

Токсические компоненты аэрозоля вейпов

П.К. Яблонский, О.А. Суховская, М.А. Смирнова

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

Toxic components of vape aerosol

P. Yablonskiy, O. Sukhovskaya, M. Smirnova

St. Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology

© Коллектив авторов, 2023 г.

Резюме

В статье обсуждаются токсические эффекты пара электронных средств доставки никотина (ЭСДН), или вейпинга. Никотин — основное вещество жидкостей ЭСДН — вызывает зависимость, при этом ионизация никотина повышает его растворимость и позволяет использовать жидкости для электронных сигарет с более высокой концентрацией растворенного никотина. Снижение pH жидкого никотина происходит при добавлении к свободному основанию никотина различных кислот, наиболее известными и часто используемыми являются: молочная, бензойная, 4-оксопентановая, салициловая, яблочная и винная кислоты, при этом при вдыхании снижаются такие ощущения, как першение в горле, головная боль, кашель и др. Помимо никотина, в состав картриджей для вейпинга входят ароматизаторы: примерно 85% жидкостей для ЭСДН содержали ароматизаторы, концентрация которых превышала 1 мг/мл, в 37% жидкостей концентрация ароматизаторов превышала >10 мг/мл. В некоторых продуктах содержание ментола и этилмальтола в 30 раз и в 100 раз превышало их цитотоксическую концентрацию. Одна из заправочных жидкостей содержала коричный альдегид в концентрации около 343 мг/мл, что более чем в 100 тыс. раз превышало его цитотоксический уровень. Ряд веществ, которые сами по себе не являются токсичными, могут образовывать токсичные вещества при нагревании. В частности, окисление пропиленгликоля приводит к смеси ацетона, альдегида, молочной кислоты, формальдегида, ацетальдегида, а глицерина — к образованию формальдегида, альдегида и акролеина. Исследование показало, что 150 тепловых циклов приводили к потере

хрома и железа из канталовых витков (до 19 и 58% соответственно); железа и никеля из нихромовых витков (до 14 и 43% соответственно). Есть данные о рисках развития бронхиальной астмы (БА), других респираторных заболеваний, неблагоприятном влиянии пара ЭСДН на сердечно-сосудистую систему, ЛОР-органы. Электронные сигареты могут усиливать генотоксические эффекты канцерогенов табачного дыма. **Заключение.** Неблагоприятное влияние на здоровье могут оказывать и никотин, и ароматизаторы, продукты нагревания жидкости для вейпов (пропиленгликоль, глицерин), металлы. Появляется все больше работ, демонстрирующих в моделях на животных и клетках различные токсические эффекты, канцерогенез.

Ключевые слова: электронные средства доставки никотина, ЭСДН, вейпинг, токсичные эффекты, никотин, ароматизаторы

Summary

In the article, the authors review toxic effects of the vapour of electronic nicotine delivery systems' (ends'), or vaping. Nicotine, the main component of the ends' liquids, is addictive, while ionization of nicotine increases its solubility and allows to use the liquids in electronic cigarettes with higher concentrations of dissolved nicotine. pH value of liquid nicotine is decreased when various acids are added to the nicotine freebase, most well-known and most commonly used being: lactic, benzoic, 4-oxopentanoic, salicylic, malic, and tartaric acids. Such feelings as tickling in the throat, headache, cough, and others are fewer when vaping. Besides nicotine, vaping cartridges contain flavourants; approximately 85% ends' liquids

contained flavourants at concentrations higher than 1 mg/ml, 37% — >10 mg/ml. Some products contained menthol and ethyl maltol in concentrations 30 and 100 times higher than their cytotoxic values. One of smoke liquids contained cinnamaldehyde in concentrations around 343 mg/ml, which is more than 100,000 times higher its cytotoxic value. Some compounds, which by themselves are not toxic, may form toxic substances when heated. For example, propylene glycol when oxidized produces a mixture of acetone, aldehyde, lactic acid, formaldehyde, and acetaldehyde; while oxidation of glycerine leads to the formation of formaldehyde, aldehyde, and acrylaldehyde. The study showed that 150 heating cycles led to the loss of chrome and iron from cantal coils (up to 19 % and 58 %, respectively); iron and

nickel from nichrome coils (up to 14% and 43%, respectively). Some data show the risk for the development of bronchial asthma (BA), other respiratory diseases, and overall unfavourable impact of the ends' vapour on cardio-vascular system, and ENT organs. Electronic cigarettes may enhance genotoxic effects of the tobacco smoke cancerogenes. **Conclusion.** Both nicotine, flavourants, smoke liquids' heating products (propylene glycol, glycerine), and metals may have unfavourable impact on health. More and more studies appear that demonstrate such toxic effects, or cancerogenesis in animal or cell models.

Key words: electronic nicotine delivery systems, ends, vaping, toxic effects, nicotine, flavourants

В последние годы значительно увеличилось число людей, использующих электронные средства доставки никотина (ЭСДН). Эти устройства были разработаны для снижения вредных последствий потребления табака, для замены табакокурения, однако их появление спровоцировало всплеск численности новых потребителей никотина среди некурящих, особенно среди молодых людей [1, 2]. В настоящее время при снижении потребления табака как в мире, так и в России, происходит увеличение числа пользователей ЭСДН [2, 3].

Основным веществом наполнителя картриджа ЭСДН является никотин, психоактивное вещество, вызывающее зависимость. В разных картриджах содержание никотина сильно варьирует — от 0,5 до 48,3 мг; при вейпинге испаряется и вдыхается 50–68% никотина [4, 5]. Исследования доставки никотина через аэрозоли, генерируемые с использованием вейп-машин показало, что она зависела от режима затяжки и оборудования. В частности, содержание никотина в паре было в диапазоне от 72 до 164 мкг/затяжку [5]. Авторы исследования выявили, что 200 затяжек это примерно 14,4–32,8 мг никотина, что эквивалентно 13–30 сигаретам [5]. У курильщиков, ранее не употреблявших вейпы, никотиновая нагрузка была ниже, чем при табакокурении (ТК) сигарет, в то время как при длительном вейпинге она была сопоставимой. Кроме того, из-за дизайна, различных вкусовых и ароматизированных добавок, ментола в картриджах ЭСДН облегчается переход к использованию картриджей с высоким содержанием никотина, что способствует формированию более высокой степени никотиновой зависимости [5].

Никотин — это бициклическое соединение с молекулярной массой 162,23 г/моль с одним пиридиновым и пирролидиновым кольцом плотностью 1,01 г/см³. Никотин может существовать в трех формах в зависи-

мости от pH растворителя: дипротонированный, монопротонированный и свободное основание (непротонированный) никотин. При поглощении никотина из сигарет и электронных сигарет важную роль играют монопротонированная его форма и форма свободного основания. Ионизация никотина повышает его растворимость и позволяет использовать жидкости для электронных сигарет с более высокой концентрацией растворенного никотина. Снижение pH жидкого никотина происходит при добавлении к свободному основанию никотина различных кислот, наиболее известными и часто используемыми являются: молочная, бензойная, 4-оксопентановая, салициловая, яблочная и винная кислоты, при этом при вдыхании снижаются такие ощущения, как першение в горле, головная боль, кашель и др. [6, 7].

Никотин вызывает зависимость, взаимодействуя с ацетилхолиновыми никотиновыми рецепторами и вызывая выброс дофамина [8, 9]. Ацетилхолиновые никотиновые рецепторы расположены в центральной и периферической нервной системе и мышцах, при этом высокое сродство связывания никотина показывают рецепторы, состоящие из субъединиц α_4 и β_2 [10, 11]. После вдыхания дыма сигарет или пара ЭСДН никотин достигает головного мозга за 10–20 с [12]. В подростковом возрасте высокая абсорбция никотина может активировать сайты связывания никотина и влиять на развитие префронтальной коры, что приводит к снижению внимания и когнитивных функций [13]. Данные МРТ показывают более раннее созревание систем вознаграждения и более медленное развитие системы префронтального когнитивного контроля в возрасте до 18–25 лет. Кроме того, никотин оказывает нейротоксическое действие на префронтальную кору, препятствуя когнитивному развитию подростков и тормозному контролю [13].

Никотин интенсивно метаболизируется в печени. У человека около 70–80% никотина превращается в котинин ферментами семейства цитохром P450: CYP2A6 и CYP2D6. По данным исследований, аллели, связанные со сниженной активностью гена CYP2A6 (медленные метаболизаторы никотина: CYP2A6(*)1H, CYP2A6(*)4A, CYP2A6(*)9 и CYP2A6(*)12A), ассоциированы с меньшей степенью никотиновой зависимости (НЗ), а аллель CYP2A6(*)1A чаще встречается у курящих с высокой степенью НЗ (5–10) по шкале теста Фагерстрема, так как этот ген кодирует ферменты, катализирующие никотин практически на 100% [14, 15]. Широко используемый в качестве добавки ментол ингибировал CYP2A6-опосредованный метаболизм никотина в микросомах печени человека [12].

Исследования никотина показали, что он усиливает передачи сигналов MAPK, воспаление и окислительный стресс через НАДФН-оксидазу 1 (Nox1), индуцируя старение гладкомышечных клеток сосудов (VSMC), что усиливает развитие атеросклероза, способствуя нестабильному фенотипу бляшки [16]. В опытах на животных было продемонстрировано, что никотин играет роль в распространении и метастазировании рака в моделях *in vitro* и у трансгенных линий грызунов *in vivo* [17].

Никотин во время беременности может приводить к различным неблагоприятным последствиям для плода и младенца, включая снижение легочной функции, дефекты слуховой обработки, нарушение кардиореспираторной функции младенцев и может способствовать когнитивным и поведенческим нарушениям в более позднем возрасте [18]. Исследования на животных также показали, что никотин обладает стимулирующим эффектом, который увеличивает вероятность привыкания к другим наркотикам [19, 20].

Помимо никотина в состав жидкости для ЭСДН входят различные ароматизаторы, разбавители, усилители вкуса и запаха.

Большинство нынешних пользователей электронных сигарет (62,9%) обычно использовали ароматизаторы, отличные от табака (включая фрукты, мяту/ментол, сладости, конфеты, кофе и др.), 24,2% — табачные ароматизаторы и 12,9% — неароматизированные электронные сигареты [21]. В 29,5% случаев пользователи ЭСДН отметили, что аромат был причиной начала курения. Вкус, особенно фруктовый, с большей вероятностью мотивировал молодых людей в возрасте 18–24 лет начать употреблять электронные сигареты по сравнению со взрослыми в возрасте 35–44 лет. Те, кто использовал ароматизаторы, особенно мятные/ментоловые, имели более высокую зависимость от вейпинга, чем респонденты, которые не использовали ароматизированные электронные сигареты [21].

В одном исследовании было обнаружено более 140 уникальных ароматизирующих соединений в 28 жидкостях для электронных сигарет (например, ванилин, этилванилин, этилмальтол и ментол) с общей концентрацией ароматизаторов в диапазоне от 2,3 до 43 мг/мл [22]. В другой работе приводятся данные о том, что примерно 85% жидкостей для ЭСДН содержали ароматизаторы, концентрация которых превышала 1 мг/мл, 37% — >10 мг/мл [23]. В многоцентровом исследовании жидкостей для ЭСДН, проведенном в четырех странах, исследовались ароматические химические вещества на цитотоксичность с использованием фибробластов легких человека и эпителиальных клеток. Некоторые продукты имели концентрации ментола и этилмальтола (Е637) в 30 раз (ментол) и в 100 раз (этилмальтол) выше их цитотоксической концентрации [23]. Одна из заправочных жидкостей содержала коричневый альдегид в концентрации около 343 мг/мл, что более чем в 100 тыс. раз превышало его цитотоксический уровень [23].

Было продемонстрировано, что чем больше химических веществ содержится в жидкости для электронных сигарет, тем более вероятно, что она токсична, а концентрации альдегида и ванилина коррелировали с токсичностью [24].

В дополнение к эффектам самих ароматизаторов они могут улучшать вкус/аромат и снижать ощущения от никотина, что приводит к большему потреблению и, соответственно, к усилению никотиновой зависимости [25, 26].

В большинстве жидкостей и паре ЭСДН обнаружены альдегиды, такие как формальдегид, ацетальдегид и акролеин [26, 27].

Ряд веществ, которые сами по себе не являются токсичными, могут образовывать токсичные вещества при нагревании. В частности, окисление пропиленгликоля приводит к образованию смеси ацетона, альдегида, молочной кислоты, формальдегида, ацетальдегида, а глицерина — к образованию формальдегида, альдегида и акролеина.

Еще одним фактором, который может приводить к неблагоприятным последствиям для здоровья, являются металлы нагревательного элемента электронной сигареты. Исследование показало, что 150 тепловых циклов приводили к потере хрома и железа из канталовых витков (до 19 и 58% соответственно); железа и никеля из нихромовых витков (до 14 и 43% соответственно) [28].

Хотя аэрозоли электронных сигарет содержат меньше канцерогенов, чем сигаретный дым, однако они есть. Например, акролеин и формальдегид. Исследования *in vitro* с использованием клеток рака молочной железы (РМЖ) показали, что конденсат электронных сигарет способствовал инфильтрации циркулирующих моноцитов в модели жировой

ткани молочной железы и усиливал рост клеток РМЖ в опухоли и метастатическую колонизацию легких. Иммуногистохимическое окрашивание продемонстрировало увеличение индекса пролиферации после воздействия электронных сигарет. Также увеличивалась экспрессия белков CCL5, V-CAM-1 и других проонкогенных факторов в клетках РМЖ [29]. У мышей, подвергшихся действию вейпов в течение 54 нед, развились аденокарциномы легких (22,5%) и гиперплазии уротелия мочевого пузыря (57,5%) [30].

Для доказательства влияния вейпинга на развитие злокачественных новообразований у человека необходима большая длительность наблюдений (электронные сигареты стали использоваться в основном с 2007 г.).

На моделях *in vitro* показано, что электронные сигареты повышают вирулентность патогенов и способствуют воспалению, о чем свидетельствовала повышенная секреция биопленки и цитокинов [31].

Исследования на животных *in vivo* показали, что вдыхание крысами паров вейпов в течение 3 мес приводило к повышенной выработке муцина и носовым кровотечениям, а высокие концентрации пара ЭСДН изменяли легочную функцию [32]. Были описаны новые доказательства проканцерогенных изменений, связанных с электронными сигаретами, включая повреждение ДНК [33]. Вейпинг неблагоприятно влиял на микробиом полости рта, увеличивал содержание биомаркеров воспалительного и окислительного стресса в слюне [34, 35].

В связи с повышением печеночных трансаминаз у больных болезнью вейперов было проведено исследование влияния различных ароматизаторов ЭСДН на клетки печени. Клетки HepG2 подвергали воздействию ароматизирующих химикатов (изоамилацетат, ванилин, этилванилин, этилмальтол, 1-ментол и коричный альдегид), смесям пропиленгликоля и растительного глицерина и измеряли жизнеспособность клеток. Данные показали, что ванилин, этилванилин и этилмальтол снижали жизнеспособность клеток HepG2; многократное воздействие вызывало повышенную цитотоксичность по сравнению с однократным воздействием, что согласуется с гипотезой о том, что частый вейпинг может вызывать гепатотоксичность [25].

Среди вейперов чаще встречался положительный диагноз коронавирусной болезни (COVID-19): люди, которые когда-либо курили вейпы, в пять раз чаще заражались COVID-19: 95% ДИ 1,82–13,9 [36]. Связь между госпитализацией и смертностью у пользователей ЭСДН не была выявлена: среди пользователей электронных сигарет риски госпитализации с COVID-19 составили 1,06 (95% ДИ 0,88–1,28), госпитализации в отделение интенсивной терапии — 1,04 (95% ДИ 0,57–1,89), смерти от COVID-19 — 1,12 (95% ДИ 0,81–1,55)

[36]. Это может быть объяснено и молодым возрастом пользователей ЭСДН, так как известно, что наибольшая смертность от коронавирусной инфекции была в пожилом возрасте [37, 38].

Кроме того, есть данные о рисках развития бронхиальной астмы (БА) и других респираторных заболеваний, неблагоприятном влиянии пара ЭСДН на сердечно-сосудистую систему, ЛОР-органы [26, 39]. Метаанализ 11 исследований подтвердил связь между вейпингом и БА даже после исключения таких факторов, как курение в прошлом и/или в настоящее время [40].

Так как многие пользователи ЭСДН курят и сигареты, авторы одного исследования провели оценку влияния аэрозоля ЭСДН на конечные продукты табачного дыма [41]. Определяли метаболизм канцерогенов табачного дыма при обработке кератиноцитов ротовой полости человека аэрозолем ЭСДН. Метаболизм канцерогенного метаболита, анти-7,8-дигидрокси-9,10-эпокси-7,8,9,10-тетрагидро В[а]Р (BPDE), анализировали путем измерения изомеров его продуктов спонтанного гидролиза. Предварительная обработка клеток аэрозолем вейпов увеличивала скорость образования тетрола ВаР в несколько раз. Обработка клеток аэрозолем индуцировала мРНК и белок CYP1A1/1B1. Усиление образования тетрола ВаР снижалось ингибитором рецепторов ароматических углеводородов (AhR), α -нафтофлавоном, что указывает на то, что пар ЭСДН индуцирует CYP1A1/1B1 и усиливает метаболизм ВаР путем активации AhR [41]. Таким образом, электронные сигареты могут усиливать генотоксические эффекты канцерогенов табачного дыма.

Заключение

В статье представлены данные, указывающие на возможные токсические эффекты пара ЭСДН. Неблагоприятное влияние на здоровье могут оказывать и никотин, и ароматизаторы, продукты нагревания жидкости для вейпов (пропиленгликоль, глицерин), металлы. И с 2007 г. появляется все больше работ, демонстрирующих в моделях на животных и клетках различные токсические эффекты, канцерогенез. Первые эпидемиологические исследования показывают связь вейпинга с респираторными заболеваниями, повреждениями легких, связанными с использованием вейпов (EVALI — electronic cigarette or vaping product use-associated lung injury). Хотя вредных веществ в жидкостях и аэрозолях ЭСДН меньше, чем в табачном дыме, однако появляются новые угрозы, обусловленные вейпингом. Сами устройства также очень сильно различаются по мощности, по содержанию различных веществ, ароматизаторов в жидкости картриджей ЭСДН. Появились первые данные об усилении канце-

рогенного потенциала табачного дыма при двойном использовании (ЭСДН и табак). Именно поэтому в настоящее время появляются работы, в которых оцени-

ваются не только риски для здоровья по сравнению с аналогичными рисками табакокурения, но и другие, связанные только с вейпингом.

Список литературы

1. Advani I.N., Perez M., Crotty Alexander L.E. E-liquids and vaping devices: public policy regarding their effects on young people and health. *Med. J. Aust.* 2022; 216 (1): 23–24. doi: 10.5694/mja2.51362
2. Alali W.Q., Longenecker J.C., Alwotyan R. et al. Prevalence of smoking in the Kuwaiti adult population in 2014: a cross-sectional study. *Environ Sci. Pollut. Res Int.* 2021; 28 (8): 10053–10067. doi: 10.1007/s11356-020-11464-x.
3. Яблонский П.К., Суховская О.А. Роль антитабачной пропаганды в инициации отказа от табакокурения. *Медицинский альянс* 2017; (2): 17–21 [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. The role of anti-tobacco propaganda in initiating smoking cessation. *Medicinskij al'yans* 2017; (2): 17–21 (In Russ.)].
4. Goniewicz M.L., Kuma T., Gawron M. et al. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2013; 15 (1): 158–166. doi: 10.1093/ntr/nts103.
5. Prochaska J.J., Vogel E.A., Benowitz N. Nicotine delivery and cigarette equivalents from vaping a JUULpod. *Tob. Control.* 2022; 31 (e1): e88–e93. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2020-056367.
6. Harvanko A.M., Havel C.M., Jacob P., Benowitz N.L. Characterization of Nicotine Salts in 23 Electronic Cigarette Refill Liquids. *Nicotine Tob. Res.* 2020; 22 (7): 1239–1243. doi: 10.1093/ntr/ntz232.
7. Gholap V.V., Kosmider L., Golshahi L., Halquist M.S. Nicotine forms: why and how do they matter in nicotine delivery from electronic cigarettes? *Expert Opin. Drug Deliv.* 2020; 17 (12): 1727–1736. doi: 10.1080/17425247.2020.1814736.
8. Tiili E.M., Mitiushkina N.V., Sukhovskaya O.A., Imyanov E.N., Hirvonen A.P. The effect of SLC6A3 variable number of tandem repeats and methylation levels on individual susceptibility to start tobacco smoking and on the ability of smokers to quit smoking. *Pharmacogenet Genomics.* 2020; 30 (6): 117–123. doi: 10.1097/FPC.0000000000000403.
9. Суховская О.А., Титова О.Н., Куликов В.Д. Нейрофизиологические механизмы рецидивов табакокурения (обзор). *Медицинский альянс* 2020. Т. 8, № 2. С. 79–84 [Sukhovskaya O.A., Titova O.N., Kulikov V.D. Neurophysiological mechanisms of smoking relapses (review). *Medicinskij al'yans* 2020; 8 (2): 79–84 (In Russ.)]. doi: 10.36422/23076348-2020-8-2-79-84.
10. Melroy-Greif W.E., Stitzel J.A., Ehringer M.A. Nicotinic acetylcholine receptors: upregulation, age-related effects and associations with drug use. *Genes Brain Behav.* 2016; 15 (1): 89–107. doi: 10.1111/gbb.12251.
11. Hurst R., Rollema H., Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther.* 2013; 137 (1): 22–54. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.08.012.
12. Benowitz N.L., Hukkanen J., Jacob P. 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; (192): 29–60. doi: 10.1007/978-3-540-69248-5_2.
13. Goriounova N.A., Mansvelter H.D. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012; 2 (12): a012120. doi: 10.1101/cshperspect.a012120.
14. Akrodou Y.M. CYP2A6 Polymorphisms May Strengthen Individualized Treatment for Nicotine Dependence. *Scientifica (Cairo)* 2015; 2015: 491514. doi: 10.1155/2015/491514.
15. Tiili E.M., Antikainen M.S., Mitiushkina N.V., Sukhovskaya O.A., Imyanov E.N., Hirvonen A.P. Effect of genotype and methylation of CYP2D6 on smoking behaviour. *Pharmacogenet Genomics* 2015; 25 (11): 531–540. doi: 10.1097/FPC.0000000000000166.
16. Centner A.M., Bhide P.G., Salazar G. Nicotine in Senescence and Atherosclerosis. *Cells.* 2020; 9 (4): 1035. doi: 10.3390/cells9041035.
17. Price L.R., Martinez J. Cardiovascular, carcinogenic and reproductive effects of nicotine exposure: A narrative review of the scientific literature. *F1000Res.* 2019; 8: 1586. doi: 10.12688/f1000research.20062.2.
18. England L.J., Aagaard K., Bloch M. et al. Developmental toxicity of nicotine: A transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 72: 176–189. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.013.
19. Belluzzi J.D., Lee A.G., Oliff H.S., Leslie F.M. Age-dependent effects of nicotine on locomotor activity and conditioned place preference in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 2004; 174 (3): 389–395. doi: 10.1007/s00213-003-1758-6.
20. Adriani W., Spijker S., Deroche-Gamonet V. et al. Evidence for enhanced neurobehavioral vulnerability to nicotine during peri-adolescence in rats. *J. Neurosci.* 2003; 23 (11): 4712–4716. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-11-04712.2003.
21. Landry R.L., Groom A.L., Vu T.T., Stokes A.C. et al. The role of flavors in vaping initiation and satisfaction among U.S. adults. *Addict Behav.* 2019; 99: 106077. doi: 10.1016/j.addbeh.2019.106077.
22. Hutzler C., Paschke M., Kruschinski S. et al. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch. Toxicol.* 2014; 88 (7): 1295–1308. doi: 10.1007/s00204-014-1294-7.
23. Omaiye E.E., McWhirter K.J., Luo W. et al. High concentrations of flavor chemicals are present in electronic cigarette refill fluids. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 2468. doi: 10.1038/s41598-019-39550-2.
24. Sassano M.F., Davis E.S., Keating J.E. et al. Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay. *PLoS Biol.* 2018; 16 (3): e2003904. doi: 10.1371/journal.pbio.2003904.
25. Rickard B.P., Ho H., Tiley J.B. et al. E-Cigarette Flavoring Chemicals Induce Cytotoxicity in HepG2 Cells. *ACS Omega* 2021; 6 (10): 6708–6713. doi: 10.1021/acsomega.0c05639.
26. Яблонский П.К., Суховская О.А. Влияние на здоровье вдыхания окружающего пара электронных средств доставки никотина. *Медицинский альянс* 2019; (2): 99–104 [Yablonskiy P.K., Sukhovskaya O.A. Health effects of ambient vapor inhalation of electronic nicotine delivery vehicles. *Medicinskij al'yans* 2019; (2): 99–104 (In Russ.)].
27. Ogunwale M.A., Li M., Ramakrishnam Raju M.V., Chen Y. et al. Aldehyde Detection in Electronic Cigarette Aerosols. *ACS Omega* 2017; 2 (3): 1207–1214. doi: 10.1021/acsomega.6b00489.
28. Mulder H.A., Stewart J.B., Blue I.P. et al. Characterization of E-cigarette coil temperature and toxic metal analysis by infrared temperature sensing and scanning electron microscopy — energy-dispersive X-ray. *Inhal Toxicol.* 2020; 32 (13-14): 447–455. doi: 10.1080/08958378.2020.1840678.
29. Pham K., Huynh D., Le L. et al. E-cigarette promotes breast carcinoma progression and lung metastasis: Macrophage-tumor cells crosstalk and the role of CCL5 and VCAM-1. *Cancer Lett.* 2020; 491: 132–145. doi: 10.1016/j.canlet.2020.08.010.

30. Tang M.S., Wu X.R., Lee H.W. et al. Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019; 116 (43): 21727–21731. doi: 10.1073/pnas.1911321116.
31. Gilpin D.F., McGown K.A., Gallagher K. et al. Electronic cigarette vapour increases virulence and inflammatory potential of respiratory pathogens. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 267. doi: 10.1186/s12931-019-1206-8.
32. Phillips B., Titz B., Kogel U. et al. Toxicity of the main electronic cigarette components, propylene glycol, glycerin, and nicotine, in Sprague-Dawley rats in a 90-day OECD inhalation study complemented by molecular endpoints. *Food Chem Toxicol.* 2017; 109 (Pt 1): 315–332. doi: 10.1016/j.fct.2017.09.001.
33. Menicagli R., Marotta O., Serra R. Free Radical Production in the Smoking of E-Cigarettes and their Possible Effects in Human Health. *Int. J. Prev. Med.* 2020; 11: 53. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_424_19.
34. Almeida-da-Silva C.L.C., Matshik Dakafay H., O'Brien K. et al. Effects of electronic cigarette aerosol exposure on oral and systemic health. *Biomed J.* 2021; 44 (3): 252–259. doi: 10.1016/j.bj.2020.07.003.
35. Pushalkar S., Paul B., Li Q. et al. Electronic Cigarette Aerosol Modulates the Oral Microbiome and Increases Risk of Infection. *iScience.* 2020; 23(3): 100884. doi: 10.1016/j.isci.2020.100884.
36. Gaiha S.M., Cheng J., Halpern-Felsher B. Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19. *J. Adolesc Health* 2020; 67 (4): 519–523. doi: 10.1016/j.jadohealth.2020.07.002.
37. Chen Y., Klein S.L., Garibaldi B.T. et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res. Rev.* 2021; 65: 101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.
38. Gilpin D.F., McGown K.A., Gallagher K. et al. Electronic cigarette vapour increases virulence and inflammatory potential of respiratory pathogens. *Respir. Res.* 2019; 20 (1): 267. doi: 10.1186/s12931-019-1206-8
39. Perez M.F., Atuegwu N.C., Oncken C. et al. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma in Never-Smokers. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2019; 16 (11): 1453–1456. doi: 10.1513/AnnalsATS.201904-338RL.
40. Xian S., Chen Y. E-cigarette users are associated with asthma disease: A meta-analysis. *Clin. Respir. J.* 2021; 15 (5): 457–466. doi: 10.1111/crj.13346.
41. Sun Y.W., Kosinska W., Guttenplan J.B. E-cigarette Aerosol Condensate Enhances Metabolism of Benzo(a)pyrene to Genotoxic Products, and Induces CYP1A1 and CYP1B1, Likely by Activation of the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Int. J. Environ Res Public Health* 2019; 16 (14): 2468. doi: 10.3390/ijerph16142468.

Поступила в редакцию 24.11.2022 г.

Сведения об авторах:

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; проректор Санкт-Петербургского государственного университета, профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; e-mail: info@spbniif.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643;

Суховская Ольга Анатольевна — доктор биологических наук, руководитель центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktc01@mail.ru; ORCID 0000-0003-2907-9376;

Смирнова Мария Александровна — врач-терапевт центра Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4; e-mail: ktcniif@mail.ru; ORCID 0000-0002-4525-7040.