аутофагии клеток Лейдига, пироптозу эндотелиальных клеток аорты человека. Эти эффекты, как правило, были связаны с усилением окислительного стресса [15].

Исходя из сказанного выше, вопрос о стимулирующем пролиферацию и онкогенез действия никотина и других агонистов никотиновых холинорецепторов, так же как о противоопухолевом действии их блокаторов нельзя считать окончательно решенным. Вероятно, что определяющее значение может иметь гистологический тип клеток, степень их злокачественности, видовая принадлежность, а, возможно, и другие факторы.

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы в регуляции окислительно-восстановительного баланса клетки. Известно, что активация никотиновых холинорецепторов усиливает окислительный клеточный стресс, выступающий, как полагают, основной причиной образования и роста опухолей при потреблении никотина, что обсуждалось выше. Развитие окислительного стресса ассоциировано с накоплением индуцированного гипоксией фактора-1 α и повышением активности лактатдегидрогеназы [16]. Такое усиление интенсивности анаэробного обмена в условиях нормальной оксигенации характерно для опухолевых клеток. Наши результаты свидетельствуют, что в клетках глиомы С6, культивируемых в бессывороточной среде, блокатор никотиновых ацетилхолиновых рецепторов α -кобратоксин противодействовал окислительному стрессу, повышая активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы, уровень восстановленного глутатиона и снижая концентрацию маркера окислительного стресса малонового диальдегида [17].

С другой стороны, в экспериментах на эндотелиальных клетках, клетках мозга у мышей с ишемическим инсультом и черепно-мозговой травмой, клетках микроглии, нейронах и астроцитах, культурах гиппокампа активация никотиновых холинорецепторов вызывала снижение концентрации активных форм кислорода. Возможно, ответственным за этот эффект является путь, включающий активацию $\alpha 7$ -подтипа рецепторов и гем-оксигеназы-1 – фермента, обуславливающего сильный антиоксидантный и противовоспалительный эффект [18].

Недостаточное количество экспериментальных данных не позволяет заключить, при каких условиях активация никотиновых рецепторов будет повышать, а при каких - снижать окислительный стресс. Не установлена роль других подтипов, помимо $\alpha 7$. Можно предположить, что тут играет роль доза агонистов или блокаторов никотиновых рецепторов, специфичность воздействия на их определенные подтипы, а также индукция как окислительного стресса, так и физиологического ответа на него. Этот ответ может зависеть от длительности воздействия и включать активацию мощных антиоксидантных механизмов.

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы в регуляции воспаления. Воспаление представляет собой защитно-приспособительную реакцию организма в ответ на проникновение чужеродных агентов или повреждение. Эта реакция направлена на уничтожение и удаление таких агентов и на восстановление повреждений. Развитие воспаления требует тонкой регуляции, так как при недостаточности реакции организм не сможет эффективно бороться с инвазиями болезнетворных микроорганизмов, а

слишком активная реакция сама может привести к повреждениям органов и тканей или даже к смерти.

Холинергический противовоспалительный путь является одним из мощных регуляторов воспаления и реализуется через взаимодействие нервной и иммунной системы. Принципы, лежащие в основе этого пути, состоят в том, что нервная система запрограммирована на отслеживание молекулярных продуктов патогенов, травм и воспаления. Нейронные цепи через сенсорные нейроны воспринимают потоки информации, сообщающей о состоянии внутренней и внешней среды организма. Эта информация передается через интернейроны в эволюционно древние ядра ствола мозга, которые поддерживают гомеостаз, интегрируя поступающие данные и передавая тормозные или стимулирующие сигналы в эффекторные нейроны, иннервирующие определенные органы [19]. Центральную роль в осуществлении холинергического противовоспалительного пути играет блуждающий нерв, иннервирующий практически все органы. Афферентные нейроны блуждающего нерва экспрессируют рецепторы к провоспалительным медиаторам. При воздействии воспалительного стимула, например, бактериального липополисахарида, тканевые макрофаги и дендритные клетки синтезируют медиаторы воспаления, такие, как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-1 (ИЛ-1) и другие. Афферентные нейроны воспринимают этот сигнал и передают его в центральную нервную систему (в ядра продолговатого мозга). Затем по нейронной сети эта информация передается на эфферентные нейроны блуждающего нерва, которые выделяют ацетилхолин. Последний активирует адренергические нейроны верхнего брыжеечного ганглия, иннервирующие селезенку и активирующие Т-лимфоциты, которые усиливают синтез ацетилхолина. Ацетилхолин взаимодействует с никотиновыми холинорецепторами $\alpha 7$ -подтипа на макрофагах и других клетках, вызывая снижение синтеза провоспалительных цитокинов [19]. Активация никотиновых холинорецепторов с помощью экзогенных агонистов или путем стимуляции блуждающего нерва способствует снижению синтеза провоспалительных цитокинов *in vitro* и *in vivo* - в микроглиальных клетках, культивируемой линии фибробластов, в микроглии при ВИЧ-ассоциированной деменции, а также у мышей, предотвращая гибель животных от эндотоксического шока. Противовоспалительные эффекты активации никотиновых рецепторов наблюдались в моделях вирусного миокардита, язвенных колитов, ожирения, ожогов, артритов. Полагают, что активация никотиновых холинорецепторов способствует снижению воспаления, наблюдаемого при болезни Альцгеймера и образовании амилоидных бляшек, шизофрении, аутизме и других неврологических расстройствах [20, 21], аутоиммунном диабете [22].

В совместных белорусско-российских исследованиях показано, что никотин снижал индуцированный бактериальным липополисахаридом синтез провоспалительного цитокина ФНО- α макрофагоподобными клетками U937. Альфа-конотоксины – блокаторы никотиновых рецепторов, состоящих из $\alpha 7$ -субъединиц (и, в меньшей степени, конотоксины – блокаторы рецепторов, состоящих из $\alpha 9\alpha 10$ -субъединиц) ослабляли этот эффект, в то время как блокаторы никотиновых холинорецепторов, включающих $\alpha 3\beta 2$ и $\alpha 6$ -субъединицы, практически не влияли на него [23].

Описанные результаты приводят к предположению, что блокада или снижение экспрессии никотиновых ацетилхолиновых рецепторов будут усиливать иммунную реакцию. В пользу этого предположения говорят и проведенные нами исследования, показавшие, что блокаторы никотиновых холинорецепторов – α -конотоксины и α -кобратоксин – способствовали усилению цитотоксической активности клеток селезенки мышей в отношении опухолевых клеток [24]. Это свидетельствует, что блокада никотиновых ацетилхолиновых рецепторов может стать одним из методов активации противоопухолевой иммунной реакции.

Чрезвычайно актуальным на данный момент является вопрос борьбы с пандемией короновиральной инфекции COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), которая была вызвана неизвестным ранее штаммом коронавируса - SARS-CoV-2. В большинстве случаев, особенно у молодых людей, болезнь протекает относительно легко, однако у значительной части пациентов развиваются осложнения, требующие интенсивной терапии и искусственной вентиляции легких. Появляющиеся одышка и гипоксемия могут быстро прогрессировать до дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности. Среди диагностических признаков, характеризующих тяжелое течение COVID-19 – повышенные уровни провоспалительных цитокинов и биомаркеров, таких, как С-реактивный белок, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α и другие. Может развиваться цитокиновый шторм – системная воспалительная реакция, характеризующаяся неспособностью вернуться к гомеостазу, вызывающая симптомы, подобные системному сепсису и катастрофическое повреждение тканей. Контроль воспалительной реакции может стать эффективным способом снизить опасные побочные эффекты гиперактивации иммунной системы [25]. В научной печати [25, 26] появились данные о том, что среди госпитализированных с COVID-19 пациентов регистрируется меньшая частота курильщиков, чем в популяции в целом. Это стало основой гипотезы о потенциальных положительных эффектах никотина и о дисфункции холинергического противовоспалительного пути у пациентов с тяжелой формой короновиральной инфекции [25]. Первоначально речь шла о

свойства никотина активировать холинергический противовоспалительный путь. Впоследствии авторы гипотезы выявили сходство геномных последовательностей SARS-CoV-2 и токсинов из яда змей, блокирующих никотиновых холинорецепторы, и предположили [25], а затем экспериментально подтвердили [27] способность вируса связываться с никотиновыми холинорецепторами, блокируя их и тем самым снижая возможность клеток отвечать на ацетилхолин.

Вместе с тем, данные о влиянии потребления никотина на протекание COVID-19 неоднозначны. Так, связи между тяжестью заболевания и курением либо выявлено не было [26, 29], либо курящие имели повышенный риск тяжести заболевания [30]. Имеются результаты о стимулирующем действии никотина на экспрессию белка ACE2, который способствует проникновению вируса в клетки. Хотя не ясно, насколько значимую роль это играет при вирусной инвазии, так как известно, что экспрессия ACE2 более высока у лиц молодого возраста и снижается при старении, при этом COVID-19 тяжелее протекает у пожилых [25]. Авторы гипотезы о значимости холинергической противовоспалительной в патогенезе COVID-19 отмечают, что совет начать курить был бы неуместным, так как курение связано с рядом других опасных заболеваний, а в табачном дыме содержится большое количество токсичных химических веществ. Все это может нивелировать возможные благоприятные эффекты никотина [25]. В целом, полученные за последний год данные, хотя и требуют дальнейшего углубленного анализа, свидетельствуют о важной роли холинергической системы в патогенезе вирусной инфекции и обосновывают взгляд на никотиновые холинорецепторы как одни из целевых при разработке методов терапии.

Заключение. Наряду с хорошо известной ролью никотиновых холинорецепторов в нейротрансмиссии, все большее внимание привлекает их значение как регуляторов клеточной выживаемости и пролиферация, окислительно-восстановительного баланса, воспалительной реакции. Экспериментальные и клинические исследования показали, что активация никотиновых холинорецепторов индуцирует развитие окислительного стресса и усиление клеточной пролиферации. Это способствует как образованию и росту опухолей, так и ускорению регенеративных процессов, что может иметь защитный эффект при нейродегенеративных и других патологиях. Активация холинергического противовоспалительного пути с участием никотиновых холинорецепторов призвана ограничить развитие воспалительной реакции и предотвратить повреждение органов и тканей в результате цитокинового шторма и эндотоксического шока.

Вместе с тем, результаты ряда работ свидетельствуют о неоднозначных физиологических эффектах активации либо блокады никотиновых

холинорецепторов. Не только выраженность, но и направленность этих эффектов могут зависеть от многих факторов, среди которых - специфичность агонистов или блокаторов, длительность их воздействия, гистологический тип и степень злокачественности целевых клеток, комбинированное применение других агентов. Механизмы участия никотиновых рецепторов в метаболизме клетки и организма являются предметом активного интереса исследователей.

Полученные к настоящему времени данные о регуляторной роли никотиновых холинорецепторов позволяют рассматривать их в качестве целевых при исследовании физиологических процессов и разработке методов коррекции патологических состояний.

Библиографические ссылки

1. Zoli M., Pucci S., Vilella A., Gotti C. Neuronal and Extraneuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors // *Curr Neuropharmacol.* – 2018. – V. 16. – P. 338 - 349.
2. Yakel J.L. Gating of nicotinic ACh receptors: latest insights into ligand binding and function // *J Physiol.* - 2010. - V. 588(Pt 4). - P. 597 - 602.
3. Chernyavsky A.I., Shchepotin I.B., Galitovkiy V., Grando S.A. Mechanisms of tumor-promoting activities of nicotine in lung cancer: synergistic effects of cell membrane and mitochondrial nicotinic acetylcholine receptors // *BMC Cancer.* - 2015. - V.15. - P. 152.
4. Schaal C., Chellappan S. P. Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers // *Mol Cancer Res.* - 2014. - V.12, № 1. - P. 14 – 23.
5. Arias H.R., Richards V.E., Ng D., Ghafoori M.E., Le V., Mousa S.A. Role of non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors in angiogenesis // *Int J Biochem Cell Biol.* - 2009. - V. 41, № 7. - P.1441 - 1451.
6. Friedman J.R., Richbart S.D., Merritt J.C., Brown K.C., Nolan N.A., Akers A.T., Lau J.K., Robateau Z.R., Miles S.L., Dasgupta P. Acetylcholine signaling system in progression of lung cancers // *Pharmacol. Ther.* – 2019. – V. 194. – P. 222 – 254.
7. Grozio A., Paleari L., Catassi A., Servent D., Cilli M., Piccardi F., Paganuzzi M., Cesario A., Granone P., Mourier G., Russo P. Natural agents targeting the alpha7-nicotinic-receptor in NSCLC: a promising prospective in anti-cancer drug development // *Int J Cancer.* – 2008. – V. 122, № 8. – P. 1911 - 1915.
8. Berne S., Čemažar M., Frangež R., Juntos P., Kranjc S., Grandič M., Savarin M., Turk T. APS8 Delays Tumor Growth in Mice by Inducing Apoptosis of Lung Adenocarcinoma Cells Expressing High Number of $\alpha 7$ Nicotinic Receptors // *Mar Drugs.* – 2018. – V.16, № 10. – P. E367.
9. Terpinskaya T.I., Osipov A.V., Kuznetsova T.E., Ryzhkovskaya E.L., Ulaschik V.S., Ivanov I.A., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. α -conotoxins revealed different roles of nicotinic cholinergic receptor subtypes in oncogenesis of Ehrlich tumor and in the associated inflammation // *Dokl Biochem Biophys.* – 2015. - V. 463, № 1. - P. 216 – 219.

10. Terpinskaya T.I., Balashevich T.V., Yanchanka T.L., Tamashionik E.A., Osipov A.V., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. Blockers of Nicotinic Acetylcholine Receptors Delay Tumor Growth and Increase Antitumor Activity of Mouse Splenocytes // *Dokl Biochem Biophys.* – 2020. - V. 491, № 1. – P.89 - 92.
11. Osipov A.V., Terpinskaya T.I., Yanchanka T., Balashevich T., Zhmak M.N., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. α -Conotoxins Enhance both the In Vivo Suppression of Ehrlich carcinoma Growth and In Vitro Reduction in Cell Viability Elicited by Cyclooxygenase and Lipoxygenase Inhibitors // *Mar Drugs.* – 2020. – V.18, № 4. - P. :E193.
12. Терпинская Т.И. Роль циклооксигеназ и липоксигеназ в канцерогенезе // *Новости медико-биологических наук.* - 2018. - Т. 18, №2. - С. 113 - 122.
13. Picciotto M.R., Zoli M. Neuroprotection via nAChRs: the role of nAChRs in neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease // *Front Biosci.* - 2008. - V. 13. - P. 492 - 504.
14. Echeverria V., Yarkov A., Aliev G. Positive modulators of the $\alpha 7$ nicotinic receptor against neuroinflammation and cognitive impairment in Alzheimer's disease // *Prog Neurobiol.* - 2016. – V. 144. - P. 142 - 157.
15. Lan X., Lederman R., Eng J.M., Shoshtari S.S., Saleem M.A., Malhotra A., Singhal P.C. Nicotine Induces Podocyte Apoptosis through Increasing Oxidative Stress // *PLoS One.* – 2016. – V. 11, № 12. – P.e0167071.
16. Guo L., Li L., Wang W., Pan Z., Zhou Q., Wu Z. Mitochondrial reactive oxygen species mediates nicotine-induced hypoxia-inducible factor-1 α expression in human non-small cell lung cancer cells // *Biochimica et BiophysicaActa (BBA) - Molecular Basis of Disease.* - 2012. - V. 1822, I. 6. - P. 852 – 861.
17. Терпинская Т.И., Осипов А.В., Кондрашова С.Б., Улащик В.С., Уткин Ю.Н. Альфа-кобратоксин противодействует окислительному стрессу, индуцированному бессывороточной средой в клетках глиомы С6 // *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* - 2018. - Т.15. №2. - С 199 - 206.
18. Egea J., Buendia I., Parada E., Navarro E., León R., Lopez M.G. Anti-inflammatory role of microglial alpha7 nAChRs and its role in neuroprotection // *Biochem Pharmacol.* – 2015. - V. 97, № 4, P. 463 - 472.
19. Andersson U., Tracey K.J. Reflex principles of immunological homeostasis // *Annu Rev Immunol.* – 2012. – V.30. – P. 313-35.
20. Fan H., Gu R., Wei D. The $\alpha 7$ nAChR selective agonists as drug candidates for Alzheimer's disease // *Adv Exp Med Biol.* – 2015. - V. 827. – P. 353 - 365.
21. Breit S., Kupferberg A., Rogler G., Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders // *Front Psychiatry.* – 2018. – V. 9, P 44.
22. Fernández-Cabezudo M.J., George J.A., Bashir G., Mohamed Y.A., Al-Mansori A., Qureshi M.M.Lorke D.E., Petroianu G., Al-Ramadi B.K. Involvement of Acetylcholine

Receptors in Cholinergic Pathway-Mediated Protection Against Autoimmune Diabetes // *Front Immunol.* – 2019. – V. 10. – P.1038.

23. Терпинская Т.И., Осипов А.В., Лукашевич В.С., Цетлин В.И., Уткин Ю.Н. Никотиновые холинорецепторы регулируют синтез фактора некроза опухоли клетками U937 // *Актуальные проблемы медицины. Сборник научных статей республиканской научно-практической конференции с международным участием (Гомель, 12 – 13 ноября 2020 г), Гомель. ГомГМУ.* - 2020. – Т. 3 - С. 25 – 28.

24. Terpinskaya T.I., Balashevich T.V., Yanchanka T.L., Tamashionik E.A., Osipov A.V., Tsetlin V.I., Utkin Y.N. Blockers of Nicotinic Acetylcholine Receptors Delay Tumor Growth and Increase Antitumor Activity of Mouse Splenocytes // *Dokl Biochem Biophys.* – 2020. - V. 491, № 1. – P. 89 - 92.

25. Farsalinos K., Niaura R., Le Houezec J., Barbouni A., Tsatsakis A., Kouretas D., Vantarakis A., Poulas K. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system // *Toxicol Rep.* – 2020. - V. 7. – P. 658-663.

26. Uğur Chousein E.G., Çörtük M., Cınarka H., Tanrıverdi E., Turan D., Yıldırım B.Z., Sezen C.B., Özgül M.A. Is there any effect of smoking status on severity and mortality of hospitalized patients with COVID-19 pneumonia? // *Tuberk Toraks.* – 2020. – V. 68, № 4. – P. 371 - 378.

27. Farsalinos K., Barbouni A., Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? // *Intern Emerg Med.* – 2020. – V. 15, № 5. P. 845 - 852.

28. Lagoumintzis G., Chasapis C.T., Alexandris N., Kouretas D., Tzartos S., Eliopoulos E., Farsalinos K., Poulas K. Nicotinic cholinergic system and COVID-19: In silico identification of interactions between $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor and the cryptic epitopes of SARS-CoV and SARS-CoV-2 Spike glycoproteins // *Food Chem Toxicol.* – 2021. - V.149, P. 112009.

29. Farsalinos K., Bagos P.G., Giannouchos T., Niaura R., Barbouni A., Poulas K. Smoking prevalence among hospitalized COVID-19 patients and its association with disease severity and mortality: an expanded re-analysis of a recent publication // *Harm Reduct J.* – 2021. - V. 18, № 1. – P. 9.

30. Farsalinos K., Barbouni A., Poulas K., Polosa R., Caponnetto P., Niaura R. Current smoking, former smoking, and adverse outcome among hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis // *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* – 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32637059/> (дата обращения – 18.02.2021).