

Основные патологические эффекты от воздействия высокодисперсного аэрозоля электронных сигарет на клетки легкого и респираторный эпителий: Обзор литературы

Синякин И. А.

студент, 6 курс лечебного факультета

Шестакова М. А.

студентка, 6 курс лечебного факультета

Бышляга О. Ю.

студентка, 6 курс лечебного факультета

Баталова Т. А.

д.б.н., заведующая, кафедра физиологии и патофизиологии

ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России, Благовещенск, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Синякин Иван Алексеевич; **e-mail:** sinyakinscience2000@vk.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цель. Установить патологическую роль воздействия высокодисперсного аэрозоля электронных сигарет на клетки легкого, респираторный эпителий, иммунную систему. **Результаты.** Был проведен систематический анализ научной литературы в базах данных: PubMed, ResearchGate, Medscape, Cochrane Library. Поиск проводился по следующим ключевым словам: электронная сигарета, вейп, juul, легкие, дыхательные пути, респираторный, кашель, метахолин, назальный, альвеолы, иммунный, бронхиальный, трахеальный, бронхоальвеолярный, никотин, пропиленгликоль, растительный глицерин, макрофаги, эпителий, спирометрия и ОФV₁. На основе анализа литературы было сделано следующее заключение: исследования показывают измеримые неблагоприятные биологические эффекты на бронхо-легочный аппарат у людей, животных и *in vitro*. Патологические эффекты электронных сигарет имеют сходство с воздействием табачного дыма на легочную паренхиму. **Заключение.** В результате анализа литературы сделан вывод, что современных знаний об этих патологических эффектах недостаточно, чтобы определить, является ли воздействие электронных сигарет на органы дыхания менее патологическим, чем воздействие горячих табачных изделий.

Ключевые слова: электронные сигареты, вейпы, высокодисперсный аэрозоль, рак легкого, пневмонит

doi: 10.29234/2308-9113-2024-12-1-72-87

Для цитирования: Синякин И. А., Шестакова М. А., Бышляга О. Ю., Баталова Т. А. Основные патологические эффекты от воздействия высокодисперсного аэрозоля электронных сигарет на клетки легкого и респираторный эпителий: Обзор литературы. *Медицина* 2024; 12(1): 72-87

Введение

Электронные сигареты (e-cigarettes) (ЭС) – это устройства с батарейным питанием, которые позволяют пользователям вдыхать аэрозоли, содержащие никотин и ароматизаторы. С момента их появления на рынке новые поколения ЭС были разработаны с жидкостными

камерами многоразового использования, что открывает возможности для широкого спектра добавок, включая дельта-9-тетрагидроканнабинол (ТГК) и ацетат витамина Е. С ростом популярности эти устройства получили множество различных названий, включая sig-a-likes, электронные кальяны, электронные системы доставки никотина (ENDS), моды и вейпы.

ЭС изначально позиционировались как более безопасная альтернатива традиционным сигаретам, хотя они по-прежнему подвергают потребителей воздействию токсинов и канцерогенов. На сегодняшний день представлено недостаточно данных о долгосрочных последствиях употребления ЭС. В США с марта 2019 года тысячи пользователей были госпитализированы в стационар с повреждением легких, ассоциированным с курением ЭС и вейпов, так называемым EVALI [1]. Вспышка подчеркивает неоднородность компонентов жидкости для ЭС (также называемой «электронной жидкостью» или «соком») и ставит под сомнение долгосрочную безопасность использования ЭС.

Материалы и методы

Для этого обзора путем поиска публикаций, определены ссылки, перечисленные в PubMed с 1980 по 2019 год. Были использованы поисковые запросы со следующими ключевыми словами: электронная сигарета, вейп, juul, легкие, дыхательные пути, респираторный, кашель, метахолин, назальный, альвеолы, иммунный, бронхиальный, трахеальный, бронхоальвеолярный, никотин, пропиленгликоль, растительный глицерин, макрофаги, эпителий, спирометрия и ОФВ1, тетрагидроканнабинол, ацетат витамина Е. Также в обзор были включены исследования *in vitro*, на животных и людях, включая метаанализы. Были рассмотрены только статьи, опубликованные на английском языке. Мы исключили статьи, опубликованные в журналах, не являющихся рецензируемыми, и данные о небольших неконтролируемых сериях с малой выборкой исследуемых, за исключением сообщений о случаях заболевания легких, связанных с употреблением ЭС. В результате проведенного анализа литературных источников мы определили 126 статей, из которых 103 были оценены на предмет их пригодности для включения. 15 публикаций были исключены из выборки по причине дублирования в разных базах данных. 36 статей не соответствовали целям исследования. Окончательный список литературы был составлен исходя из актуальности тем, затронутых в обзоре и составил 52 публикации.

Устройство электронной сигареты

В ЭС используется металлическая резистивная спираль для нагрева и распыления смесей растительного глицерина, пропиленгликоля, никотина и ароматизаторов [2]. Жидкости для ЭС подаются из резервуара к спирали с помощью фитиля, изготовленного из хлопка, кремнезема или керамики, пользователь активирует электрический ток через спираль

нажатием кнопки или путем создания воздушного потока через устройство, т.н. «затяжки» [2]. С момента появления ЭС 15 лет назад, эти устройства претерпели серьезные изменения в дизайне, которые позволяют пользователю контролировать состав жидкости для ЭС, концентрацию никотина и способ генерации жидкости в аэрозоль.

ЭС выделяют летучие карбонилы, активные формы кислорода, фураны и металлы (никель, свинец, хром) [2], многие из которых токсичны для легких. В этом обзоре были обобщены данные исследований на клеточных культурах, животных и людях о потенциальном воздействии ЭС на клетки легких.

Эпидемиология

В 2016 году более 1 миллиарда человек во всем мире курили табак [3]. В 2017 году в США 34,3 миллиона (14,0%) взрослых (старше 18 лет) были курильщиками; 6,9 миллиона (2,8%) были пользователями ЭС [4]. Показатели употребления ЭС среди молодежи в последнее время повысились [5]. Так, По данным GYTS (Глобальное обследование употребления табака среди молодежи), в 2015 г. доля потребителей ЭС среди школьников 13-15 лет составила 8,5%: 10,3% среди мальчиков и 6,5% среди девочек [6]. В Российской Федерации наблюдается дефицит эпидемиологических данных об употреблении ЭС. Так, в одном из исследований, было продемонстрировано, что доля московских школьников, потребляющих ЭС в 2015 г., составила 14,5% [6]. Анализ структуры и динамики потребления табака и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации в 2019-2022 годах продемонстрировал, что употребление ЭС среди потребителей разных возрастов существенно различалось: наибольшим (50,1%) оно был в возрастной группе 19-29 лет, затем снижалось до 6,3% в возрастной группе 40-49 лет, а в возрастной группе 50-59 лет снова увеличивалось до 12,5%. Таким образом, данные свидетельствуют о том, что молодежь до 30 лет является основным потребителем ЭС [7].

Токсичность высокодисперсного аэрозоля

Дыхательная система сильно различается гистологически и функционально, начиная от крупных дыхательных путей до альвеолярного пространства. Проксимально дыхательные пути функционируют для проведения воздуха в более глубокие отделы, защищая их от вредных токсинов и микроорганизмов. С этой целью они имеют сложную структуру с хрящевыми элементами, спереди выполняющими роль каркаса и мышечную заднюю стенку, обеспечивающую высокую скорость движения воздуха во время кашлевого рефлекса, железы и поверхностный эпителий, которые производят слизистый слой, увлажняющий нижележащий эпителий и задерживающий микробы, реснички, которые выводят слизь из альвеолярного пространства, и обширные лимфатические каналы [7].

Напротив, альвеолы представляют собой хрупкие структуры, выстланные тонкими альвеолярными эпителиальными клетками 1-го типа и альвеолярными клетками 2-го типа, продуцирующими сурфактант, наряду с альвеолярными макрофагами [7]. Единая сросшаяся базальная мембрана разделяет альвеолярный эпителий и эндотелий капилляров, создавая тонкий альвеолярно-капиллярный барьер толщиной примерно в 5 мкм для облегчения диффузии газа [7]. Учитывая огромные различия между этими 2 отделами бронхолегочной системы, токсикологические исследования должны быть сосредоточены как на проводящих дыхательных путях, так и на альвеолах [7].

Жалобы среди пользователей ЭС в популяционных исследованиях

Пользователи ЭС сообщали о таких симптомах как заложенность в носу, сухость во рту, боль в горле [8]. Однако лишь в немногих эпидемиологических исследованиях рассматривались хронические последствия употребления ЭС либо у молодых людей, начинающих курить ЭС, либо у курильщиков, переходящих исключительно на использование ЭС.

Опросы подростков выявили повышенный риск развития респираторных симптомов. Эпидемиологический опрос 45000 подростков в Гонконге показал, что употребление ЭС в предыдущем месяце было связано с увеличением вероятности сообщения о хроническом кашле или выделении мокроты (ОШ 2,1; 95% ДИ 1,8 – 2,5) [9]. Исследование 2000 старшеклассников в Южной Калифорнии, из которых почти 10% в настоящее время (предыдущие 30 дней) употребляли ЭС, показало, что как прошлое, так и текущее употребление ЭС было связано с почти двукратным увеличением риска развития симптомов хронического бронхита (хронический кашель, мокрота), результат, который был устойчив с учетом социально-демографических факторов и употребления сигарет, а также наблюдался при анализе чувствительности, в отличие от тех, кто никогда не употреблял сигареты [10].

Большой опрос корейских старшеклассников показал, что число случаев постановки врачом диагноза астмы, о котором они сами сообщили врачу в предыдущем году, увеличилось у тех, кто в настоящее время курит ЭС, по сравнению с теми, кто никогда ими не пользовался, с поправкой на воздействие сигаретного дыма (ОШ 2,7; 95% ДИ 1,3 – 5,8) [11].

У взрослого населения анализ данных обследования по наблюдению за поведенческими факторами риска выявил связь употребления ЭС с астмой или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), последствия которой были более выражены у некурящих [12].

В популяционном исследовании, проведенном в Швеции, ассоциация употребления ЭС с респираторными симптомами (хронический кашель, выделение мокроты или

возникновение хрипов) была наиболее выражена среди пользователей, употребляющих сигареты [13].

Наконец, исследование, в котором приняли участие почти 40 000 участников Health eHeart, показало, что использование ЭС было связано с более высокой самооценкой пользователями одышки и сообщениями о ХОБЛ и астме [14]. Эти исследования были перекрестными, и о результатах сообщалось самостоятельно.

Необходимы проспективные когортные исследования, но постоянство этих ассоциаций среди молодых и взрослых пользователей ЭС позволяет предположить, что пользователи ЭС испытывают симптомы, связанные с повреждением дыхательных путей.

Переход классических курильщиков на ЭС: основные проблемы

Несколько групп ученых изучили показатели симптомов и спирометрию у хронических курильщиков, которые переходят на использование ЭС. Это полезный дизайн исследований для оценки респираторных эффектов ЭС; хотя некоторые исследования показали, что пользователи ЭС ощущают улучшение состояния здоровья, результаты не были последовательными, даже когда пользователям удавалось сократить потребление сигарет, то есть респонденты продолжали курить сигареты и одновременно с этим пользоваться ЭС [15,16,17].

Исследования, финансируемые табачной промышленностью, неизменно выявляли несколько неблагоприятных последствий для здоровья органов дыхания у курильщиков, переходящих на использование ЭС [18,19]. Важным замечанием к этим исследованиям является то, что не было установлено, имеют ли ЭС респираторную токсичность, а также отличаются ли измеренные результаты от результатов людей, постоянно подвергающихся воздействию сигаретного дыма. Чтобы ответить на этот вопрос, в исследованиях необходимо было бы сравнить курильщиков, которые перешли исключительно на использование ЭС, с курильщиками, которые бросили курить без какого-либо вмешательства или с помощью никотин-заместительной терапии или одобренной фармакотерапии, соответствующей нынешнему золотому стандарту лечения.

Заболевания легких, ассоциированные с курением и вейпингом

Учитывая, что курильщики сигарет подвергаются повышенному риску опасного для жизни повреждения альвеол и острого респираторного дистресс-синдрома [20], будет важно уделить приоритетное внимание дальнейшим исследованиям возможного повреждения

альвеол от высокодисперсного аэрозоля ЭС. Быстро растущее число сообщений о случаях связывают употребление ЭС с тяжелыми воспалительными заболеваниями, поражающими мелкие дыхательные пути и альвеолы: липоидной пневмонией [21], эозинофильной пневмонией [22], диффузным альвеолярным кровоизлиянием [23], организующей пневмонией [24], респираторным бронхолитом, ассоциированным интерстициальным заболеванием легких [25], и гиперчувствительным пневмонитом [26].

Гиперчувствительный пневмонит возникает у предрасположенных лиц в результате иммуноопосредованной реакции на ингаляционные антигены, которая обычно прогрессирует до опасного для жизни легочного фиброза. В исследовании [27] здоровые добровольцы, не употреблявшие сигареты в анамнезе, участвовали в однократном сеансе вейпинга. Анализ образцов крови показал увеличение количества эндотелиальных микрочастиц, которые выделяются из эндотелия, что позволяет предположить, что альвеолярные капилляры были активированы или повреждены при этом относительно умеренном воздействии [27]. Помимо этого, было сделано сравнительно мало для оценки воздействия аэрозоля ЭС на альвеолярный уровень у людей. Отражают ли отчеты о случаях индивидуальную восприимчивость, воздействие разнообразия вкусовых ароматизаторов и других молекулярных продуктов ЭС или и то, и другое, неизвестно. Однако то, что ЭС представляют риск развития пневмонита с повышенной чувствительностью и других альвеолярных заболеваний на популяционном уровне, вполне вероятно.

Сообщения пользователей ЭС о респираторных симптомах свидетельствуют о повышенной восприимчивости к респираторным инфекциям. Исследование 30 здоровых некурящих людей, подвергшихся воздействию аэрозоля ЭС, выявило снижение чувствительности кашлевых рецепторов [28].

Дисфункция ресничек реснитчатого эпителия человека оказывает негативное влияние ввиду уменьшения чувствительности кашлевых рецепторов и нарушения мукоцилиарного клиренса, что может предрасполагать потребителей к увеличению частоты пневмонии [29].

Воздействие ЭС также может в значительной степени подавлять важные функции врожденной иммунной системы. Здоровые некурящие исследуемые подвергались воздействию аэрозоля ЭС для изучения альвеолярных макрофагов в бронхоальвеолярном лаваже [27]. Экспрессия более 60 генов была изменена в альвеолярных макрофагах пользователей ЭС всего через два часа после 20 затяжек, включая гены, участвующие в воспалении. Образование внеклеточных ловушек нейтрофильных клеток (NETs), представляет собой способ врожденной защиты, при котором нейтрофилы лизируют ДНК и высвобождают ее во внеклеточную среду, помогая иммобилизовать бактерии, в процессе повреждая легкие [27]. В аналогичном исследовании было обнаружено, что нейтрофилы у хронических вейперов имеют большую склонность к образованию NETs, чем у курильщиков сигарет или некурящих лиц [31].

Следует учитывать, что ЭС могут ухудшать фагоцитоз нейтрофилов [32], индуцировать апоптоз альвеолярных макрофагов, увеличивать секрецию провоспалительных цитокинов [33,34].

Высокодисперсный аэрозоль, как было показано, вызывает морфологические изменения в нейтрофилах, изменяет экспрессию провоспалительных поверхностных маркеров CD11b и CD66b, а также увеличивает высвобождение протеаз и цитокинов воспаления [35]. Неизвестно, будет ли воздействие ЭС на нейтрофилы наблюдаться только в легких или распространится на нейтрофилы в легочном или внелегочном кровотоке. Необходимы дополнительные исследования воздействия вейпинга на иммунные клетки, исследования *in vitro*, похоже, показывают, что вейпинг может как активировать иммунные клетки, так и нарушать некоторые из их ключевых функций.

Воздействие высокодисперсного аэрозоля на микроциркуляторное русло легкого

В исследованиях оценивалось влияние воздействия ЭС на микроциркуляторное русло легких. ЭС снижали электрическое сопротивление эндотелиальных клеток, а также оказывали значительное влияние на жизнеспособность клеток, что было связано с изменениями клеточной сигнализации (активацией p38 MAPK) [36]. Эти изменения аналогичны тем, которые наблюдаются после воздействия экстракта сигаретного дыма [36].

Стабилизаторы в жидкостях для заправки е-сигарет и их патофизиологические влияния на клетки легкого

Пропиленгликоль, являющийся основным компонентом жидкостей для ЭС, является распространенным химическим веществом, используемым для производства полиэфира, также в качестве антифриза.

Внутривенное введение пропиленгликоля может вызывать острое токсическое поражение почек и центральной нервной системы [37]. В исследованиях [38,39] было показано, что пропиленгликоль ингибирует транспорт глюкозы почками и активность Na^+/K^+ -АТФазы в роговице. Пропиленгликоль и растительный глицерин классифицируются как «общепризнанные безопасные вещества», если их добавлять в рекомендуемых количествах в пищу. Однако эта маркировка не относится к безопасности при вдыхании [40]. Пропиленгликоль активирует TRPV1 и TRPA1, два рецептора, экспрессирующихся в чувствительных волокнах, иннервирующих дыхательные пути [41]. Эти рецепторы способствуют развитию астматического воспаления и гиперреактивности дыхательных путей на моделях бронхиальной астмы [42].

В исследовании [31] авторы продемонстрировали, что концентрация белка муцин-5АС (MUC5AC), который защищает дыхательные пути от инфекции, связываясь с вдыхаемыми патогенами, впоследствии удаляемые путем мукоцилиарного клиренса, была повышена в легких у хронических вейперов. Пропиленгликоль увеличивал экспрессию муцина после вейпинга в первичном эпителии дыхательных путей [31].

Пропиленгликоль и растительный глицерин могут проникать в клетки через несколько аквапоринов, включая AQP3, который экспрессируется в легких, что позволяет предположить, что они могут оказывать некоторые эффекты внутриклеточно [43], а растительный глицерин может влиять на свойства биологических мембраны, такие как снижение текучести мембран в эпителии дыхательных путей [44]. Снижение текучести мембран может влиять на эндоцитоз (включая фагоцитоз), экзоцитоз и межбелковые взаимодействия плазматических мембран.

Доза и путь введения является основополагающим принципом токсикологии, и высокие дозы вдыхаемого пропиленгликоля или растительного глицерина, которые могут возникать во время хронического вейпинга, вероятно, способствуют описанным выше эффектам, не зависящим от никотина. Таким образом, безопасность пропиленгликоля и растительного глицерина в дозах, вдыхаемых пользователями ЭС, остаются неопределенными.

Воздействие никотина е-сигарет на легочную паренхиму

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (nAChR) представляют собой лигандные ионные каналы, экспрессирующиеся в дыхательных путях [45]. Активация nAChR повышает уровень Ca^{2+} в цитозоле и может ингибировать трансмембранный регулятор муковисцидоза (CFTR) в эпителии дыхательных путей [46]. Кроме того, вдыхаемый никотин увеличивает экспрессию гена эластазы в нейтрофилах [47].

nAChR могут регулировать клеточную пролиферацию и ингибировать апоптоз. Неконтролируемая клеточная пролиферация является отличительным признаком рака [48]. В исследованиях общегеномной ассоциации $\alpha 3$, $\alpha 5$ и $\beta 4$ nAChR были связаны с раком легких [49,50].

Неизвестно, может ли хроническая активация nAChR на никотин с помощью ЭС вызывать рак легких, но сообщалось о роли nAChR $\alpha 7$ в развитии немелкоклеточного рака легких путем изменения клеточной пролиферации и устойчивости к апоптозу [51]. Воздействие никотина от ЭС, вероятно, будет иметь фармакологические эффекты в любом органе, где экспрессируются nAChR. Таким образом, употребление ЭС может повлиять на воспаление в дыхательных путях, что может изменить восприимчивость к инфекции и/или увеличить риск развития ХОБЛ или рака легких.

Выводы

Мы акцентируем внимание на том факте, что на сегодняшний день не проводилось долгосрочных когортных исследований или исследований безопасности ЭС на людях. Учитывая данные опросов, свидетельствующих об усилении симптомов респираторных заболеваний, и многочисленные экспериментальные данные на людях, животных и *in vitro* о том, что аэрозоль ЭС может негативно влиять на многочисленные аспекты физиологии клеток и органов легких, а также иммунную функцию, он, вероятно, может оказывать токсическое воздействие на легкие при длительном и, возможно, даже при кратковременном применении. Как и курильщики, вейперы, вероятно, имеют различную генетическую восприимчивость к повреждению легких. Различные вариации технологий ЭС (конструкция распылителя, мощность катушки, концентрация никотина и ароматизаторов) также имеют ключевое значение в формировании патологических изменений в легких и организме в целом. Одновременное использование ЭС с традиционными сигаретами является доминирующей моделью употребления взрослыми, которая может усиливать токсичность; критическим фактором является степень, в которой вейпинг изменяет восприимчивость к бактериальным и вирусным инфекциям легких.

Литература

1. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. Center for Disease Control and Prevention. 2019. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html. (дата обращения: 20.02.2020).
2. Eaton D.L., Kwan L.Y., Stratton K., eds. Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies Press, 2018.
3. Ahluwalia I.B., Smith T., Arrazola R.A., et al. Current Tobacco Smoking, Quit Attempts, and Knowledge About Smoking Risks Among Persons Aged ≥ 15 Years – Global Adult Tobacco Survey, 28 Countries, 2008-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1072-1076, *doi:* 10.15585/mmwr.mm6738a7
4. Wang T.W., Asman K., Gentzke A.S., et al. Tobacco Product Use Among Adults – United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1225-1232, *doi:* 10.15585/mmwr.mm6744a2
5. Gottlieb M.A. Regulation of E-Cigarettes in the United States and Its Role in a Youth Epidemic. *Children (Basel)* 2019; 6: E40, *doi:* 10.3390/children6030040
6. Гамбарян М.Г. Вся правда об электронных сигаретах: российская реальность. Часть I. Электронные сигареты – угроза для людей и антитабачной политики в России. Актуальность правового регулирования. *Профилактическая медицина*. 2019; 22(5): 7-15.
7. Салагай О.О., Антонов Н.С., Сахарова Г.М. Анализ структуры и динамики потребления табака и никотинсодержащей продукции в Российской Федерации в 2019-2022 гг. *Профилактическая медицина* 2022; 25(9): 15-23, *doi:* 10.17116/profmed20222509115

8. Hua M., Alfi M., Talbot P. Health-related effects reported by electronic cigarette users in online forums. *J Med Internet Res* 2013; 15: e59, doi: 10.2196/jmir.2324
9. Wang M.P., Ho S.Y., Leung L.T., Lam T.H. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 89-91, doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3024
10. McConnell R., Barrington-Trimis J.L., Wang K., et al. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1043-1049, doi: 10.1164/rccm.201604-0804OC
11. Cho J.H., Paik S.Y. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. *PLoS One* 2016; 11: e0151022, doi: 10.1371/journal.pone.0151022
12. Wills T.A., Pagano I., Williams R.J., Tam E.K. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample. *Drug Alcohol Depend* 2019; 194: 363-370, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.10.004
13. Hedman L., Backman H., Stridsman C., et al. Association of Electronic Cigarette Use with Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e180789, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0789
14. Wang J.B., Olgin J.E., Nah G., et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One* 2018;13:e0198681, doi: 10.1371/journal.pone.0198681
15. Cibella F., Campagna D., Caponnetto P., et al. Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 1929-1937, doi: 10.1042/CS20160268
16. Polosa R., Morjaria J.B., Caponnetto P., et al. Persisting long term benefits of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers who have switched to electronic cigarettes. *Discov Med* 2016; 21: 99-108.
17. Veldheer S., Yingst J., Midya V., et al. Pulmonary and other health effects of electronic cigarette use among adult smokers participating in a randomized controlled smoking reduction trial. *Addict Behav* 2019;91:95-101, doi: 10.1016/j.addbeh.2018.10.041
18. Walele T., Bush J., Koch A., Savioz R., Martin C., O'Connell G. Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018; 92: 226-238.
19. D'Ruiz C.D., O'Connell G., Graff D.W., Yan X.S. Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints and other physiological effects following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 87: 36-53, doi: 10.1016/j.yrtph.2017.05.002
20. Moazed F., Burnham E.L., Vandivier R.W., et al. Cigarette smokers have exaggerated alveolar barrier disruption in response to lipopolysaccharide inhalation. *Thorax* 2016; 71: 1130-1136, doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207886
21. Viswam D., Trotter S., Burge P.S., Walters G.I. Respiratory failure caused by lipid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr-2018-224350, doi: 10.1136/bcr-2018-224350
22. Thota D., Latham E. Case report of electronic cigarettes possibly associated with eosinophilic pneumonitis in a previously healthy active-duty sailor. *J Emerg Med* 2014; 47: 15-17, doi: 10.1016/j.jemermed.2013.09.034
23. Agustin M., Yamamoto M., Cabrera F., Eusebio R. Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Vaping. *Case Rep Pulmonol* 2018; 2018: 9724530. doi: 10.1155/2018/9724530
24. Khan M.S., Khateeb F., Akhtar J., et al. Organizing pneumonia related to electronic cigarette use: A case report and review of literature. *Clin Respir J* 2018; 12: 1295-1299, doi: 10.1111/crj.12775

25. Flower M., Nandakumar L., Singh M., Wyld D., Windsor M., Fielding D. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Rep* 2017; 5: e00230, doi: 10.1002/rcr2.230
26. Sommerfeld C.G., Weiner D.J., Nowalk A., Larkin A. Hypersensitivity Pneumonitis and Acute Respiratory Distress Syndrome from E-Cigarette Use. *Pediatrics* 2018; 141: e20163927, doi: 10.1542/peds.2016-3927
27. Staudt M.R., Salit J., Kaner R.J., Hollmann C., Crystal R.G. Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respir Res* 2018; 19: 78. doi: 10.1186/s12931-018-0778-z
28. Dicipinigaitis P.V., Lee Chang A., Dicipinigaitis A.J., Negassa A. Effect of e-Cigarette Use on Cough Reflex Sensitivity. *Chest* 2016; 149: 161-165, doi: 10.1378/chest.15-0817
29. Carson J.L., Zhou L., Brighton L., et al. Temporal structure/function variation in cultured differentiated human nasal epithelium associated with acute single exposure to tobacco smoke or E-cigarette vapor. *Inhal Toxicol* 2017; 29: 137-144, doi: 10.1080/08958378.2017.1318985
30. Law S.M., Gray R.D. Neutrophil extracellular traps and the dysfunctional innate immune response of cystic fibrosis lung disease: a review. *J Inflamm (Lond)* 2017; 14:29, doi: 10.1186/s12950-017-0176-1
31. Reidel B., Radicioni G., Clapp P.W., et al. E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 492-501, doi: 10.1164/rccm.201708-1590OC
32. Clapp P.W., Pawlak E.A., Lackey J.T., et al. Flavored e-cigarette liquids and cinnamaldehyde impair respiratory innate immune cell function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 313: L278-92, doi: 10.1152/ajplung.00452.2016
33. Scott A., Lugg S.T., Aldridge K., et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax* 2018; 73: 1161-1169, doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211663
34. Higham A., Rattray N.J., Dewhurst J.A., et al. Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses. *Respir Res* 2016; 17: 56, doi: 10.1186/s12931-016-0368-x
35. Bessac B.F., Jordt S.E. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23: 360-370, doi: 10.1152/physiol.00026.2008
36. Schweitzer K.S., Chen S.X., Law S., et al. Endothelial disruptive proinflammatory effects of nicotine and e-cigarette vapor exposures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 309: L175-187, doi: 10.1152/ajplung.00411.2014
37. Yaucher N.E., Fish J.T., Smith H.W., Wells J.A. Propylene glycol-associated renal toxicity from lorazepam infusion. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1094-1099, doi: 10.1592/phco.23.10.1094.32762
38. Blake D.A., Whikehart D.R., Yu H., Vogel T., Roberts D.D. Common cryopreservation media deplete corneal endothelial cell plasma membrane Na⁺,K⁺ ATPase activity. *Curr Eye Res* 1996; 15: 263-271, doi: 10.3109/02713689609007620
39. Morshed K.M., Jain S.K., McMartin K.E. Acute toxicity of propylene glycol: an assessment using cultured proximal tubule cells of human origin. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 23: 38-43, doi: 10.1006/faat.1994.1076
40. Dalton P., Soreth B., Maute C., Novaleski C., Banton M. Lack of respiratory and ocular effects following acute propylene glycol exposure in healthy humans. *Inhal Toxicol* 2018; 30: 124-132, doi: 10.1080/08958378.2018.147020

41. Niedermirtl F., Eberhardt M., Namer B., et al. Etomidate and propylene glycol activate nociceptive TRP ion channels. *Mol Pain* 2018; 14: 1744806918811699, doi: 10.1177/1744806918811699
42. Caceres A.I., Brackmann M., Elia M.D., et al. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 9099-9104, doi: 10.1073/pnas.0900591106
43. Madeira A., Moura T.F., Soveral G. Aquaglyceroporins: implications in adipose biology and obesity. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 759-771. doi: 10.1007/s00018-014-1773-2
44. Pocivavsek L., Gavrilov K., Cao K.D., et al. Glycerol-induced membrane stiffening: the role of viscous fluid adlayers. *Biophys J* 2011; 101: 118-127, doi: 10.1016/j.bpj.2011.05.036
45. Conti-Fine B.M., Navaneetham D., Lei S., Maus A.D. Neuronal nicotinic receptors in non-neuronal cells: new mediators of tobacco toxicity? *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 279-294, doi: 10.1016/S0014-2999(00)00036-4
46. Maouche K., Medjber K., Zahm J.M., et al. Contribution of $\alpha 7$ nicotinic receptor to airway epithelium dysfunction under nicotine exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4099-4104, doi: 10.1073/pnas.1216939110
47. Ahmad S., Zafar I., Mariappan N., et al. Acute pulmonary effects of aerosolized nicotine. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019; 316: L94-104, doi: 10.1152/ajplung.00564.2017
48. Egleton R.D., Brown K.C., Dasgupta P. Nicotinic acetylcholine receptors in cancer: multiple roles in proliferation and inhibition of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 151-158, doi: 10.1016/j.tips.2007.12.006
49. Saccone N.L., Wang J.C., Breslau N., et al. The CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans. *Cancer Res* 2009; 69: 6848-6856, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0786
50. Hung R.J., McKay J.D., Gaborieau V., et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008; 452: 633-637, doi: 10.1038/nature06885
51. Paleari L., Catassi A., Ciardo M., et al. Role of alpha7-nicotinic acetylcholine receptor in human non-small cell lung cancer proliferation. *Cell Prolif* 2008; 41: 936-959, doi: 10.1111/j.1365-2184.2008.00566.x
52. Klager S., Vallarino J., MacNaughton P., Christiani D.C., Lu Q., Allen J.G. Flavoring Chemicals and Aldehydes in E-Cigarette Emissions. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 10806-10813, doi: 10.1021/acs.est.7b02205
53. Sassano M.F., Davis E.S., Keating J.E., et al. Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay. *PLoS Biol* 2018; 16: e2003904, doi: 10.1371/journal.pbio.2003904
54. Allen J.G., Flanagan S.S., LeBlanc M., et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 733-739, doi: 10.1289/ehp.1510185
55. Erythropel H.C., Jabba S.V., DeWinter T.M., et al. Formation of flavorant-propylene Glycol Adducts with Novel Toxicological Properties in Chemically Unstable E-Cigarette Liquids. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 1248-1258, doi: 10.1093/ntr/nty192

Main Pathologic Effects of Exposure to Highly Dispersed E-Cigarette Aerosol on Lung Cells and Respiratory Epithelium: Literature Review

Sinyakin I. A.

6th-year Student, Faculty of Medicine

Shestakova M. A.

6th-year Student, Faculty of Medicine

Beshlyaga O. Y.

6th-year Student, Faculty of Medicine

Batalova T. A.

Doctor of Biology, Head, Chair for Physiology and Pathophysiology

Amur State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Blagoveshchensk, Russian Federation.

Corresponding Author: Sinyakin Ivan Alekseevich; **e-mail:** sinyakin-science2000@vk.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Objective. To determine the pathologic role of highly dispersed e-cigarette aerosol on lung cells, respiratory epithelium, and the immune system. **Results.** A systematic analysis of scientific literature in the databases: PubMed, ResearchGate, Medscape, and Cochrane Library was performed. The search was conducted using the following keywords: e-cigarette, vape, juul, lung, airway, respiratory, cough, methacholine, nasal, alveoli, immune, bronchial, tracheal, bronchoalveolar, nicotine, propylene glycol, vegetable glycerol, macrophages, epithelium, spirometry and SPF1. Based on the literature review, the following conclusion was reached: studies show measurable adverse biological effects on the bronchopulmonary apparatus in humans, animals, and in vitro. The pathologic effects of e-cigarettes have similarities to the effects of tobacco smoke on the pulmonary parenchyma. **Conclusion.** Analysis of the literature makes it possible to come to the conclusion that current knowledge of these pathologic effects is insufficient to determine whether exposure to e-cigarettes is less pathologic for the respiratory system than exposure to combustible tobacco products.

Keywords: electronic cigarettes, vapes, high-disperse aerosol, lung cancer, pneumonitis

References

1. Outbreak of lung injury associated with the use of e-cigarette, or vaping, products. Center for Disease Control and Prevention. 2019. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html. Accessed: 20.03.2020.
2. Eaton D.L., Kwan L.Y., Stratton K., eds. Public Health Consequences of E-Cigarettes. National Academies Press, 2018.
3. Ahluwalia I.B., Smith T., Arrazola R.A., et al. Current Tobacco Smoking, Quit Attempts, and Knowledge About Smoking Risks Among Persons Aged ≥ 15 Years – Global Adult Tobacco Survey, 28 Countries, 2008-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1072-1076, doi: 10.15585/mmwr.mm6738a7
4. Wang T.W., Asman K., Gentzke A.S., et al. Tobacco Product Use Among Adults – United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67: 1225-1232, doi: 10.15585/mmwr.mm6744a2
5. Gottlieb M.A. Regulation of E-Cigarettes in the United States and Its Role in a Youth Epidemic. *Children (Basel)* 2019; 6: E40, doi: 10.3390/children6030040

6. Gambarian M.G. Vsyay pravda ob elektronnyh sigareтах: rossijskaya real'nost'. Chast' I. Elektronnyye sigarety – ugroza dlya lyudej i antitabachnoj politiki v Rossii. Aktual'nost' pravovogo regulirovaniya. [The whole truth of electronic cigarettes: the Russian reality. Part I. Electronic cigarettes a threat to people and Tobacco control policy in Russia. Urgency for legal regulation.] *Profilakticheskaya Meditsina [Preventative medicine]* 2019; 22(5): 7-15, doi: 10.17116/profmed2019220517 (In Russ.)
7. Salagaj O.O., Antonov N.S., Saharova G.M. Analiz struktury i dinamiki potrebleniya tabaka i nikotinsoderzhashchej produkcii v Rossijskoj Federacii v 2019-2022 gg. [Analysis of the structure and dynamics of tobacco and nicotine-containing products consumption in the Russian Federation in 2019-2022.] *Profilakticheskaya Meditsina [Preventative medicine]* 2022; 25(9): 15-23, doi: 10.17116/profmed20222509115 (In Russ.)
8. Hua M., Alfi M., Talbot P. Health-related effects reported by electronic cigarette users in online forums. *J Med Internet Res* 2013; 15: e59, doi: 10.2196/jmir.2324
9. Wang M.P., Ho S.Y., Leung L.T., Lam T.H. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 89-91, doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.3024
10. McConnell R., Barrington-Trimis J.L., Wang K., et al. Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1043-1049, doi: 10.1164/rccm.201604-0804OC
11. Cho J.H., Paik S.Y. Association between Electronic Cigarette Use and Asthma among High School Students in South Korea. *PLoS One* 2016; 11: e0151022, doi: 10.1371/journal.pone.0151022
12. Wills T.A., Pagano I., Williams R.J., Tam E.K. E-cigarette use and respiratory disorder in an adult sample. *Drug Alcohol Depend* 2019; 194: 363-370, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.10.004
13. Hedman L., Backman H., Stridsman C., et al. Association of Electronic Cigarette Use with Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e180789, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0789
14. Wang J.B., Olgin J.E., Nah G., et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health eHeart Study. *PLoS One* 2018; 13: e0198681, doi: 10.1371/journal.pone.0198681
15. Cibella F., Campagna D., Caponnetto P., et al. Lung function and respiratory symptoms in a randomized smoking cessation trial of electronic cigarettes. *Clin Sci (Lond)* 2016; 130: 1929-1937, doi: 10.1042/CS20160268
16. Polosa R., Morjaria J.B., Caponnetto P., et al. Persisting long term benefits of smoking abstinence and reduction in asthmatic smokers who have switched to electronic cigarettes. *Discov Med* 2016; 21: 99-108.
17. Veldheer S., Yingst J., Midya V., et al. Pulmonary and other health effects of electronic cigarette use among adult smokers participating in a randomized controlled smoking reduction trial. *Addict Behav* 2019; 91: 95-101, doi: 10.1016/j.addbeh.2018.10.041
18. Walele T., Bush J., Koch A., Savioz R., Martin C., O'Connell G. Evaluation of the safety profile of an electronic vapour product used for two years by smokers in a real-life setting. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018; 92: 226-238.
19. D'Ruiz C.D., O'Connell G., Graff D.W., Yan X.S. Measurement of cardiovascular and pulmonary function endpoints and other physiological effects following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 87: 36-53, doi: 10.1016/j.yrtph.2017.05.002
20. Moazed F., Burnham E.L., Vandivier R.W., et al. Cigarette smokers have exaggerated alveolar barrier disruption in response to lipopolysaccharide inhalation. *Thorax* 2016; 71: 1130-1136, doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207886
21. Viswam D., Trotter S., Burge P.S., Walters G.I. Respiratory failure caused by lipid pneumonia from vaping e-cigarettes. *BMJ Case Rep* 2018; 2018: bcr-2018-224350, doi: 10.1136/bcr-2018-224350
22. Thota D., Latham E. Case report of electronic cigarettes possibly associated with eosinophilic pneumonitis in a previously healthy active-duty sailor. *J Emerg Med* 2014; 47: 15-17, doi: 10.1016/j.jemermed.2013.09.034

23. Agustin M., Yamamoto M., Cabrera F., Eusebio R. Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Vaping. *Case Rep Pulmonol* 2018; 2018: 9724530. doi: 10.1155/2018/9724530
24. Khan M.S., Khateeb F., Akhtar J., et al. Organizing pneumonia related to electronic cigarette use: A case report and review of literature. *Clin Respir J* 2018; 12: 1295-1299, doi: 10.1111/crj.12775
25. Flower M., Nandakumar L., Singh M., Wyld D., Windsor M., Fielding D. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease secondary to electronic nicotine delivery system use confirmed with open lung biopsy. *Respirol Case Rep* 2017; 5: e00230, doi: 10.1002/rcr2.230
26. Sommerfeld C.G., Weiner D.J., Nowalk A., Larkin A. Hypersensitivity Pneumonitis and Acute Respiratory Distress Syndrome from E-Cigarette Use. *Pediatrics* 2018; 141: e20163927, doi: 10.1542/peds.2016-3927
27. Staudt M.R., Salit J., Kaner R.J., Hollmann C., Crystal R.G. Altered lung biology of healthy never smokers following acute inhalation of E-cigarettes. *Respir Res* 2018; 19: 78. doi: 10.1186/s12931-018-0778-z
28. Dicipinigaitis P.V., Lee Chang A., Dicipinigaitis A.J., Negassa A. Effect of e-Cigarette Use on Cough Reflex Sensitivity. *Chest* 2016; 149: 161-165, doi: 10.1378/chest.15-0817
29. Carson J.L., Zhou L., Brighton L., et al. Temporal structure/function variation in cultured differentiated human nasal epithelium associated with acute single exposure to tobacco smoke or E-cigarette vapor. *Inhal Toxicol* 2017; 29: 137-144, doi: 10.1080/08958378.2017.1318985
30. Law S.M., Gray R.D. Neutrophil extracellular traps and the dysfunctional innate immune response of cystic fibrosis lung disease: a review. *J Inflamm (Lond)* 2017; 14:29, doi: 10.1186/s12950-017-0176-1
31. Reidel B., Radicioni G., Clapp P.W., et al. E-Cigarette Use Causes a Unique Innate Immune Response in the Lung, Involving Increased Neutrophilic Activation and Altered Mucin Secretion. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 492-501, doi: 10.1164/rccm.201708-1590OC
32. Clapp P.W., Pawlak E.A., Lackey J.T., et al. Flavored e-cigarette liquids and cinnamaldehyde impair respiratory innate immune cell function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 313: L278-92, doi: 10.1152/ajplung.00452.2016
33. Scott A., Lugg S.T., Aldridge K., et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax* 2018; 73: 1161-1169, doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-211663
34. Higham A., Rattray N.J., Dewhurst J.A., et al. Electronic cigarette exposure triggers neutrophil inflammatory responses. *Respir Res* 2016; 17: 56, doi: 10.1186/s12931-016-0368-x
35. Bessac B.F., Jordt S.E. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. *Physiology (Bethesda)* 2008; 23: 360-370, doi: 10.1152/physiol.00026.2008
36. Schweitzer K.S., Chen S.X., Law S., et al. Endothelial disruptive proinflammatory effects of nicotine and e-cigarette vapor exposures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 309: L175-187, doi: 10.1152/ajplung.00411.2014
37. Yaucher N.E., Fish J.T., Smith H.W., Wells J.A. Propylene glycol-associated renal toxicity from lorazepam infusion. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1094-1099, doi: 10.1592/phco.23.10.1094.32762
38. Blake D.A., Whikehart D.R., Yu H., Vogel T., Roberts D.D. Common cryopreservation media deplete corneal endothelial cell plasma membrane Na⁺,K⁺ ATPase activity. *Curr Eye Res* 1996; 15: 263-271, doi: 10.3109/02713689609007620
39. Morshed K.M., Jain S.K., McMartin K.E. Acute toxicity of propylene glycol: an assessment using cultured proximal tubule cells of human origin. *Fundam Appl Toxicol* 1994; 23: 38-43, doi: 10.1006/faat.1994.1076

40. Dalton P., Soreth B., Maute C., Novaleski C., Banton M. Lack of respiratory and ocular effects following acute propylene glycol exposure in healthy humans. *Inhal Toxicol* 2018; 30: 124-132, doi: 10.1080/08958378.2018.147020
41. Niedermirtl F., Eberhardt M., Namer B., et al. Etomidate and propylene glycol activate nociceptive TRP ion channels. *Mol Pain* 2018; 14: 1744806918811699, doi: 10.1177/1744806918811699
42. Caceres A.I., Brackmann M., Elia M.D., et al. A sensory neuronal ion channel essential for airway inflammation and hyperreactivity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 9099-9104, doi: 10.1073/pnas.0900591106
43. Madeira A., Moura T.F., Soveral G. Aquaglyceroporins: implications in adipose biology and obesity. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 759-771. doi: 10.1007/s00018-014-1773-2
44. Pocivavsek L., Gavrilov K., Cao K.D., et al. Glycerol-induced membrane stiffening: the role of viscous fluid adlayers. *Biophys J* 2011; 101: 118-127, doi: 10.1016/j.bpj.2011.05.036
45. Conti-Fine B.M., Navaneetham D., Lei S., Maus A.D. Neuronal nicotinic receptors in non-neuronal cells: new mediators of tobacco toxicity? *Eur J Pharmacol* 2000; 393: 279-294, doi: 10.1016/S0014-2999(00)00036-4
46. Maouche K., Medjber K., Zahm J.M., et al. Contribution of $\alpha 7$ nicotinic receptor to airway epithelium dysfunction under nicotine exposure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 4099-4104, doi: 10.1073/pnas.1216939110
47. Ahmad S., Zafar I., Mariappan N., et al. Acute pulmonary effects of aerosolized nicotine. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2019; 316: L94-104, doi: 10.1152/ajplung.00564.2017
48. Egleton R.D., Brown K.C., Dasgupta P. Nicotinic acetylcholine receptors in cancer: multiple roles in proliferation and inhibition of apoptosis. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29: 151-158, doi: 10.1016/j.tips.2007.12.006
49. Saccone N.L., Wang J.C., Breslau N., et al. The CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 nicotinic receptor subunit gene cluster affects risk for nicotine dependence in African-Americans and in European-Americans. *Cancer Res* 2009; 69: 6848-6856, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0786
50. Hung R.J., McKay J.D., Gaborieau V., et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008; 452: 633-637, doi: 10.1038/nature06885
51. Paleari L., Catassi A., Ciarlo M., et al. Role of alpha7-nicotinic acetylcholine receptor in human non-small cell lung cancer proliferation. *Cell Prolif* 2008; 41: 936-959, doi: 10.1111/j.1365-2184.2008.00566.x
52. Klager S., Vallarino J., MacNaughton P., Christiani D.C., Lu Q., Allen J.G. Flavoring Chemicals and Aldehydes in E-Cigarette Emissions. *Environ Sci Technol* 2017; 51: 10806-10813, doi: 10.1021/acs.est.7b02205
53. Sassano M.F., Davis E.S., Keating J.E., et al. Evaluation of e-liquid toxicity using an open-source high-throughput screening assay. *PLoS Biol* 2018; 16: e2003904, doi: 10.1371/journal.pbio.2003904
54. Allen J.G., Flanigan S.S., LeBlanc M., et al. Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect* 2016; 124: 733-739, doi: 10.1289/ehp.1510185
55. Erythropel H.C., Jabba S.V., DeWinter T.M., et al. Formation of flavorant-propylene Glycol Adducts with Novel Toxicological Properties in Chemically Unstable E-Cigarette Liquids. *Nicotine Tob Res* 2019; 21: 1248-1258, doi: 10.1093/ntr/nty192