

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr654018>

EDN: CVDKFK



От курения к зависимости: роль метаболизма никотина (обзор)

Э.Н. Капкаева¹, О.А. Обухова², Е.В. Гамеева³, А.М. Степанова³, А.М. Мерзлякова⁴¹ Анкор Кадровые Решения, Москва, Россия;² Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия;³ Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия;⁴ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Изменение ландшафта табачной продукции диктует новую парадигму в борьбе с курением, в связи с чем понимание метаболических aberrаций никотина, его нейробиологических эффектов и патофизиологического воздействия на организм остаётся актуальным. С этой целью выполнен анализ публикаций по теме в медицинских базах eLibrary, PubMed, Medline (за период 2000–2024 гг.). На основании полученных данных показано, что никотин, табачный алкалоид, обладает высокой аффинностью к тканям головного мозга и вызывает ряд фармакологических эффектов, в том числе положительное психоактивное действие, формируя сильную зависимость. Лечение никотиновой зависимости осуществляется с помощью фармакологических препаратов, никотинзаместительной терапии и мотивационного консультирования.

Никотин, хотя и вызывает зависимость, не является основной причиной заболеваний, связанных с курением. Основной вред организму наносят продукты сгорания табака.

Альтернативные источники доставки никотина, такие как системы нагревания табака или сертифицированные и соответствующие ГОСТУ электронные сигареты, потенциально могут уменьшить вред от курения, так как в них отсутствует горение. В электронных сигаретах, или вейпах, используется жидкость, в частности содержащая никотин, тогда как системы нагревания табака нагревают сам табак без горения, что значительно снижает уровень выделяемых вредных веществ по сравнению с дымом сигарет.

Данные устройства набирают популярность и активно изучаются. Актуально проведение всесторонних исследований представленных на рынке Российской Федерации всех видов никотинсодержащей продукции (изделия с нагреваемым табаком и электронные системы доставки никотина) для оценки их воздействия на здоровье потребителей по сравнению с курением табака и для изучения потенциала включения результатов этих исследований в клинические рекомендации по профилактике и лечению заболеваний, ассоциированных с табакокурением, и выработки актуального дифференцированного регулирования в соответствии с фактическим профилем риска различных видов никотинсодержащей продукции.

Учитывая, что модификация факторов риска, связанных с курением, является трудновыполнимой задачей, понимание метаболизма никотина, его влияния на человека и концепции снижения вреда, реализуемой переключением с курения сигарет на использование альтернативных источников доставки никотина, может положительно влиять на увеличение продолжительности жизни среди совершеннолетних курильщиков, не мотивированных на отказ. Используемые альтернативные источники доставки никотина обладают меньшим повреждающим эффектом, однако их роль в патогенезе различных заболеваний, в том числе развитии злокачественных опухолей, будет понятна спустя десятилетия.

Ключевые слова: никотин; метаболизм никотина; курение; никотинзаместительная терапия; системы нагревания табака.

Как цитировать:

Капкаева Э.Н., Обухова О.А., Гамеева Е.В., Степанова А.М., Мерзлякова А.М. От курения к зависимости: роль метаболизма никотина (обзор) // Клиническое питание и метаболизм. 2024. Т. 5, № 3. С. 122–133. DOI: 10.17816/clinutr654018 EDN: CVDKFK

DOI: <https://doi.org/10.17816/clinutr654018>

EDN: CVDKFK

From Smoking to Dependence: The Role of Nicotine Metabolism (Review)

Elvira N. Kapkaeva¹, Olga A. Obukhova², Elena V. Gameeva³, Alexandra M. Stepanova³, Anna M. Merzlyakova⁴

¹ Ankor HR Solutions, Moscow, Russia;

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³ National Medical Research Center for Medical Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia;

⁴ Herzen Moscow Oncology Research Center — branch of National Medical Research Center of Radiology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The changing landscape of tobacco products dictates a new paradigm in smoking cessation efforts, which makes the understanding of nicotine metabolic aberrations, its neurobiological effects, and its pathophysiological impact on the human body still relevant. For this purpose, an analysis of publications on the topic was conducted using the medical databases eLIBRARY.RU, PubMed, and Medline (for the period 2000–2024). According to the obtained data, nicotine, a tobacco alkaloid, has a high affinity for brain tissues and produces a range of pharmacological effects, including positive psychoactive effects, leading to the development of strong dependence. Treatment of nicotine dependence involves pharmacotherapy, nicotine replacement therapy, and motivational counseling.

Nicotine, although it causes dependence, is not the main cause of smoking-related diseases. The main harm to health is caused by tobacco combustion products.

Alternative nicotine delivery systems, such as heated tobacco products and certified electronic cigarettes compliant with Russian national standards, may potentially reduce smoking-related harm, as they do not involve combustion. Electronic cigarettes, or vapes, use liquids, including those containing nicotine, whereas heated tobacco products heat actual tobacco without combustion, which significantly reduces the levels of harmful substances emitted compared to cigarette smoke.

These devices are gaining popularity and are the subject of active research. Comprehensive studies of all types of nicotine-containing products available on the Russian Federation market, including heated tobacco products and electronic nicotine delivery systems, are currently of high relevance. These studies should aim to evaluate their impact on consumer health in comparison with traditional cigarette smoking, to assess the potential for integrating their results into clinical guidelines for the prevention and treatment of tobacco-related diseases, and to support the development of up-to-date differentiated regulation in accordance with the actual risk profile of various nicotine-containing products.

Considering that modifying smoking-related risk factors remains a highly challenging task, understanding nicotine metabolism, its effects on the human body, and the harm reduction approach implemented through switching from cigarette smoking to alternative nicotine delivery systems may have a positive impact on increasing life expectancy among adult smokers who are not motivated to quit.

Keywords: nicotine; nicotine metabolism; smoking; nicotine replacement therapy; heated tobacco products.

To cite this article:

Kapkaeva EN, Obukhova OA, Gameeva EV, Stepanova AM, Merzlyakova AM. From Smoking to Dependence: The Role of Nicotine Metabolism (Review). *Clinical nutrition and metabolism*. 2024;5(3):122–133. DOI: 10.17816/clinutr654018 EDN: CVDKFK

Submitted: 06.02.2025

Accepted: 08.03.2025

Published online: 10.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

Активная антитабачная политика не смогла остановить эпидемию табакокурения, имеющую мировой масштаб [1, 2]. В России, несмотря на наметившуюся в последние два десятилетия положительную динамику по снижению уровня потребления табака, высокая распространённость никотиновой зависимости определяет значимость курения как фактора риска развития многих заболеваний. Для улучшения ситуации в нашей стране проводятся просветительские мероприятия и вводятся строгие ограничения, направленные на запрет курения на территориях медицинских учреждений и в общественных местах. Лечащие врачи обязаны предоставлять пациентам рекомендации по отказу от курения и информировать их о возможных вариантах медицинской поддержки [3]. Эти меры дают определённые результаты. Так, согласно данным Всероссийского центра изучения общественного мнения, с 2013 г., когда был принят закон «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», доля курящих россиян стала снижаться (с 41% в 2013 г. до 35% в 2024 г.). Однако в течение последних 7 лет число курильщиков в России стабилизировалось на уровне 1/3 населения [3]. Так, по данным Росстата за 2022 г., 20,1% россиян в возрасте старше 15 лет считали себя курильщиками. Кроме того, выборочное федеральное статистическое наблюдение здоровья населения 2023 г. показало, что 16,4% наших сограждан старше 15 лет курят ежедневно. Таким образом, распространённость табакокурения остаётся высокой [4].

Признавая вред табакокурения, 70% курильщиков пытаются бросить курить, однако успеха добиваются менее 5%. Большинство из них могут продержаться без табака не более года [5]. При этом фармакологическую поддержку использует не более 1/3 пациентов, хотя доля воздержания среди них повышается в несколько раз [6]. Хорошие результаты отмечены при проведении индивидуального личного консультирования [7, 8] и при использовании электронных систем доставки никотина (ЭСДН) или электронных систем нагревания табака (ЭСНТ) [9]. Учитывая, что курение относится к модифицируемым факторам риска развития коморбидности, а также важность отказа от этой вредной привычки, в представленном обзоре будет рассмотрен метаболизм никотина, пути возникновения никотиновой зависимости и подходы, позволяющие отказаться от табакокурения.

Метаболические аберрации, вызванные курением

Никотин (1-метил-2-[3-пиридил]пирролидин), третичный аминоалкалоид, является основной причиной зависимости от курения. С дымом никотин доставляется в лёгкие в каплях смолы, при использовании бездымных систем поступает в виде пара (аэрозоля). Он свободно проникает через слизистые, кожу, но легче всего усваивается

через лёгкие благодаря большой площади поверхности периферических бронхиол и альвеол и нейтральному pH среды ассимиляции. Далее неионизированный никотин очень быстро достигает центральной нервной системы (ЦНС), проникает через гематоэнцефалический барьер и непосредственно влияет на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR), расположенные по всей мезолимбической системе, а также проникает в ганглии и нервно-мышечные синапсы. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы относятся к классу лиганд-управляемых ионных каналов, которые после взаимодействия с никотином претерпевают аллостерические изменения. В результате этих процессов происходит трансформация соседних ионных каналов, поток натрия и кальция усиливается, стимулируя выброс дофамина, тем самым формируя положительный психоэмоциональный ответ. Помимо этого, в кровь выбрасываются норадреналин, ацетилхолин, серотонин, γ -аминомасляная кислота, глутамат и эндорфины, которые улучшают самочувствие, повышают работоспособность, снимают абстиненцию. На фоне длительного употребления никотина количество этих рецепторов увеличивается, в то время как толерантность к нему снижается, отрицательно сказываясь на тяжести синдрома отмены. Считается, что никотиновая зависимость во многом обусловлена генетической предрасположенностью и связана с аллелями в хромосомном локусе 15q25.1, включающим гены *CHRNA5*, *CHRNA4* и *CHRNA3*, кодирующими nAChR. Эти гены способны модифицировать зависимость от никотина на 30–40% [10, 11]. В развитии привыкания также участвуют белки пресинаптической клеточной адгезии, нейрексины (NRXN). Они кодируются тремя высокополиморфными генами (*NRXN1*, *NRXN2* и *NRXN3*), влияющими на тяжесть никотиновой зависимости [12].

Биохимические превращения 70–80% поступившего в организм никотина происходят в печени в присутствии изофермента цитохрома P-450 2A6 (CYP2A6), где он метаболизируется до котинина, концентрация которого в плазме крови в 10–20 раз выше концентрации никотина. Период полувыведения котинина составляет 19–20 ч, его присутствие можно обнаружить практически во всех биологических жидкостях, что позволяет использовать его как биомаркер курения. Выводится он преимущественно почками. У заядлых курильщиков период полувыведения котинина меньше и не различается между мужчинами и женщинами. Интересно, что те курильщики, у которых никотин метаболизируется медленно и которые не так много курят, имеют меньшую вероятность развития рака лёгких из-за более низкого воздействия канцерогенов, содержащихся в сигаретном дыму. Потребление никотина также уменьшается при сниженной активности фермента CYP2A6. Логично, что такие пациенты должны быть менее подвержены риску развития рака, однако корреляция между активностью фермента CYP2A6, дозой курения и раком лёгких подтверждена только в азиатских популяциях больных [13].

Котинин проникает через гематоэнцефалический барьер и выступает как слабый агонист nAChR. Экспериментальные исследования выявили его серотониновую активность, он также усиливает передачу дофамина в ЦНС, влияет на периферическую активность катехоламинов, меняет внеклеточный аминокислотный состав в головном мозге. Таким образом, котинин влияет на нейрохимические процессы, однако его потенциальная роль в развитии и сохранении никотиновой зависимости в настоящее время остаётся неясной [14, 15].

Описанные выше нейробиологические реакции приводят к модуляции когнитивных функций, в том числе рабочей памяти, внимания и реакции торможения. В классических рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) с использованием чистого никотина показано, что никотин оказывает положительное влияние на когнитивную сферу у курильщиков, находящихся в абстиненции. С другой стороны, подобная реакция может быть объяснена облегчением синдрома отмены и не отражает изменений ментальных функций испытуемых [16].

Как показали в своём метаанализе S. Neishman и соавт., приём никотина положительно влиял на кратковременную эпизодическую память, мелкую моторику и производительность рабочей памяти [17]. В то же время M. Posner и соавт. обнаружили, что никотин улучшал бдительность и повышал ориентирующее внимание [18]. Однако проведённые исследования не выявили корреляции между изменением когнитивных функций и дозой никотина, подтверждая теорию гетерогенной природы его фармакологического влияния. Показано, что нейрофизиологические реакции на никотин у заядлых курильщиков и некурящих различны. У первой когорты никотин повышал функцию рабочей памяти, в то время как у второй когорты изменений не отмечено [19]. Таким образом, действие никотина зависит от стажа курения и продолжительности синдрома отмены, при котором улучшение когнитивных функций может маскировать облегчение от поступления никотина, и при попытке бросить курить влияние абстиненции на ментальность может стать триггером для возобновления курения.

Первой мишенью негативного влияния табачного дыма становятся органы дыхания. Под действием горячего табачного дыма страдает эпителий бронхов, нарушается работа реснитчатых, бокаловидных и базальных клеток, подслизистых секреторных желёз. Это способствует увеличению секреции слизи, её вязкости, что приводит к нарушению эвакуации, высокой колонизации патогенов и развитию хронического воспалительного процесса. Табачный дым инициирует необратимые повреждения структуры ДНК и подавляет репарацию ДНК эпителия лёгких, вызывая соматические мутации, по мере накопления которых развивается митохондриальная дисфункция. Она, в свою очередь, стимулирует клеточный фиброз и поддерживает хроническое воспаление.

Свободные радикалы из табачного дыма вызывают состояние окислительного стресса, способствуют синтезу провоспалительных цитокинов и тромбксана, разрушают фибробласты, блокируют ингибиторы протеаз. Активность последних возрастает, способствуя деградации эластина, белков клеточной мембраны и сурфактанта. Как итог, у заядлых курильщиков повышается вероятность развития хронических заболеваний органов дыхания, в том числе значительно возрастает риск возникновения рака лёгких, во многом обусловленный мутагенным действием сигаретного дыма [20].

Вторая мишень — органы сердечно-сосудистой системы. Основным патогенетическим механизмом в этом случае является эндотелиальная дисфункция и воспаление, возникающее под действием свободных радикалов и сопровождающееся синтезом активных форм кислорода и эндотелина, подавлением выработки оксида азота и снижением его биодоступности. Индуцированное курением повреждение ДНК и активация иммунной системы усиливают экспрессию воспалительных цитокинов. Вследствие этих процессов реактивность сосудов уменьшается, как и антиадгезивные свойства эндотелия. Отмечается активация аденилциклазы жировой ткани, в результате чего ускоряется липолиз триглицеридов, идёт повышенное образование жирных кислот с последующим увеличением синтеза липопротеинов очень низкой плотности в печени. В совокупности это стимулирует атерогенез. Дополнительный отрицательный фактор — подавление системы фибринолиза и увеличение числа тромбоцитов, чьи способности к агрегации и адгезии значительно увеличиваются. Матриксные металлопротеиназы повышают уязвимость бляшек. Вероятность развития тромботических осложнений значительно возрастает. Таким образом, значительно повышается риск развития атеросклероза и атеротромботических осложнений [21].

Показано, что у курильщиков отмечается повышенный риск развития диабета 2-го типа, связанный, по-видимому, с комплексными метаболическими нарушениями, особенно на фоне генетической предрасположенности [22, 23]. Кроме того, при курении отрицательному воздействию также подвергается желудочно-кишечный тракт, поскольку часть сигаретного дыма проглатывается и напрямую влияет на его слизистую [24]. В частности, нарушается баланс микробиома кишечника. Помимо этого, под влиянием табачного дыма в подвздошной кишке атрофируются кишечные ворсинки, нарушается структура белков плотных контактов, обеспечивающих герметичность кишечной стенки, вследствие чего увеличивается её проницаемость [25].

Никотин запускает последовательное расслабление циркулярных мышечных волокон нижнего пищеводного сфинктера, а также замедляет эвакуацию кислого содержимого желудка при его забросе в пищевод, в том числе по причине подавления секреции бикарбоната слюны. Это, в частности, способствует развитию

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и рака пищевода [26]. Кроме того, при курении повышается риск заражения *Helicobacter pylori*, который рассматривается как один из ведущих факторов риска развития рака желудка, а также стимулируется синтез пепсина на фоне уменьшения продукции слизи и бикарбоната натрия, что способствует нарушению трофики стенки желудка [27]. Страдает и поджелудочная железа, поскольку из-за окислительного стресса, снижения секреции бикарбоната и появления фиброза поджелудочной железы развивается её воспаление. Существует дозозависимая корреляция между развитием острого панкреатита и курением. Кроме того, табачный дым повышает синтез цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-11, ФНО- α), что также способствует развитию воспалительных изменений [28]. Эти факторы считаются пусковыми при развитии гепатоцеллюлярного рака и неалкогольной жировой болезни печени [29, 30].

Нарушение баланса микробиоты в толстой кишке, последующее нарушение целостности эпителия провоцирует развитие усиленного иммунного ответа и процесса хронического воспаления в её стенке. Это способствует возникновению болезни Крона и повышает риск развития колоректального рака [31, 32]. Однако при неспецифическом язвенном колите существенных различий в течение заболевания между курильщиками, бывшими курильщиками и пациентами, которые никогда не курили, не отмечено [33]. Тем не менее наличие nAChR в кишечнике приводит к формированию функциональных кишечных расстройств, обусловленных снижением концентрации никотина в крови. Отсутствие никотинергической стимуляции вызывает констипацию, метеоризм и спастические боли, усиливая абстиненцию. В пожилом возрасте эти проблемы прогрессируют и мешают отказаться от курения [34]. Таким образом, табачный дым и никотин в его составе обладают комплексным повреждающим действием на желудочно-кишечный тракт и способствуют развитию хронических заболеваний.

Роль специфичных для табака нитрозаминов

На сегодняшний день особое внимание уделяется специфичным для табака N-нитрозаминам (ТСНА), которые считаются канцерогенами. Они образуются при нитрозировании алкалоидов никотина во время сушки и ферментации табака. К ним относятся 4-(метилнитроамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (NNK) и его метаболит 4-(метилнитроамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанол (NNAL), образующийся путём нитроирования никотина; N-нитрозонорникотин (NNN), возникающий при нитроировании норникотина; N-нитрозоанабазин (NAB), продукт нитроирования анабазина; N-нитрозоанатабин (NAT), образующийся в результате нитроирования анатабина. Канцерогенами группы 1 выступают NNK и NNN. Канцерогенный потенциал NAB и NAT изучен пока недостаточно, но, как все нитроамины, они претерпевают процесс

метаболической активации и образуют ДНК-аддукты, которые могут провоцировать развитие мутаций. Длительное активное или пассивное курение нарушает восстановление ДНК, блокируя удаление ДНК-аддуктов. В совокупности эти процессы приводят к высокой вероятности повреждения ДНК, развитию генетических мутаций и повышают риск возникновения злокачественного новообразования. Период полувыведения ТСНА очень длинный, до 45 дней, а их следовые концентрации в биологических жидкостях обнаруживаются ещё в течение нескольких месяцев после прекращения курения [35]. Ведущую роль в дезактивации NNN играет CYP2A6, а NNK — CYP2A13 и 2B6. Активные метаболиты NNN и NNK нейтрализуются реакциями связывания с глюкуроновой кислотой, а паритет между активирующими и детоксицирующими клеточными ферментами определяет её чувствительность к воздействию нитрозаминов [36–38].

Содержание нитрозаминов меняется в зависимости от сорта и способа производства табачных изделий, однако в любом табаке, горячем или нет, они присутствуют. В свежих, только что собранных табачных листьях ТСНА практически нет. Они образуются во время сушки сырья, причём при воздушной обработке (в специальных помещениях в течение 2 мес.) концентрация ТСНА в табаке оказывается значительно ниже, чем при ускоренном процессе (огневой сушке), когда значительная их часть синтезируется из алкалоидов табака под воздействием продуктов сгорания газов. Напротив, при обработке в естественных условиях ТСНА образуются в результате жизнедеятельности микроорганизмов, выделяющих нитраты, которые превращаются в нитриты. Последние вступают в реакцию с никотином и норникотином, в результате чего и образуются ТСНА.

Количество нитроаминов в табаке не зависит от его смолистости, в связи с чем переход курильщиков более 40 лет назад на сигареты с меньшим содержанием смолы (не более 10–15 мг при сгорании 1 сигареты), позволивший снизить заболеваемость раком лёгкого, выявил интересные результаты. Было отмечено изменение гистологического профиля рака лёгкого с увеличением доли аденокарцином и уменьшением доли плоскоклеточного рака. Однако имеющиеся факты до конца не объясняют влияние нитроаминов на возникновение аденокарциномы лёгкого, хотя предполагается, что такие данные невозможно получить как результат изолированного снижения количества смолы, попадающей в лёгкие курильщика. Воздействие на клетку оказывают не только нитроамины, а целый комплекс огромного количества химических веществ, содержащихся в табачном дыму, 63 вещества которого обладают доказанными канцерогенными свойствами (табл. 1) [39]. Таким образом, нитроамины, обладающие проонкогенным действием, нельзя рассматривать как эксклюзивные канцерогенные вещества, однако в составе табачного дыма они, безусловно, негативно влияют на курильщика.

Таблица 1. Влияние канцерогенов табачного дыма на риск возникновения злокачественных новообразований [39]**Table 1.** The impact of tobacco smoke carcinogens on the risk of malignant neoplasms [39]

Основные канцерогены табачного дыма	Относительный вклад канцерогенов табачного дыма на риск возникновения злокачественных новообразований, %
Альдегиды и продукты сгорания: 1,3-бутадиен, акрилонитрил, ацетальдегид, бензол, ацетамид, формальдегид, уретан, винилхлорид	62,4
Металлы: хром шестивалентный, кадмий, мышьяк, никель, свинец, бериллий	18,2
N-нитрозамины: N-нитрозонорникотин, N-нитрозопирролидин, 4-(N-нитрозометиламино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (ННК), N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин, N-нитрозо-N-дибутиламин, N-нитрозоэтил-метиламин, N-нитрозодизаноламин, N-нитрозогиперидин, N-нитрозо-N-пропиламин	9,8
Бензол	7,2
ПАУ: бенз(а)пирен, дибенз(а,и)пирен, бенз(ж)флуорантен, бенз(а)антрацен, дибенз(а,и)антрацен, 2-аминонафталин, бенз(б)флуорантен, бенз(к)флуорантен, индено(1,2,3-с,д)пирен, 7Н-дибенз(с,г)-карбазол, 5-метилхризен, хризен, дибенз(а,и)акридин, дибенз(а,и)акридин	0,8
Различного происхождения: гидразин, ДДТ, аминобифенил	1,6

Предрасположенность к никотиновой зависимости и её лечение

Повторяющееся употребление никотина может вызвать табачную (никотиновую) зависимость, имеющую психические и психологические корни. По сути, сужение термина до «никотиновой зависимости» не до конца отражает особенности расстройства, поскольку фармакологический никотин не обладает таким подкрепляющим эффектом, как никотин, получаемый при курении. Следует говорить о табачной зависимости, в том числе о курении сигарет, трубок и кальянов, которая и вызывает психические и поведенческие расстройства [40]. Распространённость этого явления зависит от многих факторов, в том числе экономических, демографических и культурных, однако более часто табакокурение встречается среди маргинальных слоёв населения, при наличии психических расстройств, алкоголизма и употреблении психоактивных веществ. При большой плотности расположения торговых точек по продаже сигарет, популярности курения среди сверстников и родителей, наличии развода в анамнезе вероятность продолжения курения значительно возрастает [41–43].

Фармакологическое вмешательство в борьбе с курением предполагает использование никотинзаместительной терапии (НЗТ). К препаратам этой группы относится бупропион, цитизин, никотин и варениклин. Бупропион является антидепрессантом и избирательно ингибирует обратный захват норадреналина и дофамина. Точный механизм его действия до конца не изучен. В России в настоящее время препарат не зарегистрирован. Цитизин и варениклин — это частичные агонисты nAChR. Конкурируя с никотином, они способствуют снижению тяги к курению в связи с минимизацией эффекта вознаграждения от выкуренной сигареты, обусловленного менее сильным влиянием никотина [44]. Варениклин показал достаточную эффективность, однако одним из тяжёлых побочных эффектов препарата являются неврологические и психиатрические

осложнения [45]. В 2021 г. поставки варениклина на фармакологический рынок приостановлены, поскольку в некоторых партиях препарата обнаружен высокий уровень нитрозаминов [46–48]. В российских клинических рекомендациях по лечению зависимости от табака варениклин не упоминается [49]. Цитизин — это природный алкалоид, обладает высокой аффинностью и селективностью к $\alpha 4\beta 2$ -никотиновым ацетилхолиновым рецепторам головного мозга. Его фармакологические свойства сравнимы с варениклином, применение не вызывает тяжёлых нейропсихиатрических побочных явлений, однако по эффективности он проигрывает [50].

При курении быстрое достижение высоких концентраций никотина в ЦНС обусловлено скоростью его поступления в организм, сопоставимой с внутривенной инъекцией. Этот процесс ограничивает время для развития толерантности, что усиливает фармакологический эффект. При медленной доставке никотина, например трансдермальными системами, его уровень в мозге намного ниже, чем после курения, а постепенное повышение его концентрации в ЦНС позволяет развить значительную толерантность к фармакологическим эффектам. Таким образом, интенсивность воздействия на ЦНС значительно меньше, а склонность к привыканию при употреблении трансдермального никотина практически равна нулю [16]. Показано, что все лицензированные формы НЗТ (жевательная резинка, трансдермальный пластырь, назальный спрей, ингалятор, таблетки для рассасывания) обладают эффективностью при попытках бросить курить. Эти средства повышают шансы на успех на 50–60%. Нежелательные явления носят в основном местный характер и не увеличивают число ишемических атак [51]. В нашей стране в качестве 1-й линии отказа от курения рекомендуется применение НЗТ, во второй — применение цитизина в монорежиме или в составе комплексной терапии (совместно с анксиолитиками, психологической поддержкой и симптоматическим лечением). Лечение рекомендуют начинать сразу после полного отказа от курения [49].

Модификация рисков (концепция снижения вреда курения)

Свыше 60% российских курильщиков хотели бы отказаться от курения. К сожалению, около 90% попыток оказываются безуспешными [3]. В связи с этим использование альтернативных источников доставки никотина (электронных сигарет, ЭСНТ) вызывает среди населения определённый интерес. Свидетельство многократного увеличения внимания медицинского сообщества к этой тематике — значительный рост научных публикаций, отмечаемый с 2014 г.

Альтернативные источники доставки никотина (АИДН) представляют собой группу устройств, которые обеспечивают поступление алкалоида без процесса горения табака. В связи с отсутствием горения в аэрозолях АИДН концентрация токсичных веществ гораздо ниже, чем в табачном дыму [52]. E. Taylor и соавт. в своём метаанализе показали, что уровень табачных нитрозаминов гораздо ниже среди потребителей, использующих только аэрозоли, по сравнению с классическими курильщиками. Более того, схожая концентрация ТСНА у курильщиков, перешедших от сигарет на АИДН, по сравнению с бывшими курильщиками, и выше у тех, кто использовал электронные сигареты (вейпы) по сравнению с некурящими и не использующими АИДН, особенно по истечении 8–12 мес. [53].

АИДН различаются между собой. В электронных сигаретах (ЭСДН, вейпы, pod-системы) происходит нагревание специальной жидкости, в состав которой входят растительные глицериновые компоненты, пропиленгликоль, никотин и ароматизаторы. В отличие от вейпов, ЭСНТ используют настоящий табачный лист. В этих гаджетах табак подвергается нагреванию, однако температура остаётся ниже точки возгорания. Содержание вредных веществ, характерных для табачного дыма, значительно снижено, при этом сохраняется специфичный вкус табака. Скорость доставки никотина сопоставима с таковой при обычном курении, однако максимальная концентрация никотина в плазме крови при использовании ЭСНТ достигает 70% по сравнению с сигаретами [54]. При этом профили удовлетворённости пользователей схожи [55]. Утверждается, что полный переход с сигарет на подобные устройства значительно снижает риск развития заболеваний, обусловленных табакокурением [56]. В 2020 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) выпустило распоряжение о «модифицированном воздействии» таких систем [57], однако имеющиеся на сегодняшний день данные пока не демонстрируют значительное преимущество систем нагревания перед традиционным курением [58].

Тем не менее показано, что при использовании ЭСНТ активность цитохрома P450 в лёгочной и печёночной тканях не меняется [59]. При этом воздействие твёрдых частиц на функцию митохондрий в эпителиальных

клетках бронхов после недели курения ЭСНТ по сравнению с сигаретным дымом оказалось в 20 раз слабее [60], однако при длительном использовании (в течение 12 нед.) появляются маркёры клеточной адаптации [61]. В то же время лабораторные данные подтвердили, что цитотоксическое влияние ЭСНТ на эпителий бронхов ниже, чем при традиционном курении [62], а у курильщиков, перешедших на ЭСНТ и использовавших их в течение полугода, концентрация окиси углерода в выдыхаемом воздухе сопоставима с некурящими [63]. Клинические исследования подтвердили эти данные, однако при длительном использовании ЭСНТ отмечено снижение уровня глутатиона в клетках эпителия бронхов и повышенное карбонилирование белков (маркёров хронических заболеваний лёгких) [64]. Тем не менее проведённый системный токсикологический анализ показал гораздо менее выраженную цитотоксичность воздействия ЭСНТ на эпителий бронхов, более низкое общее биологическое воздействие (в 3–15 раз) и менее выраженное повреждение ДНК, микроРНК и эпителиально-мезенхимального перехода (маркёр канцерогенеза). ЭСНТ по сравнению с табачным дымом оказывает менее пагубное влияние на эпителиальные клетки ротовой полости и слизистой носа [65–68]. Использование в течение 3 лет ЭСНТ курильщиками с хронической обструктивной болезнью лёгких привело к достоверному снижению обострений хронических заболеваний, способствовало улучшению функции дыхания и повышению толерантности к физической нагрузке [69].

При сравнении влияния ЭСНТ и табачного дыма на сердечно-сосудистую систему обнаружено, что воздействие на хемотаксис и трансэндотелиальную миграцию эндотелиальных клеток коронарных артерий человека оказалось в 18 раз ниже при использовании электронных устройств [70]. Хотя ЭСНТ снижает синтез оксида азота, интенсивность этого процесса в несколько раз меньше, чем при воздействии сигаретного дыма [71]. Использование гаджетов существенно не влияет на гладкую мускулатуру аорты [72] и в 10–20 раз меньше стимулирует адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам коронарных артерий человека (маркёр атерогенеза) [73]. При переходе с традиционных сигарет на ЭСНТ вероятность развития рака падает в 10 и более раз, канцерогенная активность пассивного курения уменьшается в 30 раз, чем при курении сигарет, а риск развития неонкологических заболеваний снижается более чем в 20 раз [74–77].

Данные, полученные научным сообществом за последние 10 лет, позволили оценить безопасность использования АИДН. Так, в клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике электронные сигареты рассматриваются как более эффективное средство для отказа от курения, хотя долгое их употребление не рекомендуется [78]. Ему вторит руководство Американской кардиологической ассоциации, которым электронные сигареты, не оказывающие заметного

влияния на функциональные свойства эндотелия и жёсткость сосудов по сравнению с горючими сигаретами, также признаются более эффективными при отказе от курения, чем НЗТ [79]. Позиция Американского онкологического общества (American Cancer Society, ACS) основывается на политике получения меньшего вреда и предлагает использование АИДН как менее вредного варианта тем курильщикам, которые многократно пытались бросить курить и не смогли этого сделать [80]. В клинических рекомендациях итальянской ассоциации врачей-диабетологов (Associazione Medici Diabetologi, AMD) и Итальянского общества диабетологов (Società Italiana di Diabetologia, SID) АИДН рассматриваются как альтернатива для бывших курильщиков, позволяющая избежать возвращения к традиционному курению [81].

В последнее время рассматривается возможность перехода хирургических пациентов на АИДН в периоперационном периоде, поскольку не обнаружено корреляции между использованием АИДН и развитием гипоксемии или увеличением числа послеоперационных осложнений в общей популяции хирургических больных в раннем послеоперационном периоде [82]. Врачи (анестезиологи-реаниматологи, хирурги) считают, что электронные сигареты менее вредны по сравнению с обычными и являются потенциальным средством отказа от курения при проведении хирургических вмешательств [83].

Однако к подобным устройствам необходимо относиться очень осторожно, поскольку их можно рассматривать только в контексте уменьшения вреда традиционного курения и возможности несколько снизить негативное влияние табакокурения на организм. Большую опасность представляет растущая среди подростков популярность электронных сигарет (вейпов). Это вызывает обеспокоенность медицинского сообщества и общественности. Современные устройства компактны, их легко прятать и можно приобрести у недобросовестных продавцов, не соблюдающих правила продажи никотинсодержащей продукции несовершеннолетним. В связи с этим вейпы очень популярны среди подростков.

Эти гаджеты содержат соли никотина с более низким, чем у свободного никотина, рН, позволяя курильщику вдыхать большее его количество, а используемые ароматизаторы обеспечивают социальную приемлемость устройств. При этом вдыхание паров смеси сопровождается поглощением частиц металлического сплава контейнера, в котором находится раствор никотина, и нагревательного элемента, погружённого в эту жидкость. При нагревании химические соединения испаряются, к тому же повышение температуры распылителя увеличивает синтез карбонильных соединений. Подобная ситуация отмечается, например, у сварщиков и сопровождается увеличением частоты респираторных инфекций, снижением иммунитета и повышенной заболеваемостью раком лёгкого.

Несмотря на менее вредное воздействие на организм в сравнении с обычными сигаретами, жидкость

в электронных сигаретах токсична. Концентрация никотина может быть очень высокой и достигать 59 мг/мл. Учитывая, что обычная сигарета содержит около 2 мг вещества, 1 мл использованного раствора по количеству никотина превышает целую пачку сигарет. Входящий в рецептуру пропиленгликоль, растительный глицерин и ароматизаторы при нагревании становятся источником токсичных альдегидов, провоцирующих развитие сердечно-сосудистых и лёгочных заболеваний. Соли никотина ускоряют его доставку в ЦНС и усиливают его эффекты. Когнитивные и ментальные нарушения у подростков выражены сильнее, чем при курении обычных сигарет.

Под воздействием пара, выделяемого электронным устройством (даже без никотина), окислительный стресс повышается, в результате чего в полости рта меняется внеклеточный матрикс фибробластов дёсен. Это способствует развитию апоптоза, вызывает хроническое воспаление, чреватое возникновением злокачественного процесса. Дополнительной проблемой является совместное курение электронных и обычных сигарет, значительно увеличивающее токсичность.

В эру использования ЭСДН убедительным доказательством пагубного влияния курения электронных сигарет (вейпов и pod-систем) стало появление нового заболевания — EVALI, E-cigarette or Vaping-Associated Lung Injury (дословно — повреждение лёгких, связанное с электронными сигаретами или вейпингом), которое связывают с наличием в аэрозоле ацетата витамина Е и тетрагидроканнабинола и их совместной аспирацией. EVALI характеризуется развитием острого воспаления у пользователей электронных сигарет (вейпов), сопровождающегося тяжёлым повреждением альвеоло-капиллярной мембраны и альвеолярным коллапсом при отсутствии инфекции или другой респираторной патологии и приводит к развитию тяжёлой острой дыхательной недостаточности.

Как видим, привлекательный дизайн, компактность, социальная терпимость создали платформу для широкого внедрения вейпов и pod-систем среди молодёжи. Однако количество доказательств их вредного непосредственного и длительного воздействия растёт, в связи с чем во многих странах продажа этих устройств подросткам запрещена или сильно ограничена [84]. Несовершеннолетние не должны иметь доступа к никотинсодержащей продукции. В России действует самое прогрессивное законодательство [85]. Остаётся только контролировать его применение.

При этом совершеннолетние курильщики, не мотивированные на отказ, могут снизить негативные риски переходом на менее вредные альтернативы. Между тем в Российской Федерации преобладает очень осторожное отношение к АИДН. Они не внесены в российские клинические рекомендации как средство отказа от курения. Тем не менее проведено несколько экспертных советов по модификации рисков у пациентов с опухолями головы и шеи, раком лёгкого, сахарным диабетом и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Эксперты

предлагают полный переход на АИДН с отказом от использования горючего табака лицам, не мотивированным к отказу от курения и имеющим данные патологии [86–89].

Конечной целью остаётся полный отказ от курения. В систематическом обзоре группы Cochrane 2025 г. [90] показано, что использование содержащих никотин электронных сигарет позволяет повысить шансы отказа от курения по сравнению с другими видами НЗТ (отношение рисков 1,59; 95% доверительный интервал 1,29–1,93; $I^2=0\%$; 7 РКИ, 2544 пациентов). Также приведены данные умеренной доказательности и большей эффективности по сравнению с поведенческой терапией (отношение рисков 1,88; 95% доверительный интервал 1,56–2,25; $I^2=0\%$; 9 РКИ, 5024 пациентов). Конечно, альтернативные источники доставки никотина не считаются безопасными суррогатами или окончательным решением во взаимодействии с пациентами. Они рассматриваются исключительно как временная мера для уменьшения вреда у тех, кто пока не готов полностью отказаться от курения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постоянно растущий ассортимент альтернативных табачных изделий усложняет борьбу с табакокурением. Несмотря на то что курение табака является доказанной причиной множества хронических заболеваний, а также обладает канцерогенностью, число курильщиков по-прежнему остаётся внушительным. Высокая аффинность никотина к рецепторам головного мозга, вызывающая стойкую зависимость, способствует быстрому привыканию к табаку. Нейробиологические реакции, обусловленные действием никотина, приводят к тяжёлым патофизиологическим нарушениям, которые затрагивают практически все органы и системы человеческого организма. Эти нарушения мало зависят от пути введения никотина. Попытки создания «лёгких» сигарет с низкой смолистостью до конца не смогли решить проблему общей заболеваемости и снижения канцерогенного потенциала табачного дыма. Появившиеся на рынке АИДН обладают меньшим повреждающим эффектом, однако их роль в патогенезе многих заболеваний, в том числе развитии злокачественных опухолей, будет понятна спустя десятилетия. Тем

не менее они всерьёз рассматриваются как альтернатива при неудачных попытках отказа от курения или как временная мера в борьбе с никотиновой зависимостью. Учитывая, что запретительные меры не всегда эффективны, наличие менее вредных альтернатив и плавных методик по изменению образа жизни представляется возможным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Э.Н. Капкаева — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; О.А. Обухова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Е.В. Гамеева — редактирование рукописи; А.М. Степанова — написание и редактирование рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикации.
Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе неприменима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: E.N. Kapkaeva: sources review, search and analysis, writing—original draft; O.A. Obukhova: sources review, search and analysis, writing—original draft; E.V. Gameeva: writing—review & editing; A.M. Stepanova: writing—original draft, writing—review & editing; A.M. Merzlyakova: writing—original draft, writing—review & editing.

Funding sources: The authors declare no external funding was received for the study or article.

Disclosure of interests: The authors declare no explicit or potential conflicts of interests associated with the study and publication of this paper.

Statement of originality: The authors did not use any previously published information (text or data) in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this paper.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249.
2. Federal Law of Russian Federation No. 15-FZ of February 23, 2013 "On the protection of citizens' health from the effects of second-hand tobacco smoke and the consequences of tobacco consumption". Available from: <http://static.kremlin.ru/media/acts/files/0001201302250007.pdf>. (In Russ.)
3. All-Russian Public Opinion Research Center (VTsIOM). Study "Smoking in Russia: Monitoring". Publication date: 12.07.2022. Available from: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheskii-obzor/kurenie-v-rossii-monitoring-2022>. (In Russ.)

4. Federal State Statistics Service (Rosstat). "Selective monitoring of the health status of the population in 2023". Section 8, Table 22. Moscow: Rosstat, 2023. Available from: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/zdor23/PublishSite_2023/index.html. (In Russ.)
5. Hughes JR, Keely J, Naud S. Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*. 2004;99:29–38. doi: 10.1111/j.1360-0443.2004.00540.x
6. Novikov VE, Zaleskaya AI, Pozhilova EV. Modern approaches to pharmacotherapy of nicotine addiction. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2024;23(1):48–57. EDN: GYMMDK doi: 10.3897/rrpharmacology.7.66627

7. Vance L, Glanville B, Ramkumar K, et al. The effectiveness of smoking cessation interventions in rural and remote populations: Systematic review and meta-analyses. *Int J Drug Policy*. 2022;106:103775. doi: 10.1016/j.drugpo.2022.103775
8. Elfimova IV, Elfimov DA, Shumel AI, et al. Practical aspects of providing medical care for smoking cessation. *Medical Science and Education of the Urals*. 2020;21(3)(103):95–98. EDN: NKONLY doi: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-95-98
9. Hartmann-Boyce J, Lindson N, Butler AR, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;11(11):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub7
10. Wittenberg RE, Wolfman SL, De Biasi M, Dani JA. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotine addiction: a brief introduction. *Neuropharmacology*. 2020;177:108256. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108256
11. Gotti C, Zoli M. Nicotine inside neurons. *Oncotarget*. 2016;7(50):81977–81978. doi: 10.18632/oncotarget.13463
12. Güleç G, Coşan DT, Şahin FM, et al. Association of nicotine use disorder with neurexin 3 gene polymorphisms. *Türk Psikiyatri Derg*. 2021;32(3):160–166. doi: 10.5080/u25686
13. Murphy SE. Nicotine Metabolism and Smoking: Ethnic Differences in the Role of P450 2A6. *Chem Res Toxicol*. 2017;30(1):410–419. doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00387
14. Tan X, Vrana K, Ding Z-M. Cotinine: Pharmacologically Active Metabolite of Nicotine and Neural Mechanisms for Its Actions. *Front Behav Neurosci*. 2021;15:758252. doi: 10.3389/fnbeh.2021.758252
15. Zaitseva OE, Masagutov RM, Yuldashev VL. Tobacco addiction and nicotine metabolism: is there a relationship? *Fundamental research*. 2014;(10-8):1612–1616. EDN: TFDWYB
16. Valentine G, Sofuoglu M. Cognitive Effects of Nicotine: Recent Progress. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(4):403–414. doi: 10.2174/1570159X15666171103152136
17. Heishman SJ, Kleykamp BA, Singleton EG. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2010;210(4):453–469. doi: 10.1007/s00213-010-1848-1
18. Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol*. 2007;58:1–23. doi: 10.1146/annurev.psych.58.110405.085516
19. Ettinger U, Faiola E, Kasparbauer AM, et al. Effects of nicotine on response inhibition and interference control. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(7):1093–1111. doi: 10.1007/s00213-017-4542-8
20. Drakopanagiotakis F, Krauss E, Michailidou I, et al. Lung Cancer and Interstitial Lung Diseases. *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2837. doi: 10.3390/cancers16162837
21. Ishida M, Sakai C, Kobayashi Y, Ishida T. Cigarette Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2024;31(3):189–200. doi: 10.5551/jat.RV22015
22. Wei Y, Hägg S, Mak JKL, et al. Metabolic profiling of smoking, associations with type 2 diabetes and interaction with genetic susceptibility. *Eur J Epidemiol*. 2024;39(6):667–678. doi: 10.1007/s10654-024-01117-5
23. Debnath DJ, Ray J, Jah SM, Marimuthu Y. Smoking and the risk of type 2 diabetes: a cross-sectional analytical study. *Indian J Community Med*. 2024;49(4):588–592. doi: 10.4103/ijcm.ijcm_1009_22
24. Caliri AW, Tommasi S, Besaratinia A. Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2021;787:108365. doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108365
25. Gui X, Yang Z, Li MD. Effect of cigarette smoke on gut microbiota: state of knowledge. *Front Physiol*. 2021;12:673341. doi: 10.3389/fphys.2021.673341
26. Ness-Jensen E, Lagergren J. Tobacco smoking, alcohol consumption and gastro-oesophageal reflux disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):501–508. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.004
27. Yasuda K, Chinda D, Shimoyama T, et al. Factors Predicting Effectiveness of Eradication Therapy for Helicobacter pylori-Associated Dyspepsia Symptoms. *Life (Basel)*. 2024;14(8):935. doi: 10.3390/life14080935
28. Han X, Xu Z, Ma D, et al. Effect of smoking cessation on the likelihood of pancreatitis and pancreatic cancer. *Tob Induc Dis*. 2024;22(July):130. doi: 10.18332/tid/190635
29. Alexandrov LB, Ju YS, Haase K, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*. 2016;354(6312):618–622. doi: 10.1126/science.aag0299
30. Jung H-S, Chang Y, Kwon M-J, et al. Smoking and the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:453–463. doi: 10.1038/s41395-018-0283-5
31. Khasawneh M, Spence AD, Addley J, Allen PB. The role of smoking and alcohol behaviour in the management of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31:553–559. doi: 10.1016/j.bpg.2017.10.004
32. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, et al. Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1940–1949. doi: 10.14309/ajg.0000000000000803
33. Blackwell J, Saxena S, Alexakis C, et al. The impact of smoking and smoking cessation on disease outcomes in ulcerative colitis: a nationwide population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50:556–567. doi: 10.1111/apt.15390
34. Elfers K, Sehnert AS, Wagner A, et al. Functional and structural investigation of myenteric neurons in the human colon. *Gastro Hep Adv*. 2024;4(1):100537. doi: 10.1016/j.gastha.2024.08.016
35. Goniewicz ML, Havel CM, Yu L, et al. Elimination kinetics of the tobacco-specific biomarker and lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(12):3421–3425. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0874
36. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications — IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans. 2021. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications>. Accessed: May 28, 2021.
37. NASEM. Public health consequences of e-cigarettes conclusions by outcome constituents of e-cigarettes. 2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29894118/> Accessed: August 20, 2019.
38. Hecht SS, Stepanov I, Carmella SG. Exposure and metabolic activation biomarkers of carcinogenic tobacco-specific nitrosamines. *Acc Chem Res*. 2016;49(1):106–114. doi: 10.1021/acs.accounts.5b00472
39. Belitsky GA, Krivosheeva LV, Khitrova IA, et al. Carcinogenic tobacco-specific N-nitrosamines and the problem of the „safe cigarette“. *J Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2010;21(2):3–9. EDN: MTECQL
40. Batra A, Kiefer F, Andreas S, et al. S3-Leitlinie „Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung“. *SUCHT*. 2021;67(2):55–75. doi.org/10.1024/0939-5911/a000703
41. Farley SM, Maroko AR, Suglia SF, Thorpe LE. The Influence of Tobacco Retailer Density and Poverty on Tobacco Use in a Densely Populated Urban Environment. *Public Health Rep*. 2019;134(2):164–171. doi: 10.1177/0033354918824330
42. Kurdyś-Bykowska P, Kośmider L, Bykowski W, et al. Epidemiology of traditional cigarette and e-cigarette use among adolescents in Poland: analysis of sociodemographic risk factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2024;21(11):1493. doi: 10.3390/ijerph21111493
43. Pang S, Subramaniam M, Abdin E, et al. Prevalence and predictors of tobacco use in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(7):716–722. doi: 10.1002/gps.4382
44. Giulietti F, Filippini A, Rosettani G, et al. Pharmacological approach to smoking cessation: an updated review for daily clinical practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(5):349–362. doi: 10.1007/s40292-020-00396-9
45. Thomas KH, Dalili MN, Lopez-Lopez JA, et al. Smoking cessation medicines and e-cigarettes: a systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2021;25(59):1–224. doi: 10.3310/hta25590
46. Moser J, Ashworth IW, Harris L, et al. N-Nitrosamine formation in pharmaceutical solid drug products: experimental observations. *J Pharm Sci*. 2023;112(5):1255–1267. doi: 10.1016/j.xphs.2023.01.027
47. Li K, Ricker K, Tsai FC, et al. Estimated cancer risks associated with nitrosamine contamination in commonly used medications. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(18):9465. doi: 10.3390/ijerph18189465
48. Pfizer Ltd. UK Supply Update — Champix (Varenicline Tartrate). 2021. Available from: <https://www.ncsct.co.uk/user/pub/Champix%20Supply%20Statement%2025.6.21.pdf> Accessed: 7 February 2023.

49. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines: Mental and behavioral disorders caused by tobacco (nicotine) use. Tobacco dependence syndrome, tobacco withdrawal syndrome in adults. ID: 601_2. 2024. (In Russ.) Available from: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/601_2#doc_a1 Accessed: 7 February 2025
50. Livingstone-Banks J, Fanshawe TR, Thomas KH, et al. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;5(5):CD006103. doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub8
51. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub5
52. Ward AM, Yaman R, Ebbert JO. Electronic nicotine delivery system design and aerosol toxicants: a systematic review. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234189. doi: 10.1371/journal.pone.0234189
53. Taylor E, Simonavičius E, McNeill A, et al. Exposure to tobacco-specific nitrosamines among people who vape, smoke, or do neither: a systematic review and meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2024;26(3):257–269. doi: 10.1093/ntr/ntad156
54. Picavet P, Haziza C, Lama N, et al. Comparison of the pharmacokinetics of nicotine following single and Ad Libitum use of a tobacco heating system or combustible cigarettes. *Nicotine Tob Res*. 2016;18(5):557–563. doi: 10.1093/ntr/ntv220
55. Brossard P, Weitkunat R, Poux V, et al. Nicotine pharmacokinetic profiles of the tobacco heating system 2.2, cigarettes and nicotine gum in Japanese smokers. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;89:193–199. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.07.032
56. Başaran R, Güven NM, Eke BC. An overview of IQOS® as a new heat-not-burn tobacco product and its potential effects on human health and the environment. *Turk J Pharm Sci*. 2019;16(3):371–374. doi: 10.4274/tjps.galenos.2018.79095
57. U.S. Food and Drug Administration. FDA authorizes marketing of IQOS tobacco heating system with 'reduced exposure' Information. FDA; 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>. Accessed: May 14, 2024.
58. U.S. Food and Drug Administration. Scientific review of modified risk tobacco product application (MRTPA) under section 911(d) of the FD&C Act — Technical Project Lead. Available from: <https://www.fda.gov/media/139796/download>. Accessed: May 14, 2024.
59. Bovard D, Renggli K, Marescotti D, et al. Impact of aerosols on liver xenobiotic metabolism: a comparison of two methods of exposure. *Toxicol In Vitro*. 2022;79:105277. doi: 10.1016/j.tiv.2021.105277
60. Malinska D, Szymański J, Patalas-Krawczyk P, et al. Assessment of mitochondrial function following short- and long-term exposure of human bronchial epithelial cells to total particulate matter from a candidate modified-risk tobacco product and reference cigarettes. *Food Chem Toxicol*. 2018;115:1–12. doi: 10.1016/j.fct.2018.02.013
61. Walczak J, Malińska D, Drabik K, et al. Mitochondrial network and biogenesis in response to short and long-term exposure of human BEAS-2B cells to aerosol extracts from the tobacco heating system 2.2. *Cell Physiol Biochem*. 2020;54(2):230–251. doi: 10.33594/000000216
62. Leigh NJ, Tran PL, O'Connor RJ, Goniewicz ML. Cytotoxic effects of heated tobacco products (HTP) on human bronchial epithelial cells. *Tobacco Control*. 2018;27(Suppl.1):s26–s29. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054317
63. Beatrice F, Massaro G. Exhaled carbon monoxide levels in forty resistant to cessation male smokers after six months of full switch to electronic cigarettes (e-cigs) or to a tobacco heating systems (THS). *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(20):3916. doi: 10.3390/ijerph16203916
64. Nishimoto-Kusunose S, Sawa M, Inaba Y, et al. Exposure to aerosol extract from heated tobacco products causes a drastic decrease of glutathione and protein carbonylation in human lung epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;589:92–99. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.12.004
65. Gonzalez-Suarez I, Martin F, Marescotti D, et al. In vitro systems toxicology assessment of a candidate modified risk tobacco product shows reduced toxicity compared to that of a conventional cigarette. *Chem Res Toxicol*. 2016;29(1):3–18. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00321
66. Van der Toorn M, Sewer A, Marescotti D, et al. The biological effects of long-term exposure of human bronchial epithelial cells to total particulate matter from a candidate modified-risk tobacco product. *Toxicol In Vitro*. 2018;50:95–108. doi: 10.1016/j.tiv.2018.02.019
67. Iskandar AR, Titz B, Sewer A, et al. Systems toxicology meta-analysis of in vitro assessment studies: biological impact of a candidate modified-risk tobacco product aerosol compared with cigarette smoke on human organotypic cultures of the aerodigestive tract. *Toxicol Res (Camb)*. 2017;6(5):631–653. doi: 10.1039/c7tx00047b
68. Sewer A, Kogel U, Talikka M, et al. Evaluation of the tobacco heating system 2.2 (THS2.2). Part 5: microRNA expression from a 90-day rat inhalation study indicates that exposure to THS2.2 aerosol causes reduced effects on lung tissue compared with cigarette smoke. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;81(Suppl.2):S82–S92. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.018
69. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U, et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up. *Intern Emerg Med*. 2021;16(3):687–696. doi: 10.1007/s11739-021-02674-3
70. Van der Toorn M, Frentzel S, De Leon H, et al. Aerosol from a candidate modified risk tobacco product has reduced effects on chemotaxis and transendothelial migration compared to combustion of conventional cigarettes. *Food Chem Toxicol*. 2015;86:81–87. doi: 10.1016/j.fct.2015.09.016
71. Horinouchi T, Miwa S. Comparison of cytotoxicity of cigarette smoke extract derived from heat-not-burn and combustion cigarettes in human vascular endothelial cells. *J Pharmacol Sci*. 2021;147(3):223–233. doi: 10.1016/j.jpshs.2021.07.005
72. Poussin C, van der Toorn M, Scheuner S, et al. Systems toxicology study reveals reduced impact of heated tobacco product aerosol extract relative to cigarette smoke on premature aging and exacerbation effects in aged aortic cells in vitro. *Arch Toxicol*. 2021;95(10):3341–3359. doi: 10.1007/s00204-021-03123-y
73. Poussin C, Laurent A, Peitsch MC, et al. Systems toxicology-based assessment of the candidate modified risk tobacco product THS2.2 for the adhesion of monocytic cells to human coronary arterial endothelial cells. *Toxicology*. 2016;339:73–86. doi: 10.1016/j.tox.2015.11.007
74. Lüdicke F, Ansari SM, Lama N, et al. Effects of switching to a heat-not-burn tobacco product on biologically relevant biomarkers to assess a candidate modified risk tobacco product: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(11):1934–1943. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0915
75. Rodrigo G, Jaccard G, Tafin Djoko D, et al. Cancer potencies and margin of exposure used for comparative risk assessment of heated tobacco products and electronic cigarettes aerosols with cigarette smoke. *Arch Toxicol*. 2021;95(1):283–298. doi: 10.1007/s00204-020-02924-x
76. Lachenmeier DW, Anderson P, Rehm J. Heat-not-burn tobacco products: the devil in disguise or a considerable risk reduction? *IJADR*. 2018;7(2):8–11. doi: 10.7895/ijadr.250
77. Hirano T, Takei T. Estimating the carcinogenic potency of second-hand smoke and aerosol from cigarettes and heated tobacco products. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(22):8319. doi: 10.3390/ijerph17228319
78. 2021 ESC Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Diseases in Clinical Practice. *Russ J Cardiol*. 2022;27(7):5155. EDN: VQDNK doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155
79. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2023;148(9):e9–e119. doi: 10.1161/CIR.0000000000001168
80. Gapstur SM, Drope JM, Jacobs EJ, et al. A blueprint for the primary prevention of cancer: targeting established, modifiable risk factors. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):446–470. doi: 10.3322/caac.21496
81. Standart italiani per la cura del diabete mellito. 2018. Available from: <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>
82. Saab R, Rivas E, Yalcin EK, et al. The association of vaping and electronic cigarette use with postoperative hypoxemia and respiratory complications: a retrospective cohort analysis. *Can J Anaesth*. 2024;71(11):1486–1494. doi: 10.1007/s12630-024-02801-6

- 83.** Luxton NA, Shih P, Rahman MA. Electronic cigarettes and smoking cessation in the perioperative period of cardiothoracic surgery: views of Australian clinicians. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(11):2481. doi: 10.3390/ijerph15112481
- 84.** Chong-Silva DC, Sant'Anna MFBP, Riedi CA, et al. Electronic cigarettes: «wolves in sheep's clothing». *J Pediatr (Rio J)*. 2025;101(2):122–132. doi: 10.1016/j.jped.2024.06.015
- 85.** Federal Law of Russian Federation No. 15-FZ of 23.02.2013 (as amended on 28.12.2024) «On the protection of citizens' health from exposure to second-hand tobacco smoke, the consequences of tobacco consumption or consumption of nicotine-containing products» Available from: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_142515/382b0b5ae542851db6ce836ce3bac60c5d44ef4b/
- 86.** Rozanov AV, Polyakov AP, Zaridze DG, et al. The resolution of the expert council "Possibilities of risk modification in patients with oncological diseases of the head and neck organs". *Clinician*. 2024;18(2):64–69. doi: 10.17650/1818-8338-2024-18-2-K719
- 87.** Rozanov AV. Chronic non-communicable diseases: the role of tobacco withdrawal and cessation in the treatment of a patient diagnosed with lung cancer. Anti-Cancer Society of Russia, 2023.08.10. Available from: <https://rcs-pror.org/storage/app/media/uploaded-files/ekspertnogo-soveta-khronicheskie-neinfektsionnye-zabolevaniya-29052023-pismo.pdf> (In Russ.)
- 88.** Ametov AS. Resolution of the Council of Experts "Risk modification in patients with endopathologies". *Endocrinology: news, opinions, training*. 2024;13(3):00–00 (In Russ.) doi: 10.33029/2304–9529–2024–13–3–00–00
- 89.** Sergienko IV, Rozanov AV, Lebedeva AYU, et al. The resolution of the expert Council "Assistance to patients with atherosclerotic cardiovascular diseases who are not motivated to quit smoking". *Atherosclerosis and Dyslipidemia*. 2024;(4):60–64. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2024.04.0007
- 90.** Lindson N, Butler AR, McRobbie H, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;1(1):CD010216. doi: 10.1002/14651858.CD010216.pub9

ОБ АВТОРАХ

* Капкаева Эльвира Николаевна,

адрес: Россия, 109544, Москва, б-р Энтузиастов, д. 2;

ORCID: 0009-0005-1379-3171;

e-mail: kapkaeva.elia@yandex.ru

Обухова Ольга Аркадьевна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-0197-7721;

eLibrary SPIN: 6876-7701;

e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Гамеева Елена Владимировна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0002-8509-4338;

eLibrary SPIN: 9423-7155;

e-mail: gameeva@yandex.ru

Степанова Александра Михайловна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0001-8085-8645;

eLibrary SPIN: 7401-7038;

e-mail: stepanovas@list.ru

Мерзлякова Анна Михайловна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-0679-9178;

eLibrary SPIN: 5159-5942;

e-mail: pavlova-ania@mail.ru

AUTHORS' INFO

* Elvira N. Kapkaeva,

address: 2 Enthusiasts blvd, Moscow, Russia, 109544;

ORCID: 0009-0005-1379-3171;

e-mail: kapkaeva.elia@yandex.ru

Olga A. Obukhova, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-0197-7721;

eLibrary SPIN: 6876-7701;

e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Elena V. Gameeva, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-8509-4338;

eLibrary SPIN: 9423-7155;

e-mail: gameeva@yandex.ru

Alexandra M. Stepanova, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-8085-8645;

eLibrary SPIN: 7401-7038;

e-mail: stepanovas@list.ru

Anna M. Merzlyakova, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-0679-9178;

eLibrary SPIN: 5159-5942;

e-mail: pavlova-ania@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author