



Использование альтернативных никотинсодержащих продуктов для снижения вреда у пациентов, не отказывающихся от потребления никотина. Нарративный обзор

М.Л. Максимов¹⁻³, М.С. Данилова⁴, А.А. Шикалева^{1,5}, А.А. Звегинцева^{1,6}

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия;

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного медицинского образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», Йошкар-Ола, Россия;

⁵ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

⁶ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

✉maksim_maksimov@mail.ru

Аннотация

Цель. Систематизировать данные о проблеме пациентов, не отказывающихся от употребления никотина, и ответить на вопрос: являются ли альтернативные источники доставки никотина значительно менее вредными, чем продолжение курения традиционных сигарет для курильщиков, не мотивированных на отказ? Для поиска информации исследования были систематизированы по правилам подготовки систематического обзора согласно требованиям РИСО: пациенты (P) – взрослые, курящие сигареты; вмешательство (I) – замена сигарет на электронные сигареты или электронные системы нагревания табака; сравнение (C) – участники, продолжающие курить; исходы (O) – изменение биомаркеров воздействия и биомаркеров клинического риска.

Методы. Для поиска использовались следующие ключевые слова: влияние различных факторов на отказ от курения и облегчение состояния при переходе на альтернативные источники доставки никотина (АИДН) – randomized controlled trial, smoking cessation, hospitalization, quitting tobacco smoking, quitting smoking, heated tobacco product; патогенетическое влияние сигаретного дыма на организм – cigarette smoke, tobacco products, nicotine delivery devices, cardiovascular system, risk, parameters, reward, cigarette. Для поиска использовались следующие ресурсы: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, ClinicalTrials.gov, Elibrary, Scopus. Полученные материалы введены в Rayyan для систематизации и первичного анализа. Сначала были исключены дублирующиеся статьи, затем статьи исключались по заголовкам и/или резюме. Из исследования исключались редакционные статьи, комментарии, письма, новостные статьи, исследования, не прошедшие рецензирование, включая тезисы конференций, неопубликованные клинические испытания и статьи из препринтов.

Результаты. Проанализированные данные сообщают, что переход на АИДН хотя и не помогает полностью отказаться от никотина, но снижает воздействие токсикантов на организм бывших курильщиков классических сигарет. АИДН содержат меньше вредных и потенциально вредных веществ по сравнению с табачным дымом и имеют меньшую цитотоксичность. Однако они все еще содержат канцерогенные вещества, могут вызывать окислительный стресс и воспаление, но в меньшей степени, чем классические сигареты. Полный отказ от курения и никотинсодержащих продуктов остается наилучшим вариантом для поддержания здоровья. В то же время в рамках исследования показано, что не все пациенты способны отказаться от никотина даже в условиях консультирования и применения дополнительной терапии, что демонстрирует необходимость гибких подходов для снижения вреда у таких пациентов.

Ключевые слова: электронные системы доставки никотина, система нагревания табака, альтернативные источники доставки никотина, сердечно-сосудистые заболевания, респираторные заболевания, онкологические заболевания, курение.

Для цитирования: Максимов М.Л., Данилова М.С., Шикалева А.А., Звегинцева А.А. Использование альтернативных никотинсодержащих продуктов для снижения вреда у пациентов, не отказывающихся от потребления никотина. Нарративный обзор. Клинический разбор в общей медицине. 2024; 5 (11): 85–100. DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00521

Using alternative nicotine products to reduce harm to patients not refusing nicotine consumption. Narrative review

Maksim L. Maksimov¹⁻³, Marina S. Danilova⁴, Anastasiia A. Shikaleva^{1,5}, Albina A. Zvegintzeva^{1,6}

¹ Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia;

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Medical Education, Moscow, Russia;

⁴ Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia;

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

⁶ Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

✉maksim_maksimov@mail.ru

Abstract

Aim. To systematize the data on the problem of patients who do not quit nicotine use and to answer the question: are alternative sources of nicotine delivery significantly less harmful than continuing to smoke traditional cigarettes for smokers who are not motivated to quit? To search for

information, the studies were systematized according to the rules for preparing a systematic review according to the PICO requirements: Patients (P) – adults who smoke cigarettes; Intervention (I) – switching from cigarettes to ECs or ESDTs; Comparison (C) – participants who continue to smoke; Outcomes (O) – change in biomarkers of exposure and biomarkers of clinical risk.

Methods. The following keywords were used for the search. The influence of various factors on smoking cessation and relief of symptoms when switching to ECs: randomized controlled trial, smoking cessation, hospitalization, quitting tobacco smoking, quitting smoking, heated tobacco product. Pathogenetic effects of cigarette smoke on the body: cigarette smoke, tobacco products, nicotine delivery devices, cardiovascular system, risk, parameters, reward, cigarette. The following resources were used for the search: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), PubMed, ClinicalTrials.gov, Elibrary, Scopus. The obtained materials were entered into Rayyan for systematization and primary analysis. First, duplicate articles were excluded, then articles were excluded by titles and/or abstracts. Editorials, comments, letters, news articles, studies that have not undergone peer review, including conference abstracts, unpublished clinical trials and articles from preprints were excluded from the study.

Results. The analyzed data report that the transition to alternative nicotine delivery systems (ANDS), although not helping to completely quit nicotine, reduces the impact of toxicants on the body of former smokers of classic cigarettes. ANDS contain fewer harmful and potentially harmful substances compared to tobacco smoke and have less cytotoxicity. However, they still contain carcinogenic substances, can cause oxidative stress and inflammation, but to a lesser extent than classic cigarettes. Complete cessation of smoking and nicotine-containing products remains the best option for maintaining health. At the same time, the study showed that not all patients are able to quit nicotine even with counseling and additional therapy, which demonstrates the need for flexible approaches to reduce harm in such patients.

Keywords: electronic nicotine delivery systems, tobacco heating system, alternative nicotine delivery sources, cardiovascular diseases, respiratory diseases, oncological diseases, smoking.

For citation: Maksimov M.L., Danilova M.S., Shikaleva A.A., Zvegintzeva A.A. Using alternative nicotine products to reduce harm to patients not refusing nicotine consumption. Narrative review. Clinical review for general practice. 2024; 5 (11): 85–100 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2024.5.11.00521

Введение

На сегодняшний день в мире насчитывается более 1 млрд курильщиков. По данным Всемирной организации здравоохранения, от заболеваний, связанных с употреблением табака, умирают ежегодно более 8 млн человек [1].

Табакокурение было и остается одним из главных модифицируемых факторов риска для пациентов. Стоит отметить, что курение является междисциплинарной проблемой и в лечении никотиновой зависимости, а также заболеваний, ассоциированных с употреблением табака, задействованы врачи разных специальностей: психиатры, наркологи, кардиологи, онкологи и др. [2]. Основное бремя ассоциированных с курением заболеваний приходится на онкологические заболевания и заболевания сердечно-сосудистой системы, что подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода в изучении проблемы курения табака.

Значимость курения сигарет как фактора риска увеличивается в связи с высокой распространенностью этой привычки среди населения России. В России применены значительные запретительные меры по отношению к курильщикам. Введены запреты на курение на территории лечебно-профилактических учреждений, в общественных местах. Лечащий врач обязан дать пациенту, обратившемуся за оказанием медицинской помощи в медицинскую организацию, независимо от причины обращения рекомендации о прекращении потребления табака и предоставить необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана [3]. Обозначенные и другие меры принесли свои результаты. По данным ВЦИОМ, с момента принятия закона «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» в 2013 г. доля курящих россиян начала снижаться (2013 г. – 41%, 2022 г. – 33%), но за последние 5 лет доля курильщиков в России остается неизменной на уровне 1/3 граждан. Другими словами, несмотря на динамику к уменьшению числа курильщиков, проблема табакокурения в России продолжает сто-

ять остро. По данным Росстата за 2022 г., 20,1% населения России в возрасте после 15 лет считали себя курильщиками (36,4% мужчин, 6,6% женщин) [4]. Выборочное федеральное статистическое наблюдение здоровья населения 2024 г. сообщает, что в России ежедневно курят 16,4% населения после 15 лет [4].

Начиная с 2014 г. в научной среде интенсивно увеличивается количество публикаций на тему электронных сигарет (ЭС) и электронных систем нагревания табака (ЭСНТ). По теме «e-cigarettes» на платформе Pubmed насчитывается 427 публикаций за 2014 г. и 1564 публикации за 2023 г., что говорит о кратном росте научного интереса к заданной теме в научной среде. Интерес научного и медицинского сообщества к теме альтернативных источников доставки никотина (АИДН) также подтверждается попаданием данных устройств в клинические рекомендации различных медицинских сообществ, таких как Рекомендации Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике 2021 г. [5] и др. В большинстве работ на заданную тему подчеркивается необходимость дальнейших исследований и систематизации полученных данных.

АИДН – это группа устройств, доставляющих никотин пользователю без горения табака. АИДН можно разделить на две основные категории: ЭС (вейпы, или электронные системы доставки никотина – ЭСДН) и системы нагревания табака (СНТ). ЭСДН – электронное устройство, используемое для вдыхания аэрозоля, получаемого вследствие нагревания жидкости. Если в ЭС используется жидкость, состоящая из смеси растительного глицерина, пропиленгликоля, никотина и ароматизаторов, то в СНТ используется натуральный табачный лист. СНТ похожа на традиционную сигарету, за тем исключением, что в обычной сигарете происходит процесс горения табака, тогда как в СНТ происходит его нагревание, но не до температуры горения. Поэтому в процессе работы СНТ значительно снижено содержание угарного газа и других токсических соединений, присущих сигаретному дыму. Таким

Таблица 1. Факторы, связанные с отказом от курения после перенесенного ОИМ.
Table 1. Factors related to smoking cessation following acute myocardial infarction

Название исследования	Тип исследования	Метод	Группы	Результат	Основной вывод
N. Rigotti et al. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22592676/	Кокрейновский обзор	Поиск в Кокрейновском реестре групп, страдающих табачной зависимостью, который включает документы, полученные от CENTRAL, MEDLINE, EMBASE и PsycINFO	ИКМ ИКМ + НТЗ ИКМ + варениклин ИКМ + бупропион ИКМ у людей с ССЗ	ОР 1,37, 95% ДИ 1,27–1,48 ОР 1,54, 95% ДИ 1,34–1,79 ОР 1,28, 95% ДИ 0,95–1,74 ОР 1,04, 95% ДИ 0,75–1,45 ОР 1,42, 95% ДИ 1,29–1,56	Высокоинтенсивные поведенческие вмешательства и добавление НТЗ, которые начинаются во время пребывания в больнице и включают по крайней мере 1 мес поддерживающего контакта после выписки, способствуют отказу от курения среди госпитализированных пациентов
N. Rigotti et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17145253/	РКИ	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке безопасности и эффективности бупропиона или плацебо у курильщиков, госпитализированных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией	Бупропион и плацебо через 3 мес Бупропион и плацебо через год	ОШ 1,61, 95% ДИ 0,94–2,76; $p=0,08$ ОШ 1,23, 95% ДИ 0,68–2,23; $p=0,49$	Бупропион улучшил показатели кратковременного, но не долгосрочного отказа от курения по сравнению с интенсивным консультированием
M. Eisenberg et al. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369417/	РКИ	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование у курильщиков, госпитализированных с ОИМ	Бупропион и плацебо через год	Показатель воздержания от курения составил 37,2% в группе бупропиона и 32,0% в группе плацебо ($p=0,33$; разница в % после поправки на межцентровые различия 3,9%). Частота продолжительного воздержания составила 26,8% и 22,2% соответственно ($p=0,34$). Частота серьезных побочных эффектов со стороны сердца – 13,0% против 11,0% соответственно; $p=0,64$	Две трети пациентов возвращаются к курению через 12 мес после ОИМ. Бупропион хорошо переносится и, по-видимому, безопасен для применения непосредственно после ОИМ. Однако бупропион неэффективен для прекращения курения у пациентов после ОИМ
S. Tonstad et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714026/	Клиническое исследование	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование пациентов с ССЗ, которые выкурили ≥ 10 сигарет в день для получения бупропиона или плацебо	Бупропион и плацебо 4–7 нед Бупропион и плацебо 4–26 нед и 4–52 нед	43% против 19%, ОШ 3,27, 95% ДИ 2,24–4,84; $p<0,001$ 27% против 11%; 22% против 9%, $p<0,001$	После 7 нед лечения Бупропионом SR более чем в два раза больше курильщиков с ССЗ бросили курить в течение 1 года по сравнению с плацебо
D. Planer et al. Bupropion for smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403011/	РКИ	Двойное слепое РКИ по сравнению безопасности и эффективности лечения бупропионом или плацебо у курильщиков, госпитализированных с острым коронарным синдромом, в дополнение к поддержке в стационаре под руководством медсестры и по телефону	Бупропион и плацебо через 3 мес Бупропион и плацебо через 6 мес Бупропион и плацебо через год	45% и 44% ($p=0,99$) 37% против 42% ($p=0,61$) 31% против 33% ($p=0,86$)	У госпитализированных пациентов с острым коронарным синдромом бупропион не увеличивал частоту отказа от курения в сравнении с плацебо
N. Rigotti et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20048210/	РКИ	Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по сравнению эффективности и безопасности варениклина и плацебо для прекращения курения пациентов со стабильным ССЗ	Варениклин и плацебо 9–12 нед Варениклин и плацебо 9–52 нед	47,0% против 13,9%; ОШ 6,11; 95% ДИ 4,18–8,93 19,2% против 7,2%; ОШ 3,14; 95% ДИ 1,93–5,11	Варениклин эффективен для прекращения курения у курильщиков с ССЗ

Примечание. ИКМ – интенсивные консультационные мероприятия.

образом, СНТ и ЭС – это две принципиально разные технологии.

Цель данной работы – систематизация данных по заданной теме, сформулированная в вопросе: являются ли АИДН значительно менее вредными, чем продолжение курения традиционных сигарет для курильщиков, не мотивированных на отказ? Важным вопросом данной статьи также является разбор эффективности и недостатков существующих методов борьбы с никотиновой зависимостью.

Приверженность пациентов рекомендации по отказу от курения

Анализ исследований позволяет заключить, что не все пациенты-курильщики отказываются от курения табака даже после перенесенной госпитализации.

Средние показатели по годовому воздержанию от сигарет находятся в диапазоне от 20 до 40% и зависят от использования фармакологической и психотерапевтической помощи в отказе от курения, социального статуса исследуемой группы и других факторов [6, 7].

В обзоре исследований Update on the National Cancer Institute's Smoking Cessation at Lung Examination Collaboration Trials оценивалась частота отказов от курения среди пациентов с онкологическим статусом в разных медицинских центрах США [7]. Было выявлено, что показатели по отказам от курения при условии разных стадий онкологического заболевания и условий лечения табачной зависимости варьировались в диапазоне от 13 до 58%:

1. Средний показатель успешности отказов от курения у пациентов с онкологическим диагнозом не превышал 1/3 пациентов.

2. Успех отказа от курения зависел от назначенной терапии, доступности психологического консультирования и эффективности лечения основного заболевания.

3. Наибольшая доля курильщиков, полностью отказавших от никотина через 6 мес после вмешательства, наблюдались в группе пациентов с положительным ответом на терапию основного заболевания и комбинацией фармакологической помощи и психотерапии.

Систематический обзор N. Benowitz показывает, что после перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ) значительная часть госпитализированных пациентов отказываются от курения только благодаря консультации с врачом и добавлению никотинзаместительной терапии (НЗТ) [6], о чем также говорится в исследованиях M. Eisenberg и соавт., приведенных в табл. 1.

M. Eisenberg и соавт. в 2013 г. исследовали влияние бупропиона на отказ от курения и пришли к выводу, что он неэффективен у пациентов после перенесенного ОИМ. Среди госпитализированных пациентов, которые отказались от курения, 2/3 вернулись к нему, хотя и сократили количество выкуренных в день сигарет (с $23,2 \pm 10,6$ в исходном периоде до $8,4 \pm 11,3$ через 12 мес); 37,2% в группе Бупропиона и 32,0% в группе плацебо не вернулись к курению. Проведенный анализ ПТТ непрерывного прекращения курения также не по-

казал существенного различия в прекращении курения после перенесенного ОИМ – менее 25% пациентов последовательно воздерживались от курения в течение 12-месячного наблюдения без статистически значимой разницы между группами. Консультирование в данном исследовании не проверялось [8].

В исследовании P. Jankowski и соавт. проведен анализ 1034 пациентов, 764 (73,9%) из которых сообщили о том, что когда-либо курили в прошлом, и 296 (28,6%) – курили в течение 1 мес до госпитализации. Исследование показывает, что «воздействие пассивного курения и продолжительность курения были связаны с меньшей вероятностью отказа от курения, в то время как пожилой возраст, высокий социально-экономический статус, кардиологическая реабилитация после сердечно-сосудистых событий и консультация кардиолога были связаны с большей вероятностью отказа от курения» [9].

В исследовании EUROASPIRE IV говорится о положительной корреляции отказа курения, повышения возраста (отношение шансов – ОШ 1,50; 95% доверительный интервал – ДИ 1,09–2,06) и уровня образования (ОШ 1,38; 95% ДИ 1,08–1,75). Также те, кто успешно бросили курить, чаще сообщали, что им рекомендовали (56% против 47%, $p < 0,001$) пройти программу кардиологической реабилитации (81% против 75%, $p < 0,01$). Кроме того, исследование показало, что те, кто успешно бросил курить, сообщили о большем количестве действий по изменению здорового образа жизни, включая участие в программе кардиологической реабилитации, по сравнению с заядлыми курильщиками [10].

Из систематического обзора J. Streck [11] можно сделать несколько выводов:

1. У пациентов, получавших консультации по прекращению курения, которые начинались в больнице и продолжались более месяца после выписки, частота отказа от курения была выше по сравнению с пациентами, которые не получали таких консультаций. Данные о менее интенсивных или более коротких консультационных вмешательствах (например, консультирование менее 15 мин в стационаре или короткая поддержка после выписки) имеют низкую достоверность, результаты показывают неоднозначные эффекты; в свою очередь, консультирование по вопросам отказа от курения в стационаре без последующей поддержки после выписки имело более высокий уровень отказа от курения по сравнению с отсутствием консультирования.

2. НЗТ оказала положительное влияние на частоту отказа от курения по сравнению с плацебо или отсутствием фармакотерапии; варениклин показал некоторую эффективность в повышении частоты отказа от курения у госпитализированных пациентов по сравнению с плацебо или отсутствием терапии, однако достоверность данных о варениклине была средней; достоверность данных о бупропионе была низкой, и результаты показывают ограниченную пользу с широким ДИ.

3. Пациенты, получавшие и консультации по прекращению курения, и фармакотерапию после выписки, имели более высокие показатели отказа от курения по

Таблица 2. Влияние консультаций в больнице и за ее пределами на отказ от курения
 Table 2. The impact of counseling in the hospital and outside on smoking cessation

Тип вмешательства	ОР	95% ДИ	Количество исследований	Число участников	Степень достоверности	Вывод
Консультирование в больнице + поддержка после выписки (>1 мес) и отсутствие консультирования	1,36	1,24–1,49	28	8234	Высокая	Группа с консультированием показала высокую частоту отказа от курения
Консультирование в больнице <15 мин и отсутствие консультирования	1,52	0,80–2,89	2	1417	Очень низкая	Нет определенных данных о менее интенсивных вмешательствах
Консультирование в больнице + поддержка после ≤1 мес и отсутствие консультирования	1,04	0,90–1,20	7	4627	Очень низкая	Нет определенных данных о менее интенсивных вмешательствах
Консультирование в больнице >15 мин без поддержки после выписки и отсутствие консультирования	1,27	1,02–1,58	12	4432	Средняя	Более высокая частота отказа от курения – в группе с консультированием
НЗТ по сравнению с плацебо или отсутствием фармакотерапии	1,33	1,05–1,67	8	3838	Высокая	Более высокая частота отказа от курения – у больных в группе НЗТ
Варениклин по сравнению с плацебо или отсутствием фармакотерапии	1,29	0,96–1,75	4	829	Средняя	Более высокая частота отказа – в группе с варениклином
Бупропион по сравнению с плацебо или отсутствием фармакотерапии	1,11	0,86–1,43	4	872	Низкая	Возможная скромная польза
Консультирование + фармакотерапия после выписки по сравнению с только консультированием	1,23	1,09–1,38	7	5610	Высокая	Более высокая частота отказа от курения в группе с консультированием с фармакотерапией
Консультирование после выписки без фармакотерапии по сравнению с отсутствием консультирования	1,23	0,9–1,60	8	2299	Низкая	Практически не влияет на частоту отказа от курения
Внеплановое консультирование без фармакотерапии в сравнении с отсутствием консультирования	0,97	0,83–1,14	2	1598	Низкая	Практически не влияет на частоту отказа от курения
Консультирование по телефону в сравнении с направлением на консультирование по телефону	1,23	1,00–1,51	3	3260	Низкая	Нет определенных данных
Направление на консультирование по телефону в сравнении с отсутствием направления	1,17	0,70–1,96	2	1870	Низкая	Нет определенных данных

сравнению с пациентами, которые получали консультации только в больнице; мероприятия по консультированию после выписки, которые включали только телефонные консультации без фармакотерапии, имели ограниченное влияние на частоту отказа от курения, направление пациентов на телефонные линии по прекращению курения после выписки из больницы показало широкий ДИ, охватывающий как возможный вред, так и возможную пользу, и были оценены как имеющие очень низкую достоверность из-за неточности, непоследовательности и риска предвзятости.

Подробные данные представлены в табл. 2.

Из проанализированных данных становится понятно, что часть пациентов даже после перенесенной госпитализации, интенсивного консультирования и медицинского вмешательства не отказываются от курения пол-

ностью, поэтому в настоящее время важно продолжать поиски средства, помогающего бросить курить либо научно обоснованно снизить риски от потребления никотина.

Суммируя изложенные данные:

1. Консультирование по отказу от курения повышает шансы полного и устойчивого отказа от никотина.
2. Частота отказа от курения зависит от мотивации пациента, социального статуса, уровня образования, образа жизни, назначенной терапии, доступности психологического консультирования и эффективности лечения основного заболевания.
3. Фармацевтическая поддержка отказа от курения (варениклин, бупропион, НЗТ) несет статистически значимые результаты, выраженные в увеличении частоты отказов среди пациентов.

Рис. 1. Диаграмма PRISMA
(<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).
Fig. 1. PRISMA flow diagram
(<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).



4. Достигнуть устойчивого отказа от курения у большинства пациентов не удастся даже с применением обширного медицинского вмешательства.

5. Существенным ограничением многих исследований является короткий срок наблюдения за пациентом, что не дает возможности отслеживания рецидивов курения у пациента.

Эффективность ЭС для полного отказа от курения – вопрос дискуссионный и неоднозначный. Эффективность ЭС в оказании помощи курильщикам при отказе от курения оценивается от очень низкой до низкой. Большинство включенных исследований показали, что ЭС, особенно II поколения, могут облегчить симптомы отмены курения и тягу к никотину в лабораторных условиях [26–29]. При этом была обнаружена положительная взаимосвязь между использованием ЭС и попытками бросить курить, хотя статистически значимой связи между употреблением ЭСДН и полным отказом от курения в этих исследованиях выявлено не было [30, 31].

В 2024 г. была опубликована новая версия Кокрейновского обзора, которая включала 78 исследований (из них 47 являлись рандомизированными клиническими) и в совокупности 27 235 участников [12]. Эффективность использования никотинсодержащих ЭС как средств по отказу от курения сравнивалась с НЗТ (пластыри или жевательная резинка), ЭС без никотина, поведенческим вмешательством (совет или консультирование) или отсутствием какой-либо поддержки. ЭС с никотином были в 1,59 раза более эффективны, чем НЗТ, причем с высоким уровнем достоверности. При использовании никотинсодержащих ЭС число пациентов, бросивших курить, было в 1,88 раза больше, чем при использовании поведенческой поддержки или при ее отсутствии. Стоит отметить, что исследование было посвящено отказу от курения как способа потребления никотина. АИДН не являются способом лечения никотиновой зависимости.

При этом АИДН остается менее вредной альтернативой курению. При переходе с классических сигарет на АИДН отмечается благоприятное влияние на пациентов, страдающих хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В исследовании R. Polosa и соавт. наблюдалось значительное снижение ежегодных обострений ХОБЛ в среднем по группе (\pm SD) с 2,1 (\pm 0,9) на исходном уровне до 1,4 (\pm 0,8), 1,2 (\pm 0,8) и 1,3 (\pm 0,8) при 12-, 24- и 36-месячном наблюдении ($p < 0,05$ для всех). Кроме того, во всех трех временных точках в когорте ЭСНТ были выявлены существенные и клинически значимые улучшения показателей COPD Assessment Test и теста с 6-минутной ходьбой. У пациентов с ХОБЛ, которые воздержались от курения или существенно сократили потребление сигарет, перейдя на использование ЭСНТ, наблюдалось стойкое улучшение респираторных симптомов, переносимости физических нагрузок, качества жизни и частоты обострений заболевания [13]. К аналогичному выводу пришли и P. Andreozzi и соавт.: «Пользователи ЭС имеют менее негативные последствия по сравнению с горячими сигаретами или двойным курением (горючие сигареты + ЭС); кроме того, переход на ЭС, по-видимому, связан с уменьшением обострений, улучшением симптоматики и уровня активности у пациентов с ХОБЛ». В том же исследовании сообщалось об улучшении динамики после перехода с обычных сигарет на ЭС у пациентов с астмой, однако стоит отметить, что эпидемиологические исследования задокументировали повышение частоты заболевания по сравнению с некурящими. Об осведомленности врачей относительно развития астмы и ХОБЛ можно судить по некоторым исследованиям [14, 15]. Известно, что обычные ароматизаторы признаны основными раздражителями слизистой оболочки дыхательных путей, а термическое разложение пропиленгликоля и растительного глицерина (основных компонентов жидкостей для ЭС) может привести к образованию активных карбониллов, токсичных для дыхательных путей [16].

Рис. 2. Диаграмма PRISMA
(<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).
Fig. 2. PRISMA flow diagram
(<https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>).



В исследовании J. Berlowitz и соавт. отмечается снижение риска ССЗ на 30–40% у пользователей АИДН по сравнению с курением классических сигарет. У лиц, употреблявших ЭС вместе с продолжением курения, риск развития ССЗ и ОИМ, сердечной недостаточности или инсульта не отличался от заядлых курильщиков (относительный риск – ОР 1,01, 95% ДИ 0,81–1,26 и ОР 0,94, 95% ДИ 0,65–1,36 соответственно). Также участники, использующие исключительно АИДН, имели такой же риск развития ССЗ, как у некурящих, и более высокий, хотя и незначительный, риск ОИМ, сердечной недостаточности или инсульта (ОР 1,00, 95% ДИ 0,69–1,45 и ОР 1,35, 95% ДИ 0,75–2,42 соответственно) [17]. В популяционном исследовании среди корейских мужчин выявлено, что по сравнению с двойными курильщиками (ЭСДН + классическая сигарета; скорректированное отношение рисков 0,83, 95% ДИ 0,79–0,88) и курильщиками, недавно бросившие классические сигареты и перешедшие на АИДН (скорректированное отношение рисков 0,81, 95% ДИ 0,78–0,84), риск ССЗ был

ниже. Но при этом у перешедших на АИДН (скорректированное отношение рисков 1,31, 95% ДИ 1,01–1,70) риск ССЗ был выше, чем у недавно бросивших курить и полностью отказавшимся от никотина [18].

Табачный дым представляет собой аэрозоль, содержащий более 4500 различных веществ, которые обладают токсическим, мутагенным и канцерогенным действием. К ним относятся никотин, смолы, аммиак, монооксид углерода (СО), двуокись углерода, формальдегид, акролеин, ацетон, полициклические ароматические углеводороды, гидроксихинон, оксиды азота и кадмий и др. [26, 27]. Курение влияет на множество органов и систем нашего организма, но главная проблема курения не никотин, а продукты горения табака.

Необходимо отметить, что исследования, уточняющие роль никотина в процессах индукции эндотелиальной дисфункции (ЭД), идут уже давно. Например, в монументальной работе N. Venowitz и соавт. [19] было показано, что никотин играет прямую роль в процессах ЭД наряду с другими компонентами табачного дыма, роль которых не вызывает сомнений. Однако в этой же работе отмечено, что «никотин можно безопасно использовать, чтобы помочь курильщикам бросить курить, и, вероятно, он будет достаточно безопасен для длительного поддержания никотиновой зависимости вместо курения сигарет для тех, кто не может избавиться от зависимости» [19]. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2021 г. подтверждают этот тезис, сообщая, что «НЗТ не оказывает неблагоприятного воздействия на пациентов с атеросклеротическими ССЗ» [5], т.е. клиническая значимость никотина в процессах ЭД остается невыясненной.

Таким образом, индукция ЭД и свободнорадикальные процессы в значительной степени индуцируются продуктами горения табака и компонентами табачного дыма, который содержит более 4500 различных веществ, но не самим никотином [20]. Исследование Smoking and Endothelial Dysfunction: An Integrated Medical and Molecular Review – 2022 гласит: «Атеросклероз, связанный с курением, не обязательно является результатом воздействия никотина, но, вероятно, является результатом совместного действия различных компонентов сигаретного дыма. Активные формы кислорода, содержащиеся в газовой фазе табака, способствуют возникновению и прогрессированию атеросклероза» [21].

Никотин, несомненно, является аддиктивным веществом, из-за которого люди курят. Но он не является канцерогеном (никогда не включался в этот список). На данный момент идут поиски возможного использования никотина в медицинских целях (лечение болезни Альцгеймера и противовоспалительное средство). Никотин имеет влияние на развитие ССЗ как активатор симпатической нервной системы (повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений) [22], но долгосрочное его влияние значительно ниже продуктов горения табака. Сводные данные по влиянию табачного дыма на организм представлены в табл. 3.

Таблица 3. Влияние классических сигарет на различные клетки и процессы в организме
 Table 3. The impact of classic cigarettes on various cells and body's processes

Эффект	Воздействие сигарет	Механизмы
ЭК	Снижение доступности NO и PGI ₂ . Изменение баланса TF, TFPI, t-PA, PAI-1, полученных из ЭК	Окислительный стресс
Воспалительный эффект	Повышенные молекулы адгезии, СРБ, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли, гомоцистеин	Активация генов воспаления
Тромбоциты	Повышенная агрегация и активация	Окислительный стресс и снижение доступности NO
Прокоагулянтные эффекты	Снижение высвобождения TFPI; повышение уровня TF, TF-микрочастиц и фибриногена	Окислительный стресс и снижение доступности NO
Антифибринолитический эффект	Снижение стимулированного высвобождения t-PA; изменение молярного соотношения t-PA/PAI-1; изменение структуры фибрина	Окислительный стресс и снижение доступности NO
Снижение иммунного ответа	Изменение ответа Toll-подобных рецепторов макрофагов, нарушение регуляции NF-κB, пролиферации CD4-лимфоцитов и фагоцитоза	Окислительный стресс
Фибробласты	Подавление жизнеспособности и миграции клеток, индукция морфологических изменений и гибели клеток	Снижение уровня внутриклеточных тиолов, истощение внутриклеточного глутатиона, при минимальном повышении внутриклеточных уровней глутатиондисульфида и S-глутатионилированных белков, а также общего уровня глутатиона
Окислительный стресс	Общее пагубное влияние на все органы и ткани	Наличие СР в сигаретном дыме, индукция образования СР посредством химических реакций между его компонентами и биомолекулами, стимуляция клеточных источников СР для их производства, нарушение работы антиоксидантных систем
Моноциты и формирование бляшки	Продукция супероксиданионов (O ₂ ⁻) NOX ₂ , экспрессия NADPH-оксидазы 2 (NOX2) и ICAM1, увеличение провоспалительных веществ: интерлейкина-1β, интерлейкина-8 и фактора некроза опухоли	Активация генов воспаления и окислительный стресс
Нестабильность бляшки	Подавление n-пролил-4-гидроксилазы, повышенная экспрессия матриксных металлопротеиназ, кровотечение вследствие внутриплазмочного воспаления и внутриплазмочной неоваскуляризации	Повышение артериального давления, частоты сердечных сокращений, окислительный стресс, активация генов воспаления в моноцитах и другие факторы

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, PGI₂ – простагландин, TFPI – ингибитор пути тканевого фактора.

Многие исследования показывают, что содержание большинства вредных и потенциально вредных веществ в сигаретном дыме выше в 2–15 раз, чем в ЭСНТ и ЭС. Однако аэрозоль АИДН по-прежнему содержат канцерогенные соединения (например, формальдегид, ацетальдегид и бензопирен) [23, 24]. При этом АИДН обладает сниженной цитотоксичностью по сравнению с сигаретным дымом. ЭСНТ и ЭС способны усиливать окислительный стресс и воспалительную реакцию, но только при более интенсивном воздействии, чем сигаретный дым [22, 25].

Сравнительную характеристику содержания патогенных веществ можно увидеть в табл. 4.

Табачный дым вызывает патологические изменения, такие как разрушение эпителия, цилиарная дисфункция и гиперсекреция слизи в дыхательных путях человека. Он также влияет на широкий спектр иммунологических функций дыхательных путей и связан с повышенной восприимчивостью к инфекциям. Макрофаги, подвергшиеся воздействию сигаретного дыма, экспрес-

суют повышенные уровни лизосомальных ферментов, кислородных радикалов, миелопероксидазы и эластазы, которые повреждают соединительную ткань [26, 34]. Компоненты табачного дыма ингибируют некоторые из ключевых функций врожденного и адаптивного иммунного ответа, изменяют ответ Toll-подобных рецепторов, нарушают регуляцию NF-κB, пролиферацию CD4-лимфоцитов и фагоцитоз. Во многих работах продемонстрировано, что курение табака повышает восприимчивость к бактериальной инфекции [35]. Обобщенные сведения по содержанию биомаркеров воздействия в организме человека под влиянием аэрозолей АИДН или табачного дыма можно увидеть в табл. 5.

Сравнивая эффекты табачного дыма, аэрозолей ЭС и ЭСНТ на фибробласты полости рта, L. Marinucci и соавт. пришли к выводу, что неразбавленный экстракт табачного дыма вызывал значительное подавление жизнеспособности и миграции клеток, морфологические изменения и индуцировал увеличение гибели клеток. После обработки аэрозолем ЭС изменений или повреж-

Таблица 4. Усредненное содержание вредных и потенциально вредных веществ в сигаретном дыме и предполагаемое влияние на эндотелий (исследования проведены *in vitro*) [26]Table 4. Average levels of hazardous and potentially hazardous substances in cigarette smoke and the supposed effect on endothelium (*in vitro* studies) [26]

Группа	Вещество	Содержание в одной затяжке		Влияние
		Обычная сигарета	ЭС	
Никотин		0,1–0,3 мг	0–0,142 мг	Способствует дисфункции эндотелия и высвобождению катехоламинов и вызывает изменения гемодинамики (например, изменение частоты сердечных сокращений и кровяного давления, сужение сосудов)
Карбонилы	Формальдегид	7–10 мкг	0,12–82 мкг	Вызывает ЭД
	Ацетальдегид	50–140 мкг	0,2–53 мкг	Вдыхание ацетальдегидных газов в концентрациях, соответствующих воздействию дыма, ухудшает проточно-опосредованную дилатацию на 50%
	Акролеин	6–14 мкг	0,12–3,3 мкг	Способствует ЭД, окислительному стрессу, дислипидемии и активации тромбоцитов
	Пропиональдегид	0,4–5,9 мкг	0,057–1,79 мкг	Не вошло в обзор
	Кротоновый альдегид	1–2 мкг	ND – 0,04 мкг	Вызывает повреждение сосудов через межпочечные шивки ДНК, нарушение глутатиона, митогенактивируемую протеинкиназу, а также сигнальные пути Wnt и ErbB, а при более высоких концентрациях – колебания напряжения (спазмы) и необратимое нарушение сократительной способности
Летучие органические соединения	Толуол	0,8–6,9 мкг	ND – 1,53 мкг	Не вошло в обзор
	Бензол	0,6–4,5 мкг	ND – 0,41 мкг	Увеличивает уровень ЛПНП, уменьшает количество циркулирующих ангиогенных клеток и повышает показатели сердечно-сосудистого риска
	1,3-бутадиен	77,0–116,7 нг/образец табака	0,2 нг/образец табака	Способствует развитию окислительного стресса и атеросклероза
Полициклические ароматические углеводороды	Бенз[а]антрацен	2–7 нг	Не применимо	Не вошло в обзор
	Бензо[б+к]флуорантен	1–3,4 нг	Не применимо	Не вошло в обзор
	Бензо[а]пирен	2–4 нг	Не применимо	Не вошло в обзор
	Дибензо[а, h]антрацен	0,06–0,4 нг	Не применимо	Не вошло в обзор
N-нитрозамины	NNN	0,5–370 нг	ND – 0,029 нг	Не вошло в обзор
	N'-нитрозоанабазин	ND – 15 нг	ND – 0,01 нг	Не вошло в обзор
	NNK	1,2–77 нг	ND – 0,019 нг	Не вошло в обзор
	N'-нитрозоаналитический препарат	0,8–16 нг	ND – 0,085 нг	Не вошло в обзор
Неорганические соединения	Никель	ND – 60 нг	0,1–6,4 нг	Не вошло в обзор
	Кобальт	0,013–0,02 нг	0,05–0,58 нг	Не вошло в обзор
	Хром	0,4–7 нг	0,05–9 нг	Не вошло в обзор
	Свинец	3,4–8,5 нг	0,16–3,8 нг	Не вошло в обзор
	СО	1–2,3 мг	не применимо	Не вошло в обзор
Твердые частицы	ТРМ	0,1–1,7 мг	0,87–5,8 мг	Не вошло в обзор

Примечание. NNN – N'-нитрозонорникотин, NNK – 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон, ЛПНП – липопротеины низкой плотности.

дений клеток не наблюдалось. Аэрозоль ЭСНТ индуцировал пролиферацию, что подтверждается увеличением жизнеспособности клеток и их миграцией, а также изменениями в анализе циклов [36]. Аналогичное влияние сигаретного дыма на фибробласты поло-

сти рта доказали и G. Colombo и соавт. [37]. В исследовании F. Zanetti и соавт. прямо указывается на меньшее воздействие ЭС и ЭСНТ на десны человека: «Мы не наблюдали цитотоксичности и большего высвобождения провоспалительных медиаторов после воздействия

ЭСНТ по сравнению с сигаретным дымом. Компьютерный анализ данных транскриптомики также подтвердил общее более низкое влияние ЭСНТ на уровни мРНК и микроРНК с возможным снижением окислительного стресса и воспаления, с нормализацией метаболизма ксенобиотиков по сравнению с сигаретным дымом. Реакция транскриптома на ЭСНТ через 4 ч после воздействия была не только ниже, чем для сигаретного дыма, но и более кратковременной» [38].

Огромное влияние табачный дым оказывает на сердечно-сосудистую систему. В первую очередь курение негативно сказывается на эндотелиальных клетках (ЭК) сосудов. Исследования показали, что сыворотки активных курильщиков уменьшают доступность NO в эндотелии как пупочной вены, так и коронарной артерии человека, нарушая экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы. Это связано с высокими уровнями свободных радикалов (СР) в сигаретном дыме, которые поглощают NO и изменяют активность синтазы [39]. СР служат распространенными патогенными медиаторами в развитии проблем со здоровьем, вызванных курением. Помимо присутствия СР в сигаретном дыме дым изолированно индуцирует образование СР посредством химических реакций между его компонентами и биомолекулами и стимулирует клеточные источники СР для их производства. Кроме того, сигаретный дым нарушает работу антиоксидантных систем, влияя на окислительно-восстановительное состояние и, следовательно, усиливая воздействие СР [40]. В итоге снижение NO может привести к увеличению воспаления, активации тромбоцитов и тромбообразования, что способствует развитию тромботических осложнений. Стимуляция ЭК обычным сигаретным дымом приводит к более раннему запуску антиоксидантных и провоспалительных механизмов по сравнению с воздействием ЭС [41].

Так как ЭК являются источником тромбообразующих (фактор тканевого тромбообразования – TF) и антитромбообразующих факторов (ингибитор пути TF-1), а также фибринолитических (тканевой активатор плазминогена – t-PA) и антифибринолитических факторов (ингибитор активатора плазминогена-1 – PAI-1). Воздействие сигаретного дыма вызывает дисбаланс этих факторов, что ведет к усилению тромбообразования и повышению вероятности тромбообразующих событий. Сигаретный дым также способствует активации тромбоцитов через два параллельных пути, увеличивая их агрегацию и выработку тромбосана A_2 . Это связано с потерей NO и повышенным окислительным стрессом, что приводит к усилению тромбообразования [42].

J. Sevilla-Montero и соавт. доказали, что воздействие сигаретного дыма непосредственно способствовало клеточному старению. Кроме того, сигаретный дым влиял на сократительную способность клеток и нарушал регуляцию экспрессии и активности K^+ канала $Kv7.4$. Это способствовало нарушению вазоконстрикции и вазодилатации [43].

Несмотря на меньшее содержание патогенных веществ в АИДН, они все же оказывают пагубное влияние

на сердечно-сосудистую систему, хоть и в меньшей степени. Негативное действие табачного дыма, аэрозолей ЭС и ЭСНТ было продемонстрировано в исследовании T. Münzel и соавт. Авторы приходят к выводу, что кратковременное употребление ЭС у здоровых курильщиков вызывало выраженное нарушение функции эндотелия и увеличение жесткости артерий. Другие исследования продемонстрировали острую микрососудистую ЭД у курильщиков наряду с повышением маркеров окислительного стресса и жесткости артерий после воздействия ЭС с никотином, но не после ЭС без никотина. Аналогичное нарушение жесткости сосудов наблюдалось после употребления табака или ЭС у курильщиков. При этом влияние ЭС на эндотелий и жесткость артерии все еще было меньше, чем при курении классических сигарет, что связано с разными уровнями токсических компонентов в ЭС и классической сигарете [25].

K. Naptonstall и соавт. утверждают, что хотя повышение уровня никотина в плазме крови было сходным после употребления и ЭС, и классической сигареты ($5,75 \pm 0,74$ против $5,88 \pm 0,69$ нг/мл, $p=0,47$), использование ЭС не ухудшало вазодилатацию, однако вазодилатация значительно падала после выкуривания одной классической сигареты, что согласуется с представлением о том, что не никотиновые компоненты в табачном дыме провоцируют нарушение сосудистой стенки. И хотя данное исследование приходит к выводу об отсутствии влияния ЭС на сосудистую стенку, было бы опасно и преждевременно делать вывод, что ЭС не приводят к сосудистым нарушениям. Также стоит отметить, что средний возраст некурящих был $26,3 \pm 5,2$ года, курящих ЭС – $27,4 \pm 5,45$, табак – $27,1 \pm 5,51$, в похожих исследованиях оценивался больший возрастной промежуток [44].

Моноциты, обладающие провоспалительным фенотипом, играют ключевую роль в адгезии и развитии атеросклеротических бляшек. В исследовании, проведенном S. Giebe и соавт., говорится о меньшем влиянии ЭС на антиоксидантные и провоспалительные процессы в моноцитах человека [45]. Стоит отметить, что ЭС не полностью устраняли вредные эффекты курения, но эти эффекты были явно отсрочены, а для их запуска требовалась более высокая доза воздействия ЭС [45].

В анализируемых исследованиях оценивались два типа биомаркеров с принципиальной физиологической разницей: биомаркеры воздействия и биомаркеры клинического риска:

- Биомаркеры воздействия – химические вещества или метаболиты, которые могут быть измерены в организме для определения различных характеристик воздействия на организм.

- Биомаркеры клинического риска – вещества, продукты жизнедеятельности органов и тканей организма, которые могут быть измерены для определения риска возникновения или прогрессирования заболевания.

Рассматривая данные исследований, систематизированные в табл. 5, можно заключить, что биомаркеры воздействия и биомаркеры клинического риска были

Таблица 5. Сравнение биомаркеров воздействия под влиянием табачного дыма или аэрозолей АИДН (исследования проведены in vivo) (Начало)

Table 5. Comparison of the exposure biomarkers after the exposure to tobacco smoke or aerosols from alternative nicotine delivery sources (in vivo studies)

Исследование	Тип исследования	Группы	Биомаркеры	Результаты
X. Li et al. Comparison of Biomarkers of Exposure in a Controlled Study of Smokers Switched from Conventional Cigarettes to Heated Tobacco Products [46]	Рандомизированное плацебо-контролируемое	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие классические сигареты и ЭСНТ с ментолом • Курящие классические сигареты и ЭСНТ без вкуса 	СО, формальдегид, ацетальдегид, акролеин, 1,3-бутадиен, бензол, бензо[а]пирен, NNN и NNK, кротонový альдегид	После двухнедельного использования ЭСНТ остатки биомаркеров в образце мочи были значительно ниже, чем у испытуемых, которые курили обычные сигареты. Уровни суммы девяти биомаркеров у курящих сигареты были в 5,4 и 5,2 раза выше, чем при использовании ЭСНТ и ЭСНТ с ментолом соответственно. Среди девяти биомаркеров наибольшее количество приходилось на акролеин и кротонový альдегид
N. Gale et al. Changes in biomarkers of exposure and biomarkers of potential harm after 360 days in smokers who either continue to smoke, switch to a tobacco heating product or quit smoking [47]	Открытое псевдорандомизированное контролируемое амбулаторное клиническое исследование в параллельных группах	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжающие курить • Курящие, перешедшие на ЭСНТ • Бросившие курить • Никогда не курили 	Биомаркеры воздействия: общий никотин, общий NNAL, общий NNN, 3-НРМА, НМРМА, S-РМА, МНВМА, СЕМА, 4-АВР, о-толуидин, 2-АН, 1-ОНР, НЕМА, СО, СЕVаI. Биомаркеры потенциального вреда: 11-DТХ-В ₂ , 8-epi-PGF2α III типа, WBC, sI-CAM-1, молекула ЛПВП, NO в выдыхаемом воздухе, ОФВ ₁	Существенное и устойчивое снижение уровня биомаркеров было обнаружено через 360 дней как у участников, которые перешли с курения на использование ЭСНТ, так и у участников, которые бросили курить, во многих случаях снижение было одинакового порядка для обеих групп. В группе никогда не куривших, как правило, были более низкие уровни измеренных биомаркеров, чем в любой из этих групп, и гораздо более низкие уровни, чем у участников, которые продолжали курить
F. Lüdicke et al. Effects of Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Clinically Relevant Risk Markers: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings. Part 1, 2 [48, 49]	Открытое псевдорандомизированное контролируемое амбулаторное клиническое исследование в параллельных группах Открытое многоцентровое РКИ в стационарных и амбулаторных условиях	<ul style="list-style-type: none"> • Использующие ЭСНТ • Курящие сигареты • ВК 	Высокочувствительный СРБ, фибриноген, гомоцистеин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, sI-CAM-1, HbA _{1c} , 8-epi-PGF2α, 11-DТХ-В ₂ , СОHb, ОФВ ₁	Переход на ЭСНТ был связан со снижением биомаркеров воздействия по сравнению с продолжением курения. Снижение уровня 8-epi-PGF2α, 11-DТХ-В ₂ , sI-CAM-1 и увеличение уровня ЛПВП и ОФВ ₁ наблюдались в группе ЭСНТ по сравнению с группой, продолжающей курить. Изменения в группе ЭСНТ приблизились к изменениям в группе ВК
M. McEwan et al. A randomized controlled study in healthy participants to explore the exposure continuum when smokers switch to a tobacco heating product or an E-cigarette relative to cessation [50]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Курящие ЭС без никотина • Курящие ЭСНТ • Курящие ЭС • Отказ от курения 	Никотин, котинин, 3-гидроксикотинин и их глюкуроновые конъюгаты, NNAL, NNN, акролеин, 3-НРМА Кротонový альдегид (3-НМРМА), бензол (S-РМА) 1,3-бутадиен (МНВМА), акрилнитрил (СЕМА), 4-АВР, о-толуидин, 2-АН, пирен (1-ОНР), окись этилена (ХЕМА), акриламид	Существенное снижение воздействия токсикантов сигаретного дыма было достигнуто, когда курильщики переходили на ЭСНТ или ЭС в течение 5 дней, в некоторых случаях до уровня, аналогичного прекращению курения. С точки зрения уровней воздействия компонентов табачного дыма и континуума воздействия наибольшее снижение по всем биомаркерам было у отказавшихся от курения, за которым следовали ЭСНТ и ЭС, из которых все продемонстрировали значительное снижение по сравнению с курением сигарет
F. Lüdicke et al. Evaluation of Biomarkers of Exposure in Smokers Switching to a Carbon-Heated Tobacco Product: A Controlled, Randomized, Open-Label 5-Day Exposure Study [51]	Открытое РКИ в трех параллельных группах с одноцентровым ограничением	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Использующие ЭСНТ • ВК 	СОHb, МНВМА, 3-НРМА, общий 1-ОНР, о-толуидин (биомаркер орто-толуидина), 2-АН, 4-АВР, S-РМА (биомаркер для бензола), общий NNAL (биомаркер для NNK) и эквиваленты никотина (биомаркер воздействия никотина) и котинина (биомаркер воздействия никотина)	Переход на ЭСНТ или воздержание от курения привели к заметному снижению, по сравнению с исходным уровнем, к 5-му дню всех измеренных биомаркеров воздействия, включая СОHb (снижение на 43% и 55% в группах ЭСНТ и ВК соответственно). Экскреция мутагенного материала с мочой снизилась на 5-й день по сравнению с исходным уровнем (снижение на 89% и 87% в группах ЭСНТ и ВК соответственно)

Таблица 5. Сравнение биомаркеров воздействия под влиянием табачного дыма или аэрозолей АИДН (исследования проведены in vivo) (Продолжение)

Table 5. Comparison of the exposure biomarkers after the exposure to tobacco smoke or aerosols from alternative nicotine delivery sources (in vivo studies)

Исследование	Тип исследования	Группы	Биомаркеры	Результаты
S. Ansari et al. Impact of switching from cigarette smoking to tobacco heating system use on biomarkers of potential harm in a randomized trial [52]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Используемые ЭСНТ 	Холестерин ЛПВП, WBC, ОФВ ₁ , СОНб, общий NNAL, sICAM-1, 11-DTX-B ₂ , 8-epi-PGF2α	Через 12 мес сравнение уровней биомаркеров между группами, использующими преимущественно ЭСНТ, и группами, курящими сигареты, показало положительный эффект в пользу частичного или полного перехода на ЭСНТ
N. Gale et al. Changes in Biomarkers of Exposure on Switching From a Conventional Cigarette to Tobacco Heating Products: A Randomized, Controlled Study in Healthy Japanese Subjects [53]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Используемые glo™ • Используемые IQOS • ВК 	СОНб, TNeq, общие эквиваленты никотина (никотин, котинин, 3-гидроксикотинин и их глюкуронидные конъюгаты), 1-ОНР, 2-АН, 3-НРМА, 4-АВР, N-ацетил-S-(2-карбамоилэтил)цистеин, СЕМА, НЕМА, НМРМА, МНВМА, S-РМА, NNAL, NNN, о-толуидин	Использование ЭСНТ в течение 5 дней снижало воздействие токсичных веществ дыма способом, сравнимым с отказом от употребления табака
M. Ogden et al. Research Article. Switching from usual brand cigarettes to a tobacco-heating cigarette or snus: Part 2. Biomarkers of exposure [54]	Рандомизированное многоцентровое исследование	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Используемые ЭСНТ • Употребляющие снюс • Никогда не курившие 	Никотин, NNK, ароматические амины, полициклические ароматические углеводороды, акриламид, 1,3-бутадиен, кротоновый альдегид, акролеин, бензол и окись углерода	Переход с обычных сигарет на альтернативные табачные изделия значительно снизил воздействие многих потенциально вредных компонентов
F. Lüdicke 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 [55]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Используемые ЭСНТ • Двойное курение (ЭСНТ + сигареты) 	Уровень холестерина ЛПВП, лейкоцитарный индекс, ОФВ ₁ , СОНб, общий NNAL, sICAM-1, 11-DTX-B ₂ , 8-epi-PGF2α, МНВМА, 3-НРМА, общий NNN, СЕМА, 3-ОН-B[a]P, НМРМА, общий 1-ОНР, NEQ и СО при выдыхании	Исследование показало улучшения по 5 из 8 биомаркеров эффекта (холестерин ЛПВП, лейкоцитарный индекс, ОФВ ₁ , СОНб, общий NNAL) при переходе курильщиков на ЭСНТ по сравнению с теми, кто продолжал курить сигареты
F. Lüdicke et al. Reduced Exposure to Harmful and Potentially Harmful Smoke Constituents With the Tobacco Heating System 2.1 [56]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Используемые ЭСНТ 	Никотин, NNN и NNK, 1,3-бутадиен, 2-нафтиламин, 4-АВР, СО, акрилонитрил, акролеин, бензол, пирен и о-толуидин, котинин, транс-3'-гидроксикотинин, кофеин, параксантин	Переход испытуемого с предпочитаемой им марки сигарет на ЭСНТ в течение 5 дней значительно снизил выбранные биомаркеры воздействия по сравнению с теми, кто продолжал курить сигареты. В группе ЭСНТ СОНб, 3-НРМА, МНВМА, S-РМА, общий NNAL, 1-ОНР, общий NNN, 4-АВР, 2-АН и СЕМА были снижены по сравнению с исходным уровнем с -45% до -88% по сравнению с изменением с -2% до +68% для сигарет
C. Haziza et al. Favorable Changes in Biomarkers of Potential Harm to Reduce the Adverse Health Effects of Smoking in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 2) [57]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Используемые ЭСНТ • ВК 	Кровяное давление, общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды, аполиipoprotein A ₁ , аполиipoprotein B, HbA _{1c} , лейкоциты, ОФВ ₁ , СРБ, гомоцистеин, глюкоза, фибриноген, sICAM-1, 8-epi-PGF2α и 11-DTX-B ₂	В группе ЭСНТ наблюдались благоприятные изменения липидного обмена, ЭД, в окислительном стрессе и факторах сердечно-сосудистого риска
C. Haziza et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland [58]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Используемые ЭСНТ • ВК 	СОНб, NNK, общий NNN, NNN, 1,3-бутадиен (МНВМА), акролеин (3-НРМА), бензол (S-РМА) СОНб, пирен (3-ОН-Р), бензо(а)пирен (3-ОН-В), 4-АВР, 1-АН, 2-АН, о-толуидин, акрилонитрил (СЕМА-2), этиленоксид (НЕМА-2), кротоновый альдегид (3-НМРМА), толуол (S-ВМА)	Переход на ЭСНТ приводит к снижению СОНб, S-РМА, МНВМА и 3-НРМА и 11 дополнительных биомаркеров после 5 дней использования в контролируемых условиях по сравнению с курящими сигареты

Таблица 5. Сравнение биомаркеров воздействия под влиянием табачного дыма или аэрозолей АИДН (исследования проведены in vivo) (Окончание)

Table 5. Comparison of the exposure biomarkers after the exposure to tobacco smoke or aerosols from alternative nicotine delivery sources (in vivo studies)

Исследование	Тип исследования	Группы	Биомаркеры	Результаты
M. Bosilkovska. Exposure to harmful and potentially harmful constituents decreased in smokers switching to Carbon-Heated Tobacco Product [59]	РКИ	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Использующие ЭСНТ 	СОНб, 3-НРМА, МНВМА, S-PMA, NNAL, креатинин, NNN, 1-ОНР, 4-АВР, 1-АН, 2-АН, о-толуидин, СЕМА, НЕМА, НМРМА, 3-гидрокси(а)бензопирен	У тех, кто перешел на ЭСНТ, биомаркеры были на 40–95% ниже по сравнению с курящими. Мутагенность мочи и активность СYP1A2 также были ниже в группе ЭСНТ. Благоприятные изменения в некоторых биомаркерах эффекта наблюдались в группе ЭСНТ, демонстрируя снижение количества лейкоцитов, растворимой молекулы внутриклеточной адгезии-1 и 11-DTX-B2, что указывает на уменьшение воспаления, ЭД и активации тромбоцитов
A. Tricker et al. Reduced exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 6: 6-Day randomized clinical trial of a menthol cigarette in Japan [60]	Рандомизированное клиническое исследование	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие классические сигареты • Курящие «легкие» сигареты • Использующие ЭСНТ • ВК 	СОНб, никотин, NNK, 1,3-бутадиен, 2-нафтиламин, 4-АВР, акролеин, акриламид, бензол, кротоновый альдегид, пирен, о-толуидин	Среднее снижение от исходного уровня к 5/6-му дню было статистически значимым ($p \leq 0,05$) для воздействия 10 из 12 биомаркеров сигаретного дыма, включая СО и экскрецию мутагенных веществ с мочой в группе ЭСНТ (от -12,3% до -83,4%). Меньшее, но статистически значимое снижение ($p \leq 0,05$) произошло в группе «легких» сигарет (от -3,3% до -35,2%), за исключением мутагенов мочи. При воздействии сигаретного дыма наибольшие среднее снижение (все $p \leq 0,05$) биомаркеров и выведение мутагенных веществ наблюдались в группе некурящих (от -1,4% до -93,6%). Показатель повреждения эпителия легких существенно не отличался между группами
C. Haziza. Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement [61]	Рандомизированное клиническое исследование	<ul style="list-style-type: none"> • Курящие сигареты • Использующие ЭСНТ • ВК 	О-толуидин, 1-АН, 2-АН, 4-АВР, S-PMA, 1-ОНР, 3-гидроксибензо[а]пирен, NNAL, NNNN, никотин, котинин, транс-3'-гидроксицитотинин, никотин-N-глюкуронид, котинин-N-глюкуронид, транс-3'-гидроксицитотинин-O-глюкуронид, МНВМА, 3-НРМА, НМРМА, СЕМА, S-BMA	Уровни биомаркеров воздействия были значительно снижены у участников, перешедших на ЭСНТ, по сравнению с использованием сигарет, при этом значения биомаркеров были близки к тем, что наблюдались у ВК в течение 5 дней, при этом уровень никотина остался тем же

Примечание. NNAL – 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанол, 3-НРМА – 3-гидроксипропилмеркаптуровая кислота (биомаркер акролеина), НМРМА – 3-гидрокси-1-метилпропилмеркаптуровая кислота, S-PMA – S-фенилмеркаптуровая кислота (биомаркер для бензола), МНВМА – моногидроксибутенилмеркаптуровая кислота (биомаркер 1,3-бутадиена), СЕМА – 2-цианоэтилмеркаптуровая кислота (биомаркер для акрилонитрила), 1-ОНР – 1-гидроксибензопирен (биомаркер пирена), НЕМА – 2-гидроксиэтилмеркаптуровая кислота, WBC – количество лейкоцитов, sCAM-1 – растворимая молекула межклеточной адгезии-1 (биомаркер функции эндотелия), 8-epi-PGF2 α – 8-эпи-простагландин F2 α (биомаркер окислительного стресса), ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, AN (1-АН, 2-АН) – аминафталин, HbA_{1c} – гликированный гемоглобин, 11-DTX-B2 – 11-дегидротромбоксан B2 (биомаркер активации тромбоцитов), СОНб – карбоксигемоглобин (биомаркер монооксида углерода), 4-АВР – 4-аминобифенил, ВК – воздерживающиеся от курения.

наиболее оптимальны в группе пациентов, полностью отказавшихся от курения табака. Наихудшие показатели биомаркеров воздействия наблюдались в группе пациентов, продолжавших курить. Группа пациентов, перешедших на АИДН, занимала промежуточное место между полностью отказавшимися от курения и продолжавшими курить традиционные сигареты. Важно отметить, что во всех исследованиях были получены достоверные и статистически значимые данные о снижении биомаркеров воздействия у пациентов в группе перешедших на АИДН. Степень разницы с группой продол-

жавших курить варьировалась и зависела от биомаркера, времени наблюдения и методики исследования, оставаясь статистически значимой.

Обсуждение

Для обзора были выбраны кросс-секционные исследования с исходами в виде суррогатных конечных точек, для которых существуют убедительные доказательства причинно-следственной связи с неинфекционными заболеваниями, по причине большего числа таких исследований и высокой достоверности связи ис-

следуемых параметров. Кросс-секционные исследования не всегда позволяют установить причинно-следственные связи, особенно если учесть неизмеряемые факторы, тем не менее они дают представление о том, как АИДН снижают вред от курения. Чтобы лучше оценить влияние АИДН на исход и течение заболеваний, необходимы рандомизированные контролируемые (РКИ) и проспективные когортные исследования.

Также нужны перспективные эпидемиологические исследования, чтобы оценить субклинические и доклинические факторы риска (например, гипертензию, гиперлипидемию), которые могут влиять на заболевания, связанные с курением.

На данный момент существует несколько популяционных исследований, подтверждающих выводы о снижении вреда при переключении курильщиков на альтернативные продукты, исключающие горение табака. В исследовании Cigarette Use and Risk of Cardiovascular Disease: A Longitudinal Analysis of the PATH Study (2013–2019) с участием 24 027 респондентов получены данные, что по сравнению с курением использование ЭС было связано с 30–40% снижением риска ССЗ, эта связь была значимой для любого исхода ССЗ [17]. Подобные результаты получены в корейском исследовании, где в выборку вошли 5 159 538 взрослых мужчин. Авторы отмечают, что по сравнению с постоянными курильщиками пользователи АИДН (без горения табака) имели на 17% ниже риск ССЗ, чем продолжавшие курить. В то же время лица, бросившие курить обычные сигареты и перешедшие на ЭС, имели на 31% выше риск ССЗ, чем у недавно бросивших курить и полностью отказавшихся от употребления никотина [18].

Следует отметить, что АИДН не рассматриваются как безопасная альтернатива или конечная точка взаимодействия с пациентом, а исключительно как вынужденное решение для снижения вреда у пациентов, которые не отказываются от курения. Лучшим вариантом для пациентов-курильщиков остается полный отказ от курения.

Литература / References

- Institute of Health Metrics. Global Burden of Disease [database]. Washington, DC: Institute of Health Metrics, 2019 [cited 2023 Jul 17]. Available at: <https://extranet.who.int/ncdsmicrodata/index.php/catalog/270>
- Клинические рекомендации. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. 2018. Clinical guidelines. Tobacco dependence syndrome, tobacco withdrawal syndrome in adults. 2018 (in Russian).
- Федеральный закон от 23.02.2013 №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». Federal Law of 23.02.2013 No. 15-FZ «On the Protection of Citizens' Health from the Effects of Second-Hand Tobacco Smoke and the Consequences of Tobacco Consumption» (in Russian).
- Российский статистический ежегодник. 2023: Стат.сб./Rosstat. М., 2023. Russian statistical yearbook. 2023: Stat.sb./Rosstat. Moscow, 2023 (in Russian).
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al.; ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484
- Benowitz NL, Prochaska JJ. Smoking cessation after acute myocardial infarction. *JACC* 2013;61(5):533–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.017
- Lang AE. Update on the National Cancer Institute's Smoking Cessation at Lung Examination Collaboration Trials. *Chest* 2024;165(6):1302–6. DOI: 10.1016/j.chest.2023.12.016
- Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A et al. & ZESCA Investigators. Bupropion for smoking cessation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: a randomized, placebo-controlled trial. *JACC* 2013;61(5):524–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1030
- Jankowski P, Kosior DA, Sowa P et al. Secondary prevention of coronary artery disease in Poland. Results from the POLASPIRE survey. *Cardiol J* 2020;27(5):533–40. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0072
- Snatere M, Deckers JW, Lenzen MJ et al. & EUROASPIRE Investigators. Smoking cessation in European patients with coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE IV survey: A registry from the European Society of Cardiology. *Int J Cardiol* 2018;(258):1–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.01.064
- Streck JM, Rigotti NA, Livingstone-Banks J et al. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2024;5(5):CD001837. DOI: 10.1002/14651858.CD001837.pub4

Вывод

Не все пациенты даже после перенесенной госпитализации отказываются от курения. Интенсивное консультирование по прекращению курения и добавление НЗТ значительно повышают вероятность отказа от курения. При этом возраст, социально-экономический статус, участие в реабилитации и консультации врача положительно связаны с большей вероятностью отказа от курения. Часть пациентов хоть и сокращают количество выкуриваемых в день сигарет, но не отказываются от курения полностью, поэтому необходимо искать другие пути решения и снижения вреда от горючих сигарет. Переход на АИДН хотя и не помогает полностью отказаться от никотина, но облегчает симптомы астмы, ХОБЛ и ССЗ у бывших курильщиков классических сигарет. АИДН остаются менее вредной альтернативой, так как табачный дым содержит более 4500 различных токсичных веществ, включая канцерогенные и мутагенные. Эти компоненты вызывают значительное повреждение клеточных мембран, системное хроническое воспаление и ЭД, что приводит к повышению риска ССЗ и тромбообразующих событий. АИДН содержат меньше вредных и потенциально вредных веществ по сравнению с табачным дымом и имеют меньшую цитотоксичность, однако они все еще содержат канцерогенные вещества, могут вызывать окислительный стресс и воспаление, но в меньшей степени, чем классические сигареты. Хотя ЭСНТ и ЭС считаются менее вредными по сравнению с традиционными сигаретами, они не являются полностью безопасными. Полный отказ от курения и никотинсодержащих продуктов остается наилучшим вариантом для поддержания здоровья.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

12. Hartmann–Boyce J, McRobbie H, Butler AR et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;9(8):CD010216. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub5
13. Polosa R, Morjaria JB, Prosperini U et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3-year follow-up. *Int Emergency Med* 2021;16(3):687–96. DOI: 10.1007/s11739-021-02674-3
14. Бонцевич Р.А., Шершнева А.С., Вовк Я.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: оценка знаний врачей терапевтического профиля. Итоги исследования ASCO-II. *Врач.* 2020;(7):68–74. DOI: 10.29296/25877305-2020-07-13
15. Бонцевич Р.А., Водягина А.Я., Умеренков А.А. и др. Бронхиальная астма – фармакоэпидемиологический срез знаний врачей. Итоги исследования «ASSA–III». *Вестник современной клинической медицины.* 2024;17(2):23–33. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).23–33
16. Bontsevich R.A., Shershneva A.S., Vovk Ya.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease: assessment of knowledge of physicians of the therapeutic profile. Results of the ASCO-II study. *Doctor.* 2020;(7):68–74. DOI: 10.29296/25877305-2020-07-13 (in Russian).
17. Бонцевич Р.А., Водягина А.Я., Умеренков А.А. и др. Бронхиальная астма – фармакоэпидемиологический срез знаний врачей. Итоги исследования «ASSA–III». *Вестник современной клинической медицины.* 2024;17(2):23–33. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).23–33 (in Russian).
18. Andreozzi P, Gussoni G, Sesti G et al. Impact of electronic cigarettes (e-cigs) and heat-not-burn/heated tobacco products (HnB/HTP) on asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a viewpoint of the Italian Society of Internal Medicine. *Intern Emerg Med* 2024;(19):1829–37. DOI: 10.1007/s11739-024-03648-x
19. Berlowitz JB, Xie W, Harlow AF et al. E-Cigarette Use and Risk of Cardiovascular Disease: A Longitudinal Analysis of the PATH Study (2013–2019). *Circulation* 2022;145(20):1557–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057369
20. Choi S, Lee K, Park SM. Combined Associations of Changes in Noncombustible Nicotine or Tobacco Product and Combustible Cigarette Use Habits With Subsequent Short-Term Cardiovascular Disease Risk Among South Korean Men: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2021;144(19):1528–38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054967
21. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46(1):91–111. DOI: 10.1016/S0033-0620(03)00087-2. PMID: 12920702
22. 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. Epub 2021 Jan 11. PMID: 34083039; PMCID: PMC8287787
23. Yugar-Toledo C, Rodrigues B, Vilela-Martin J et al. Smoking and Endothelial Dysfunction: An Integrated – Medical and Molecular Review. *Med Res Arch* 2022;(10). DOI: 10.18103/mra.v10i9.3105
24. Klein J, Diaba-Nuhoho P, Giebe S et al. Regulation of endothelial function by cigarette smoke and next-generation tobacco and nicotine products. *Pflugers Arch* 2023;475(7):835–44. DOI: 10.1007/s00424-023-02824-w
25. Stephens WE. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. Tobacco control, tobaccocontrol-2017-053808. *Advance Online Publication* 2017. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2017-053808
26. Chapman F, Sticken ET, Wiecezorek R et al. Multiple endpoint in vitro toxicity assessment of a prototype heated tobacco product indicates substantially reduced effects compared to those of combustible cigarette. *Toxicol In Vitro* 2023;(86):105510. DOI: 10.1016/j.tiv.2022.105510
27. Münzel T, Hahad O, Kuntic M et al. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J* 2020;41(41):4057–70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa460
28. Lugg ST, Scott A, Parekh D et al. Cigarette smoke exposure and alveolar macrophages: mechanisms for lung disease. *Thorax* 2022;77(1):94–101. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216296
29. Forster M, Fiebelkorn S, Yurteri C et al. Assessment of novel tobacco heating product THP1.0. Part 3: Comprehensive chemical characterisation of harmful and potentially harmful aerosol emissions. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018;(93):14–33. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.10.006
30. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R et al. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res* 2016;18(10):1926–36. DOI: 10.1093/ntr/ntw119
31. Tan AS, Bigman CA. E-cigarette awareness and perceived harmfulness: prevalence and associations with smoking-cessation outcomes. *Am J Prev Med* 2014;47(2):141–9. DOI: 10.1016/j.amepre.2014.02.011. Epub 2014 Apr 30. Erratum in: *Am J Prev Med* 2016;50(5):674–6. DOI: 10.1016/j.amepre.2016.01.006
32. Tattan-Birch H, Hartmann-Boyce J, Kock L et al. Heated tobacco products for smoking cessation and reducing smoking prevalence. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;1(1):CD013790. DOI: 10.1002/14651858.CD013790.pub2
33. Cruz-Jiménez L, Barrientos-Gutiérrez I, Vidaña-Pérez D et al. Heated tobacco product use frequency, smoking quit attempts, and smoking reduction among Mexican adult smokers. *Tob Induc Dis* 2024;(22). DOI: 10.18332/tid/187576
34. Pasquereau A, Guignard R, Andler R, Nguyen-Thanh V. Electronic cigarettes, quit attempts and smoking cessation: a 6-month follow-up. *Addiction* 2017;112(9):1620–8. DOI: 10.1111/add.13869
35. Mantey DS, Cooper MR, Loukas A, Perry CL. E-cigarette Use and Cigarette Smoking Cessation among Texas College Students. *Am J Health Behav* 2017;41(6):750–9. DOI: 10.5993/AJHB.41.6.9
36. Obernolte H, Niehof M, Braubach P et al. Cigarette smoke alters inflammatory genes and the extracellular matrix – investigations on viable sections of peripheral human lungs. *Cell Tissue Res* 2022;387(2):249–60. DOI: 10.1007/s00441-021-03553-1
37. Титова О.Н., Суховская О.А., Куликов В.Д. Табакокурение и внебольничная пневмония. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2019;3(9.1):34–7.
38. Titova O.N., Sukhovskaya O.A., Kulikov V.D. Tobacco smoking and community-acquired pneumonia. *RMJ. Medical Review.* 2019;3(9.1):34–7 (in Russian).
39. Marinucci L, Coniglio M, Valenti C et al. In Vitro effects of alternative smoking devices on oral cells: Electronic cigarette and heated tobacco product versus tobacco smoke. *Arch Oral Biol* 2022;144:105550. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2022.105550
40. Colombo G, Dalle-Donne I, Orioli M et al. Oxidative damage in human gingival fibroblasts exposed to cigarette smoke. *Free Radic Biol Med* 2012;52(9):1584–96. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.02.030
41. Zanetti F, Titz B, Sewer A et al. Comparative systems toxicology analysis of cigarette smoke and aerosol from a candidate modified risk tobacco product in organotypic human gingival epithelial cultures: A 3-day repeated exposure study. *Food Chem Toxicol* 2017;(101):15–35. DOI: 10.1016/j.fct.2016.12.027
42. 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
43. Seo YS, Park JM, Kim JH, Lee MY. Cigarette Smoke-Induced Reactive Oxygen Species Formation: A Concise Review. *Antioxidants (Basel)* 2023;12(9):1732. DOI: 10.3390/antiox12091732
44. Giebe S, Hofmann A, Brux M et al. Comparative study of the effects of cigarette smoke versus next generation tobacco and nicotine product extracts on endothelial function. *Redox Biol* 2021;(47):102150. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102150
45. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33(7):1460–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300154
46. Sevilla-Montero J, Labrousse-Arias D, Fernández-Pérez C et al. Cigarette Smoke Directly Promotes Pulmonary Arterial Remodeling and Kv7.4 Channel Dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(10):1290–305. DOI: 10.1164/rccm.201911-22380C
47. Haptonstall KP, Choroomi Y, Moheimani R et al. Differential effects of tobacco cigarettes and electronic cigarettes on endothelial function in healthy young people. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;319(3):H547–H556. DOI: 10.1152/ajpheart.00307.2020
48. Giebe S, Brux M, Hofmann A et al. Comparative study of the effects of cigarette smoke versus next-generation tobacco and nicotine product extracts on inflammatory biomarkers of human monocytes. *Pflugers Arch* 2023;475(7):823–33. DOI: 10.1007/s00424-023-02809-9
49. Li X, Wang X, Cui P et al. Comparison of Biomarkers of Exposure in a Controlled Study of Smokers Switched from Conventional Cigarettes to Heated Tobacco Products. *Toxics* 2023;11(10):816. DOI: 10.3390/toxics11100816

47. Gale N, McEwan M, Hardie G et al. Changes in biomarkers of exposure and biomarkers of potential harm after 360 days in smokers who either continue to smoke, switch to a tobacco heating product or quit smoking. *Intern Emerg Med* 2022;17(7):2017-30. DOI: 10.1007/s11739-022-03062-1
48. Lüdicke F, Picavet P, Baker G et al. Effects of Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Clinically Relevant Risk Markers: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 2). *Nicotine Tob Res* 2018;20(2):173-82. DOI: 10.1093/ntr/ntx028
49. Lüdicke F, Picavet P, Baker G et al. Effects of Switching to the Tobacco Heating System 2.2 Menthol, Smoking Abstinence, or Continued Cigarette Smoking on Biomarkers of Exposure: A Randomized, Controlled, Open-Label, Multicenter Study in Sequential Confinement and Ambulatory Settings (Part 1). *Nicotine Tob Res* 2018;20(2):161-72. DOI: 10.1093/ntr/ntw287
50. McEwan M, Gale N, Ebajemito JK et al. A randomized controlled study in healthy participants to explore the exposure continuum when smokers switch to a tobacco heating product or an E-cigarette relative to cessation. *Toxicol Rep* 2021;8:994-1001. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.05.003
51. Lüdicke F, Haziza C, Weitkunat R, Magnette J. Evaluation of Biomarkers of Exposure in Smokers Switching to a Carbon-Heated Tobacco Product: A Controlled, Randomized, Open-Label 5-Day Exposure Study. *Nicotine Tob Res* 2016;18(7):1606-13. DOI: 10.1093/ntr/ntw022
52. Ansari SM, Hession PS, David M et al. Impact of switching from cigarette smoking to tobacco heating system use on biomarkers of potential harm in a randomized trial. *Biomarkers* 2024;29(5):298-314. DOI: 10.1080/1354750X.2024.2358318
53. Gale N, McEwan M, Eldridge AC et al. Changes in Biomarkers of Exposure on Switching From a Conventional Cigarette to Tobacco Heating Products: A Randomized, Controlled Study in Healthy Japanese Subjects. *Nicotine Tob Res* 2019;21(9):1220-7. DOI: 10.1093/ntr/nty104
54. Ogden MW, Marano KM, Jones BA et al. Switching from usual brand cigarettes to a tobacco-heating cigarette or snus: Part 2. Biomarkers of exposure. *Biomarkers* 2015;20(6-7):391-403. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1094134
55. 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):1934-43. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0915
56. Lüdicke F, Baker G, Magnette J et al. Reduced Exposure to Harmful and Potentially Harmful Smoke Constituents With the Tobacco Heating System 2.1. *Nicotine Tob Res* 2017;19(2):168-75. DOI: 10.1093/ntr/ntw164
57. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Donelli A et al. Favorable Changes in Biomarkers of Potential Harm to Reduce the Adverse Health Effects of Smoking in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 2). *Nicotine Tob Res* 2020;22(4):549-59. DOI: 10.1093/ntr/ntzo84
58. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Skiada D et al. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;81(Suppl.2):S139-S150. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.11.003
59. Bosilkovska M, Tran CT, de La Bourdonnaye G et al. Exposure to harmful and potentially harmful constituents decreased in smokers switching to Carbon-Heated Tobacco Product. *Toxicol Lett*. Published online May 5, 2020. DOI: 10.1016/j.toxlet.2020.04.013
60. Tricker AR, Kanada S, Takada K et al. Reduced exposure evaluation of an Electrically Heated Cigarette Smoking System. Part 6: 6-Day randomized clinical trial of a menthol cigarette in Japan. *Regul Toxicol Pharmacol* 2012;64(Suppl.2):S64-S73. DOI: 10.1016/j.yrtph.2012.08.007
61. Haziza C, de La Bourdonnaye G, Merlet S et al. Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement. *Regul Toxicol Pharmacol* 2016;81:489-99. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.09.014

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. фармакологии ИФМХ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», декан фак-та профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8979-8084; SPIN-код: 6261-3982; Author ID: 196259, Scopus Author ID: 55672273000

Данилова Марина Сергеевна – сотрудник Международного научно-образовательного центра Медицинского института ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». E-mail: 67cloud40@gmail.com; ORCID: 0009-0000-1656-6517

Шикалева Анастасия Алексеевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, ассистент каф. общей гигиены ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ». E-mail: shikaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1798-0490; SPIN-код: 4092-1591; Author ID: 1009243

Звегинцева Альбина Айратовна – врач-клинический фармаколог, зав. отд-нием клинической фармакологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ, ассистент каф. клинической фармакологии и фармакотерапии, ассистент каф. безопасности медицинской деятельности и оценки технологий здравоохранения КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: albina.zvegintseva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9327-9324

Поступила в редакцию: 11.11.2024

Поступила после рецензирования: 21.11.2024

Принята к публикации: 21.11.2024

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Maksim L. Maksimov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Medical Academy of Continuous Medical Education. E-mail: maksim_maksimov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8979-8084; SPIN code: 6261-3982; Author ID: 196259, Scopus Author ID: 55672273000

Marina S. Danilova – Mari State University. E-mail: 67cloud40@gmail.com; ORCID: 0009-0000-1656-6517

Anastasiia A. Shikaleva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan State Medical University. E-mail: shikaleva@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1798-0490; SPIN code: 4092-1591; Author ID: 1009243

Albina A. Zvegintseva – department head, Republican Clinical Hospital, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: albina.zvegintseva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-9327-9324

Received: 11.11.2024

Revised: 21.11.2024

Accepted: 21.11.2024