*Национальный медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина
(Москва, Россия)*

ПРОФИЛАКТИКА АССОЦИИРОВАННЫХ С КУРЕНИЕМ ФОРМ РАКА: КОНЦЕПЦИЯ СНИЖЕНИЯ ВРЕДА

Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия

PREVENTION OF SMOKING-ASSOCIATED FORMS OF CANCER: HARM REDUCTION CONCEPT

Д.Г. Заридзе

*Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий отделом эпидемиологии и профилактики опухолей,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина,
115478, Москва, Каширское ш., 24.
E-mail: dgzaridze@crc.umos.ru.
ORCID: 0000-0002-2824-3704.
SPIN-код: 9739-1250.*

А.Ф. Мукерия

*Доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии и профилактики опухолей.
ORCID: 0000-0002-6847-9295.
SPIN-код: 8622-9340.*

D.G. Zaridze

*Doctor of Medicine, Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
Head of the Department of Epidemiology and Tumor Prevention,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Moscow, Kashirskoe sh., 24.
E-mail: dgzaridze@crc.umos.ru.
ORCID: 0000-0002-2824-3704.
SPIN code: 9739-1250.*

A.F. Mukeria

*Doctor of Medicine, Leading Researcher,
Department of Epidemiology and Tumor Prevention.
ORCID: 0000-0002-6847-9295.
SPIN code: 8622-9340.*

Курение является основной причиной хронических неинфекционных заболеваний, смертность от которых в России составляет 75–80% от общей смертности. В то же время среди предотвратимых причин смертности курение занимает 1-е место. Курение не только повышает риск развития злокачественных опухолей (ЗО), но и влияет на выживаемость онкологических больных. Несмотря на то, что распространенность курения в России снижается, в нашей стране все еще курят 49% мужчин и 14% женщин.

Наиболее эффективным методом профилактики ассоциированных с курением заболеваний является полный отказ от этой привычки. В долгосрочной перспективе курение должно быть полностью ликвидировано. Однако в краткосрочной перспективе для курильщиков с сильной никотиновой зависимостью целесообразно перейти на электронные системы доставки никотина (ЭСДН). Аэрозоль ЭСДН содержит значительно меньше токсичных и канцерогенных веществ, чем сигаретный дым, и, скорее всего, наносит потребителю меньший

вред, чем сигареты. Если учитывать эффективность ЭСДН в борьбе с никотиновой зависимостью, переход на них для многих курильщиков будет одним из этапов на пути полного отказа от вредной привычки. Для онкологических больных переход на ЭСДН нивелирует отрицательный эффект курения на прогноз.

Представленный в обзоре российский опыт снижения уровня смолы в сигаретах, которое сопровождалось падением смертности от рака легкого (РЛ) и других форм рака, ассоциированных с курением; снижение смертности от РЛ среди британцев молодого возраста, связанное с переходом современного поколения курильщиков на сигареты с фильтром; эпидемиологические исследования, доказавшие зависимость риска развития РЛ от уровня смолы в сигаретах, – подтверждают, что снижение вреда от курения (tobacco harm reduction) приводит к снижению заболеваемости и смертности от ЗО, ассоциированных с табакокурением. Профилактика же, основанная на научных данных (evidence based), является наиболее эффективным методом снижения смертности от всех причин.

Ключевые слова: динамика, частота курения, смертность, рак легкого, никотинзаместительная терапия, электронные системы доставки никотина, снижение вреда.

Smoking is the main cause of chronic noncommunicable diseases, mortality from which is 75–80% of total mortality in Russia. At the same time, smoking is number one among the preventable causes of death. Smoking not only increases the risk of cancer, but also affects the survival of cancer patients. Despite the fact that smoking prevalence is decreasing in Russia, 49% of men and 14% of women still smoke.

The most effective way to prevent smoking related illness is, to completely, abandon this habit. In the, long run, smoking should be, completely, eliminated. However, in the short term, for smokers with a strong nicotine addiction who cannot give up smoking, it is advisable to switch to electronic nicotine delivery systems (ENDS). ENDS aerosol contains significantly less toxic and carcinogenic substances than cigarette smoke and most likely does less harm to consumers than cigarettes. Given the effectiveness of ENDS for smoking cessation, the transition to them for many smokers will be only a stage for a complete cessation of smoking. For cancer patients, the transition to ENDS eliminates the negative effect of smoking on the outlook.

The Russian experience presented in the review of reducing tar levels in cigarettes, which was accompanied by a drop in mortality from lung cancer and other cancers associated with smoking; a decrease in lung cancer mortality among young British men who switched to filter cigarettes; epidemiological studies that proved that lung cancer risk depends on the level of tar confirm that tobacco harm reduction leads to a decrease in the incidence and mortality from cancers caused by smoking. Evidence-based prevention is the most effective method for reducing mortality from all causes.

Keywords: trends, smoking prevalence, mortality, lung cancer, nicotine replacement therapy, electronic nicotine delivery systems, harm reduction.

Распространенность курения в России

Россия вошла в пятерку стран, которые несут самые большие потери из-за высокой заболеваемости и смертности населения, обусловленной табакокурением [1]. В 2013 году в нашей стране были приняты законодательные акты, направленные на снижение распространенности курения, основанные на Рамочной конвенции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе против табака [2, 3]. Эти меры оказались эффективными. По данным проведенных в России в 2009 и 2016 годах опросов распространенность курения в нашей стране начала снижаться. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака в 2009 году показал, что в России курили 39,4% взрослого населения (старше 15 лет) [4]. По данным опроса 2016 года доля курящего взрослого населения сократилась до 30,9% (50,9% мужчин и 14,3% женщин) [5]. Таким образом, за относительно короткий срок нам удалось значительно снизить распространенность этой вредной привычки. Однако это была легкая победа. Бросили курить наиболее сознательные курильщики, у которых никотиновая зависимость была не очень сильной. Труднее расстаться с этой привычкой курильщикам с высокой никотиновой зависимостью. Им понадобится медицинская

помощь, лечение. В России же лечение табачной зависимости находится еще в зачаточном состоянии.

По результатам опроса 2009 года чуть более 30% респондентов-курильщиков заявили о своих попытках бросить курить, однако из них только 11,2% добились успеха. Курильщики, пытавшиеся бросить курить, чаще всего прибегали к медикаментозному лечению табачной зависимости (20,1%). В 2016 году 56% регулярных курильщиков табака заявили о своих планах бросить курить, и только 35% из них предпринимали эту попытку. В то же время 64% регулярных курильщиков выкуривали первую сигарету уже в течение 30 мин. после пробуждения, что говорит о серьезной никотиновой зависимости [4, 5]. Согласно результатам исследования, проведенного Всероссийским центром изучения общественного мнения, доля курильщиков в России не изменилась: это по-прежнему около трети населения – 32%, причем интенсивность курения среди них крайне высока: 20% всех опрошенных выкуривают в день пачку сигарет или более [6]. Как отмечается в статье Сахаровой и соавт. (2017), значимого изменения доли курильщиков, предпринявших попытки отказа от курения, выявлено не было [7]. В России (как, впрочем, и в других странах

мира, где распространенность курения снижается) большинство курильщиков имеют выраженную никотиновую зависимость и не только не могут, но и не хотят бросать курить. Очевидно замедление процесса снижения потребления табака. Так было в странах, в которых этот процесс начался несколько десятков лет назад. Так, Великобритании понадобилось 50 лет, чтобы снизить процент курящих мужчин с 75 до 25%. По прогнозу дальнейшее снижение распространенности курения в Великобритании будет происходить еще медленнее, не более чем по 0,7% в год. Таким образом, для достижения цели, поставленной ВОЗ, снизить распространенность курения среди взрослого населения до 5%, понадобится еще несколько десятилетий [8]. Россия присоединилась к государствам, поставившим своей целью сократить процент курильщиков до 27% к 2025 году по сравнению с 2010 годом. Однако по оценкам ВОЗ, которые основаны на математическом моделировании, процент российских курильщиков в 2025 году будет составлять 35, а не намеченные 27% [9, 10].

Курение – основная причина смертности от хронических неинфекционных заболеваний. По данным ВОЗ, от последствий употребления табака ежегодно погибают более 8 млн человек. «Табачная эпидемия является одной из самых значительных угроз для здоровья населения, когда-либо возникавших в мире». В то же время среди предотвратимых причин смертности курение табака занимает первое место. Табак является основным фактором риска злокачественных опухолей (ЗО), заболеваний сердца и сосудов, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и диабета, смертность от которых составляет 75–80% смертности от всех причин, как в мире, так и в России [10]. Доминирующей причиной высокой смертности от ЗО в мире и России являются формы рака, вызванные курением, причем почти 25% случаев смерти от ЗО приходится на рак легкого (РЛ) [11]. Курение является непосредственной причиной более 90% случаев РЛ и 30–35% всех ЗО. Перечень ЗО человека, причиной которых является курение, помимо РЛ, включает 15 форм рака. К ним относятся: рак полости рта и глотки, рак пищевода (плоскоклеточный и аденокарцинома), рак желудка, рак поджелудочной железы, рак печени, рак ободочной и прямой кишки, рак носа и носовых пазух, рак гортани, рак шейки матки, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак уретры, рак почки (переходно-клеточный, почечно-клеточный), миелоидный лейкоз [11–13].

Табачный дым представляет собой сложную смесь, содержащую более 6000 известных соединений, и является наиболее существенным источником токсических и канцерогенных веществ, поступающих в организм человека, и, соответственно, важнейшей причиной многих заболеваний [11, 13, 14]. Табачный дым содержит вещества, которые по классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР)

являются доказанными канцерогенами для человека (группа 1), вероятно канцерогенными для человека (группа 2А) и предположительно (возможно) канцерогенными для человека (группа 2В). К веществам, канцерогенность которых является доказанной как в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных, так и в эпидемиологических исследованиях (группа 1), относятся бенз(а)пирен, нитрозонокотин (ННН), 4-(метилнитрозоамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (ННК), 2-нафтиламин, 4-аминобифенил, бензол, формальдегид, винилхлорид, этиленоксид, мышьяк, бериллий, никель, хром (шестивалентный), кадмий, полоний-210. Кроме того, в табачном дыме содержатся вещества, канцерогенность которых доказана, в некоторых экспериментальных и эпидемиологических исследованиях. Однако в связи с ограниченностью научных данных они классифицируются как вероятно канцерогенные для человека (группа 2А) и возможно канцерогенные для человека (группа 2В) [11, 13, 14]. Некоторые из перечисленных выше веществ содержатся в табачном листе, другие же образуются при его обработке и горении табака. Необходимо подчеркнуть, что температура горения табака в сигаретах очень высока и при затяжке составляет 800–900°C.

Большинство канцерогенных и мутагенных веществ содержатся в твердой фазе табачного дыма, которая остается на так называемом кембриджском фильтре при прокуривании сигарет на курительной машине в стандартных условиях. Смолой принято называть твердую фракцию табачного дыма, задержанную кембриджским фильтром, минус вода, минус никотин. В зависимости от типа сигарет, фильтра, которым они снабжены, сорта табака и его обработки, качества и степени перфорации сигаретной бумаги содержание смолы и никотина в табачном дыме может быть самым различным [11, 13, 14].

Влияние курения на прогноз заболевания у онкологических больных

Курение не только повышает риск развития ЗО, но и влияет на прогноз заболевания, выживаемость и смертность онкологических больных [11, 12, 15]. В 2014 году главный санитарный врач (Surgeon general) США представил в Белом доме очередной отчет «Последствия курения для здоровья – 50 лет прогресса» [16]. В документе впервые официально были затронуты вопросы влияния курения на прогноз пациентов с диагнозом ЗО и лиц, переживших это заболевание. В докладе представлены данные, опубликованные до 2014 года, о влиянии курения после постановки диагноза на прогноз у больных с диагнозом РЛ, полости рта и глотки, гортани, мочевого пузыря, шейки матки. Курение ассоциируется с повышенным риском наличия распространенной стадии заболевания и ухудшает практически все параметры прогноза, включая местную распространенность опухоли. Риск

смерти от неонкологических причин выше у курящих по сравнению с никогда не курившими онкологическими больными. Курение онкологических больных до и после постановки диагноза ухудшает показатель общей и онкологической выживаемости, повышает риск рецидивов и прогрессирования болезни, ухудшает ответ на химио- и лучевую терапию, повышает риск развития вторых опухолей. Отказ от курения по сравнению с продолжением курения сопровождался улучшением как общей, так онкологической выживаемости.

После 2014 года опубликованы результаты работ, в которых доказана связь курения после постановки диагноза с неблагоприятным прогнозом и выживаемостью больных с колоректальным раком и почечно-клеточным раком. Отказ от курения значительно улучшает все показатели выживаемости больных этими формами рака. Курение влияет и на прогноз больных с диагнозом ЗО, не связанных с курением, таких, как рак молочной железы и рак предстательной железы [15]. Отказ от курения в любое время, на любом этапе лечения приведет к значительному улучшению прогноза. Так, подсчитано, что риск смерти может быть снижен на 30–40%, если пациент откажется от курения после постановки диагноза ЗО. Для некоторых форм рака польза отказа от курения может быть равнозначной или даже превосходить значение современной противоопухолевой терапии [17].

Программа лечения онкологических больных должна включать научно обоснованные методы для отказа от курения. Последнее крайне важно с учетом того, что частота курения среди онкологических больных на любых стадиях заболевания и тех, кто уже излечился, намного выше, чем в популяции [18]. Систематический обзор опубликованных за последние годы научных статей о потреблении табака

онкологическими больными показал, что в среднем 42% (25–57%) пациентов-курильщиков со ЗО легкого, органов головы и шеи продолжают курить после постановки диагноза [19]. Как показали результаты исследований, проведенных в последние годы, 18–27% американцев с онкологическим диагнозом в анамнезе продолжают курить [20].

Динамика смертности от РЛ и других форм рака, причиной которых является курение

Смертность от РЛ среди мужчин продолжает занимать лидирующее место в структуре онкологической смертности в мире несмотря на то, что во многих развитых странах частота курения снижается [21]. В России, начиная с первой половины 1990-х годов, смертность от этой формы рака среди мужчин снизилась более чем в полтора раза, с 73 до 43 (т.е. на 43%) на 100 тыс. населения в 2016 году [12]. Смертность от РЛ российских женщин, не достигнув высоких показателей, характерных для большинства западных стран, с первой половины 1990-х годов также начала снижаться, а затем стабилизировалась. В ряде западных стран снижение смертности от РЛ началось значительно раньше, чем в России [22]. Особого внимания заслуживает пример Великобритании. В этой стране проф. Ричард Долл (Richard Doll) впервые доказал связь между курением и РЛ [23]. Кроме того, именно в Великобритании впервые были предприняты меры контроля над курением, которые уже в 70-е годы прошлого века привели к значительному снижению распространенности этой привычки (рис. 1). В результате последовало снижение заболеваемости и смертности от РЛ прежде всего среди мужского населения. В США, Франции и других западных странах снижение заболеваемости и смертности от РЛ также произошло

Рис. 1. Динамика распространенности курения в Великобритании

Рис. 2. Динамика продаж сигарет и папирос в России, млрд штук

в результате снижения распространенности курения среди мужчин [12]. В отличие от западных стран в России распространенность курения в 1993–2008 годы росла. Количество продаж сигарет выросло с 200 млрд штук в 1993 году до более 400 млрд штук в 2008 году (рис. 2). Снижение распространенности курения началось лишь недавно – в 2009 году. В то же время заболеваемость и смертность от РЛ (рис. 3) и других форм рака, причиной которых является куре-

ние, в частности, рака гортани, в России снижается уже с начала 90-х годов прошлого столетия (рис. 4). Кроме того, снизилась заболеваемость и смертность от рака полости рта и глотки, пищевода и других форм рака. Необходимо отметить, что в США снижение смертности от РЛ началось также в начале 90-х годов прошлого века: смертность снизилась с 57/100000 в 1990 году до 35/100000 в 2010 году, т.е. на 39%, что сопоставимо с аналогичным показателем в России

Рис. 3. Динамика смертности от рака легкого

Рис. 4. Динамика смертности от рака гортани

(34%), где смертность снизилась с 74/100000 в 1993 году до 49/100000 в 2010 году. При этом как в США, так и в Великобритании имело место снижение распространенности курения, а в России – нет.

Так что же привело к снижению частоты этого заболевания? Вклад улучшения эффективности лечения, применявшегося в те годы, в снижение смертности от РЛ ничтожно мал, если он вообще имел место. Популяционная относительная 5-летняя выживаемость больных РЛ в США составляет в лучшем случае 18–19% [24]. Российские показатели относительной выживаемости не превышают 15–16%. Методы скрининга РЛ, которые применялись в те годы (флюорография и радиография грудной клетки), оказались неэффективными [25], так что улучшение ранней диагностики не могло быть причиной снижения смертности. Единственным объяснением снижения заболеваемости и смертности от РЛ в России было уменьшение концентрации смолы в сигаретах, производимых и импортируемых в страну, т.е. снижение вреда (harm reduction) потребления табака.

Концепция снижения вреда

Концепция снижения вреда, связанного с курением (tobacco harm reduction), впервые была сформулирована в середине 70-х годов прошлого века проф. Майклом Расселом (Michael Russell), британским психиатром и активным борцом с курением: «Сигареты с низким содержанием смолы и средним уровнем никотина – новый подход к более безопасному курению» («Low-tar medium-nicotine cigarettes: a

new approach to safer smoking») [26]. Ему принадлежит часто цитируемое высказывание, что «курильщик курит из-за никотина, а умирает от смолы». В связи с этим в статье предлагается снизить уровень смолы до низкого или очень низкого, сохранив средний уровень никотина, что приведет к снижению риска РЛ и других заболеваний легких. Концепция Рассела о снижении вреда, связанного с курением, получила подтверждение в эпидемиологических исследованиях выдающихся английских ученых-эпидемиологов Ричарда Долла (Richard Doll) и Ричарда Пето (Richard Peto), которые в статье, опубликованной в 1978 году, объяснили снижение смертности от РЛ у молодых мужчин тем, что их поколение, в отличие от их старших соотечественников, курило сигареты с фильтром. Сигареты с фильтром содержали значительно меньше смолы, а значит и меньше канцерогенных веществ, чем сигареты без фильтра. Необходимо подчеркнуть, что никаких реальных изменений в потреблении сигарет в Великобритании еще не было. Не было и никаких существенных улучшений в лечении РЛ [27].

Ниже приводятся результаты нескольких классических аналитических эпидемиологических исследований, свидетельствующих о снижении риска РЛ, связанного со снижением уровня смолы в табачном дыме сигарет. Первое из них было выполнено в США Американским противораковым обществом более 40 лет назад [28]. Это когортное исследование, которое включало более 1 млн мужчин, выявило, что показатели смертности ниже на 20% у мужчин и на 40% у женщин – курильщиков сигарет с низким уровнем

смолы. При одинаковом количестве выкуриваемых в сутки сигарет относительный риск (ОР) смерти был выше у курильщиков сигарет с высоким содержанием смолы, чем у курильщиков со средним и низким ее содержанием. Однако у никогда не куривших показатели смертности от РЛ значительно ниже, чем у курящих, независимо от типа сигарет, которые они курят. Дальнейший анализ выявил статистически значимое снижение показателей смертности от рака пищевода и рака мочевого пузыря у женщин, курящих сигареты с низким уровнем смолы по сравнению с этими показателями у женщин, куривших сигареты с высоким уровнем смолы [29]. Аналогичные результаты получены в эпидемиологических исследованиях методом «случай – контроль» [30]. Эти исследования показали, что риск РЛ, рака полости рта и глотки, рака гортани и мочевого пузыря статистически достоверно ниже у курящих сигареты с фильтром, чем у курильщиков сигарет без фильтра. Обобщение имеющихся к тому времени научных данных показало, что ОР развития РЛ зависит от индекса экспозиции к смоле. Таким образом, имеются доказательства того, что от концентрации смолы в табачном дыме сигарет зависит ОР, а соответственно, заболеваемость и смертность от РЛ и некоторых других форм ЗО.

Российский опыт снижения вреда, связанного с курением

Гипотеза снижения вреда потребления табака была подтверждена в России в результате уникального естественного популяционного эксперимента, когда в конце 1988 года были введены ограничения на содержание смолы в табачном дыме. В 1985 году в Москве, в Российском онкологическом научном центре, под эгидой МАИР и ВОЗ и под председательством проф. Давида Заридзе и проф. Ричарда Пето, про-

шла международная конференция «Табак: основная международная угроза здоровью населения» [31]. На конференции наряду с другими вопросами, связанными с профилактикой курения, обсуждался вопрос влияния уровня смолы в табачном дыме на риск ЗО. Участники конференции пришли к заключению, что риск РЛ, а возможно, и других форм ЗО, может быть снижен за счет уменьшения уровня смолы в табачном дыме. На основании рекомендаций этой международной конференции Министерством здравоохранения Советского Союза был принят регламент о предельно допустимых концентрациях (ПДК) смолы в сигаретах и папиросах, производимых и импортируемых в нашу страну. Было рекомендовано снизить уровень смолы в дыме сигарет до 15 мг. В результате было достигнуто снижение очень высоких концентраций смолы (>30 мг/сигарета) до умеренных (15 мг/сигарета), а далее и до относительно низких (12 мг/сигарета) [13]. Предполагалось, что снижение уровня смолы в дыме советских сигарет должно было привести к постепенному снижению заболеваемости и смертности от РЛ в нашей стране. Это предположение в дальнейшем было подтверждено. Смертность от РЛ снизилась не только в России, но и в других странах – бывших республиках Советского Союза, на которые распространился принятый регламент (рис. 5). Снижение заболеваемости и смертности только от РЛ спасло жизнь как минимум 400000 россиян, а также многим десяткам тысяч граждан других бывших советских республик, в которых также снизилась смертность от этого, в то время практически неизлечимого заболевания. Снижение в сигаретах, потребляемых в России, концентрации смолы, а соответственно, уровня канцерогенных веществ, входящих в состав смолы, является также причиной снижения заболеваемости у мужчин раком губы, полости рта, глотки,

Рис. 5. Динамика смертности от рака легкого (мужчины)

Рис. 6. Динамика смертности от рака легкого и ХОБЛ в России (мужчины)

гортани и пищевода. Наряду со снижением смертности от РЛ и других ЗО произошло также снижение смертности от других болезней органов дыхания, вызванных курением, а именно ХОБЛ. Сходство трендов смертности от РЛ и ХОБЛ свидетельствует о том, что они отражают один и тот же процесс (рис. 6).

Несмотря на то, что за последние 40 лет во многих странах мира снижается потребление табачных изделий, а соответственно, и заболеваемость и смертность от РЛ и других, ассоциированных с курением патологий, миллионы людей по-прежнему продолжают курить и умирать от болезней, причиной которых является курение. В долгосрочной перспективе количество бросивших курить остается крайне низким и растет число новых курильщиков, несмотря на значительные усилия в области контроля использования табачной продукции и информации о вреде курения. Для того, чтобы приблизиться к поставленной многими странами цели, необходимы дополнительные действенные инновационные меры, включая разработку новых методов лечения никотиновой зависимости.

Никотинзаместительная терапия (НЗТ)

Клинические исследования показали, что НЗТ увеличивает шансы бросить курить на 50–70% вне зависимости от того, использует ли курильщик другие способы, позволяющие отказаться от этой привычки (например, психологические консультации). Последние данные ставят под сомнение эффективность применения только НЗТ и говорят в пользу усиления ее эффекта в сочетании с психотерапией [32]. НЗТ рекомендована для лечения табачной зависимости и отказа от курения во многих странах, в частности в США (Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence) [33]. Тем не менее, по данным США, среди бросивших курить американцев только

30% использовали тот или иной фармацевтический препарат, включая НЗТ. Некоторые курильщики отказываются от применения фармакологических средств объясняют тем, что они малоэффективны [34]. Ряд последних исследований показал, что эффективность НЗТ в реальной жизни не соответствует данным, которые получены в клинических рандомизированных исследованиях [34, 35]. Например, проследивание двух репрезентативных когорт американских курильщиков, которое проводилось с интервалом в 10 лет, показало, что долгосрочная эффективность препаратов, снижающих никотиновую зависимость, таких как варениклин, бупропион и НЗТ, очень низка или, точнее, отсутствует. Их применение не увеличивает вероятность отказа от курения в прослеживаемой когорте в течение 30 дней. Между членами когорты, которые применяли эти средства, и членами когорты, которые их не применяли, различия в частоте отказа от курения к концу наблюдения обнаружено не было. Авторы объясняют это несоответствие тем, что в клинических исследованиях, наряду с применением фармакологических средств, участники исследования получали консультирование профессиональных психологов, как по телефону, так и в виде очных контактов. Из этого можно сделать вывод, что фармакологические средства отказа от курения эффективны, только если их применение сопровождается беседами и консультациями психологов. Таким образом, принятые методы медикаментозного лечения, включая НЗТ, оказались недостаточно эффективными, и, что самое главное, ими пользуется ограниченное число курильщиков.

Электронные системы доставки никотина

За последние два десятилетия табачные компании разработали и вывели на рынок продукты доставки

никотина, которые они позиционируют как продукты «модифицированного риска», т.е. потребление которых снижает риск развития болезней, вызванных курением. Эти продукты можно разделить на содержащие табак и не содержащие табак. Из существующих на рынке различных ЭСДН наибольшего внимания заслуживают электронные сигареты (ЭС) и электрические системы нагревания табака (ЭСНТ), имитирующие курение и, как следует из их названия, доставляющие в организм потребителя никотин. В ЭС происходит процесс нагревания специальной никотинсодержащей жидкости, в результате чего образуется аэрозоль (пар), содержащий никотин, который вдыхает потребитель. ЭСНТ содержат табак, который нагревается до относительно невысокой температуры (250–350°C), не влекущей сжигание табака, в отличие от сигарет, где сжигание табака происходит при температуре 800–900°C [35]. При этом большинство токсических и канцерогенных веществ табачного дыма образуются при температуре выше 350–400°C. Монооксид углерода (СО) образуется в результате пиролиза компонентов табака при температуре выше 350–400°C; углеводороды и альдегиды (формальдегид и акролеин) – в результате термического разложения табака при температурах выше 300°C. Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ) являются последствием структурного разложения табака и так же, как 1,3-бутадиен и бензол, образуются при температуре выше 400°C. Табакоспецифические нитрозоамины (ТСНА) исходно содержатся в табаке, но поступают в табачный дым в результате пиросинтеза при температуре выше 400°C [36–38].

По определению ВОЗ, ЭСДН характеризуются как «электронные системы доставки никотина или продуктов, не являющихся никотином» [36, 39]. Хотя эти изделия причисляют к одному классу, они составляют неоднородную группу с существенными различиями в отношении образования токсичных веществ и доставки никотина. Наиболее распространенным и изученным продуктом ЭСДН являются ЭС. В отличие от обычных сигарет, они не содержат табак и доставляют никотин в дыхательные пути без воспламенения. Помимо доставки в организм никотина, ЭС также используются для вдыхания ароматизированного пара (аэрозоля), не содержащего никотин. Рассматривая ЭС как возможную альтернативу традиционному курению, мы сконцентрируем наше внимание на ЭС, которые доставляют никотин. ЭС впервые появились в США и Европе, включая Россию, в 2006–2008 годы, где их популярность и, соответственно, продажи стали очень быстро расти. В 2011 году ЭС курили 7 млн человек, в 2016 году – уже 35 млн. Ожидаемое число взрослых курильщиков ЭС к 2021 году достигнет 55 млн человек.

ЭС представляет собой устройство, имитирующее процесс курения, внешне напоминающее обычную сигарету, оборудованную источником питания и инга-

лятором. Принцип его работы основан на испарении жидкости, содержащей пропиленгликоль с глицерином или без него, никотином и ароматизаторами. Содержание никотина в жидкостях варьирует от самого минимального до 4,8%, чаще всего используются 1,2–2,4% концентрации никотина. Наряду с никотином и пропиленгликолем жидкость и аэрозоль ЭС содержат другие компоненты, некоторые из которых могут иметь токсические свойства. Никотинсодержащая жидкость заключена в сменный картридж, который, в свою очередь, встраивается в корпус ЭС. Когда курильщик делает затяжку, жидкость из картриджа, нагреваясь, превращается в пар, напоминающий табачный дым. Именно он и вдыхается при курении, доставляя никотин в организм. Внешнее сходство с традиционной сигаретой позволяет курильщику преодолеть психологическую зависимость, связанную с различными поведенческими привычками, свойственными курильщикам. Поскольку при использовании ЭС не происходит сгорания табака (которого там просто нет), производители этого устройства утверждают, что пар, вдыхаемый потребителем, свободен от 4000 токсических и канцерогенных веществ, которые, как известно, образуются в обычных сигаретах, и, соответственно, ЭС может служить хорошей альтернативой для снижения вреда от курения [38, 40, 41].

Другой популярной альтернативой традиционным сигаретам являются ЭСНТ, или «нагреваемые, но не горящие табачные продукты» (Heat-not-burn tobacco products). Согласно определению ВОЗ, в отличие от ЭС, системы нагревания табака относятся к табачным продуктам, так как они содержат табак, который нагревается, в результате чего образуется аэрозоль, содержащий никотин и другие нетабачные добавки, в том числе ароматизаторы. Самое главное отличие ЭСНТ от традиционных табачных изделий заключается в том, что табак в них нагревается до определенной, относительно невысокой температуры (250–350°C), но не горит, т.е. не происходит пиролиз, в то время как температура горения на конце зажженной сигареты достигает 800–900°C [36, 38]. Табак содержится в ЭСНТ в стиках, внешне напоминающих традиционные сигареты, но которые невозможно использовать привычным способом, или картриджах и других аналогичных приспособлениях [38, 40, 41].

Как известно, при горении табака в процессе курения в табачном дыме образуется смола, содержащая канцерогенные вещества [11, 13, 14]. Во время потребления негорящих табачных продуктов образуются аэрозоли, химический состав которых значительно отличается от дыма сигарет, в том числе и по содержанию вредных веществ. Большинство имеющихся научных данных свидетельствует о том, что современные поколения ЭС и ЭСНТ наносят здоровью значительно меньший вред, чем продукты, использующие горящий табак, т.е. сигареты, трубка и сигары, так как в них меньше канцерогенов и других токсичных

веществ. Тем не менее, дебаты по поводу альтернативных систем доставки никотина продолжают [41]. В то же время накапливаются научные данные об эффективности ЭСДН для отказа от курения, о химическом составе аэрозоля, который образуется при их применении, и маркеров (метаболитов) экспозиции потребителей ЭСДН к токсическим и канцерогенным веществам табачного дыма, как в краткосрочных, так и в относительно долгосрочных исследованиях.

ЭСДН – для отказа от курения

В исследовании, проведенном в Новой Зеландии, 658 человек были разделены на 3 группы: 289 потребляли ЭС с никотином, 296 – НЗТ (никотиновые пластыри) и 73 – ЭС, не содержащие никотин. Рандомизация проводилась с учетом этнической принадлежности, пола, возраста и степени никотиновой зависимости по шкале Fogstrom-a (>5 , <5). Через 6 месяцев наблюдения процент полной абстиненции, т.е. отказа от курения в течение всего срока наблюдения, в группе ЭС был 7,3% (21 из 289 участников группы полностью отказались от курения); в группе никотиновых пластырей от курения полностью отказались 5,8%, т.е. 17 из 295, а в группе ЭС без никотина – 4,1% (3 из 73 человек). ЭС с никотином оказались несколько более эффективны для отказа от курения, чем никотиновые пластыри (ОР 1,51; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,49–5,51) и более эффективны, чем ЭС без никотина (ОР 3,16; 95% ДИ 2,29–8,61) [42]. Анализируя это исследование, авторы обзора Кокрана 2018 года проводили сравнение между процентом отказа от курения в группах потребителей никотинсодержащих ЭС с группой потребителей ЭС без никотина. ЭС с никотином оказались на 77% эффективнее для отказа от курения, чем ЭС без никотина, но разница была статистически недостоверна (ОР 1,77; 95% ДИ 0,54–5,77). Сравнение ЭС с никотиновыми пластырями показало, что ЭС на 26% более эффективны, чем никотиновые пластыри, однако разница была также статистически незначима (ОР 1,26; 95% ДИ 0,68–2,34) [43]. В рандомизированном исследовании, включавшем 300 курильщиков, не планировавших бросать курить, участники были разделены на 3 группы: группа А (100 участников) в течение 12 недель потребляла ЭС, заправленные картриджем с 7,2 мг никотина; группа В (100 участников) в течение 6 недель потребляла ЭС, заправленные картриджем с 7,2 мг никотина, а в последующие 6 недель – ЭС с картриджем, содержащим 5,4 мг никотина; группа С (100 участников) в течение всего срока исследования (12 недель) потребляла ЭС без никотина [44]. На протяжении всего периода исследования 9 раз проводилась оценка курения, его интенсивности (сигарета/сут.) и анализ уровня содержания СО в выдыхаемом воздухе участников исследования. Рассчитывался процент участников, полностью отказавшихся от курения или снизивших интенсивность курения. Также оце-

нивались побочные эффекты. Снижение интенсивности курения (сигарета/сут.) было отмечено во всех группах ($p<0,001$) по сравнению с началом исследования, без существенной разницы между 3 группами. Снижение интенсивности курения составило 22,3 и 10,3% через 12 и 52 недели соответственно. Полный отказ от курения составил 10,7% на 12-й неделе и 8,7% – на 52-й неделе. Процент полностью отказавшихся от курения был выше в группах А и В (13 и 9% соответственно), в которых участники исследования потребляли никотинсодержащие ЭС, чем в группе С (4%), в которых участникам было предложено ЭС без никотина. Отмечено снижение нежелательных побочных эффектов с момента начала исследования. Авторы заключают, что ЭС, как содержащие никотин, так и безникотиновые, снижают интенсивность курения, а также способствуют полному отказу от курения традиционных сигарет. При этом существенных побочных неблагоприятных эффектов отмечено не было [44]. При анализе этого исследования, проведенного в рамках обзора Кокрана 2018 года, группы А и В были объединены. В результате доля бросивших курить в этих группах составила 11% и была почти в 3 раза выше, чем в группе, участники которой потребляли безникотиновые ЭС (4%) (ОР 2,75; 95% ДИ 0,97–7,76). Авторы обзора Кокрана, суммировав результаты этих двух исследований, заключили, что ЭС с никотином статистически достоверно более эффективны для отказа от курения, чем ЭС, не содержащие никотин [43].

В рандомизированное исследование Hajek и соавт. [45] были включены 886 участников программы отказа от курения (stop smoking service) Национальной службы здравоохранения Соединенного Королевства. Они были разделены на 2 группы: 1-я получала фармакологический препарат НЗТ по своему выбору, который предоставлялся им в течение 3 месяцев бесплатно. Участникам 2-й группы в начале исследования был предоставлен набор заправляемой ЭС 2-го поколения и одна емкость никотиновой жидкости, которая содержала 18 мг никотина на 1 мл. В дальнейшем испытуемые должны были покупать никотиновую жидкость для заправки ЭС самостоятельно. Исследование включало еженедельный цикл мониторинга и психологической поддержки по отказу от курения. Цель исследования заключалась в сравнительной оценке частоты абстиненции, т.е. полного отказа от курения в 2 группах в течение 1 года. Отказ от курения контролировался биохимическими тестами. Процент отказавшихся от курения был выше в группе потребителей ЭС (18%), чем в группе, получавших НЗТ (9,9%) (ОР 1,83; 95% ДИ 1,30–2,58, $p<0,001$). Вероятность следования предписанию, т.е. использованию НЗТ или потреблению ЭС на 52-й неделе исследования, была выше в группе ЭС (80%) по сравнению с группой, получавшей НЗТ (9%). В обеих группах были отмечены некоторые побочные эффекты: ощущения чувства раздражения в глотке и

полости рта чаще были отмечены в группе ЭС (65,3%), чем в группе НЗТ (51,2%). В то же время тошнота и рвота чаще отмечались в группе с НЗТ (37,9%), чем в группе лиц, потребляющих ЭС. В группе ЭС через 52 недели исследования было отмечено статистически значимое снижение кашля (ОР 0,8; 95% ДИ 0,6–0,9) и выделения мокроты (ОР 0,7; 95% ДИ 0,6–0,9), чем у участников группы, получавших НЗТ. Между группами не было разницы в таких симптомах, как одышка и хрипы. Таким образом, ЭС оказались более эффективными для отказа от курения, чем НЗТ.

Известно, что курение повышает частоту развития осложнений и ухудшает результаты хирургических операций. В связи с этим отказ от курения в предоперационном и послеоперационном периоде многие хирурги считают необходимым. В статье Lee и соавт. проводится анализ влияния на отказ от курения никотинсодержащих ЭС и никотинсодержащих пластырей у больных, которым предстоит хирургическое вмешательство [46]. Пациенты, которым было назначено хирургическое вмешательство, были рандомизированы на 2 группы: потребителей ЭС (20 больных) и никотинзаместительных пластырей (10 больных). Все пациенты получили 6-месячный запас ЭС и средств НЗТ. Кроме того, им были даны рекомендации по отказу от курения и вручена брошюра по отказу от курения для хирургических больных. Через 8 недель наблюдения частота отказа от курения была одинакова в обеих группах. Объем форсированного выдоха (ОФВ) за 1 мин. был на 592 мл (95% ДИ 153–1,031; $p=0,01$) больше у больных, которые пользовались ЭС, чем у больных, применявших никотиновые пластыри. Соотношение изменения ОФВ за 1 с и форсированной жизненной емкости (ФЖЕ), т.е. ОФВ/ФЖЕ, было на 40,1% выше у больных, потреблявших ЭС, чем у больных, использующих НЗТ пластыри (95% ДИ 18,2–78,4; $p=0,04$). Авторы заключили, что больным, которым предстоит хирургическое вмешательство, можно рекомендовать применение ЭС для отказа от курения.

Результаты рандомизированных клинических исследований эффективности ЭС для отказа от курения были подтверждены в популяционных исследованиях. Анализ данных опроса населения США о потреблении табака (2014/15 Tobacco Use Supplement-Current Population Survey) показал, что вероятность длительного (более 3 месяцев) отказа от курения выше у лиц, которые потребляли ЭС. Попытки бросить курить, в том числе успешные, коррелировали с частотой потребления ЭС [47]. В исследовании Bermarhnia и соавт. использованы данные 3093 лиц, которые предпринимали попытки бросить курить, или желающих бросить курить, из которых 25,2% употребляли ЭС [48]. Использование ЭС повышало вероятность отказа от курения на 6% (95% ДИ 2–10), а прием лекарственных средств, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), был не-

эффективен: прием варениклина на 2% (95% ДИ 6–13), эффект же использования НЗТ был отрицательным (-3%; 95% ДИ -8–2). Представленные данные указывают на эффективность ЭС в отказе от курения. Она превышает эффективность фармакологических средств, одобренных рядом национальных и международных организаций как средство отказа от курения. Однако все исследования проводились для прошлого поколения (2-го поколения) ЭС. Соответственно, необходимо проведение новых исследований с современными образцами ЭС. С учетом беспрецедентно быстрого развития отрасли и появления на рынке большого количества новых изделий процесс оценки эффективности и безопасности ЭС должен принять регулярный характер. В связи с этим необходимо выработать некие стандарты соответствия этого продукта.

Химический состав аэрозолей ЭС и ЭСНТ

Большинство имеющихся научных данных свидетельствует о том, что современные поколения ЭС и ЭСНТ содержат значительно меньше вредных и потенциально вредных веществ, чем табачный дым традиционных сигарет. В результате в организме человека, использующего эти изделия, концентрации канцерогенов и токсикантов ниже, чем у курильщиков традиционных сигарет, и, соответственно, вред, наносимый ЭС и ЭСНТ, должен быть меньше, чем при курении обычных сигарет. Это связано с главным принципом работы инновационных устройств, который основан на вдыхании аэрозоля, образующегося в результате нагревания жидкости, содержащей никотин, или табака. Для оценки и мониторинга концентрации канцерогенных и токсичных веществ в табачном дыме сигарет, аэрозоле ЭС и ЭСНТ ВОЗ определила для тестирования, помимо никотина, 9 приоритетных компонентов: ацетальдегид, акролеин, бенз(а)пирен, бензол, 1,3-бутадиен, ННН, ННК, формальдегид, монооксид углерода [36, 39]. В аэрозоле также присутствуют канцерогенные для человека металлы: хром (шестивалентный), кадмий и никель (группа 1) [49]. Кроме того, в ЭС используется более 10000 различных ароматизаторов, которые при нагревании могут представлять определенную опасность и требуют изучения.

Первые исследования, в которых изучался химический состав картриджей и жидкостей для их заправки, показали отсутствие или минимальные количества в них таких канцерогенных и токсических веществ, как ПАУ, нитрозамины, ацетальдегиды, ацетон, формальдегид и др. Однако использование ЭС предполагает процесс нагревания ее составляющих и образования аэрозоля. Аэрозоль в результате повышенного термического разложения ингредиентов жидкости и возможных выделений нагревательного элемента устройства может содержать ряд новых компонентов. При анализе карбонильных соединений было показано, что после аэрозолизации концентрации

формальдегида и ацетальдегида увеличились в 6,23 и 58,4 раза соответственно по сравнению с их первоначальными концентрациями в жидкости. Кроме того, в образцах аэрозоля исследователи обнаружили ряд веществ, ранее не выявленных в исходной никотинсодержащей жидкости (например, ацетон, бутиральдегид и о-толуальдегид) [40]. Одно из первых исследований аэрозоля ЭС было проведено по поручению FDA. В аэрозоле 12 марок ЭС сигарет были обнаружены канцерогенные карбонильные соединения: формальдегид, ацетальдегид и акролеин, но в концентрациях существенно ниже, чем в сигаретном дыме [50]. В 2014 году были опубликованы результаты расширенного анализа химического состава аэрозоля ЭС 12 наиболее известных марок ЭС [51]. Для сравнения использовался аэрозоль популярного ингаляционного препарата, относящегося к одобренным средствам НЗТ – Nicorette. В аэрозоле ЭС и средствах НЗТ определяли содержание 4 основных групп потенциально токсических и канцерогенных веществ, присутствующих в табачном дыме: карбонилы, летучие органические соединения (ЛОС), нитрозамины и тяжелые металлы. Во всех исследованных образцах ЭС уровни формальдегида, ацетальдегида, о-метилбензальдегида были статистически достоверно выше, чем в Nicorette. Некоторые вещества, обнаруженные в аэрозоле ЭС, а именно канцерогенные ННН и ННК, в Nicorette не определялись. Однако в аэрозоле Nicorette было больше металлов, некоторые из которых являются доказанными канцерогенами для человека, например кадмий и никель. В то же время при сравнении аэрозоля ЭС с дымом обычной сигареты выяснилось, что в аэрозоле ЭС содержание основных токсических и канцерогенных веществ в 9–450 раз ниже, чем в табачном дыме. Содержание формальдегида и ацетальдегида в аэрозоле исследованных ЭС колеблется в пределах 0,20–5,62 мг/мл и 0,11–1,36 мг/мл, что в 9 и 450 раз выше, чем в обычных сигаретах; акролеина и толуидина – 0,07–4,19 мг/мл

и 0,02–0,63 мг/мл, что в 15 и 120 раз выше, чем в табачном дыме сигареты; ННН и ННК – 0,00008–0,00043 мг/мл и 0,000011–0,00283 мг/мл, что в 380 и 40 раз выше, чем в табачном дыме (табл. 1). Авторы исследования считают, что переход от традиционных табачных изделий к ЭС может значительно снизить вред, связанный с традиционным курением сигарет.

Никотин

ЭС содержат никотин в количестве меньшем или сопоставимом с его содержанием в «легких» сигаретах [40, 51, 52]. В исследовании, проведенном в России, установлено, что концентрация никотина в генерируемом аэрозоле в 350 и 730 ниже, чем в электронной жидкости (ЭЖ) и картридже, и составляет 0,019 и 0,006 мг на 12 затяжек соответственно в зависимости от типа устройства. Кроме того, было показано, что ни один из типов тестируемых ЭС не содержал в составе своего аэрозоля СО, что является подтверждением отсутствия процесса горения при их потреблении [52].

Табакоспецифические нитрозамины

Как показано в исследовании Goniewicz и соавт. [51], в последующих исследованиях Pulvers и соавт. [53], содержание ТСНА (ННН и ННК) в ЭС низкое или ниже определяемых уровней и, что самое главное, – на это указывают практически все авторы – их содержание в ЭС значительно меньше, чем в табачном дыме традиционных сигарет.

Вещества, ассоциированные с горением

Как уже было сказано, в ЭС при нормальных условиях пользования не происходит горения. Температура нагревания жидкости не выше 350 °С, что исключает образование веществ, которые образуются в обычных сигаретах при горении табака и, соответственно, содержатся в табачном дыме. К этим веществам относятся ароматические амины (бензол), ЛОС (1,3-бутадиен, изопропен, акрилонитрил, бензол,

Таблица 1

Сравнение уровней токсических и канцерогенных веществ в традиционных и электронных сигаретах

Вещества	Традиционная сигарета (мг в основном потоке)	Электронная сигарета (мг на 15 затяжек)	Среднее соотношение (традиционные к электронным сигаретам)
Формальдегид	1,6–52	0,20–5,61	9
Ацетальдегид	52–140	0,11–1,36	450
Акролеин	2,4–62	0,07–4,19	15
Толуол	8,3–70	0,02–0,63	120
ННН1	0,005–0,19	0,00008–0,00043	380
ННК2	0,012–0,11	0,00011–0,00283	40

¹ Нитрозонорникотин.

² Никотинпроизводный нитрозамин-кетон.

толуен) и ПАУ (бенз(а)пирен)). Tayyarah и Long [54] не обнаружили в аэрозоле 5 коммерческих ЭС ни одного из вышеперечисленных веществ. Flore и соавт. еще раз подтвердили отсутствие в ЭС веществ, связанных с горением [55]. Точка на этом вопросе поставлена в исследовании Wagner и соавт. [56], их тщательный анализ на высоком методологическом уровне не обнаружил в аэрозоле и жидкости 8 образцов ЭС ни одного из 9 веществ (1-аминонафтаген, 2-аминонафтаген, 4-аминобифенил, 1,3-бутадиен, изопрен, акрилонитрил, бензол, толуен, бенз(а)пирен), которые образуются в результате горения. Авторы заключают, что если эти вещества и присутствуют в ЭС, то в концентрациях ниже предельного уровня обнаружения.

Карбонилы

Карбонилы образуются в высоких концентрациях в дыме сигарет в результате горения табака. В ЭС их уровни обычно низкие, значительно ниже, чем в табачном дыме [51, 57]. Исследование уровня карбонилов при различном объеме затяжки показало, что при всех режимах затяжки (55 мл, 80 мл и 90 мл) в аэрозоле ЭС их содержание значительно меньше, чем в обычных сигаретах. При минимальной затяжке (55 мл) содержание формальдегида в электронных сигаретах составляет 0,5–1,0 мг/мл, ацетилальдегида – 0,8–1,0 мг/мл, акролеина 0,3–0,4 мг/мл; в обычных сигаретах содержание этих веществ равно 67,2 мг/мл, 1062,2 мг/мл и 112,7 мг/мл. При максимальной затяжке уровни формальдегида, ацетилальдегида и акролеина составляли в ЭС 3,6–3,7 мг/мл, 1,7–2,9 мг/мл и 0,9–1,1 мг/мл соответственно; в традиционных сигаретах – 71,4 мг/мл, 1212,6 мг/мл, 160,9 мг/мл соответственно [58]. В том же году были опубликованы результаты анализа ЭС, указывающие на очень высокую концентрацию в них формальдегида по сравнению с обычными сигаретами [59]. В 2016 году еще в одной статье сообщалось об астрономически высоких уровнях альдегидов в ЭС [60]. В частности, концентрация формальдегида в никотинсодержащей жидкости в ЭС достигала 48200 мг/мл. Этот показатель более чем в 1000 раз превышает концентрацию формальдегида в табачном дыме (74 мг/сиг.). Проверка корректности эксперимента в работе Jensen и соавт. [59] выявила, что в ней использовалась старая модель ЭС с крайне неэффективным типом атомайзера (испарителя), в котором мощность могла повышаться до 10,9 Вт. Соответственно, происходил перегрев жидкости, который и был причиной повышенного образования формальдегида [58]. Farsalinos и соавт. [61] повторили эксперимент Sleiman и соавт. [60], используя те же ЭС, с теми же атомайзерами и ЭЖ, но исключили перегрев жидкости и эффект «сухой затяжки». В результате были получены очень низкие уровни формальдегида и других альдегидов в аэрозоле ЭС, более чем в 10 раз ниже, чем в работе Sleiman и соавт. [60]. Необходимо еще

раз подчеркнуть, что «сухая затяжка» сопровождается крайне неприятным вкусом и запахом аэрозоля, и в связи с этим потребитель прекращает потребление устройства. Анализ той же ЭЖ, но с использованием современных ЭС с усовершенствованным атомайзером, технические особенности которого предотвращают перегрев и, соответственно, «сухую затяжку», показал очень низкие концентрации альдегидов. Концентрация формальдегида в этом исследовании была 16,5 м/мл, т. е. в 3000 раз ниже, чем в исследовании Sleiman и соавт. [60]. Новые модели ЭС снабжены автоматическим контролем температуры для предотвращения перегрева. Эти и будущие технологические достижения вместе с внедрением стандартов качества и безопасности обещают дальнейшее снижение и без того очень низких уровней карбонильных соединений, в частности формальдегида, в аэрозоле ЭС [62].

Металлы

Обзор имеющихся к 2013 году научных данных о содержании металлов, входящих в состав аэрозолей 13 типов ЭС, показал, что в большинстве случаев уровни кадмия, хрома, меди, свинца и никеля находятся ниже допустимой суточной дозы, минимальной дозы риска и рекомендуемой предельно допустимой дозы [63]. В то же время Williams и соавт. [64] обнаружили на наружных и внутренних конструкциях ЭС, в частности на электрическом нагревателе, тяжелые металлы: олово, свинец, медь, хром, никель, а также твердые частицы (ТЧ). Эти же металлы были обнаружены на картридже, в жидкости и аэрозоле ЭС. Сравнение их содержания в аэрозоле ЭС с дымом обычной сигареты показало, что их содержание в аэрозоле ЭС равно или превышает таковое в дыме традиционных сигарет. Авторы обратили внимание на то, что некоторые части конструкции были, как говорится, «second hand», т. е. были перенесены из уже использованных устройств. Сам этот факт говорит о том, что результаты данного исследования не могут быть экстраполированы на ЭС в целом. В связи с этим напоминаем, что в исследовании, которое цитировалось выше, аэрозоль ЭС содержал меньше металлов (кадмия, никеля), чем зарегистрированный в качестве НЗТ фармакологический препарат Nicorette [51].

Твердые частицы

Изучение содержания ТЧ в аэрозоле ЭС имеет принципиальное значение, так как этой проблеме посвящено значительное количество исследований. Результаты этих исследований противоречивы и вызывают наибольшие споры. В исследовании Lee и соавт. [65], в котором изучались ЭС популярного бренда с табачным ароматом или с ароматом ментола, показало, что медиана концентрации ТЧ диаметром менее 2,5 мкм (ТЧ 2,5) в аэрозоле ЭС (21,1 мкг/м³) была такой же, как и в помещениях, на открытом воздухе и в результате пассивного курения в кафе.

Сравнение концентраций ТЧ в аэрозоле ЭС с ПДК ТЧ на производстве показало, что концентрация ТЧ в 10 и 15 тыс. раз ниже ПДК на производстве (15 мкг/м³ и 10 мкг/м³), а также ниже или сопоставима со стандартами атмосферного воздуха (медиана измерений в течение 24 часов), разработанными такими организациями, как Агентство охраны окружающей среды США (35 мкг/м³), ВОЗ (25 мкг/м³) и Европейский союз (20–25 мкг/м³). Можно согласиться с мнением авторов, которые считают, что сравнение уровней ТЧ в аэрозоле с ПДК на рабочем месте не совсем корректно, так как последнее предполагает профилактику повышенного риска рабочих, занятых на вредных производствах, чего нельзя сказать о потребителях ЭС. Однако ПДК на рабочем месте соответствуют безопасным уровням ТЧ, что подтверждает важность корректности этого сравнения. В данном исследовании, как и в предыдущих работах, в образцах аэрозоля ЭС были обнаружены наночастицы. Изучены их количество и концентрация в 2 типах одного ЭС, с ментоловым и табачным ароматизаторами. Однако данных об уровнях наночастиц по сравнению с дымом обычных сигарет и/или воздуха помещений и атмосферным воздухом в статье не представлено.

Анализ работ, в которых изучали в аэрозоле ЭС ТЧ, показал, что он содержит ультрамелкие частицы (УМЧ) и мелкие ТЧ в том же количестве или меньше, чем обычные сигареты. Однако в некоторых работах было показано, что при нагревании в аэрозоле ЭС образуется больше мелких и УМЧ, чем в табачном дыме. Учитывая тот факт, что состав ТЧ в аэрозоле ЭС отличается от их состава в табачном дыме обычных сигарет, значение этих сравнительных исследований не очень понятно [40].

Ароматизаторы

Исследование ароматизаторов в составе аэрозолей на примере 21 типов ЭС показало, что только 1 из 21 видов аэрозоля содержит ароматизаторы на основе веществ, полученных при жарке кофейных бобов, и обладает токсическим эффектом. Однако этот эффект аэрозоля в 800 раз менее токсичен, чем табачный дым [66].

Пропиленгликоль и глицерин

Согласно имеющимся данным вдыхание пропиленгликоля не является опасным. Он признан безвредным для употребления человеком внутрь и широко используется в продуктах питания, косметике и лекарствах. Исследования пропиленгликоля в экспериментах на животных и добровольцах не вызвали негативных изменений. Соответственно, скорее всего, его вдыхание не представляет угрозы для здоровья. Минимальный риск может представлять производное глицерина – токсическое вещество акролеин, который содержится в аэрозоле ЭС в гораздо меньших концентрациях по сравнению с табачным дымом [67].

Математическое моделирование эффекта воздействия аэрозоля ЭС на здоровье потребителя, основанное на содержании в аэрозоле токсических и канцерогенных компонентов и максимально допустимых уровней экспозиции к компонентам аэрозоля на рабочем месте, выявило, что при правильном использовании ЭС концентрации вдыхаемых токсичных веществ ниже пороговых значений, установленных для производственной безопасности [68].

Оценка канцерогенного риска курения обычных и ЭС, на основании содержания в них канцерогенных веществ, включая карбонилы, ЛОС, нитрозоамины и металлы, проведенная в Эдинбургском университете (Великобритания), показала, что концентрации этих веществ в ЭС незначительны и гораздо ниже по сравнению с дымом сигарет. Если выразить эти различия в процентах, то канцерогенная опасность аэрозоля ЭС составляет менее 0,4% от канцерогенного риска табачного дыма. Соответственно, риск развития ЗО при курении традиционных сигарет в 99 раз выше, чем в результате использования ЭС. Такой вывод был сделан на основании математического моделирования «риска ингаляционной дозы» (inhalation unit risk) или фактора канцерогенного риска (cancer potency factor (CPF)), рассчитанного на основании данных химического анализа. Причем автор уверен, что и этого минимального канцерогенного риска можно избежать при правильном выборе устройства и его компонентов и четко придерживаясь всех рекомендаций по его безопасному использованию [69].

В докладе британского Королевского колледжа врачей (Royal College of Physicians) «Никотин без курения. Сокращение вреда здоровью от потребления табака» были проанализированы научные данные по содержанию в аэрозоле ЭС токсических и канцерогенных веществ. Составители доклада отметили, что, хотя ЭС используются не настолько давно, чтобы составить полный профиль их безопасности, имеющиеся данные говорят о том, что содержание вредных веществ, в том числе ТСНА и других канцерогенов в аэрозолях ЭС, гораздо ниже, чем в табачном дыме, что снижает долговременный риск развития рака. В докладе также утверждается, что именно уровни токсических веществ в ЭС, по сравнению с табачным дымом, а не само их присутствие, определяют, насколько вредным для здоровья является тот или иной продукт. В итоге был сделан вывод, что имеющиеся данные позволяют предположить, что «риск для здоровья, связанный с использованием ЭС, вероятно, составляет не более 5% от риска, связанного с традиционным курением» [70]. Достоверность научных данных, приведенных в докладе британского Королевского колледжа врачей, была подвергнута сомнению в редакторской колонке журнала The Lancet, где утверждалось, что оценка, указывающая на минимальный риск использования ЭС, научно не обоснована. Однако спустя некоторое время, в том же The Lancet появилась статья группы

авторитетных ученых, подтверждающих, что ЭС на 95% менее опасны по сравнению с курением [71].

Ниже мы остановимся на 2 обзорах научных данных, посвященных ЭС [72]. Первый представлен сотрудниками группы ученых Института профилактической медицины им. Вольфсона при Лондонском университете Королевы Марии, известных своими работами в области методов отказа от курения, а второй – сотрудниками Центра табачной продукции FDA (США) [73]. Авторы обоих обзоров сходятся во мнении, что концентрации токсических и канцерогенных веществ, металлов и ароматизаторов в аэрозолях в десятки и сотни раз меньше, чем в дыме обычных сигарет и некоторых известных ингаляционных лекарственных средствах. Однако авторы отмечают, что интерпретация исследований химического состава ЭЖ и аэрозолей усложняется наличием на рынке множества марок и моделей ЭС с различными нагревательными элементами, батареями, никотинсодержащими жидкостями. Авторы считают, что, несмотря на отсутствие данных об отдаленных последствиях использования ЭС, они, скорее всего, менее вредны, чем традиционные сигареты. Однако, учитывая ограниченное количество доступных данных, по мнению авторов, сделать окончательный вывод о сравнительной безопасности ЭС пока нельзя.

Антонов и соавт. проанализировали результаты исследований ЭС, указывающие на низкие концентрации токсических и канцерогенных веществ и их метаболитов в аэрозоле ЭС по сравнению с обычными сигаретами. Тем не менее, они выдвинули на первый план наиболее спорные и критикуемые результаты о высоком содержании в ЭЖ и аэрозоле ЭС мелких и ультрамелких ТЧ. На основании этого весьма спорного аргумента они пришли к заключению о высоком риске, связанном с потреблением ЭСДН, которое, в целом, не вытекает из обзора. В связи с этим хочется отметить, что корректная оценка риска, связанного с потреблением ЭСДН, предполагает сравнение с традиционным курением. При таком сравнении ЭСДН, несомненно, выигрывают, и это очевидно и из обсуждаемого обзора [74].

В конце 2017 года в престижнейшем американском научном журнале «Cancer Journal for Clinicians» была опубликована экспертная оценка ЭСДН «Ключевые вопросы, касающиеся влияния на здоровье электронных систем и других источников доставки никотина». Статья также опубликована на русском языке в русском издании «Cancer Journal for Clinicians» в апреле 2018 года (<http://www.pror.ru/journals>). Авторы обзора подтверждают, что основной массив имеющихся научных данных свидетельствует о том, что уровни канцерогенов и других токсичных веществ, попадающих в организм при использовании современных ЭСДН, существенно ниже, чем при традиционном курении табака. Подчеркивается, что несогласованность мнений, которая парализует принятие необходимых мер

и запутывает население, может быть преодолена, если обратить более пристальное внимание на весь объем полученных данных, а не полагаться на отдельные работы, в которых вред ЭС преувеличивается без сравнения их эффекта с эффектом обычного курения [41].

Электрические системы нагревания табака

ЭСНТ – инновационный табачный продукт из последнего поколения альтернативных систем доставки никотина – принципиально отличаются как от ЭС, описанных выше, так и от традиционных табачных изделий. В отличие от ЭС, в ЭСНТ используется табак, но не происходит его горение и тление, т.е. отсутствует пиролиз и не образуется табачный дым, являющийся неотъемлемой частью процесса курения обычной сигареты. При работе ЭСНТ температура нагрева на момент затяжки не превышает 250–350°C. Следовательно, нагревание табака до температур ниже температуры горения и тления приводит к генерированию аэрозоля с более низким содержанием вредных и потенциально вредных веществ в отличие от традиционных сигарет, в которых пиролиз табака происходит при температуре свыше 800°C [52]. Таким образом, ЭСНТ выделяют значительно меньше токсических и канцерогенных веществ, чем обычные сигареты. Так, в исследовании, проведенном в НИИ табака, махорки и табачных изделий, сравнивались 9 потенциально вредных веществ в аэрозоле ЭСНТ, в 5 самых популярных в России марок сигарет и в стандартной лабораторной сигарете (3R4F). Исследование показало, что в сигаретном дыме значительно больше токсичных компонентов, чем в ЭСНТ. Так, уровень никотина в аэрозоле был ниже на 33,7–40,3% по сравнению с контрольным образцом сигарет 3R4F и в среднем на 3,5–42,7% ниже по сравнению с наиболее продаваемыми марками сигарет в России. В аэрозоле ЭСНТ на 96–98% меньше СО, бензола – на 99%, бенз(а)пирена – на 90–94%, 1,3-бутадиена – на 99%, ННН – на 94–98%, ННК – на 91–98%, акролеина – на 92%, формальдегида – на 83–91% и ацетальдегида – на 80–88% меньше по сравнению с контрольным образцом сигарет (3R4F) и с наиболее продаваемыми марками сигарет в России. Некоторые из этих веществ присутствуют в табаке в очень малых количествах, другие образуются в результате термического распада, пиролиза и (или) неполного сгорания табака при определенной температуре выше 350–400°C. Так, СО образуется в результате пиролиза компонентов и тления табака при температуре выше 350°C. Образование ПАУ связывают с распадом структурных компонентов табака при температуре выше 400°C. Результаты проведенных исследований позволили авторам сделать вывод, что ЭСНТ можно отнести к изделиям пониженного риска. Однако авторы считают необходимым продолжать научные исследе-

дования воздействия ЭСНТ на здоровье человека [52]. В исследовании Farsalinos и соавт. [75] показано, что ЭСНТ выделяют при интенсивном режиме потребления 5,0–6,4 мг/стик формальдегида, 144,1–176,7 мг/стик ацетилальдегида, 10,4–10,8 мг/стик акролеина, 11,0–12,8 мг/стик пропиональдегида и 1,9–2,0 мг/стик кротональдегида. Сравнение с табачным дымом выявило, что концентрация формальдегида в ЭСНТ на 91,6% ниже, чем в табачном дыме, ацетилальдегида – на 84,9%, акролеина – на 90,6%, пропиональдегида – на 89,0% и кротональдегида – на 95,3%.

Британский комитет по токсикологии по заказу Министерства здравоохранения Великобритании провел исследование 2 ЭСНТ, представленных на рынке Великобритании до 2016 года. Это было первое исследование ЭСНТ, инициированное правительством. Итоги анализа показали, что ЭСНТ содержит менее 50%, а в нескольких случаях менее 90% вредных и потенциально вредных соединений по сравнению с табачным дымом обычных сигарет. Дополнительные токсических компонентов, которые могли бы продуцироваться непосредственно самим устройством, например нагревательной системой, выявлено не было. В официальном документе Комитета сказано, что, несмотря на содержание в аэрозоле ЭСНТ некоторых вредных и потенциально вредных соединений, часть из которых является мутагенными и канцерогенными и могут наносить вред здоровью потребителя, экспозиция к ним по сравнению с обычными сигаретами предельно минимизирована. Высказывается предположение, что если курильщики заменят табачную продукцию, в которой происходит сжигание табака, устройствами, нагревающими табак, то они смогут снизить риск развития у них табакозависимых заболеваний. Кроме того, Британский комитет по токсикологии отмечает недостаток научных данных для расчета абсолютного и относительного риска использования систем нагревания табака для здоровья потребителя и окружающих с учетом новизны продукта. В заключении Комитет напоминает о том, что идеальным решением для профилактики болезней, связанных с курением, является полный отказ от употребления любой табачной и никотинсодержащей продукции [76].

Национальный институт здравоохранения Японии провел в 2017 году сравнительный анализ аэрозоля одного из типов ЭСНТ – iQOS, популярного продукта, который стал доступным в Японии с 2014 года, и сигаретного дыма. Были изучены уровни содержания никотина, смол, СО и 4 основных ТСНА в аэрозоле ЭСНТ и в дыме обычных сигарет. В результате исследования специалисты выявили, что в сравниваемых продуктах никотин был практически на одинаковом уровне, в то время как концентрация ТСНА в аэрозоле ЭСНТ в 5 раз ниже, а СО – в 100 раз ниже по сравнению с дымом традиционных сигарет. Далее представлены концентрации в аэрозоле ЭСНТ и табачном дыме не-

которых ТСНА: ННН – 314,7, NAT – 332,5, NAB – 18,5, ННК – 170,4 и ННН – 2477,0, NAT – 1758,0, NAB – 85,0, ННК – 697,0, соответственно. Концентрация СО в аэрозоле ЭСНТ составила 0,44 мг/сигарета, а в табачном дыме – 33,0 мг/сигарета [77].

Обзор работ, посвященных химическому составу аэрозоля ЭСНТ, авторами которого являются эксперты из престижных научных центров Великобритании, показал, что по сравнению с дымом традиционных сигарет, аэрозоль ЭСНТ содержит значительно меньше токсических веществ и представляет меньшую опасность для здоровья самого пользователя и окружающих. Так, было отмечено, что в аэрозоле ЭСНТ в зависимости от типа устройства концентрация никотина составляет от 19 до 73% по сравнению с табачным дымом обычных сигарет, СО, смолы и опасных и потенциально опасных веществ – меньше на 98, 21 и 62% соответственно. Авторы заключают, что ЭСНТ являются эффективным и менее опасным инструментом доставки никотина по сравнению с традиционными табачными продуктами [78]. Однако они информируют, что значительная часть проанализированных работ выполнена в лабораториях компаний-производителей или ими поддержана, т.е. очевиден факт наличия конфликта интересов. Тем не менее результаты исследований, проведенные производителями, практически не отличаются от результатов независимых исследований. Авторы также отмечают необходимость большего количества независимых исследований для подтверждения уже существующей информации о свойствах ЭСНТ и сравнения с другими потенциально менее опасными продуктами альтернативной доставки никотина [79].

В опубликованной в мае этого года статье в журнале «Risk Analysis» представлен новый метод определения канцерогенности табачных продуктов. Если учитывать, что использование инновационных систем доставки никотина, в том числе содержащих табак, часто связывают со снижением канцерогенного риска, возникает вопрос о влиянии пониженной кумулятивной экспозиции к комплексу канцерогенных веществ на здоровье потребителей. Авторы исследования определили группу из 8 канцерогенных веществ с доступными необходимыми для расчетов данными: акрилонитрил, ацетальдегид, 1,3-бутадион, этилен оксид, формальдегид, бенз(а)пирен, нитробензол, пропилен оксид. Была проведена вероятностная оценка (probabilistic evaluation) изменений кумулятивной комплексной канцерогенной экспозиции при использовании ЭСНТ, которая оказалась в 10–25 раз ниже по сравнению с курением традиционных сигарет. Полученные результаты можно будет в дальнейшем применить для оценки влияния на здоровье отказа от традиционного курения и перехода на использование ЭСНТ с учетом пониженной экспозиции к ее канцерогенным компонентам [79].

Маркеры токсических и канцерогенных веществ у лиц, потребляющих ЭС и ЭСНТ

В последние годы был проведен ряд исследований содержания метаболитов основных токсических компонентов табачного дыма, а также некоторых других показателей в биологических образцах пользователей ЭС. Изучение биологических жидкостей пользователей ЭС, недавно отказавшихся от традиционного курения, а также тех, кто практиковал «двойное» курение, т.е. параллельно использовал оба продукта, был выявлен более низкий уровень метаболитов/маркеров ряда токсических и канцерогенных веществ, включая ТСНА, по сравнению с курильщиками [80, 81]. Надо отметить, что согласно проведенным национальным опросам «двойное» курение встречается достаточно часто с момента появления на рынке альтернативных источников доставки никотина. К категории «двойных» курильщиков относятся в основном регулярные курильщики, которые по ряду причин, в первую очередь осознанно желая снизить уровень экспозиции к табачным токсическим и кан-

церогенным веществам, частично переходят на инновационные устройства, в том числе иногда сочетая их с одобренными препаратами НЗТ. В исследовании Hecht и соавт. [80] анализировались уровни метаболитов таких известных токсических и канцерогенных веществ, как ПАУ – 1-гидроксипирина (1-ГОП), ТСНА – 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанола (ННАЛ), акролеина – 3-гидроксипропилмеркаптуровая кислота (3-ГПМК), пропиленоксида – 2-гидроксипропилмеркаптуровая кислота (2-ГПМК), кротональдегида – 3-гидрокси-1-метилпропилмеркаптуровая кислота (ГПМК), бензола – S-фенилмеркаптуровая кислота (S-ФМК), никотина и котинина. Сравнивались образцы мочи пользователей ЭС, которые в течение последних 2 месяцев отказались от потребления традиционных сигарет, и курильщиков традиционных сигарет. Уровни тестируемых веществ в моче тех, кто использовал ЭС, были значительно ниже, чем у потребителей табака: 1-ГОП (пкмоль/мл) – 0,38 и 0,88, ННАЛ (пкмоль/мл) – 0,02 и 1,48, 3-ГПМК (пкмоль/мл) – 1,110 и 5,800, 2-ГПМК – 141–399, ГПМК (пкмоль/мл) – 705 и 4,990,

Таблица 2

Среднее геометрическое концентраций и 95% доверительные интервалы метаболитов токсических и канцерогенных веществ в моче пользователей электронных сигарет и курильщиков традиционных сигарет по исследованиям с поправкой на возраст и пол

Метаболиты	Потребители электронных сигарет (n=28)	Потребители традиционных сигарет					
		Carmella et al. (n=17)		Hatsukami et al. (n=165)		Zarth et al. (n=40)	
	Среднее геометрическое концентраций (95% ДИ)	Среднее геометрическое концентраций (95% ДИ)	<i>P</i> ^x	Среднее геометрическое концентраций (95% ДИ)	<i>P</i>	Среднее геометрическое концентраций (95% ДИ)	<i>P</i>
1-ГОП ¹ (пкмоль/мл)	0,38 (0,26–0,55)	0,88 (0,55–1,41)	0,013	0,97 (0,80–1,17)	<0,0001	Не изучалось	
ННАЛ ² (пкмоль/мл)	0,02 (0,02–0,03)	1,48 (0,90–2,43)	<0,0001	1,21 (0,99–1,47)	<0,0001	Не изучалось	
3-ГПМК ³ (пкмоль/мл)	1,100 (766–1,590)	5,800 (3,730–9,030)	<0,0001	4,040 (3,380–4,830)	<0,0001	6,070 (4,580–8,050)	<0,0001
2-ГПМК ⁴ (пкмоль/мл)	141 (80–252)	Не изучалось		Не изучалось		399 (255–626)	0,006
ГПМК ⁵ (пкмоль/мл)	705 (456–1,090)	4,990 (2,930–8,490)	<0,0001	Не изучалось		Не изучалось	
S-ФМК ⁶ (пкмоль/мл)	0,29 (0,18–0,46)	1,11 (0,61–2,08)	0,001	2,85 (2,24–3,63)	<0,0001	Не изучалось	
Никотин (нг/мл)	869 (604–1,250)	Не изучалось		1,380 (1,190–1,600)	0,035	1,270 (834–1,710)	0,182
Котинин (нг/мл)	1,880 (1,420–2,480)	Не изучалось		3,930 (3,500–4,400)	<0,0001	1,930 (1,530–2,440)	0,981

¹ 1-гидроксипирен (метаболит ПАУ);

² 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанол (метаболит ТСНА);

³ 3-гидроксипропилмеркаптуринная кислота (метаболит акролеина);

⁴ 2-гидроксипропилмеркаптуринная кислота (метаболит пропилен оксида);

⁵ 3-гидрокси-1-пропилмеркаптуринная кислота (метаболит кротон альдегида);

⁶ S-фенилмеркаптопкринная кислота (метаболит бензола);

^x – достоверность разницы по сравнению с потреблением ЭС.

S-ФМК (пкмоль/мл) – 0,29 и 1,11, никотин (нг/мл) – 869 и 1,380, котинин (нг/мл) 1,880 и 3,930 соответственно (табл. 2). В исследовании McRobbie и соавт. [81] участники были разделены на 2 группы: 1-я – отказавшиеся от курения традиционных сигарет за неделю до начала проведения исследования и полностью перешедшие на использование ЭС на срок 4 нед.; 2-я – «двойные» курильщики. Изучалось содержание СО, никотина (котинина) и основного метаболита акролеина S-(3-гидроксипропил) меркаптуровой кислоты (3-ГМПК) в образцах мочи участников исследования. Измерения проводились дважды, до начала и после 4 нед использования ЭС. Значительное снижение уровня СО – на 52–80% зафиксировано в обеих группах: в 1-й группе – с 15 до 3 ппм ($p=0,001$), во 2-й группе – с 23 до 11 ппм ($p=0,001$); уровни котинина также были снижены на 17 и 44%: в группе ЭС на 889 нг/мг ($p=0,011$) и «двойных» курильщиков – на 976 нг/мг ($p=0,010$). Концентрации 3-ГПМА за 4 недели в группе ЭС снизились на 1,280 нг/мг, или 79% ($p=0,001$), а у «двойных» курильщиков – на 1,474 нг/мг, или 60% ($p=0,001$). Таким образом, в группе пользователей ЭС было отмечено значительное и статистически достоверное снижение концентрации СО и акролеина, в группе «двойного» курения, в которой отмечено сокращение потребления традиционных сигарет в результате частичной их замены ЭС, отмечено снижение уровня СО и метаболита акролеина.

Представленные выше результаты спустя несколько лет были подтверждены еще в одном исследовании по определению уровней маркеров известных табачных токсикантов среди экспонированных к различным типам и количеству никотинсодержащих продуктов [82]. Участники исследования были отобраны среди курильщиков, склонных к использованию ЭС, которые согласились в течение 4 недель сочетать их с традиционными сигаретами, т. е. стать «двойными» курильщиками. Предполагалось, что таким образом удастся сократить количество выкуриваемых в день сигарет, заменив их ЭС. Им также было предложено по возможности попытаться полностью отказаться от табачной продукции и перейти на ЭС хотя бы на некоторое время в рамках заданного 4-недельного периода. Помимо определения и сравнения уровней маркеров ТСНА, перед исследователями стояла задача изучить количественные изменения потребления табака и ЭС, поведенческие и мотивационные особенности испытуемых на протяжении периода исследования. В образцах мочи участников проекта измерялись концентрации метаболитов никотина – котинина, одного из маркеров ТСНА, и 8 ЛОС до начала использования ЭС и в последний день эксперимента. Результаты анализа полученных образцов за этот период свидетельствовали о статистически незначимых изменениях в моче уровней котинина ($p=0,90$) и о статистически достоверном и значительном снижении концентрации CO_2 ($p<0,001$),

метаболитов ТСНА ($p<0,01$), а также метаболитов 2 ЛОС: бензола ($p<0,01$) и акрилонитрила ($p=0,001$) по сравнению с образцами, полученными до начала проведения исследования. У тех же курильщиков, которые полностью перешли на ЭС хотя бы на 2 недели, было обнаружено снижение еще 2 канцерогенных маркеров по сравнению с «двойными» курильщиками, а именно метаболита акрилонитрила ($p<0,06$) и акриламида ($p<0,01$). Одно из преимуществ данного исследования заключается в том, что испытуемые, основываясь исключительно на своих предпочтениях (*ad libitum*), могли в любой момент менять способ доставки никотина, чередовать и сочетать курение с использованием ЭС. Таким образом, воссоздавались наиболее естественные и приближенные к бытовой ситуации условия, моделирующие повседневное поведение участника вне рамок исследования. Единственное требование к ним состояло в необходимости подробно фиксировать все изменения статуса курения. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности и преимуществах полного перехода от курения традиционных сигарет на использование ЭС, что позволит существенно снизить влияние ряда канцерогенных и токсических агентов, присутствующих в табачном дыме, сохраняя при этом привычную для потребителя дозу никотина. Однако авторы отмечают, что на 4-й неделе исследования были выявлены некоторые признаки развивающейся никотиновой зависимости, которая, предположительно, может в перспективе привести к росту количества и частоты использования ЭС.

В краткосрочном исследовании 105 курильщиков были рандомизированы на 2 группы: «двойных» курильщиков и отказавшихся от любого способа доставки никотина [83]. Содержание биомаркеров измерялись в крови, моче и дыхательных пробах в 1-й день и в конце 5-го дня исследования. Значительное снижение концентрации всех маркеров было отмечено в группе «двойных» курильщиков, в которой произошла частичная замена традиционных сигарет на ЭС, по сравнению с курильщиками только традиционных сигарет (использовались данные, полученные в ранее проведенных исследованиях) [80]. Как и ожидалось, в этой группе все исследуемые показатели были гораздо выше, чем у отказавшихся полностью от любых никотинсодержащих продуктов. Тем не менее у «двойных» курильщиков уровни бенз(а)пирена на 5-й день исследования были снижены на 25–35% по сравнению с 70% у полностью отказавшихся от никотина, уровни ННК и ННН у «двойных» курильщиков были снижены на 19–22 и 30–37% соответственно по сравнению с 66 и 98% в группе без никотина. Уровни ЛОС, акролеина, бензола, 1,3-бутадиена, кротональдегида и акрилонитрила в группах «двойных» курильщиков снизились на 20–33%, 21–30%, 7–26%, 20–33%, 24–32% соответственно, а у отказавшихся от всех видов никотина – на 87%, 94%, 84%, 88%, 86% соот-

ветственно. Полученные результаты указывают, что за весьма непродолжительный срок даже при частичном отказе от курения традиционных табачных изделий и их замене на ЭС происходит значительное снижение экспозиции к токсическим и канцерогенным компонентам табачного дыма. Еще более значительное снижение всех маркеров экспозиции наблюдается при полном отказе от потребления любых никотин-содержащих продуктов. Интересно, что отмеченное снижение уровней биомаркеров экспозиции в группе «двойных» курильщиков пропорционально снижению потребления ими традиционных сигарет. Исследование еще раз продемонстрировало потенциальные возможности ЭС в качестве альтернативного метода снижения вредного воздействия на организм табака и необходимость регулирования этих устройств отдельно от табачных изделий, использующих горение.

В исследовании, в котором приняли участие 20 курильщиков, которые добровольно отказались на 2-й неделе от традиционного курения и перешли на потребление ЭС, в образцах мочи было изучено содержание никотина, его метаболита котинина и метаболитов основных токсических и канцерогенных веществ. Образцы мочи брались в 1, 7 и 14-й дни исследования. Значительного различия в моче никотина и котинина обнаружено не было. Что же касается изменения уровней других биомаркеров при переходе от обычных сигарет на ЭС, статистически значимое снижение было отмечено для 4 канцерогенных веществ: ННК – 97 ± 60 нг/г и 80 ± 69 нг/г на 7-й и 14-й дни измерения по сравнению с 225 ± 165 нг/г в 1-й день, до начала использования ЭС ($p < 0,001$); 1,3-бутадиена – 300 ± 478 нг/г и 305 ± 887 нг/г по сравнению с 1912 ± 1283 нг/г ($p < 0,05$); бензола – 159 ± 193 нг/г и 188 ± 481 нг/г по сравнению с 792 ± 674 нг/г ($p < 0,05$) и акрилонитрила – 51 ± 58 нг/г и 45 ± 66 нг/г по сравнению с 212 ± 178 нг/г ($p < 0,05$). Авторы подтвердили ранее полученные результаты о сохранении среднего уровня потребления никотина курильщиками при переходе на ЭС. В то же время было показано значительное снижение уровней метаболитов известных канцерогенных и токсических веществ при использовании ЭС по сравнению с курением. Полученные результаты еще раз указывают на необходимость более глубокого и расширенного исследования различных аспектов влияния потребления ЭС и особенно его отдаленных эффектов [84].

Особое внимание хотелось бы уделить совместному исследованию ученых из Лондонского университета (University College, London), Россвел Парк Института онкологии (Rosswel Park Cancer Institute, Buffalo) и Центра контроля болезней и профилактики (CDC, Atlanta, США), в котором изучался долгосрочный эффект ЭС на здоровье человека и которое сразу же после его публикации вызвало большой резонанс в мировой научной прессе. Впервые были получены результаты длительного воздействия ЭС на организм

человека [85]. Целью исследования было изучить, насколько длительное использование «только ЭС», «только НЗТ», «сочетанного использования традиционных сигарет и НЗТ» и «двойного» курения связано с различиями в уровнях метаболитов никотина, ТСНА и ЛОС по сравнению с потреблением «только традиционных сигарет». Лица, использующие только НЗТ (включая жевательные резинки и пластыри), являлись контрольной группой, так как в отличие от ЭС профиль безопасности продуктов НЗТ был достаточно хорошо изучен, и эффективность их потребления в целях отказа от курения была доказана. Набор участников происходил в Лондоне и близлежащих районах строго в соответствии с установленными протоколом параметрами. Один раз в месяц участники посещали лабораторию для сдачи проб выдыхаемого воздуха, слюны и мочи. Внимание акцентировалось на метаболитах, связанных с существенными рисками, обусловленными курением. В таблице 3 представлены уровни маркеров в процентах от соответствующих показателей при курении только обычных сигарет. Суммарный показатель никотина и всех его метаболитов в моче был примерно одинаковым во всех группах и по меньшей мере такой же, как при потреблении «только традиционных сигарет». У потребителей «только ЭС» зафиксирован самый низкий уровень никотина. Установлены четкие межгрупповые различия в уровне метаболита ТСНА – 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанол (ННАЛ). У потребителей «только ЭС» концентрация ННАЛ оказалась на 97,5% ниже, а у потребителей «только НЗТ» на 88,4% ниже, чем у курящих обычные сигареты. Группы «традиционная сигарета + ЭС» и «традиционная сигарета + НЗТ» имели схожие высокие уровни метаболитов ТСНА. В моче потребителей «только ЭС» концентрации акрилонитрила и бутадиена были на 97,1% и 89,0% ниже, чем у потребителей «только традиционных сигарет». Уровни акрилонитрила и бутадиена у потребителей «только НЗТ» также были ниже на 89,5% и 80,1% и составили 19,9% от уровня потребителей «только традиционных сигарет». Уровни остальных метаболитов ЛОС были также значительно ниже, чем в группе потребления «традиционных сигарет». Установлено, что у бывших курильщиков, перешедших «только на ЭС» или получающих «только НЗТ», примерно одинаковые концентрации никотина, которые ниже, чем у потребителей «только традиционных сигарет». Долгосрочное применение «только ЭС» и «только НЗТ» связано со снижением концентраций известных канцерогенов и токсинов по сравнению с потреблением «только традиционных сигарет». Необходимо отметить, что уровни маркеров ТСНА и ЛОС были ниже у потребителей только ЭС, чем только НЗТ. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы об активном потреблении никотина только из препаратов НЗТ при длительном их использовании [86, 87]. То, что уровень потребления никотина в значительной

Таблица 3

Скорректированные уровни биомаркеров токсических и канцерогенных веществ

		Курильщики		Бывшие курильщики	
Вещества	Биомаркеры/ метаболиты	«Двойные» пользователи сигарета +НЗТ (n=36)	«Двойные» пользо- ватели сигарета +ЭС (n=36)	Пользо- ватели только НЗТ (n=36)	Пользо- ватели только ЭС (n=36)
Алкалоиды		Процент (95% ДИ) [†]			
Никотин	Всего никотиновых эквивалентов [†]	104,2 (64,3–168,9)	156,8 (105,1–233,8)	121,6 (62,5–236,8)	126,9 (82,1–196,2)
	Никотин [‡]	64,2 (39,2–104,9)	152,2 (90,7–255,1)	135,1 (68,1–268,0)	60,4 (35,8–101,8)
	Котинин [‡]	46,8 (26,3–83,3)	69,7 (42,1–115,3)	82,1 (42,9–157,3)	75,1 (45,3–124,4)
ТСНА					
4-(метилнитрозамино)- 1-(3-пиридил)-1- бутанон (ННК)	4-(метилнитро- замино)-1- (3-пиридил)- 1-бутанол (NNAL)	57,1 (33,1–98,4)	81,2 (49,7–132,8)	11,6 (6,3–21,3)	2,5 (1,5–4,2)
Летучие органические соединения					
Акролеин	N-ацетил-S- (3-гидроксипропил)- L-цистеин (ЗНРМА)	107,1 (71,8–159,7)	91,2 (60,2–138,2)	35,3 (23,5–53,0)	33,3 (20,9–53,1)
Акриламид	N-ацетил-S- (2-карбамоилэтил)- L-цистеин (ААМА)	80,2 (57,9–111,1)	115,9 (80,8–166,1)	45,4 (32,4–63,5)	42,9 (31,1–59,2)
Акрилонитрил	N-ацетил-S- (2-цианоэтил)- L-цистеин (СУМА)	85,6 (48,7–150,4)	102,7 (63,7–165,6)	10,5 (5,4–20,6)	2,9 (1,7–4,7)
1,3-Бутадиен	N-ацетил-S- (4-гидрокси-2-бутен- 1-ил)-L-цистеин (МНВМА3)	101,9 (64,6–160,7)	115,0 (73,2–180,6)	19,9 (12,8–30,7)	11,0 (7,5–16,1)
Этиленоксид, акрило- нитрил, винилхлорид	N-ацетил-S- (2-гидроксиэтил)- L-цистеин (НЕМА)	86,6 (58,7–127,8)	104,0 (73,9–146,4)	54,2 (38,4–76,5)	43,5 (30,8–61,3)

* Процент от уровней у курильщиков только сигарет оценивается по модели, которая скорректирована для всех переменных в табл. 2. Для метаболитов мочи входные данные для модели были разделены на отношение наблюдаемого к откорректированному ковариатом креатинина.

[†] Сумма котинина, никотина, транс-3'-гидроксикотинина, N-оксида котинина, 1'-оксида никотина, норкотинина, норникотина, измеренная в моче.

[‡] Измеряется в слюне (все остальные метаболиты измеряются в моче).

НЗТ – никотинзаместительная терапия.

ЭС – электронная сигарета.

степени сопоставим в обеих группах («только ЭС» и «только продукты НЗТ»), а уровни ТСНА и ЛОС ниже у потребителей ЭС, чем у потребителей НЗТ, позволяет предположить, что снижение потребности в курении наблюдается в большей мере у потребителей «только ЭС» по сравнению с потребителями «только НЗТ». Это

может быть обусловлено факторами, отличными от способов доставки никотина, такими как большая степень поведенческого сходства потребления ЭС (в отличие от продуктов НЗТ) с курением. Такое предположение соответствует результатам исследований факторов, не связанных с никотиновой зависи-

мостью, т.е. факторов сенсорных систем центральной структуры мозга, которые играют определенную роль при попытке отказа от курения. Более низкие уровни канцерогенов и токсинов, связанные с потреблением «только продуктов НЗТ» и «только ЭС», подтверждают ранее продемонстрированный низкий риск развития осложнений, возникающих при долгосрочном использовании продуктов НЗТ [88]. Кроме того, надо отметить, что существенное снижение концентрации некоторых канцерогенов и токсинов в ЭЖ и аэрозолях для ЭС вопреки опасениям отражает содержание их метаболитов в биологических жидкостях потребителей. Полученные результаты позволяют сделать следующие важные выводы: 1) полный долгосрочный переход на ЭС может иметь преимущества для здоровья курящего населения, так как потребление «только ЭС» существенно снижает воздействие известных, связанных с потреблением табака канцерогенов и токсинов; 2) потребление ЭС может принести пользу только в случае полного отказа от курения традиционных сигарет; 3) совместное потребление традиционных и ЭС не приводит к существенному снижению концентраций метаболитов токсических и канцерогенных веществ в организме потребителя; 4) лицам, совмещающим потребление данных изделий, необходимо рекомендовать отказ от традиционных сигарет для снижения долгосрочных рисков для здоровья; 4) полное прекращение потребления никотинсодержащих продуктов остается оптимальным способом избежать вреда [85]. Цитируемая работа получила высокую оценку в рецензиях, опубликованных в *Lancet oncology* и *BMJ* сразу после ее появления в печати [89, 90].

В рандомизированном клиническом исследовании на протяжении 8 нед изучались и сравнивались маркеры экспозиции к табачным токсикантам с учетом мотивационно обоснованных привычек курения и/или использования никотинсодержащих продуктов, в зависимости от статуса курения, использования ЭС и препаратов НЗТ [91]. Все 264 участника – регулярных курильщиков – были разделены на следующие группы: 1-я – «двойные» курильщики, использующие обычные сигареты и ЭС *ad libitum*; 2-я – мотивационно настроенные на полный переход на ЭС; 3-я – мотивационно настроенные на полный переход на НЗТ; 4-я – продолжавшие курить традиционные сигареты. В их образцах мочи оценивалось содержание маркеров никотина, ТСНА, ПАУ, ЛОС, а также концентрация СО в пробе выдыхаемого воздуха. Уровни биомаркеров через 4 и 8 нед наблюдения представлены в виде отношения к исходному их уровню в начале исследования. Было показано, что во 2-й группе уровни всех исследуемых маркеров были значительно ниже по сравнению с 1-й группой «двойных» курильщиков: на 8-й неделе концентрация СО в пробах выдыхаемого воздуха составляла 0,43 (95% ДИ 0,34–0,54) и 0,76 (95% ДИ 0,65–0,90) соот-

ветственно, ННК – 0,47 (0,35–0,64) и 0,75 (0,63–0,89) соответственно, бенз(а)пирена – 0,79 (0,69–0,91) и 1,08 (0,93–1,25) соответственно, акрилонитрила – 0,34 (0,23–0,51) и 0,80 (0,62–1,03) соответственно, акролеина – 0,53 (0,41–0,69) и 0,78 (0,62–0,97) соответственно, кротональдегида – 0,53 (0,40–0,69) и 0,86 (0,70–1,05) соответственно, акриламида – 0,68 (0,54–0,86) и 0,73 (0,61–0,86) соответственно. Различия по этим же показателям в 3-й и 2-й группах, а также в 1-й и 4-й были незначительны. Кроме того, было отмечено снижение потребления обычных сигарет в группе мотивированно перешедших на ЭС по сравнению с «двойными» курильщиками ($p < 0,001$) и в группе «двойных» курильщиков по сравнению с продолжающими курить как обычно ($p < 0,001$). Результаты исследования в очередной раз продемонстрировали преимущества полного отказа от курения и перехода на ЭС. Концентрации основных маркеров табачной экспозиции у тех курильщиков, которые заменили табачные изделия на ЭС, были значительно ниже по сравнению с продолжающими курить и примерно такие же, как у пользователей НЗТ. Немалая роль в полном отказе от курения и переходе на ЭС принадлежит сформированной при составлении групп мотивационной составляющей, которая была оценена и повлияла на результаты.

В одной из последних работ для получения более подробной информации о степени токсичности ЭС были исследованы уровни биомаркеров, свидетельствующих о возможных системных повреждениях тканей и органов у пользователей ЭС. Было выявлено, что пользователи ЭС имеют повышенные уровни биомаркеров воспаления и окислительного стресса, дисфункции эндотелия, а также сниженные уровни противовоспалительных медиаторов, которые могут действовать как факторы риска для повышения восприимчивости к системным заболеваниям [92]. Основная цель авторов этого исследования заключалась в идентификации и определении уровней биологических маркеров, с помощью которых можно было бы проводить оценку состояния здоровья пользователей ЭС. Однако, несмотря на полученные достаточно убедительные результаты негативного воздействия на организм длительной экспозиции к ЭС (2 года), следует учитывать, что сравнение проводилось с контрольной группой, где такая экспозиция отсутствовала, т.е. с теми, кто никогда не курил и не использовал ЭС. Учитывая, что ЭСДН рассматриваются как возможный менее вредный для здоровья способ получения никотина для курильщиков обычных сигарет, в том случае, если они откажутся от своей гораздо более вредной привычки и перейдут на ЭС, было бы логично сравнить полученные для потребителей ЭС показатели с курильщиками обычных сигарет. Важно иметь в виду, что переход на ЭС тоже является мерой временной, предшествующей полному отказу от потребления никотина.

Экспозиция к токсическим и канцерогенным веществам при потреблении ЭСНТ

Исследования по изучению влияния потребления первых поколений ЭСНТ на организм пользователя, проведенные в разных странах, показали снижение уровней маркеров экспозиции к токсическим и канцерогенным компонентам табачного дыма: никотина, котинина, 4-(метилнитроамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанона, пирена, 4-аминобифенила, СО, акролеина. Эти изменения, в свою очередь, сопровождались положительными и статистически достоверными сдвигами, характеризующими состояние сердечно-сосудистой системы. Кроме того, в ряде других исследований было показано, что при переходе от курения обычных сигарет к использованию ЭСНТ через несколько дней улучшались показатели спирометрии, параметры сердечного ритма и артериального давления [93–95]. Однако, как было отмечено, наряду с выявленным снижением потребления никотина, число «выкуриваемых» стиков возросло на 50–95%, что не могло удовлетворить ни производителей, ни, естественно, пользователей. Был сделан вывод, что ЭСНТ не подавляют абстинентный синдром, связанный с недополучением потребителем привычной дозы никотина, и, способствуя включению компенсаторного механизма, приводят к увеличению поступления в организм потребителя как никотина, так и других вредных компонентов аэрозоля ЭСНТ.

Клиническое исследование с участием потребителей последующего поколения ЭСНТ, в котором изучались изменения биомаркеров табачных токсикантов в крови и моче лиц, перешедших на использование ЭСНТ, по сравнению с продолжавшими курить, показал, что замена сигарет на ЭСНТ существенно снизила уровни биомаркеров токсических веществ. В некоторых случаях эти показатели не превышали таковые в организме людей, полностью отказавшихся от курения. Выявлено, что токсических и канцерогенных веществ, характерных для табачного дыма, таких как формальдегид, ацетальдегид, ацетон, акролеин, кротональдегид, в биологических образцах пользователей ЭСНТ содержится значительно меньше, чем в биологических жидкостях людей, продолжающих курить [96].

В 2016–2018 годах были опубликованы результаты серии краткосрочных рандомизированных клинических исследований, являющихся частью глобального проекта оценки экспозиции пользователя к токсическим и канцерогенным компонентам аэрозоля ЭСНТ и потенциального риска ассоциированных с курением заболеваний у пользователей последнего поколения ЭСНТ [97–99]. Изучались ЭСНТ нового поколения, широко представленные на рынках Европы и Японии и претендующие на статус продукта модифицированного риска. Ниже приводится описание одного

из этих исследований, которое было выполнено в крупной диагностической клинике Хигаши Синдзюку (Higashi Shinjuku Clinic, Токио, Япония), с соблюдением единого протокола [98]. В исследование были отобраны здоровые курильщики в возрасте 23–65 лет, курящие на протяжении последних 3 лет и выкуривающие в день не менее 10 сигарет с максимальным содержанием никотина 1 мг/сигарета и которые не планировали отказаться от курения в ближайшие 3 месяца, но были способны и готовы к 5-дневному воздержанию от этой привычки. Максимальный период наблюдения за участниками исследования составлял 4 недели. В итоге после тщательного отбора и многоступенчатых проверок в исследование было включено 158 человек. Был проведен анализ опасных и потенциально опасных веществ (ОПОВ), содержание которых в табачном дыме обычных сигарет, согласно рекомендациям ВОЗ и FDA, должны быть снижены: ОПОВ, специфичные для сигаретного дыма и редко или никогда не присутствующие в других источниках; ОПОВ, относящиеся как к широкому классу химических веществ, так и к классу органических токсикантов, определенных FDA (канцерогенов, кардиотоксикантов, легочных и других токсикантов, веществ, вызывающих зависимость); ОПОВ, формирующиеся при разных температурных уровнях; ОПОВ, различные по продолжительности действия (от нескольких часов до 2 нед и более). В общей сложности изучена экспозиция к 16 ОПОВ в группе, использовавшей ЭСНТ, по сравнению с группой курильщиков и группой, в которую были включены лица, временно отказавшиеся от курения. Измерения проводились в образцах крови и суточной мочи. Переход от курения к использованию ЭСНТ привел к значительному снижению экспозиции ко всем ОПОВ в биологических образцах пользователей нагревательного табака по сравнению с лицами, продолжавшими курить. Концентрация в моче биомаркера бензола (S-PMA) снизилась на 84%, бенз(а)пирена (3-ОН- B[a]P) – на 70%, 1,3-бутадиона (МНВМА) – на 77%, акролеина (3-НРМА) – на 48%, толуидина (o-tol) – на 49%, кротональдегида (3-НМРМА) – на 38 %, 4-аминобифенила (4-АВР) – на 82%, этилен оксида (НЕМА) – на 54%, оксида углерода (СОHbb) в крови – на 52%. Переход от курения к использованию ЭСНТ даже на 5 дней привел к снижению экспозиции к ОПОВ в целом от 47% до 96%, приблизив их к уровням, отмеченным в группе временно отказавшихся от курения. В то же время экспозиция к ННН, акролеину (3-НРМА), 4-(метилнитроамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанолу (NNAL), кротональдегиду (3-НМРМА) и бенз(а)пирену (3-ОН-В[a]P) в группе, использующей ЭСНТ, были несколько выше, чем в группе временно отказавшихся от курения [100].

Полученные результаты свидетельствуют, что процесс нагревания табака по сравнению с его горением приводит к снижению экспозиции к ОПОВ у лиц, использующих ЭСНТ. В тоже время ЭСНТ обеспечивает

пользователям необходимую им доставку в организм никотина на уровне, приближенном к уровню никотина при курении обычных табачных продуктов. Разницы в концентрации никотина или котинина, метаболита никотина, между лицами, входящими в разные группы, не обнаружено. Однако можно предположить, что короткий период наблюдения за испытуемыми не позволил в полной мере оценить уровень экспозиции как к никотину, так и к некоторым другим ОПОВ при переходе от курения сигарет к использованию ЭСНТ в долгосрочной перспективе, что является очевидным недостатком этого и других краткосрочных исследований. Для подтверждения полученных несомненно интересных и достаточно убедительных результатов, а также для изучения других неучтенных в данной работе факторов необходимо проведение долгосрочных исследований. Необходимо отметить, что большинство работ о влиянии экспозиции к продуктам ЭСНТ на организм человека, как и исследований, посвященных химическому составу аэрозоля ЭСНТ, были выполнены в лабораториях производителей или при их поддержке. В своем упомянутом выше обзоре Simonavicius и соавт. отметили, что за 10 лет, предшествующие подготовке обзора (2009–2017 годы), были опубликованы данные лишь одного независимого клинико-лабораторного исследования влияния потребления ЭСНТ на некоторые биомаркеры табачной эмиссии [78, 101]. В условиях лаборатории сравнивалась концентрация никотина в плазме и СО, в выдыхаемом воздухе до, во время и после двух серий 10 затяжек при использовании ЭСНТ, ЭС и традиционных сигарет. Из 40 потенциальных участников эксперимента в итоге, были отобраны 16 регулярных курильщиков, никогда ранее не использовавших ЭСНТ и ЭС, которых разделили на 3 группы. Помимо взятия биологических проб, участники заполняли анкеты с вопросами о самочувствии, ощущениях, чувстве удовлетворения используемым продуктом и др. Концентрация никотина в плазме крови в конце эксперимента у куривших обычные сигареты составляла 23,7 нг/мл, у пользователей ЭСНТ – 16,4 нг/мл, а ЭС – 9,5 нг/мл ($p < 0,025$). Средняя концентрация СО в дыхательных пробах у куривших сигареты после 2-й серии затяжек была равна 16,9 пм, у пользователей ЭСНТ – 4,5 пм и ЭС – 4 пм, и эта разница была статистически достоверна ($p < 0,017$). Уровни СО, который образуется при горении табака, в пробах пользователей ЭСНТ и ЭС не отличались. Таким образом, у пользователей ЭСНТ в результате двух 3-минутных использований устройства было отмечено снижение концентрации никотина и СО по сравнению с курящими, но не с пользователями ЭС. Кроме того, судя по ответам на вопросы анкеты, эффективность ЭСНТ и ЭС для снижения симптомов абстиненции уступала традиционным сигаретам. Авторы эксперимента отмечают необходимость дальнейших исследований ЭСНТ с учетом максималь-

но возможного спектра ОПОВ, ассоциированных с табачным дымом. Особое внимание, по мнению авторов, следует обратить на цель и способы использования инновационного устройства. Важно знать, используются ли они для замены традиционных сигарет, способствуя, таким образом, снижению уровня экспозиции к табачным токсикантам, или же для «двойного» курения в качестве дополнительного элемента, а возможно и для добавочных включений (марихуана и др.).

Ниже мы остановимся на независимых лабораторных исследованиях по изучению эффекта пассивного курения и влияния потребления ЭСНТ на загрязнение воздуха в помещении. В них изучалось содержание мельчайших частиц табачного дыма и аэрозоля ЭС и ЭСНТ в закрытом помещении [102]. В результате курения сигарет и ЭСНТ в закрытом помещении площадью около 50 м², снабженном окном и дверью, было показано, что размер частиц в результате эмиссии электронных устройств был в 4 раза меньше по сравнению с сигаретным дымом. Кроме того, частицы, поступившие в воздух помещения в результате традиционного курения, сохранялись в нем гораздо дольше, чем частицы аэрозоля ЭС и ЭСНТ. Частицы аэрозоля слипались друг с другом, в результате размер их увеличивался, и они быстро оседали. Кроме того, размер 50% всех УМЧ как в табачном дыме, так и в аэрозоле электронных устройств был настолько мал, что вероятность того, что они могут достичь альвеол легкого, крайне мала. Тем не менее необходимо учесть, что частичное их попадание в дыхательную систему все же происходит. Это важно помнить при использовании электронных устройств в реальных условиях в закрытых помещениях ограниченной площади. Концентрация УМЧ в воздухе помещения площадью 50 м² после традиционного курения была в 4 раза выше, чем после потребления ЭС и ЭСНТ. Концентрация УМЧ, выделенных табачным дымом, оставалась высокой в течение 6 часов, в то время как концентрация УМЧ, выделенных аэрозолем, быстро снижалась. Экспозиция к УМЧ в помещении в результате курения сигарет, потребления ЭСНТ и ЭС соответствует уровню экспозиции к УМЧ при нахождении в транспортной пробке на протяжении 49, 12 и 10 мин. соответственно. Этими же авторами показано, что концентрации наночастиц в воздухе помещения после потребления ЭС и ЭСНТ были значительно ниже (не превышали $1,60 \times 10^8$ /кг массы тела), чем после курения обычных сигарет, в которых происходит горение табака. Тем не менее содержание наночастиц в аэрозоле ЭСНТ было на 50–110% выше по сравнению с ЭС.

В пользу обоснованности снижения риска, связанного с потреблением ЭСНТ, говорят и исследования российских ученых, участвовавших в работе 6-го Глобального форума по никотину, который прошел в 2019 году в Варшаве. Ученые Института фундамен-

тальной медицины и биологии Казанского федерального университета представили на форуме пока еще не опубликованные результаты 1-го российского исследования ЭСНТ, выполненного по поручению правительства РФ. Краткосрочное исследование включало 60 курильщиков, которые были разделены на 3 группы: продолжавших курить обычные сигареты, перешедших на ЭСНТ и полностью отказавшихся от курения. Уровни карбоксигемоглобина (маркер экспозиции к СО) в крови и метаболитов токсических и канцерогенных веществ в моче курильщиков, перешедших на использование ЭСНТ, были сопоставимы с соответствующими показателями участников 3-й группы (полностью отказавшихся от курения на время проведения эксперимента). В группе, в которой все участники перешли на ЭСНТ, и группе полностью отказавшихся от курения уровень карбоксигемоглобина существенно снизился. В этих 2 группах он был сопоставим и статистически значимо отличался от показателей тех, кто продолжал курить обычные сигареты. Такая же картина наблюдалась с метаболитами меркаптуровых кислот (меркаптуровые кислоты образуются в организме при поступлении в него ароматических углеводов, галоген- или нитропроизводных алифатических и ароматических углеводов). Их количество у добровольцев, перешедших на ЭСНТ, было практически таким же, как у тех, кто отказался от курения, и заметно отличалось от показателей тех, кто продолжал курить сигареты [103]. Опрос участников исследования показал, что уже на 5–6-й день эксперимента те, кто пользовался ЭСНТ, стали реже кашлять, у них уменьшилось количество выделяемой мокроты. Авторы исследования считают, что, несмотря на полученные результаты, указывающие на пониженную экспозицию к канцерогенным и токсическим веществам у людей, использующих ЭСНТ, для изучения долгосрочного эффекта ЭСНТ на организм человека необходимо провести долгосрочные исследования с большим числом участников.

Клиническое рандомизированное мультицентровое исследование, одобренное FDA, проводилось в 20 центрах в разных штатах США. В нем приняли участие 1000 добровольцев-курильщиков, половина из которых на протяжении 6 месяцев продолжали курить традиционные сигареты, а 2-й группе было предложено использовать ЭСНТ. Целью исследования было доказать, что переход от курения традиционных сигарет на ЭСНТ приводит: а) к снижению экспозиции к биомаркерам токсических и канцерогенных веществ, содержащихся в табачном дыме; б) улучшению биологических и функциональных характеристик состояния здоровья [104]. В итоге из 8 определенных перед началом исследования показателей снижения вреда в результате перехода от курения сигарет на ЭСНТ было выявлено 5 статистически значимых значений, подтверждающих первоначальную гипотезу. Было показано, что в моче участников исследования, пере-

шедших на ЭСНТ, на 43,5% ($p<0,001$) снижена концентрация одного из основных маркеров канцерогенных ТСНА (NNAL); в пробах выдыхаемого воздуха на 33% ($p<0,001$) снижен уровень СО (COHb). Также в этой группе было отмечено достоверное повышение ($p<0,001$) холестерина высокой плотности (HDL-C mg/dL), статистически достоверное ($p<0,001$) снижение числа лейкоцитов и увеличение ОФВ за 1 с ($p=0,008$). Выявленные биологические и функциональные изменения соответствуют картине положительной динамики, характерной для отказа от курения, и еще раз подтверждают эффективность инновационных продуктов нагревания табака для снижения риска развития табакозависимых заболеваний у курильщиков.

30 апреля 2019 года FDA официально заявило, что разрешает продажу ЭСНТ – IQOS (FDA permits sale of IQOS tobacco heating system). Пресс-релиз FDA о разрешении продавать IQOS в США опубликован на официальном сайте организации [105]. Заявку IQOS, которая должна была соответствовать рекомендациям FDA, в агентстве рассматривали в течение 2 лет [106]. За это время комитет по табачным изделиям FDA провел ряд исследований в своих лабораториях. Исследования касались наиболее опасных и потенциально опасных для здоровья веществ: никотина, СО, канцерогенных веществ: формальдегида, бенз(а)пирена, акролеина. Также эксперты изучали, является ли IQOS полноценной заменой сигаретам или просто увеличивает потребление никотинсодержащих продуктов, мотивируя курильщиков применять и сигареты и стики. FDA считает, что разрешение на продажу этого продукта в США соответствует интересам охраны здоровья. Наряду с некоторыми ключевыми соображениями определено, что продукт выделяет более низкие уровни некоторых токсинов по сравнению с сигаретами, в которых происходит горение табака. Система содержит значительно меньше вредных веществ, и их выявленные уровни значительно ниже, чем в сигаретном дыме. Например, концентрация углекислого газа в аэрозоле IQOS сопоставима с его уровнем в атмосферном воздухе, а концентрации бенз(а)пирена, акролеина и формальдегида на 89–95% ниже, чем в сигаретах, в которых табак горит. Кроме того, IQOS выделяет никотин на таком же уровне, как и обычные сигареты, что указывает на то, что возможен полный переход курильщиков исключительно на потребление IQOS. «Главной целью FDA является защита населения, особенно, молодежи, от болезней, ассоциированных с курением, и смерти от них. Разрешение на продажу этого изделия не означает, что оно абсолютно безопасно, однако его маркетинг (продажа) соответствует нашим представлениям о защите общественного здоровья в целом. Это включает в себя эффект, который новый продукт может оказать на потребление никотина и табака молодыми людьми, а также его потенциал с точки зрения полного перехода на его использова-

ние взрослых курильщиков сигарет, в которых происходит горение табака», – комментирует решение FDA Митч Зеллер (Mitch Zeller), директор центра FDA по табачным продуктам [105].

В июле 2020 года FDA приняло решение, разрешающее маркетинг IQOS – систем нагревания табака, как табачного продукта модифицированного риска, с уточнением, что его потребление связано со сниженным воздействием на организм (по сравнению с сигаретами) токсических и канцерогенных веществ. Директор Центра FDA по табачной продукции считает, что это решение FDA принесет пользу здоровью населения. Это второе решение, принятое FDA с апреля 2019 года по этому продукту. В апреле 2019 года был разрешен маркетинг IQOS, как табачного продукта, аэрозоль которого содержит меньше токсических и канцерогенных веществ. А последнее заключение уже уточняет, что потребление IQOS связано со сниженным воздействием вредных веществ на организм пользователя. Решение FDA основано на следующих данных: в IQOS табак нагревается, а не горит; это значительно снижает образование опасных и потенциально опасных веществ; научные исследования показали, что переход полностью с традиционных сигарет на IQOS достоверно снижает воздействие на организм потребителя 15 опасных и потенциально опасных веществ, включая канцерогенные вещества (формальдегид, акролеин, бенз(а)пирен и другие ПАУ, табакоспецифические нитрозоамины) [106].

Накопленные в течение многих десятилетий знания о связи курения с заболеваемостью и смертностью от хронических неинфекционных заболеваний, подкрепленные относительно новыми научными данными об отрицательном влиянии курения на прогноз заболевания у онкологических больных, подтверждают важность для здоровья нации полной ликвидации курения табака. Очень важное клиническое значение имеет отказ от курения онкологическими больными.

Для курильщиков с сильной никотиновой зависимостью, которые не только не могут, но и не хотят

отказаться от курения и которые будут продолжать курить, если им не предоставить менее опасную и приемлемую для них альтернативу, целесообразно перейти на ЭСДН. Аэрозоль ЭСДН содержит значительно меньше токсических и канцерогенных веществ, чем сигаретный дым, и, скорее всего, наносит потребителю меньше вреда, чем традиционные сигареты. Однако для снижения риска, связанного с курением, курильщикам, которые решили использовать для отказа от курения ЭСДН, необходимо полностью отказаться от курения традиционных сигарет.

Если учитывать эффективность ЭСДН для отказа от курения, переход на них для многих курильщиков будет этапом для полного отказа от курения. Для онкологических больных, которым отказ от многолетней привычки дается значительно тяжелее, чем здоровым курильщикам, переход на ЭСДН поможет нивелировать отрицательный эффект курения на прогноз. Применение лекарственных препаратов, рекомендованных для отказа от курения, включая НЗТ, скорее всего, будет дополнительным бременем для них и так «перенасыщенной» лекарствами жизни.

Представленный в обзоре российский опыт снижения уровней смолы в советских сигаретах, сопровождающийся значительным падением показателей смертности от РЛ, рака гортани, рака полости рта и других форм рака, ассоциированных с курением; снижение смертности от РЛ среди британцев молодого возраста, связанное с переходом молодого поколения курильщиков на сигареты с фильтром; аналитические эпидемиологические исследования, которые доказали, что величина ОР развития РЛ зависит от индекса экспозиции к смоле, – подтверждают, что снижение вреда курения (tobacco harm reduction) уменьшает заболеваемость и смертность от ассоциированных с курением форм рака и, соответственно, является эффективным методом профилактики. Научно обоснованная (evidence based) профилактика – наиболее действенное направление в снижении смертности от всех причин.

Список литературы

1. Drope J., Schluger N., Cabn Z. et al. The Tobacco Atlas// Atlanta. – American Cancer Society and Vital Strategies. – 2018.
2. Федеральный закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» от 23.02.2013 N 15-ФЗ. – [Электронный ресурс] – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515.
3. Рамочная конвенция ВОЗ по борьбе против табака. – 2003. – [Электронный ресурс] – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9789244591017_rus.pdf?sequence=4.
4. Global Adult Tobacco Survey. Country Report, Russian Federation. – 2009. – [Электронный ресурс] – URL: https://www.who.int/tobacco/surveillance/en/tfi_gats_russian_countryreport.pdf.
5. Global Adult Tobacco Survey (GATS): Russian Federation. Country Report – 2016. – [Электронный ресурс] – URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/392887/gats-rus-rep-eng.pdf?ua=1.
6. ВЦИОМ. Курение в России: мониторинг. – [Электронный ресурс] – URL: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=116248>.
7. Сахарова Г., Антонов Н., Салагай О. Мониторинг распространенности потребления табака в Российской Федерации: Глобальный опрос взрослого населения в 2009 и 2016// «МЕДИЦИНА» – 2017. – № 2.

8. WHO. European tobacco use: Trends report 2019. – [Электронный ресурс] – URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/413268/Tobacco-Trends-Report-RUS.pdf?ua=1.
9. World Health Assembly, 66. Draft comprehensive global monitoring framework and targets for the prevention and control of noncommunicable diseases: formal meeting of the Member States to conclude the work on the comprehensive global monitoring framework, including indicators, and a set of voluntary global targets for the prevention and control of noncommunicable diseases: report by the Director-General. – 2013. – [Электронный ресурс] – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/105633>.
10. Всемирная организация здравоохранения. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии, 2019 г.: предложение помощи в целях прекращения употребления табака: краткое резюме. – 2019. – [Электронный ресурс] – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326047>.
11. Заридзе Д.Г. Табак – основная причина рака// Москва: «Има-пресс». – 2012. – 208 с.
12. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в России// Вопросы онкологии. – 2018, – № 5. – С. 578–591.
13. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoking// IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. – Lyon, France: IARC Press; 1986. – Vol. 38.
14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking// IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. – Lyon, France: IARC Press; 2004. – Vol. 83.
15. Заридзе Д.Г., Мукерия А.Ф. Влияние курения на прогноз заболевания у онкологических больных// Вопросы онкологии. – 2019. – № 3. – С. 321–329.
16. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). – 2014.
17. Dressler C.M. Is it more important to quit smoking than which chemotherapy is used?// Lung Cancer. – 2003. – Vol. 39(2). – P. 119–124.
18. Toll B.A., Brandon T.H., Gritz E.R. et al. Assessing tobacco use by cancer patients and facilitating cessation: an American Association for Cancer Research policy statement// Clin Cancer Res. – 2013. – Vol. 19(8). – P. 1941–8.
19. Ebrenzeller M.F., Mayer D.K., Goldstein A. Smoking Prevalence and Management Among Cancer Survivors// Oncol Nurs Forum. – 2018. – Vol. 45(1). – P. 55–68.
20. Hanna N. Helping patients quit tobacco: ASCO's efforts to help oncology care specialists// J Oncol Pract. – 2013. – Vol. 9(5). – P. 263–4.
21. WHO. The Global Cancer Observatory. – 2018.
22. Islami F., Torre LA., Jemal A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. Transl Lung Cancer Res. – 2015. – Vol. 4(4). – P. 327–38.
23. Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report// Br Med J. – 1950. – Vol. 2(4682). – P. 739–748.
24. Cancer Survival Rates by Country Population. – [Электронный ресурс] – URL: <https://ourworldindata.org/cancer>.
25. Заридзе Д.Г., Давыдов М.И. Скрининг злокачественных опухолей: современное состояние и перспективы// Вестник московского онкологического общества. – 2014. – № 3(606). – С. 2–6.
26. Russell M. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking// BMJ. – 1976. – Vol. 1. – P. 1430–1433.
27. Peto R. Overview of cancer time-trend studies in relation to changes in cigarette manufacture// IARC Sci Publ. – 1986. – Vol. 74. – P. 211–26.
28. Hammond E.C., Garfinkel L., Seidman H., Lew E.A. «Tar» and nicotine content of cigarette smoke in relation to death rates// Environ Res. – 1976. – Vol. 12(3). – P. 263–74.
29. Lee P.N., Garfinkel L. Mortality and type of cigarette smoked// J Epidemiol Community Health. – 1981. – Vol. 35(1). – P. 16–22.
30. Stellman S.D. Cigarette yield and cancer risk: evidence from case-control and prospective studies// IARC Sci Publ. – 1986. – Vol. 74. – P. 197–209.
31. Tobacco: a major international health hazard. Edited by Zaridze DG., Peto R// IARC Scientific Publication. – 1986. – No. 74.
32. Cabill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis// Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol. 5.
33. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report// Am J Prev Med. – 2008. – Vol. 35(2). – P. 158–76.
34. Kasza K.A., Hyland A.J., Borland R. et al. Effectiveness of stop-smoking medications: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey// Addiction. – 2013. – Vol. 108(1). – P. 193–202.
35. Leas E.C., Pierce J.P., Benmarbani T. et al. Effectiveness of Pharmaceutical Smoking Cessation Aids in a Nationally Representative Cohort of American Smokers// J Natl Cancer Inst. – 2018. – Vol. 110(6). – P. 581–587.
36. WHO. Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ ENNDS). – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic-cigarettes-january-2017/en>.

37. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека». – 2020. – [Электронный ресурс] – URL: <http://www.rosпотреbnadzor.ru>.
38. Зайцева Т.А. Обзор методов определения полициклических ароматических углеводородов в дыме сигарет, аэрозоле ЭСНТ и ЭСДН, жидкостях для ЭСДН// Новые технологии. – 2019. – № 2(48). – С. 57–65.
39. WHO. Tobacco Free Initiative (TFI). – [Электронный ресурс] – URL: https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/heated-tobacco-products/en.
40. Glasser A.M., Katz L., Pearson J. et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review// Am J Prev Med. – 2017. – Vol. 52(2). – P. e33–e66.
41. Drope J., Cabn Z., Kennedy R. et al. Key issues surrounding the health impacts of electronic nicotine delivery systems (ENDS) and other sources of nicotine// CA Cancer J Clin. – 2017. – Vol. 67(6). – P. 449–471.
42. Bullen C., Howe C., Laugesen M. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial// Lancet. – 2013. – Vol. 382(9905). – P. 1629–37.
43. Jamie H.-B., Hayden McR., Chris B. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. – 2018.
44. Caponnetto P., Campagna D., Cibella F. et al. Efficiency and Safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study// PLoS One. – 2013. – Vol. 8(6). – P. 1–12.
45. Hajek P., Phillips-Waller A., Przulj D. et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy// N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380(7). – P. 629–637.
46. Lee S.M., Tenney R., Wallace A.W., Arjomandi M. E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial// Peer J. – 2018. – Vol. 6. – P. 1–18.
47. Levy D.T., Yuan Z., Luo Y., Abrams D.B. The Relationship of E-Cigarette Use to Cigarette Quit Attempts and Cessation: Insights From a Large, Nationally Representative U.S. Survey// Nicotine Tob Res. – 2018 – Vol. 20(8). – P. 931–939.
48. Benmarbnia T., Pierce J.P., Leas E. et al. Can E-Cigarettes and Pharmaceutical Aids Increase Smoking Cessation and Reduce Cigarette Consumption? Findings From a Nationally Representative Cohort of American Smokers// Am J Epidemiol. – 2018. – Vol. 187(11). – P. 2397–2404.
49. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibers and dust// Lyon, France: IARC Press – Vol. 100C. – P. 1–527.
50. Westenberger B. Evaluation of e-cigarettes. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Division of Pharmaceutical Analysis. – 2009.
51. Goniewicz M.L., Knysak J., Gawron M. et al. Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes// Tob Control. – 2014. – Vol. 23(2). – P. 133–9.
52. Зайцева Т.А., Медведева С.Н. Химический состав аэрозоля сигарет и электрических систем доставки никотина// Вестник ВГУИТ. – 2018. – № 80(3). – С. 265–271.
53. Pulvers K., Emami A., Nollen N. et al. Tobacco consumption and toxicant exposure of cigarette smokers using electronic cigarettes// Nicotine Tob Res. – 2018. – № 20(2). – P. 206–214.
54. Tayyarah R., Long G.A. Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air// Regul Toxicol Pharmacol. – 2014. – Vol. 70(3). – P. 704–10.
55. Flora J.W., Wilkinson C.T., Wilkinson J.W. et al. Method for the Determination of Carbonyl Compounds in E-Cigarette Aerosols// J Chromatogr Sci. – 2017. – Vol. 55(2). – P. 142–148.
56. Wagner K.A., Flora J.W., Melvin M.S. et al. An evaluation of electronic cigarette formulations and aerosols for harmful and potentially harmful constituents (HPHCs) typically derived from combustion// Regul Toxicol Pharmacol. – 2018. – Vol. 95. – P. 153–160.
57. Bekki K., Uchiyama S., Ohta K. et al. Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes// Int J Environ Res Public Health. – 2014. – Vol. 11(11). – P. 11192–200.
58. Farsalinos K.E., Voudris V., Poulas K. E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in «dry puff» conditions// Addiction. – 2015. – Vol. 110. – P. 1352–1356.
59. Jensen R.P., Luo W., Pankow J.F. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols// N. Engl J Med. – 2015. – Vol. 372(4). – P. 392–4.
60. Sleiman M., Logue J.M., Montesinos V.N. et al. Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals// Environ Sci Technol. – 2016. – Vol. 50(17). – P. 9644–51.
61. Farsalinos K.E., Voudris V., Spyrou A., Poulas K. E-cigarettes emit very high formaldehyde levels only in conditions that are aversive to users: A replication study under verified realistic use conditions// Food Chem Toxicol. – 2017. – Vol. 109(Pt 1). – P. 90–94.
62. Polosa R., Caponnetto P., Morjaria J.B. et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study// BMC Public Health. – 2011. – Vol. 11(786). – P. 1–12.
63. Farsalinos K.E., Voudris V., Poulas K. Are metals emitted from electronic cigarettes a reason for health concern? A risk-assessment analysis of currently available literature// Int J Environ Res Public Health. – 2015. – Vol. 12(5). – P. 521–32.
64. Williams M., Villareal A., Boshilov K. et al. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol// PLoS One. – 2013. – Vol. 8(3). – P. 1–11.

65. Lee M.-S., LeBouf R.F., Son Y.S. *et al.* Nicotine, aerosol particles, carbonyls and volatile organic compounds in tobacco and menthol-flavored e-cigarettes// *Environmental Health*. – 2017. – Vol. 16(42). – P. 1–10.
66. Romagna G., Alliffranchini E., Bocchietto E. *et al.* Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (Clear Stream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract// *Inhal Toxicol*. – 2013. – Vol. 25(6). – P. 354–61.
67. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for propylene glycol. US Department of Health and Human Service. 1997, 1/28/2014.
68. Burstyn I. Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks// *BMC Public Health*. – 2014. – Vol. 14(18). P. 1–14.
69. Stephens W.E. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke// *Tob Control*. – 2017. – Vol. 27. – P. 10–17.
70. Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Nicotine Without Smoke – Tobacco Harm Reduction. London, UK: Royal College of Physicians. – 2016. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction>.
71. Nutt D.J., Phillips L.D., Balfour D. *et al.* E-cigarettes are less harmful than smoking// *Lancet*. – 2016. – Vol. 387(10024). – P. 1160–2.
72. Hajek P., Etter J.F., Benowitz N. *et al.* Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit// *Addiction*. – 2014. – Vol. 109(11). – P. 1801–10.
73. Callahan-Lyon P. Electronic cigarettes: human health effects// *Tob Control*. – 2014. – Vol. 23, Suppl 2. – P. ii36–40.
74. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Донитова В.В. Электронные сигареты: оценка безопасности и рисков для здоровья// *Пульмонология*. – 2014. – Т. 3. – С. 122–127.
75. Farsalinos K.E., Yannovits N., Sarri T. *et al.* Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette// *Addiction*. – 2018. – Vol. 113(11). – P. 209–92106.
76. Committees on toxicity, carcinogenicity and mutagenicity of chemicals in food, consumer products and the environment (COT, COC and COM). Toxicological evaluation of novel heat-not-burn tobacco products – non-technical summary. – [Электронный ресурс] – URL: https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_summary.
77. Bekki K., Inaba Y., Uchiyama S., Kunigita N. Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes// *J UOEH*. – 2017. – Vol. 39(3). – P. 201–207.
78. Simonavicius E., McNeill A., Shabab L., Brose L.S. Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review// *Tob Control*. – 2019. – Vol. 28(5). – P. 582–594.
79. Slob W., Soeteman-Hernández L.G., Bil W. *et al.* A Method for Comparing the Impact on Carcinogenicity of Tobacco Products: A Case Study on Heated Tobacco Versus Cigarettes// *Risk Anal*. – 2020. – P. 1–12.
80. Hecht S.S., Carmella S.G., Kotandeniya D. *et al.* Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers// *Nicotine Tob Res*. – 2015. – Vol. 17(6). – P. 704–9.
81. McRobbie H., Phillips A., Goniewicz M.L. *et al.* Effects of Switching to Electronic Cigarettes with and without Concurrent Smoking on Exposure to Nicotine, Carbon Monoxide, and Acrolein// *Cancer Prev Res (Phila)*. – 2015. – Vol. 8(9). – P. 873–8.
82. Pulvers K., Emami A.S., Nollen N.L. *et al.* Tobacco Consumption and Toxicant Exposure of Cigarette Smokers Using Electronic Cigarettes// *Nicotine Tob Res*. – 2018. – Vol. 20(2). – P. 206–214.
83. O'Connell G., Graff D.W., D'Ruiz C.D. Reductions in biomarkers of exposure (BoE) to harmful or potentially harmful constituents (HPHCs) following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers// *Toxicol Mech Methods*. – 2016. – Vol. 26(6). – P. 443–454.
84. Goniewicz M.L., Gawron M., Smith D.M. *et al.* Exposure to Nicotine and Selected Toxicants in Cigarette Smokers Who Switched to Electronic Cigarettes: A Longitudinal Within-Subjects Observational Study// *Nicotine Tob Res*. – 2017. – Vol. 19(2). – P. 160–167.
85. Shabab L., Goniewicz M.L., Blount B.C. *et al.* Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study// *Ann Intern Med*. – 2017. – Vol. 166(6). – P. 390–400.
86. Shabab L., Beard E., Brown J. *et al.* Prevalence of NRT use and associated nicotine intake in smokers, recent ex-smokers and longer-term ex-smokers// *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(11). – P. 1–5.
87. Shabab L., Dobbie F., Hiscock R. *et al.* Prevalence and Impact of Long-term Use of Nicotine Replacement Therapy in UK Stop-Smoking Services: Findings From the ELONS Study// *Nicotine Tob Res*. – 2016. – Vol. 20(1). – P. 81–88.
88. Shields P.G. Long-term nicotine replacement therapy: cancer risk in context// *Cancer Prev Res (Phila)*. – 2011. – Vol. 4(11). – P. 1719–23.
89. Burki T.K. Reduced carcinogens found in e-cigarette users// *Lancet Oncol*. – 2017. – Vol. 18(3).
90. Mayor S. E-cigarettes users have lower carcinogen and toxin levels than smokers// *The BMJ*. – 2017.
91. Hatsukami D., Meier E., Lindgren B.R. *et al.* A Randomized Clinical Trial Examining the Effects of Instructions for Electronic Cigarette Use on Smoking-Related Behaviors, and Biomarkers of Exposure [published online ahead of print, 2019 Dec 12]// *Nicotine Tob Res*. – 2019.
92. Singh K.P., Lawyer G., Muthumalage T. *et al.* Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries// *ERJ Open Res*. – 2019. – Vol. 5(4).
93. Munjal S., Koval T., Muhammad R. *et al.* Heart rate variability increases with reductions in cigarette smoke exposure after 3 days// *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. – 2009. – Vol. 14(3). – P. 192–8.

94. *Unverdorben M., Mostert A., Munjal S.* Acute effects of cigarette smoking on pulmonary function// Regul Toxicol Pharmacol. – 2010. – Vol. 57(2–3). – P. 241–6.
95. *Leroy C.M., Jarus-Dziedzic K., Ancerewicz J. et al.* Reduced exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 7: A one-month, randomized, ambulatory, controlled clinical study in Poland// Regul Toxicol Pharmacol. – 2012. – Vol. 64(2 Suppl). – P. S74–S84.
96. *Kogel U., Gonzalez Suarez I., Xiang Y. et al.* Biological impact of cigarette smoke compared to an aerosol produced from a prototypic modified risk tobacco product on normal human bronchial epithelial cells// Toxicol In Vitro. – 2015. – Vol. 29(8). – P. 2102–15.
97. *Martin F., Talikka M., Ivanov N.V. et al.* Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 9: Application of systems pharmacology to identify exposure response markers in peripheral blood of smokers switching to THS2.2// Regul Toxicol Pharmacol. – 2016. – Vol. 81, Suppl. 2. – P. S151–S157.
98. *Haziza C., de La Bourdonnaye G., Merlet S. et al.* Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement// Regul Toxicol Pharmacol. – 2016. – Vol. 81. – P. 489–499.
99. *Lüdicke F., Picavet P., Baker G. et al.* Effects of Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Menthol, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Biomarkers of Exposure: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 1)// Nicotine Tob Res. – 2018. – Vol. 20(2). – P. 161–172.
100. *Schaller J.P., Keller D., Poget L. et al.* Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol// Regul Toxicol Pharmacol. – 2016. – Vol. 81, Suppl. 2. – P. 27–S47.
101. *Lopez A.A., Hiler M., Maloney S. et al.* Expanding clinical laboratory tobacco product evaluation methods to loose-leaf tobacco vaporizers// Drug Alcohol Depend. – 2016. – Vol. 169. – P. 33–40.
102. *Protano C., Manigrasso M., Avino P., Vitali M.* Second-hand smoke generated by combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: Ultrafine particle pollution and age-related dose assessment. Environ Int. – 2017. – Vol. 107. – P. 190–195.
103. Global Forum on Nicotine, GFN 2019. – 2019. – [Электронный ресурс] – URL: <https://gfn.net.co/2019/media-centre>.
104. *Lüdicke F.S., Michael A., Nicola L. et al.* Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2019. – Vol. 28. – P. 1934–1943.
105. FDA permits sale of IQOS Tobacco Heating System through premarket tobacco product application pathway. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-sale-iqos-tobacco-heating-system-through-premarket-tobacco-product-application-pathway>.
106. FDA (Food and Drug Administration), 2012b. Guidance for Industry e Reporting Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke under Section 904(a) (3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act e Draft Guidance. – [Электронный ресурс] – URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>.

References

1. *Drope J., Schluger N., Cabn Z. et al.* The Tobacco Atlas. Atlanta. American Cancer Society and Vital Strategies. 2018.
2. Federal law “On the protection of the health of citizens from the effects of ambient tobacco smoke and the consequences of tobacco consumption” dated 23.02.2013 No. 15-FL. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515. (In Russ)
3. WHO Framework Convention on Tobacco Control. 2003. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42811/9789244591017_rus.pdf?sequence=4.
4. Global Adult Tobacco Survey. Country Report, Russian Federation. 2009. Available at: https://www.who.int/tobacco/surveillance/en_tfi_gats_russian_countryreport.pdf.
5. Global Adult Tobacco Survey (GATS): Russian Federation. Country Report, 2016. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/392887/gats-rus-rep-eng.pdf?ua=1.
6. VTSIOM. Smoking in Russia: monitoring. Available at: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=116248>. (In Russ)
7. *Sakbarova G., Antonov N., Salagai O.* Monitoring the prevalence of tobacco consumption in the Russian Federation: Global Adult Survey in 2009 and 2016. Medicine, 2017; 2. (In Russ)
8. WHO. European tobacco use: Trends report 2019. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/413268/Tobacco-Trends-Report-RUS.pdf?ua=1.
9. World Health Assembly, 66. Draft comprehensive global monitoring framework and targets for the prevention and control of noncommunicable diseases: formal meeting of the Member States to conclude the work on the comprehensive global monitoring framework, including indicators, and a set of voluntary global targets for the prevention and control of noncommunicable diseases: report by the Director-General. 2013. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/105633>.
10. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic, 2019: offer help to quit tobacco use: executive summary. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326047>.

11. Zaridze D.G. Tobacco is the main cause of cancer. Moscow: Ima-press. 2012; 208. (In Russ)
12. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dynamics of morbidity and mortality from malignant neoplasms in Russia. *Oncology Issues*. 2018; 5: 578-591. (In Russ)
13. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum; 38. Lyon, France: IARC Press; 1986.
14. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum; 83. Lyon, France: IARC Press; 2004.
15. Zaridze D.G., Mukeria A.F. The effect of smoking on the prognosis of the disease in cancer patients. *Questions of Oncology*. 2019; 3: 321-329. (In Russ)
16. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US). 2014.
17. Dressler C.M. Is it more important to quit smoking than which chemotherapy is used? *Lung Cancer*. 2003; 39(2): 119–124. doi: 10.1016/s0169-5002(02)00455-5.
18. Toll B.A., Brandon T.H., Gritz E.R. et al. Assessing tobacco use by cancer patients and facilitating cessation: an American Association for Cancer Research policy statement. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(8): 1941-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0666.
19. Ebrezneller M.F., Mayer D.K., Goldstein A. Smoking Prevalence and Management Among Cancer Survivors. *Oncol Nurs Forum*. 2018; 45(1): 55-68. doi: 10.1188/18.ONF.55-68.
20. Hanna N. Helping patients quit tobacco: ASCO's efforts to help oncology care specialists. *J Oncol Pract*. 2013; 9(5): 263-4. doi: 10.1200/JOP.2013.001026.
21. WHO. The Global Cancer Observatory. 2018.
22. Islami F., Torre LA., Jemal A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence. *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4(4): 327-38. doi: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.08.04.
23. Doll R., Hill A.B. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *Br Med J*. 1950; 2(4682): 739–748. doi: 10.1136/bmj.2.4682.739.
24. Cancer Survival Rates by Country Population. Available at: <https://ourworldindata.org/cancer>.
25. Zaridze D.G., Davydov M.I. Screening of malignant tumors: current status and prospects. *Bulletin of the Moscow Cancer Society*. 2014; 3(606): 2-6. (In Russ)
26. Russell M. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking. *BMJ*. 1976; 1: 1430-1433. doi: 10.1136/bmj.1.6023.1430.
27. Peto R. Overview of cancer time-trend studies in relation to changes in cigarette manufacture. *IARC Sci Publ*. 1986; 74: 211-26.
28. Hammond E.C., Garfinkel L., Seidman H., Lew E.A. "Tar" and nicotine content of cigarette smoke in relation to death rates. *Environ Res*. 1976; 12(3): 263-74. doi: 10.1016/0013-9351(76)90036-0.
29. Lee P.N., Garfinkel L. Mortality and type of cigarette smoked. *J Epidemiol Community Health*. 1981; 35(1): 16-22. doi: 10.1136/jech.35.1.16.
30. Stellman S.D. Cigarette yield and cancer risk: evidence from case-control and prospective studies. *IARC Sci Publ*. 1986; 74: 197-209.
31. Tobacco: a major international health hazard. Edited by Zaridze D.G., Peto R. IARC Scientific Publication. 1986; 74.
32. Cabill K., Stevens S., Perera R., Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 5. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
33. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med*. 2008; 35(2): 158-76. doi: 10.1016/j.amepre.2008.04.009.
34. Kasza K.A., Hyland A.J., Borland R. et al. Effectiveness of stop-smoking medications: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. *Addiction*. 2013; 108(1): 193-202. doi: 10.1111/j.1360-0443.2012.04009.x.
35. Leas E.C., Pierce J.P., Benmarbnia T. et al. Effectiveness of Pharmaceutical Smoking Cessation Aids in a Nationally Representative Cohort of American Smokers. *J Natl Cancer Inst*. 2018; 110(6): 581-587. doi: 10.1093/jnci/djx240.
36. WHO. Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ ENNDS). Available at: <https://www.who.int/tobacco/communications/statements/electronic-cigarettes-january-2017/en>.
37. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being – 2020. Available at: <http://www.rospotrebnadzor.ru>. (In Russ)
38. Zaitseva T.A. A review of methods for determining polycyclic aromatic hydrocarbons in cigarette smoke, aerosol ESNT and ESDN, liquids for ESDN. *New Technologies*. 2019; 2(48): 57-65. doi: 10.24411/2072-0920-2019-10206. (In Russ)
39. WHO. Tobacco Free Initiative (TFI). Available at: https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/heated-tobacco-products/en.
40. Glasser A.M., Katz L., Pearson J. et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. *Am J Prev Med*. 2017; 52(2): e33-e66. doi: 10.1016/j.amepre.2016.10.036.

41. Drope J., Cabn Z., Kennedy R. *et al.* Key issues surrounding the health impacts of electronic nicotine delivery systems (ENDS) and other sources of nicotine. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67(6): 449-471. doi: 10.3322/caac.21413.
42. Bullen C., Howe C., Laugesen M. *et al.* Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2013; 382(9905): 1629-37. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5.
43. Jamie H.-B., Hayden McR., Chris B. *et al.* Electronic cigarettes for smoking cessation. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. 2018.
44. Caponnetto P., Campagna D., Cibella F. *et al.* Efficiency and Safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One.* 2013; 8(6): 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0066317.
45. Hajek P., Phillips-Waller A., Przulj D. *et al.* A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med.* 2019; 380(7): 629-637. doi: 10.1056/NEJMoa1808779.
46. Lee S.M., Tenney R., Wallace A.W., Arjomandi M. E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial. *Peer J.* 2018; 6: 1-18. doi: 10.7717/peerj.5609.
47. Levy D.T., Yuan Z., Luo Y., Abrams D.B. The Relationship of E-Cigarette Use to Cigarette Quit Attempts and Cessation: Insights From a Large, Nationally Representative U.S. Survey. *Nicotine Tob Res.* 2018; 20(8): 931-939. doi: 10.1093/ntr/ntx166.
48. Benmarbnia T., Pierce J.P., Leas E. *et al.* Can E-Cigarettes and Pharmaceutical Aids Increase Smoking Cessation and Reduce Cigarette Consumption? Findings From a Nationally Representative Cohort of American Smokers. *Am J Epidemiol.* 2018; 187(11): 2397-2404. doi: 10.1093/aje/kwy129.
49. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, metals, fibers and dust. Lyon, France: IARC Press; 100C: 1-527.
50. Westerberger B. Evaluation of e-cigarettes. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Division of Pharmaceutical Analysis. 2009.
51. Goniewicz M.L., Knysak J., Gawron M. *et al.* Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes. *Tob Control.* 2014; 23(2): 133-9. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2012-050859.
52. Zaitseva T.A., Medvedeva S.N. The chemical composition of the aerosol of cigarettes and electric nicotine delivery systems. *Bulletin of VGUIT.* 2018; 80(3): 265-271. (In Russ)
53. Pulvers K., Emami A., Nollen N. *et al.* Tobacco consumption and toxicant exposure of cigarette smokers using electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2018; 20(2): 206-214. doi: 10.1093/ntr/ntw333.
54. Tayyarah R., Long G.A. Comparison of select analytes in aerosol from e-cigarettes with smoke from conventional cigarettes and with ambient air. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014; 70(3): 704-10. doi: 10.1016/j.yrtph.2014.10.010.
55. Flora J.W., Wilkinson C.T., Wilkinson J.W. *et al.* Method for the Determination of Carbonyl Compounds in E-Cigarette Aerosols. *J Chromatogr Sci.* 2017; 55(2): 142-148. doi: 10.1093/chromsci/bmw157.
56. Wagner K.A., Flora J.W., Melvin M.S. *et al.* An evaluation of electronic cigarette formulations and aerosols for harmful and potentially harmful constituents (HPHCs) typically derived from combustion. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018; 95: 153-160. doi: 10.1016/j.yrtph.2018.03.012.
57. Bekki K., Uchiyama S., Ohta K. *et al.* Carbonyl compounds generated from electronic cigarettes. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(11): 11192-200. doi: 10.3390/ijerph11111192.
58. Farsalinos K.E., Voudris V., Poulas K. E-cigarettes generate high levels of aldehydes only in "dry puff" conditions. *Addiction.* 2015; 110: 1352-1356. doi: 10.1111/add.12942.
59. Jensen R.P., Luo W., Pankow J.F. Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N. Engl J Med.* 2015; 372(4): 392-4. doi: 10.1056/NEJMc1413069.
60. Sleiman M., Logue J.M., Montesinos V.N. *et al.* Emissions from Electronic Cigarettes: Key Parameters Affecting the Release of Harmful Chemicals. *Environ Sci Technol.* 2016; 50(17): 9644-51. doi: 10.1021/acs.est.6b01741.
61. Farsalinos K.E., Voudris V., Spyrou A., Poulas K. E-cigarettes emit very high formaldehyde levels only in conditions that are aversive to users: A replication study under verified realistic use conditions. *Food Chem Toxicol.* 2017; 109 (Pt 1): 90-94. doi: 10.1016/j.fct.2017.08.044.
62. Polosa R., Caponnetto P., Morjaria J.B. *et al.* Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC Public Health.* 2011; 11(786): 1-12. doi: 10.1186/1471-2458-11-786.
63. Farsalinos K.E., Voudris V., Poulas K. Are metals emitted from electronic cigarettes a reason for health concern? A risk-assessment analysis of currently available literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 12(5): 5215-32. doi: 10.3390/ijerph120505215.
64. Williams M., Villareal A., Boshilv K. *et al.* Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One.* 2013; 8(3): 1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0057987.
65. Lee M.-S., LeBouf R.F., Son Y.S. *et al.* Nicotine, aerosol particles, carbonyls and volatile organic compounds in tobacco and menthol-flavored e-cigarettes. *Environmental Health.* 2017; 16(42): 1-10.
66. Romagna G., Allifranchini E., Bocchietto E. *et al.* Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (Clear Stream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol.* 2013; 25(6): 354-61. doi: 10.3109/08958378.2013.793439.
67. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for propylene glycol. US Department of Health and Human Service 1997, 1/28/2014.

68. *Burstyn I.* Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. *BMC Public Health.* 2014; 14(18): 1-14. doi: 10.1186/1471-2458-14-18.
69. *Stephens W.E.* Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control.* 2017; 27: 10-17. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-053808.
70. Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Nicotine Without Smoke – Tobacco Harm Reduction. London, UK: Royal College of Physicians. 2016. Available at: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction>.
71. *Nutt D.J., Phillips L.D., Balfour D. et al.* E-cigarettes are less harmful than smoking. *Lancet.* 2016; 387(10024): 1160-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00253-6.
72. *Hajek P., Etter J.F., Benowitz N. et al.* Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction.* 2014; 109(11): 1801-10. doi: 10.1111/add.12659.
73. *Callaban-Lyon P.* Electronic cigarettes: human health effects. *Tob Control.* 2014; 23 Suppl 2: ii36-40. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2013-051470.
74. *Antonov N.S., Sakharova G.M., Donitova V.V.* Electronic cigarette: assessment of safety and risk for health. *Russian Pulmonology.* 2014; 3: 122-127. (In Russ)
75. *Farsalinos K.E., Yannovits N., Sarri T. et al.* Carbonyl emissions from a novel heated tobacco product (IQOS): comparison with an e-cigarette and a tobacco cigarette. *Addiction.* 2018; 113(11): 2099–2106. doi: 10.1111/add.14365.
76. Committees on toxicity, carcinogenicity and mutagenicity of chemicals in food, consumer products and the environment (COT, COC and COM). Toxicological evaluation of novel heat-not-burn tobacco products – non-technical summary. Available at: https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/heat_not_burn_tobacco_summary.
77. *Bekki K., Inaba Y., Uchiyama S., Kunugita N.* Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. *J UOEH.* 2017; 39(3): 201-207. doi: 10.7888/juoeh.39.201.
78. *Simonavicius E., McNeill A., Shabab L., Brose L.S.* Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review. *Tob Control.* 2019; 28(5): 582-594. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054419.
79. *Slob W., Soeteman-Hernández L.G., Bil W. et al.* A Method for Comparing the Impact on Carcinogenicity of Tobacco Products: A Case Study on Heated Tobacco Versus Cigarettes. *Risk Anal.* 2020; 1-12. doi: 10.1111/risa.13482.
80. *Hecht S.S., Carmella S.G., Kotandeniya D. et al.* Evaluation of toxicant and carcinogen metabolites in the urine of e-cigarette users versus cigarette smokers. *Nicotine Tob Res.* 2015; 17(6): 704-9. doi: 10.1093/ntr/ntu218.
81. *McRobbie H., Phillips A., Goniewicz M.L. et al.* Effects of Switching to Electronic Cigarettes with and without Concurrent Smoking on Exposure to Nicotine, Carbon Monoxide, and Acrolein. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015; 8(9): 873-8. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0058.
82. *Pulvers K., Emami A.S., Nollen N.L. et al.* Tobacco Consumption and Toxicant Exposure of Cigarette Smokers Using Electronic Cigarettes. *Nicotine Tob Res.* 2018; 20(2): 206–214. doi: 10.1093/ntr/ntw333.
83. *O'Connell G., Graff D.W., D'Ruiz C.D.* Reductions in biomarkers of exposure (BoE) to harmful or potentially harmful constituents (HPHCs) following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Toxicol Mech Methods.* 2016; 26(6): 443–454. doi: 10.1080/15376516.2016.1196282.
84. *Goniewicz M.L., Gawron M., Smith D.M. et al.* Exposure to Nicotine and Selected Toxicants in Cigarette Smokers Who Switched to Electronic Cigarettes: A Longitudinal Within-Subjects Observational Study. *Nicotine Tob Res.* 2017; 19(2): 160-167. doi: 10.1093/ntr/ntw160.
85. *Shabab L., Goniewicz M.L., Blount B.C. et al.* Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2017; 166(6): 390-400. doi: 10.7326/M16-1107.
86. *Shabab L., Beard E., Brown J. et al.* Prevalence of NRT use and associated nicotine intake in smokers, recent ex-smokers and longer-term ex-smokers. *PLoS One.* 2014; 9(11): 1-5. doi: 10.1371/journal.pone.0113045.
87. *Shabab L., Dobbie F., Hiscock R. et al.* Prevalence and Impact of Long-term Use of Nicotine Replacement Therapy in UK Stop-Smoking Services: Findings From the ELONS Study. *Nicotine Tob Res.* 2016; 20(1): 81-88. doi: 10.1093/ntr/ntw258.
88. *Shields P.G.* Long-term nicotine replacement therapy: cancer risk in context. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4(11): 1719-23. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0453.
89. *Burki T.K.* Reduced carcinogens found in e-cigarette users. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3). doi: 10.1016/S1470-2045(17)30118-3.
90. *Mayor S.* E-cigarettes users have lower carcinogen and toxin levels than smokers. *The BMJ.* 2017. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.j651>.
91. *Hatsukami D., Meier E., Lindgren B.R. et al.* A Randomized Clinical Trial Examining the Effects of Instructions for Electronic Cigarette Use on Smoking-Related Behaviors, and Biomarkers of Exposure [published online ahead of print, 2019 Dec 12]. *Nicotine Tob Res.* 2019. doi: 10.1093/ntr/ntz233.
92. *Singh K.P., Lawyer G., Muthumalage T. et al.* Systemic biomarkers in electronic cigarette users: implications for noninvasive assessment of vaping-associated pulmonary injuries. *ERJ Open Res.* 2019; 5(4). doi: 10.1183/23120541.00182-2019.
93. *Munjal S., Koval T., Muhammad R. et al.* Heart rate variability increases with reductions in cigarette smoke exposure after 3 days. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2009; 14(3): 192-8. doi: 10.1177/1074248409340340.
94. *Unverdorben M., Mostert A., Munjal S.* Acute effects of cigarette smoking on pulmonary function. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010; 57(2-3): 241-6. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.12.013.

95. Leroy C.M., Jarus-Dziedzic K, Ancerewicz J. *et al.* Reduced exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 7: A one-month, randomized, ambulatory, controlled clinical study in Poland. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2012; 64(2 Suppl): S74–S84. doi: 10.1016/j.yrtph.2012.08.006.
96. Kogel U., Gonzalez Suarez I., Xiang Y. *et al.* Biological impact of cigarette smoke compared to an aerosol produced from a prototypic modified risk tobacco product on normal human bronchial epithelial cells. *Toxicol In Vitro.* 2015; 29(8): 2102–15. doi: 10.1016/j.tiv.2015.08.004.
97. Martin F., Talikka M., Ivanov N.V. *et al.* Evaluation of the tobacco heating system 2.2. Part 9: Application of systems pharmacology to identify exposure response markers in peripheral blood of smokers switching to THS2.2. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016; 81(Suppl 2): S151–S157. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.011.
98. Haziza C., de La Bourdonnaye G., Merlet S. *et al.* Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016; 81: 489–499. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.09.014.
99. Lüdicke F., Picavet P., Baker G. *et al.* Effects of Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Menthol, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Biomarkers of Exposure: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 1). *Nicotine Tob Res.* 2018; 20(2): 161–172. doi: 10.1093/ntr/ntw287.
100. Schaller J.P., Keller D., Poget L. *et al.* Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2016; 81(Suppl 2): 27–S47. doi:10.1016/j.yrtph.2016.10.001.
101. Lopez A.A., Hiler M., Maloney S. *et al.* Expanding clinical laboratory tobacco product evaluation methods to loose-leaf tobacco vaporizers. *Drug Alcohol Depend.* 2016; 169: 33–40. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.10.005.
102. Protano C., Manigrasso M., Avino P., Vitali M. Second-hand smoke generated by combustion and electronic smoking devices used in real scenarios: Ultrafine particle pollution and age-related dose assessment. *Environ Int.* 2017; 107: 190–195. doi: 10.1016/j.envint.2017.07.014.
103. Global Forum on Nicotine, GFN 2019. 2019. Available at: <https://gfn.net.co/2019/media-centre>.
104. Lüdicke F.S., Michael A., Nicola L. *et al.* Effects of Switching to a Heat-Not-Burn Tobacco Product. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28: 1934–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0915.
105. FDA permits sale of IQOS Tobacco Heating System through premarket tobacco product application pathway. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-permits-sale-iqos-tobacco-heating-system-through-premarket-tobacco-product-application-pathway>.
106. FDA (Food and Drug Administration), 2012b. Guidance for Industry e Reporting Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke under Section 904(a) (3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act e Draft Guidance. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>.