

1 – ФГБУ Институт физиологически активных веществ РАН, 142432, Россия, Московская обл., г. Черноголовка, Северный пр., 1

2 – ЗАО «Институт фармацевтических технологий», 121353, Россия, г. Москва, Сколковское шоссе, 21/32, стр. 1

3 – ФГБОУ ВО «Московский технологический университет» (ИТХТ), 119571, Россия г. Москва, Проспект Вернадского, 86

1 – Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, 1, Severnyi proyezd, Chernogolovka, Moscow region, 142432, Russia

2 – ZAO «Institute of Pharmaceutical Technologies», 21/32, Skolkovskoe shosse, Moscow, 121353, Russia

3 – Moscow Technological University (ITHT), 86, Vernadsky av., Moscow, 119571, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: vmorozova@gmail.com
Тел.: 8 (495) 673 39 42

ВАКЦИНЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАРКОТИКОВ

В.С. Морозова^{1*}, М.А. Мягкова¹, В.В. Суслов^{2,3}, С.А. Кедик^{2,3}

Резюме. Современные лекарственные препараты для лечения наркотической зависимости являются малоэффективными. В последнее десятилетие различными научными школами по всему миру разрабатывается новый подход – терапевтические вакцины для противорецидивного лечения наркомании. Введение вакцины вызывает выработку специфических антител, которые связывают наркотик при его попадании в организм и значительно уменьшают его концентрацию в мозге. В обзоре описаны основные подходы к созданию анти-наркотических вакцин, их составы, проблемы, с которыми сталкиваются исследователи при их разработке.

Ключевые слова: наркомания, наркозависимость, вакцина, иммуноген, опиаты, противорецидивное лечение.

VACCINE FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF DRUG ADDICTION

V.S. Morozova^{1*}, M.A. Myagkova¹, V.V. Suslov^{2,3}, S.A. Kedik^{2,3}

Abstract. Medicines used for the treatment of drug addiction nowadays are ineffective. In the last decade, various schools around the world are developing a new approach: the therapeutic vaccine for the treatment of drug addiction. The vaccine injection raises the production of specific antibodies that bind to the drug when it is used and substantially reduces its concentration in the brain. The review describes the main approaches to the design of anti-drug vaccines, their composition, the problems faced by researchers in their development.

Keywords: addiction, drug addiction, the vaccine immunogen, opiates, anti-treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Употребление наркотических средств ведет к разрушению личности, характеризуется высоким уровнем вовлечения окружающих в употребление и является значительным криминогенным фактором. Проблема большой распространенности заболевания наркотической зависимостью продолжает быть актуальной в России и во всем мире. По оценкам ВОЗ, количество людей, употребляющих наркотики, составляет во всем мире 210 млн чел. (или 3%) из 7 млрд населения планеты. В период с 2000 по 2012 г. в России резко возросло количество человек, которые регулярно или периодически употребляют наркотические вещества, – от 2 млн до 8 млн чел. [1, 2]. По данным ФСКН, в России ежегодно от наркотиков умирают 70 тыс. молодых людей, а число героиновых наркоманов достигло почти 1,5 млн. Регулярно или эпизодически употребляют наркотики 8 млн чел., хотя бы раз в жизни наркотики пробовали 12,5% российских граждан – почти 18,5 млн чел. [3].

Лишь небольшая часть этих людей попадает в статистику Минздрава РФ.

В 2014 году специализированными учреждениями Минздрава России зарегистрировано 2 млн 766 тыс. лиц с наркологическими расстройствами (2% общей численности населения) [4]. С диагнозом наркомании зарегистрировано около 321,8 тыс. лиц, опиоидных наркоманов – 252,2 тыс. человек. Кроме того, 225,4 тыс. человек в 2014 г. были зарегистрированы с диагнозом «употребление наркотиков с вредными последствиями».

Структура зарегистрированных пациентов практически не изменяется в течение последних лет: подавляющее большинство составили больные с опийной зависимостью – 80%, второе ранговое место заняла группа пациентов, включающая больных полинаркоманией и зависимых от других наркотиков, – 8%; больные с зависимостью от каннабиса заняли третье ранговое место – 7%; на четвертом месте, как и в предыдущие годы, группа пациентов с зависимостью от психостимуляторов (амфетамины, кокаин и т.п.) – 2% [5].

Следует отметить, что это официальная статистика, отображающая число больных, обратившихся за помощью в госу-

дарственные наркологические учреждения. Однако стоит учесть, что большинство наркологических больных ищет помощи в коммерческих клиниках, некоммерческих и конфессиональных реабилитационных центрах, число которых растет из года в год [6].

Число негосударственных реабилитационных учреждений (коммерческих, некоммерческих, обществ само- и взаимопомощи) на сегодняшний день точно не установлено, но в общей сумме значительно превышает количество государственных. По данным специалистов Научного центра наркологии Минздрава, их более тысячи, причем основная часть приходится на конфессиональные учреждения [7]. По оценке врачей-наркологов, число наркоманов, больных опиоидной зависимостью, проходящих медикаментозное лечение в негосударственных медицинских учреждениях, превышает число пациентов, зарегистрированных и получающих лечение в государственных наркологических учреждениях. Количество пациентов этой группы в негосударственном секторе составляет порядка 300 тыс. человек.

Таким образом, общее число опийных наркоманов, обращающихся за лекарственной медицинской помощью, составляет порядка 550 тыс. человек. Еще около 300 тыс. пациентов лечатся методами психотерапии, «кодированием», в трудовых и религиозных реабилитационных центрах.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАРКОТИКОВ

Одним из главных факторов, способствующих распространению наркомании, является трудность ее излечения. В первые два года после прохождения курса лечения крайне высок риск рецидивов заболевания. По данным исследований, в стойкую ремиссию входят лишь порядка 4–30% от общего числа заболевших опийной зависимостью [8]. Противорецидивное лечение наркомании в настоящее время проводится с помощью двух подходов:

1. Традиционный подход – лечение с использованием блокаторов опиатных рецепторов (налтрексона) при зависимости от препаратов группы опия. Данный подход является недостаточно эффективным в долгосрочной перспективе.
2. Заместительная терапия (бупренорфин, метадон). Данные препараты имеют много побочных эффектов, обладают высокой аддиктивностью и требуют длительного, порой пожизненного лечения.

Заместительная терапия запрещена в России.

Новым трендом в данной отрасли является разработка вакцин против наркозависимости.

В соответствии с приказом Минздрава РФ от 08.06.2011 № 475 глобальной задачей является разработка новых подходов к иммунопрофилактике (вакцинации), таких как средства первичной профилактики и предупреждения дальнейших рецидивов при токсических отравлениях, включая развитие наркологических заболеваний, в частности опийной наркомании [9, 10].

Идея создания вакцин против наркомании и первые исследования на животных появились еще в 1970-х гг., однако затем все внимание исследователей было переключено на разработку препаратов – блокаторов опиатных рецепторов, а также метадона, так как эти подходы требовали гораздо меньше средств, исследований и представлялись более перспективными. В последние годы стала очевидной невысокая эффективность таких средств, и исследователи вернулись к разработке вакцин.

Вакцины против различных наркотических веществ разрабатываются разными научно-практическими центрами и биотехнологическими компаниями в США, Мексике, Китае, России. Американский National Institute on Drug Abuse (NIDA) финансирует разработку вакцины против героиновой, кокаиновой и метамфетаминовой зависимости, проводимую различными научными институтами США.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ВАКЦИНЫ

Введение вакцины формирует в организме пролонгированный иммунный ответ: образуются антитела, специфичные к определенному классу наркотиков. Действие антинаркотических вакцин происходит на периферическом уровне, в отличие от используемых противорецидивных препаратов. Крупная молекула иммуногена не проникает через гематоэнцефалический барьер, выработка и циркуляция антител также происходит на периферии. Молекулы наркотического вещества (героин, морфин) являются низкомолекулярными, поэтому легко проходят ГЭБ и действуют на рецепторы в головном мозге. При наличии в кровотоке специфических антител, выработанных под действием двух-, трехкратного введения вакцины, введенный наркотик связывается в иммунный комплекс, который не способен проникнуть через ГЭБ (либо количество попавшего в мозг наркотика значительно снижается), и наркотик не оказывает ожидаемого психоактивного и токсического эффекта. Такой эффект антинаркотических вакцин показан на животных [17, 26]. При применении у больных наркоманией пациент не получает удовольствия или облегчения от наркотической тяги и теряет мотивацию к последую-

щему приему наркотиков. Вакцина также выполняет антитоксическую функцию: предотвращает последствия передозировки наркотиков.

ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ИММУНОГЕНА ВАКЦИНЫ

В связи с тем, что наркотические вещества являются низкомолекулярными, в составе вакцин используют высокомолекулярные соединения – белки различной природы. В состав большинства разрабатываемых вакцин входит иммуноген, состоящий из аналога наркотического вещества (например, остатка морфина) и присоединенного к нему макромолекулярного носителя, многократно усиливающего иммуногенность препарата.

Низкомолекулярный фрагмент молекулы иммуногена, обеспечивающий специфичность выработки антител, называется гаптеном. Чаще всего гаптеном является само наркотическое вещество (например, морфин в антиопиатной вакцине), модифицированное небольшим фрагментом-спейсером для присоединения его к высокомолекулярному носителю. Подавляющим большинством создателей антинаркотических вакцин в качестве гаптена используется именно наркотическое вещество. Однако в этом случае возникают трудности, связанные с применением наркотиков в производстве лекарственных препаратов: фармкомпания должна иметь лицензию на работу с наркотическими веществами и их превращения и строго отчитываться об их обороте. К настоящему времени лишь один разработчик – Научно-исследовательский институт сухопутных войск им. Уолтера Рида (США) – предложил использование синтетических аналогов морфина, химически отличных от него, но полностью повторяющих его пространственную структуру [25]. Однако последние статьи этих исследователей посвящены все-таки вакцинам с морфиновыми конъюгатами из-за их большей эффективности [16]. Тем не менее нам представляется весьма перспективным применение пространственно подобных наркотическим веществам структур, способных связываться с соответствующими рецепторами и вызывать выработку антител, специфичных к наркотическим веществам. Подобные исследования требуют детальной проработки как соответствия выбранных структур центрам связывания в рецепторах, так и способности вызывать выработку антител с заданной специфичностью.

В качестве макромолекулярного носителя в большинстве работ используется гемоцианин моллюска (ГМ), так как это крупный белок (918 кДа), обеспечивающий хороший иммунный ответ [11–15]. Однако все разработчики вакцин с ГМ столкнулись с практической трудностью использования этого белка: он явля-

ется чужеродным и не разрешен для введения человеку, поэтому необходима дополнительная процедура изучения безопасности этого белка. Кроме того, ГМ является плохо растворимым белком, структура полученных иммуногенов плохо воспроизводится, что является дополнительным препятствием при разработке технологии производства препарата. В результате большинство разработок с ГМ приостановлены и многие разработчики заявили о необходимости использования других белковых носителей, например белков токсинов.

Белки токсинов (токсин столбняка, холерный токсин) обладают хорошей иммуногенностью и разрешены для введения человеку, так как используются в составе соответствующих вакцин [16, 17]. По тем же причинам разработчики антикокаиновой вакцины используют капсидный белок аденовируса серотипа 5 в качестве макромолекулярного носителя [18].

Чужеродные иммуногенные белки обеспечивают продолжительный иммунный ответ, однако возрастает вероятность побочных эффектов (аллергических реакций, индивидуальной непереносимости). Некоторые исследователи для решения этой проблемы, а также для упрощения процедуры подтверждения безопасности препарата предлагают использование человеческих белков вместо чужеродных [19, 20]. Однако человеческие белки имеют слабую иммуногенность у людей и не обеспечивают стойкого иммунного ответа. Поэтому разработчики анти-кокаиновой вакцины [19] переключились с человеческих белков на белок аденовируса, а российские ученые применили альтернативный подход: присоединили к конъюгату «наркотическое вещество – человеческий белок» иммунокомпетентный полимер полиоксидоний [20].

Наиболее распространенным способом усиления иммуногенности вакцины является, как известно, введение адъюванта. Некоторые создатели вакцин против наркозависимости также используют различные виды адъювантов. Исследователи Национального института психиатрии Рамона де ла Фуэнте Мюница (Мексика) в антиопиатной вакцине применили гидроксид алюминия [17]. Однако классические адъюванты, в том числе широко используемый адъювант Фрейнда, имеют много побочных эффектов, поэтому в настоящее время все большее использование находят новые типы адъювантов. Так, в антиопиатной вакцине, разрабатываемой в Научно-исследовательском институте сухопутных войск им. Уолтера Рида (США), в качестве адъюванта используются липосомы с монофосфолипидом А [16]. Исследователи Уральского медицинского университета разработали вакцину, усиленную полиоксидонием. Синтетический иммуноген представляет собой конъюгат белка человеческого гамма-глобулина и наркотического или психотропного соединения, модифицированный полиэлектролитом – полиоксидо-

нием. Это соединение является иммуностимулятором, поэтому в составе вакцины выполняет две функции: укрупнителя и адъюванта.

В литературе встречаются и иные, отличные от описанных выше, подходы к созданию вакцин. Например, разрабатывается пассивная вакцина, то есть искусственно полученные антитела с известной аффинностью и специфичностью, направленной против определенной группы наркотиков. Антитела к наркотическим соединениям получают у животных, а затем преобразуют в форму, которая может быть введена человеку. Такие вакцины разрабатываются против зависимости от фенциклидина и метамфетамина [21]. Однако пассивные вакцины – гуманизированные моноклональные антитела – намного дороже вакцин, иммуногеном в которых являются конъюгаты типа «наркотик – белок». Более того, из-за невысокой эффективности пассивных вакцин в последних своих работах авторы предлагают комбинировать их с классическими [22].

Российские ученые Научно-исследовательского института нормальной физиологии имени П.К. Анохина РАМН также исследовали моноклональные антитела, специфичные к морфину, для лечения опиатной зависимости. При этом у морфинизированных крыс уменьшалось зависимое поведение. Моноклональные антитела, по-видимому, действуют как пассивная вакцина, также авторы предполагают, что они воздействуют на мю-опиатные рецепторы таким образом, что уменьшается болезненная зависимость [23].

Более оригинальный подход предложили исследователи Научно-исследовательского института наркологии, занимающиеся разработкой вакцины против опиатов на основе антиидиотипических (вторичных) антител АИАт к морфину. АИАт в активном центре повторяют структуру морфина, поэтому они могут использоваться для активной иммунизации вместо морфинового конъюгата. Таким образом авторы решают проблему практического использования производного наркотического вещества в производстве вакцины. Первичные антитела получают у свиней, затем вторичные – у кроликов. Полученные АИА тестируются на морфинизированных мышах. Показана эффективность введения вакцины у морфинизированных мышей. Предполагается затем вводить их человеку [24].

ПРАКТИКА РАЗРАБОТКИ ВАКЦИН

Все перечисленные выше разработки противонаркотических вакцин находятся на стадиях предварительных исследований, доклинических исследований или поиска спонсоров для клинических

исследований. На настоящий момент ни одна вакцина не прошла клинических испытаний и не выведена на рынок. Это связано также с исторически сложившейся ситуацией в данной области: ученые только несколько лет назад вернулись к данному подходу в лечении наркомании. Пока ни одна из разработок не дошла до прохождения клинических испытаний (есть успешные примеры прохождения доклинических исследований).

Дальше других продвинулись в создании подобных препаратов разработчики вакцин против никотиновой зависимости [27]. К настоящему времени создано три антиникотиновые вакцины, которые прошли клинические испытания I и II фаз на людях. Это вакцины Nic-Vax производства GlaxoSmithKline, NicQb производства Cytos Pharmaceuticals и вакцина TA-NIC производства Celtic Pharma.

Вакцина NicVAX успешно прошла I фазу клинических испытаний; после проведения II фазы был сделан вывод, что NicVAX «безопасна и хорошо переносима». В то время как большинство испытуемых продолжали курить, бросили курить шесть человек из группы с высокой введенной дозой вакцины, один человек из группы со средней дозой, никто из группы с низкой дозой и два человека из группы плацебо. Все они не начали курить снова, по крайней мере в течение тридцати дней. Фаза IIb показала статистически значимое различие в эффекте в зависимости от уровня антиникотиновых антител, выработавшихся у пациентов. Фаза IIb также была успешной, показав статистически значимые показатели прекращения курения в долгосрочной перспективе. Однако фаза III не прошла успешно, так как эффективность вакцины не была выше, чем плацебо [28].

Испытание вакцины NicQb показало сходные результаты в фазах II, IIb: бросили курить 30% испытуемых в сравнении с 21% в группе плацебо. Наилучшие результаты были достигнуты у лиц с высоким уровнем антител. Так, у лиц с высоким уровнем антител абстиненция в течение 6 и 12 мес. после начала лечения наблюдалась в 57% случаев ($p=0,004$ в сравнении с 31% в группе плацебо) и в 42% случаев (в сравнении с 21% в группе плацебо) соответственно. В группе с низким уровнем антител эти частоты составили соответственно 32 и 26%, то есть практически не различались [29].

В клинических испытаниях вакцины TA-NIC (II фаза) показана эффективность в зависимости от дозы: через 12 мес. частота отказа от курения в группе лиц, получивших самую большую дозу вакцины, существенно превысила частоту в контрольной группе (38% против 8%). В настоящее время проводятся испытания фазы III (результаты еще не опубликованы).

Таблица 1.

Данные практического состояния исследований по разработке вакцин

№ п/п	Аналоги	Стадия	Разработчик	Принцип действия	Макромолекулярный носитель	Конструкция иммуногена	Длительность иммунитета
1	Антигероиновая вакцина	Предварительные исследования	Научно-исследовательский институт сухопутных войск им. Уолтера Рида, США	Выработка иммунитета	Токсин столбняка. Адъювант: липосомы с монофосфолипидом А.	Белок :гаптен (160 кДа)	Неизвестно
2	Антиопиатная вакцина	В разработке	Медицинский колледж Baylor, США	Выработка иммунитета	Гемоцианин моллюска	Белок :гаптен (4 МДа)*	Неизвестно
3	Антигероиновая вакцина	Прошла ДИ, ищут спонсора для КИ	Исследовательский институт Скриппса, США	Выработка иммунитета	Гемоцианин моллюска	Белок :гаптен (4 МДа)*	2–3 мес. (грызуны)
4	Антиморфин-героиновая вакцина	Предварительные исследования	Национальный институт психиатрии Рамона де ла Фуэнте Мюница, Мексика	Выработка иммунитета	Токсин столбняка	Белок :гаптен (160 кДа)	2 мес. (крысы)
5	Бивалентная вакцина против героина и оксикодона	В разработке	Университет Миннесоты, США	Выработка иммунитета	Гемоцианин моллюска	Белок :гаптен (4 МДа)*	Неизвестно
6	Антиопиатная вакцина	В разработке	Пекинский университет, Китай	Выработка иммунитета	Гемоцианин моллюска	Белок :гаптен (4 МДа)	Неизвестно
7	Вакцина против опиатов	Пройдены ДИ, сейчас исследования не ведутся	Уральский государственный медицинский университет	Выработка иммунитета	Человеческие белки + полиоксидоний	(1,5-5) полимер : белок : (2-17) гаптен (500 кДа)	12 мес. после нескольких иммунизаций (предполож.)
8	Вакцина против опиатов	В разработке	Научно-исследовательский институт наркологии	Выработка иммунитета, вторичные антитела	Антиидиотипические антитела	Первичные Ат – свиные, вторичные – кроличьи	Неизвестно
9	Вакцина против опиатов	Предварительные исследования, сейчас исследования не ведутся	Научно-исследовательский институт нормальной физиологии имени П. К. Анохина РАМН	Пассивная иммунизация + коррекция рецепторов	Моноклональные специфические антитела	–	Неизвестно
10	Антикокаиновая вакцина	Пройдены ДИ, показана эффективность у приматов	Медицинский колледж Вейла Корнеля, США	Выработка иммунитета	Капсидный белок аденовируса	Белок :гаптен (170 кДа)	13 недель (мыши), 7 недель (приматы)
11	Пассивная вакцина против метамфетамина	В разработке	Университет Арканзаса, США	Пассивная иммунизация + выработка иммунитета	Гемоцианин моллюска	Моноклональные специфические антитела МАт, МАт + белок:гаптен (4 МДа)	4 месяца (комбинированный подход) у крыс

Как подчеркивалось ранее, работы по созданию антинаркотических вакцин находятся на более ранних стадиях, в большинстве своем – на этапе предварительных исследований. В мире разрабатывается более 10 препаратов вакцин против наркотической зависимости, из них 6 – против опиатов. В таблице 1 приведены основные сведения всех разработчиков антинаркотических вакцин, включая стадию разработки, тип макромолекулярного носителя, конструкцию иммуногена и предположительную продолжительность действия вакцины.

Подавляющее большинство разработчиков используют конструкции иммуногена следующего типа: производное наркотика, соединенное с белком-носителем. Варьируется тип белка, конструкция «мостика» между гаптеном и белком. Большинство исследователей используют чужеродные белки в качестве носителей из-за их большей изученности и иммуногенности: чужеродный белок неспецифически усиливает иммунный ответ. Человеческие белки использовались только в двух разработках, обе успешно прошли доклинические исследования, но в настоящее время эти разработки развития не получили.

Из существующих в мире разработок антиопиатных вакцин две успешно прошли доклинические испытания. Российская работа не получила дальнейшего продолжения, так как разработчик не смог найти инвестора для клинических испытаний. Разработка Исследовательского института Скриппса (США), прошедшая доклинические исследования, также пока приостановлена до момента привлечения инвестора.

Остальные разработки находятся на разных стадиях предварительных исследований, подтверждения научной гипотезы. 4 организации прекратили исследования по данной теме, возможно, переключившись на другие направления исследований. Однако 6 организаций активно продолжают исследования. Среди них Научно-исследовательский институт сухопутных войск им. Уолтера Рида (США), работа которого поддерживается главной организацией США по исследованиям наркотиков – Национальным институтом наркотических веществ (NIDA). Лидер в разработке вакцины против опиатов (пройденны доклинические исследования) – Исследовательский институт Скриппса, крупное научное учреждение США.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрев современные разработки в области создания вакцин для лечения наркомании, проанализировав количество публикаций в последние годы и учитывая высокую репутацию организаций, их проводящих, можно сделать вывод о том, что данное направление является перспективным и актуальным.

Основные проблемы заключаются в недостаточной эффективности уже разработанных прототипов, в поиске наиболее эффективной конструкции для получения максимально сильного и долгого иммунного ответа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирный доклад о наркотиках. 2015 год. Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности. Организация Объединенных Наций: Нью-Йорк, 2015.
2. Медико-социальные проблемы. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2009. Документационный центр Всемирной организации здравоохранения. URL: <http://whodc.mednet.ru/ru/component/attachments/download/35.html> (дата обращения).
3. Выступление председателя Государственного антинаркотического комитета, директора ФСКН России В.П. Иванова на заседании ГЭК 11.12.2013. URL: http://www.fskn.gov.ru/includes/periodics/speeches_fskn/2013/1211/092527919/detail.shtml (дата обращения 18.10.2016).
4. Основные показатели деятельности наркологической службы Российской Федерации в 2013–2014 гг.: статистический сборник. Минздрав России. – М.: НИИ наркологии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России. 2016. 141 с.
5. О состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2013 год.: доклад Министерства здравоохранения Российской Федерации. 2013. URL: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013 (дата обращения 18.10.2016).
6. Т.Н. Дудко. Состояние медико-социальной реабилитации наркологических больных в Российской Федерации // Вопросы наркологии. 2013. № 3. С. 70–76.
7. Использование налтрексона в лечении опиоидной зависимости в Российской Федерации: Ситуационный анализ // Проект политики в здравоохранении / N. Judice. – Вашингтон: Futures Group. 2012. URL: http://www.healthpolicyproject.com/pubs/72_RUSRussiaNaltrexoneReportFinal.pdf (дата обращения 18.10.2016).

8. М. Зобин, А. Егоров. Ремиссии при опиоидных наркоманиях (обзор). // Психическое здоровье. 2006. № 10. С. 36Ш.
9. Об организации работы по контролю за соблюдением субъектами Российской Федерации условий предоставления субсидий в целях реализации мероприятий приоритетного национального проекта «Здоровье» в 2011 году. Приказ № 475. Утвержден Минздравсоцразвития РФ 08.06.2011.
10. Об утверждении «Стандартов профилактики, лечения и реабилитации наркологических заболеваний». Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 12.03.2003 № 114.
11. B. Anton, A. Salazar, A. Flores, M. Matus, R. Marin, J.A. Hernandez, P. Leff. Vaccines against morphine/heroin and its use as effective medication for preventing relapse to opiate addictive behaviors. // Hum Vaccin. 2009. V. 5(4). P. 214–229.
12. J.E. Schlosburg, L.F. Vendruscolo, P.T. Bremer, J.W. Lockner, C.L. Wade at al. Dynamic vaccine blocks relapse to compulsive intake of heroin // Proc Natl Acad Sci USA. 2013. V. 110(22). P. 9036–9041.
13. G.R. Matyas, K.C. Rice, K. Cheng, F. Li, J.F. Antoline, M.R. Iyer at al. Facial recognition of heroin vaccine opiates: type 1 cross-reactivities of antibodies induced by hydrolytically stable haptenic surrogates of heroin, 6-acetylmorphine, and morphine // Vaccine. 2014. V. 32(13). P. 1473–1479.
14. R. Jalah, O.B. Torres, A.V. Mayorov, F. Li, J.F. Antoline, A.E. Jacobson at al. Efficacy, but not antibody titer or affinity, of a heroin hapten conjugate vaccine correlates with increasing hapten densities on tetanus toxoid, but not on CRM197 carriers // Bioconjug Chem. 2015. V. 26(6). P. 1041–1053.
15. T.A. Kosten, X.Y. Shen, P.W. O'Malley, B.M. Kinsey, E.D. Lykissa, F.M. Orson, T.R. Kosten. A morphine conjugate vaccine attenuates the behavioral effects of morphine in rats // Prog. Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013. V. 45. P. 223–229.
16. P.T. Bremer, J.E. Schlosburg, J.M. Lively, K.D. Janda. Injection route and TLR9 agonist addition significantly impact heroin vaccine efficacy // Mol Pharm. 2014. V. 11(3). P. 1075–1080.
17. M.D. Raleigh, P.R. Pentel, M.G. LeSage. Pharmacokinetic correlates of the effects of a heroin vaccine on heroin self-administration in rats // PLoS One. 2014. V. 9(12). P. e115696.
18. M.D. Hambuchen, F.I. Carroll, D. Rüedi-Bettschen, H.P. Hendrickson, L.J. Hennings, B.E. Blough at al. Combining Active Immunization with Monoclonal Antibody Therapy To Facilitate Early Initiation of a Long-Acting Anti-Methamphetamine Antibody Response // J Med Chem. 2015. V. 58(11). P. 4665–4677.
19. Q.Q. Li, C.Y. Sun, Y.X. Luo, Y.X. Xue, S.Q. Meng, L.Z. Xu at al. A conjugate vaccine attenuates morphine- and heroin-induced behavior in rats // Int J Neuropsychopharmacol. 2014. V. 18(5). P. pyu093.
20. M.J. Hicks, S.M. Kaminsky, B.P. De, J.B. Rosenberg, S.M. Evans, R.W. Foltin at al. Fate of systemically administered cocaine in nonhuman primates treated with the dAd5GNE anticocaine vaccine // Hum Gene Ther Clin Dev. 2014. V. 25(1). P. 40–49.
21. Патент US № 20120269828, WO/2011/050158 I. Anti-Drug Vaccines / S.X. Deng, D. Landry, G. Kalantarov, I. Trakht.
22. Патент РФ № 2236257. Синтетический иммуноген для терапии и профилактики злоупотреблений наркотическими и психоактивными веществами / К.С. Косяков, В.Ю. Пленкин, В.Г. Ветошкин. Оpubл. 15.09.2003.
23. M.D. Hambuchen, D. Rüedi-Bettschen, D.K. Williams, H. Hendrickson, S.M. Owens. Treatment of rats with an anti-(+)-methamphetamine monoclonal antibody shortens the duration of action of repeated (+)-methamphetamine challenges over a one month period // Vaccine. 2014. V. 32(47). P. 6213–6219.
24. M.D. Hambuchen, F.I. Carroll, D. Rüedi-Bettschen, H.P. Hendrickson, L.J. Hennings, B.E. Blough at al. Combining Active Immunization with Monoclonal Antibody Therapy To Facilitate Early Initiation of a Long-Acting Anti-Methamphetamine Antibody Response // J Med Chem. 2015. V. 58(11). P. 4665–4677.
25. Патент WO 2005032587 A1. Vaccine for prevention and treatment of opiate addiction / S.K. Sudakov. Оpubл. 03.10.2003.
26. Патент РФ № 2548802. Иммуноген для лечения и профилактики зависимости от опиатов / Н.Б. Гамалея, А.Г. Берзина, К.А. Шестаков, Г.Д. Капанадзе, А.О. Ревякин, Ю.В. Фокин. Оpubл. 28.11.2013.
27. J.J. Escobar-Chávez, C.L. Domínguez-Delgado, I.M. Rodríguez-Cruz. Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine // Drug Des Devel Ther. 2011. V.5. P. 211–224.
28. Nabi Biopharmaceuticals Announces Results of Second NicVAX(R) Phase III Clinical Trial. – Rockville, Md., 2011. URL: <http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=100445&p=irol-newsArticle&ID=1626882&highlight=> (дата обращения 18.10.2016).
29. E.H. Cerny, T. Cerny. Vaccines against nicotine // Hum Vaccin. 2009. V. 5(4). P. 200–205.