

# Czy używanie e-papierosów wpływa na występowanie raka krtani?

## Does the use of e-cigarettes affect the occurrence of laryngeal cancer?

Krzysztof Szyfter<sup>1</sup>, Marta Napierała<sup>2</sup>, Ewa Florek<sup>2</sup>, Witold Szyfter<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instytut Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu

<sup>2</sup>Laboratorium Badań Środowiskowych Katedry i Zakładu Toksykologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

W ostatnich latach zmniejsza się liczba wypalanych papierosów tradycyjnych, a jednocześnie pojawiło się wielu użytkowników e-papierosów. Podstawową różnicę stanowi brak tytoniu w e-papierosach. W artykule porównano skład chemiczny dymu tytoniowego z aerozolem emitowanym przez e-papierosy, omówiono występowanie niektórych substancji szkodliwych i ich wpływ na czynności komórkowe. Zwrócono uwagę na znacznie niższe wartości wszystkich badanych parametrów w aerozolu. Podkreślono, że dostępne publikacje na temat kancerogenności e-papierosów nie mają podstaw epidemiologicznych. Wskazano, że pojawiła się nadzieja na zmniejszenie występowania nowotworów odtytoniowych.

**Słowa kluczowe:** e-papierosy, skład chemiczny, toksyczność, kancerogenność.

### Abstract

Recent years a number of cigarette smokers is declining. A part of ex-smokers decided to use e-cigarette not containing tobacco. We provide a comparison of tobacco smoke and e-cigarette aerosol in respect to chemical composition, toxicity and carcinogenicity. It is stressed that all the studied parameters were considerably lower in aerosol. The publications dealing with cancer risk following e-cigarettes smoking are not supported by broad epidemiologic data. Altogether, there appeared a hope for reduction of tobacco-smoke associated cancer.

**Key words:** e-cigarette, chemical composition, toxicity, carcinogenicity.

(*Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi* 2018; 2: 7–12)

## Wprowadzenie

E-papierosy pojawiły się masowo na rynku chińskim po 2003 r., chociaż próby opracowania produktu, który mógłby zastąpić tradycyjne papierosy, podjęto już po I wojnie światowej i przyniosły one ogromne rozpowszechnienie palenia tytoniu. Celem było, po pierwsze, ograniczenia skutków palenia tytoniu dla palaczy i ich otoczenia, chociaż zrozumienie i uświadomienie jego szkodliwości zajęło jeszcze wiele lat. Po drugie, w stosowaniu zamienników widziano drogę do zaprzestania palenia tytoniu obejmującego coraz szersze kręgi. Obecnie e-papierosy są znaczącym produktem na rynku

i częściowo wyparły tradycyjne papierosy. W związku ze zmianą zasady działania pojawiły się zarówno nadzieje, jak i obawy dotyczące skutków zdrowotnych używania e-papierosów. Wywołało to szerokie zainteresowanie badawcze, chociaż akcenty nie są równomiernie rozłożone.

Celem artykułu jest przedstawienie aktualnego stanu badań i odpowiedź na pytanie o wpływ używania e-papierosów na występowanie raka krtani.

Schemat budowy e-papierosów przedstawiono na rycinie 1. E-papierosy składają z jednostki napędowej, kartomizera elektrycznego oraz wymiennych wkładów zawierających ciecz (*e-liquid*), podgrzewaną do tem-





Rycina 1. Schemat budowy e-papierosa

peratury 200–300°C. Podgrzana ciecz jest rozpylana i zasysana przez użytkownika za pomocą ustnika. Konsekwentnie w odniesieniu do użytkowników e-papierosów nie stosuje się słowa „palenie” (*smoking*), lecz „pykanie” (*puffing* lub *vaping*) zaczerpnięte ze słownictwa fajczarzy. Głównymi składnikami płynów są glikol propylenowy i/lub gliceryna, aromaty (m.in. o smaku tytoniu, owoców, coca coli, rumu). Substancją aktywną w płynach uzupełniających do e-papierosów jest nikotyna, ale dostępne są również płyny beznikotynowe [1–3]. Wymienne wkłady mogą się różnić zawartością nikotyny. Właśnie zmniejszanie jej dawki może być drogą do wyjścia z nałogu [2].

Wkłady do e-papierosów niezawierające nikotyny nie powodują powstania produktów jej spalania w inhalednym aerozolu. Różnice między papierosami tradycyjnymi a e-papierosami zestawiono w tabeli 1. Łącznikiem między papierosami tradycyjnymi a e-papierosami jest (nieobligatoryjna) obecność nikotyny i substancji zapachowych. E-papierosy pozostawały poza regulacjami dotyczącymi palenia wyrobów tytoniowych w przestrzeni publicznej. Sytuacja zmieniła się, ponieważ w kwietniu 2014 r. Parlament Europejski wydał dyrektywę podejmującą między innymi zagadnienie e-papierosów zawierających w swoim składzie nikotynę, której postanowienia zaczęły obowiązywać w maju 2016 r. Na jej podstawie produkcję e-papierosów można

poddawać kontroli podobnie jak papierosów tradycyjnych. Wprowadzenie dyrektywy miało u podstaw także fakt, że stopień ekspozycji na nikotynę zawartą w elektronicznych papierosach jest zróżnicowany. Dotychczasowe badania wykazały dużą rozbieżność stężeń tego alkaloidu wśród użytkowników e-papierosów. Zależy to zarówno od sposobu ich użytkowania, jak i zafałszowań na etykietach produktów. Przykładowo – w płynach używanych w e-papierosach pozyskanych w sklepach oraz za pośrednictwem Internetu wykryto nikotynę w zakresie stężeń 14,8–87,2 mg/ml. Dowiedziono, że poziom ten różni się od ilości deklarowanej na etykiecie nawet o 50% [3–6]. Istnieją również doniesienia o obecności kotyniny (głównego metabolitu nikotyny) w ślinie użytkowników e-papierosów na poziomie podobnym do palaczy konwencjonalnych papierosów [7].

Do momentu wprowadzenia dyrektywy UE doniesienia wskazywały, że deklaracje producentów odnośnie do składu płynów do e-papierosów nie zawsze były wystarczające, a konsumenci często nie mieli rzetelnych danych na temat jakości produktów. Dochodziło do zafałszowań zarówno informacji o obecności substancji w płynach, jak i ich ilości. Ponadto stwierdzano przypadki różnego typu wad technicznych, takich jak nieszczelne wkłady, w związku z czym możliwe było niezamierzone przedawkowanie nikotyny [3].

Wiele analiz laboratoryjnych przeprowadzonych do 2014 r. wykazało, że skład płynów do e-papierosów był inny, niż deklarowali producenci. Problem dotyczył przede wszystkim zawartości nikotyny. Badania przeprowadzone na przełomie lat 2013/2014 wskazały na dużą zmienność składu płynów do e-papierosów zarówno między wyrobami różnych producentów, jak i tych samych marek [8, 9]. Ilość nikotyny w niektórych przypadkach była większa [10, 11] lub mniejsza [4] od wskazanej na opakowaniu. Obecność tej substancji aktywnej wykrywano również w płynach „beznikotynowych”, nawet w ilości ok. 21 mg, która odpowiada wysokiej zawartości nikotyny [12]. Można więc przypuszczać, że w przypadku wkładów określanych przez producentów jako płyny o wysokiej, średniej i niskiej zawartości nikotyny, bez wskazania jej dokładnej zawartości (co mogło mieć miejsce przynajmniej do 2014 r.), konsumenci nieświadomie przyjmowali zupełnie nieokreślone jej dawki. W niektórych płynach do elektronicznych papierosów stwierdzono niskie zawartości substancji kancerogennych. W koreańskim badaniu z 2013 r. oceniającym 225 płynów (zakupionych w czasie jednego roku) wykryto zawartość aldehydu octowego i formaldehydu [13]. Wstępna analiza wkładów do e-papierosów przeprowadzona przez Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) [14, 15] w 2009 r. wykazała, że w niektórych e-papierosach były obecne *N*-nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu (*tobacco-specific nitrosamines – TSNA*), zakwalifikowane przez Międzynarodową Agencję Ba-

Tabela 1. Porównanie używania e-papierosów z papierosami tradycyjnymi

Parametr	E-papierosy	Papierosy tradycyjne
wypełnienie	glikol etylenowy lub gliceryna	tytoń
obróbka termiczna	podgrzewanie	spalanie
temperatura	ok. 200–300°C	ok. 1000°C
czas użycia	dowolny	ok. 5 minut
obecność nikotyny	do wyboru	obligatoryjna
inhalacja	zwykle płytka	zwykle głęboka



dań nad Rakiem (*International Centre for Research on Cancer – IARC*) do grupy 1. czynników rakotwórczych (substancje rakotwórcze dla człowieka). W jednym z płynów wykryto również toksyczny glikol dietylenowy, organiczny związek chemiczny, który ma działanie narkotyczne i jest szczególnie szkodliwy dla płuc, ośrodkowego układu nerwowego, oczu i skóry. Stwierdzono również zanieczyszczenia obecne powszechnie w tytoniu, takie jak anabazyna i  $\beta$ -nikotyryny, o potencjalnie szkodliwym wpływie na człowieka [16]. W badaniu przeprowadzonym w 2014 r. we Włoszech, poza obecnością aldehydu octowego i formaldehydu, odnotowano zawartość TSNA i metali ciężkich, takich jak arsen, chrom, nikiel [17].

## Rozpowszechnienie stosowania e-papierosów

Główną motywacją do stosowania e-papierosów zamiast papierosów tradycyjnych jest chęć odejścia od nałogu nikotynowego [18]. Nieoczekiwanie pojawił się też dodatkowy argument w postaci obejścia restrykcji antynikotynowych. Liczba użytkowników e-papierosów zwiększa się lawinowo od 2003 r. Nie można wykluczyć wpływu na tę sytuację agresywnej reklamy oraz ułatwienia dostępu do e-papierosów, które początkowo można było kupić tylko w Internecie, a obecnie również w zwykłych sklepach. Powszechność użytkowania e-papierosów potwierdzają badania przeprowadzone w wielu krajach w różnych populacjach [19–23]. Podobne badania prowadzono również w Polsce z takim samym wynikiem [24, 25].

Badania pogłębiono w dwóch kierunkach. Po pierwsze, zaobserwowano, że zwiększyła się liczba osób sięgających po e-papierosy wśród dzieci i młodzieży w porównaniu z tradycyjnymi papierosami. Zwrócono uwagę na powszechną wiarę w brak jakiegokolwiek szkodliwości e-papierosów [18, 19, 25]. Badacze podkreślają jednak większą wrażliwość na czynniki szkodliwe dzieci niż osób dorosłych. Drugie zagadnienie to skuteczność odchodzenia od nałogu nikotynowego poprzez przestawienie się z papierosów tradycyjnych na e-papierosy. W przeprowadzonych w Polsce badaniach z udziałem 362 osób, które podjęły taką próbę, wykazano, że cel nie został osiągnięty w ani jednym przypadku [26]. Jeżeli nawet uznać ten wynik za ekstremalny, to doniesienia o ograniczonej skuteczności e-papierosów w zaprzestaniu palenia tytoniu wskazują, że ta metoda się nie sprawdza. Zaobserwowano natomiast sytuacje przeciwne, kiedy stosowanie e-papierosów przez nowych, młodych użytkowników prowadziło do nikotynizmu. Duża jest także grupa osób używających zamiennie obu typów papierosów (*double-users*).

Należy więc rozważyć szersze zagadnienie – czy e-papierosy przynoszą korzyści zdrowotne, czy też stanowią nowy problem w ochronie zdrowia i środowiska.

## Obecność substancji szkodliwych w aerozolu

Obecność substancji szkodliwych w tytoniu, strumieniu głównym i bocznym dymu tytoniowego została wszechstronnie przebadana [27]. Doniesienia w pewnym stopniu się różnią, ale opierając się na publikacji międzynarodowego zespołu badawczego, można mówić o 98 składnikach o szkodliwym działaniu na organizm ludzki [28]. Analogicznymi badaniami objęto w ostatnich latach e-papierosy. Pierwsze prace dotyczące oceny ryzyka wystąpienia nowotworów u użytkowników e-papierosów polegały na wykryciu i porównaniu poziomu genotoksykantów w dymie papierosowym i aerozolu emitowanym przez e-papierosy. Założono, że oczekiwane różnice mogą być spowodowane działaniem lub obecnością następujących czynników: obecność tytoniu w stosunku do jego braku, temperatura spalania ok. 1000°C w stosunku do temperatury podgrzewania 200–300°C, brak strumienia bocznego w e-papierosach, kontrolowana zawartość nikotyny lub jej brak w e-papierosach. Laboratoria biorące udział w badaniach porównawczych dysponowały najnowszymi osiągalnymi technikami analitycznymi do rozdziału mieszanin (wysokoprężna chromatografia cieczowa, chromatografia gazowa) i technikami identyfikacji struktury chemicznej rozdzielonych związków (głównie spektroskopia masowa) [29–31]. Głównym wynikiem tych badań było wykrycie pewnych substancji szkodliwych identycznych z obecnymi w dymie tytoniowym. Zasadniczą różnicę stanowiło jednak to, że oznaczono je w śladowych ilościach lub na granicy wykrywalności [32].

Praca przeglądowa Löhlera i Wollenberg z 2019 r. prezentuje pogląd, że stężenia substancji szkodliwych wykrywane w aerozolu e-papierosów były 9–450 razy mniejsze niż stężenia wykrywane w dymie tradycyjnych papierosów [33]. Badania nad profilem składu chemicznego nie zamknęły zagadnienia, a nawet zachęciły do szczegółowych oznaczeń substancji szkodliwych znajdujących się w aerozolu. Oznaczenia czterech *N*-nitrozoamin w aerozolu dowiodły, że ich stężenia przekraczały niemal 10-krotnie wartości deklarowane przez południowokoreańskich producentów [34]. Pankow i wsp. opisali tworzenie pierścienia benzenowego wskutek dehydratacji glikolu propylenowego i glicerolu w temperaturze wrzenia. Benzen jest substancją rakotwórczą zwiększającą ryzyko wystąpienia nowotworów, dlatego nie można ignorować nawet jego niskiego stężenia w aerozolu. Podobne badania podjęto w celu oznaczenia stężenia aldehydu octowego, akroleiny i formaldehydu w aerozolu emitowanym przez e-papierosy [35]. Stwierdzono różnice stężeń pomiędzy różnymi gatunkami e-papierosów, zwracając uwagę na występowanie wyższych stężeń tych związków w e-papierosach wyposażonych w mocniejsze baterie. Faktem jest, że stężenia aldehydu octowego i akroleiny były 100–1000 razy mniejsze niż w papierosach tradycyjnych. Z kolei



**Tabela 2. Porównanie stężeń wybranych związków w e-papierosach ze stężeniami w papierosach tradycyjnych [55]**

Związek toksyczny	E-papierosy (ng w aerozolu z 15 zaciągnięć*)	Papierosy tytoniowe (ng w głównym strumieniu dymu)	Klasyfikacja według IARC**
formaldehyd	200–5 610	1 600–52 000	grupa 1
NNK	0,11–2,83	12–110	grupa 1
NNN	0,08–0,43	5–190	grupa 1
aldehyd octowy	110–1360	52 000–140 000	grupa 2B
akroleina	70–4190	2400–62 000	grupa 3
toluen	20–630	8300–70 000	grupa 3

\*Średnio 15 zaciągnięć e-papierosem odpowiada wypaleniu jednego papierosa tytoniowego. \*\*Klasyfikacja czynników rakotwórczych według IARC: grupa 1 – substancje rakotwórcze dla człowieka, grupa 2A – substancje prawdopodobnie rakotwórcze dla człowieka, grupa 2B – substancje możliwe rakotwórcze dla człowieka, grupa 3 – substancje niemożliwe do zaklasyfikowania jako rakotwórcze dla człowieka.

stężenie formaldehydu było 2–200-krotnie niższe niż w papierosach tradycyjnych [36]. Te ustalenia spowodowały, że zwrócono uwagę na substancje zapachowe dodawane do płynów do e-papierosów jako możliwe źródło aldehydów w aerozolu [37].

Obecność nikotyny i jej metabolitów w aerozolu wynika z deklaracji producentów i została przedyskutowana wyżej. Jedynym wyjątkiem od reguły, że substancje szkodliwe w aerozolu występują w mniejszych stężeniach niż w dymie tytoniowym, są metale. Szczególną uwagę zwrócono na nikiel ze względu na jego udowodnioną kanцерogenność w stosunku do płuc i nosogardzieli. Znaczące stężenia niklu wykryto w moczu, ślinie i wydychanym powietrzu użytkowników e-papierosów [38]. Niestety, cytowana praca nie zawiera odniesienia do wyników dotyczących palaczy papierosów. Porównawcze zestawienie zawartości niektórych substancji szkodliwych w e-papierosach i papierosach tradycyjnych podano w tabeli 2.

Podsumowując – stężenia substancji chemicznych wywołujących szkodliwe skutki zdrowotne są niższe, a czasami znacząco niższe w e-papierosach, stąd wniosek o ich spodziewanej mniejszej szkodliwości. Otwarte jest jednak pytanie, czy mniejsza zawartość substancji szkodliwych może prowadzić do odczuwalnych, negatywnych skutków zdrowotnych.

## Oddziaływanie substancji obecnych w aerozolu z materiałem genetycznym człowieka

W ostatnich latach podjęto badania w celu ustalenia, czy mała ekspozycja na biologicznie aktywne czynniki toksyczne obecne w e-papierosach wywołuje odpowiedź.

Palenie tytoniu wywołuje stres oksydacyjny, dlatego kilka laboratoriów przeniosło badania na działanie aerozolu w tym kierunku. Według Taylora i wsp. [39] aerozol inicjuje stres oksydacyjny, ale efekt ten jest mniejszy w porównaniu z inhalowaniem dymu tytoniowego. Badania te przeprowadzono *in vitro* na ludzkich komórkach epitelialnych pozyskiwanych z oskrzeli. Wyników nie potwierdziły doświadczenia grupy Ganapathy i wsp. [40], która pracowała na ludzkich komórkach z jamy ustnej i płuc. Wykazano generowanie wysokiego poziomu oksydacyjnych uszkodzeń DNA, co tłumaczono supresją komórkowej odpowiedzi antyoksydacyjnej. Generowanie reaktywnych form tlenu tworzy warunki do powstawania uszkodzeń DNA w naczyniowych komórkach endotelialnych i śmierci komórki [41]. Wystąpienie stresu oksydacyjnego powiązano później z działaniem substancji zapachowych wprowadzanych do e-papierosów, co potwierdzono w doświadczeniach na dwóch liniach ludzkich komórek monocytarnych [42]. Podobne wnioski wysunięto z badania przeprowadzonego u 265 użytkowników e-papierosów o zawartości nikotyny od 0 do 60 mg/ml [43] oraz na dwóch modelach *in vitro*, w których komórki pęcherzykowe i endotelialne płuc ekspozowano na aerozol [44]. Toksyczność powiązano z obecnością substancji zapachowych, wykazując jednocześnie brak cytotoxycywności nikotyny.

Generowanie pojedynczych przerw nici DNA może być spowodowane bezpośrednio przez reaktywne formy tlenu, jak również przez kanцерogenne związki karbonylowe. W jednym z badań linia komórkowa keratynocytów oraz dwie linie komórek płaskonabłonkowych głowy i szyi (nowotworowa i nienowotworowa) były ekspozowane na aerozol e-papierosów. Stwierdzono indukcję przerw jednoniciowych DNA we wszystkich trzech liniach. Obecność nikotyny w aerozolu nie wpływała na poziom uszkodzeń DNA [45]. Powstałe uszkodzenia DNA nie dawały się łatwo usunąć, ponieważ aerozol obniżał potencjał naprawczy DNA, co wykazano w komórkach ludzkich i mysich uzyskanych z serca, płuc i pęcherza moczowego [46].

Poza badaniami na poziomie molekularnym zwrócono także uwagę na skutki używania e-papierosów na poziomie komórkowym. W badaniach prowadzonych przez Azzopardiego i wsp. [47] wykazano cytotoxycywność aerozolu emitowanego przez e-papierosy w stosunku do ludzkich komórek epitelialnych płuc. Efekt ten był jednak słabszy niż w przypadku dymu tytoniowego. Zastosowanie najnowszych urządzeń do badań toksykologicznych (*respiratory epithelial model*, EpiAirway) potwierdziło obserwacje o znacząco niższej cytotoxycywności aerozolu niż dymu tytoniowego w warunkach przeprowadzonego eksperymentu [48].

Pogłębienie tej obserwacji uzyskano w porównawczych badaniach fibroblastów ludzkich dróg oddechowych, komórek epitelialnych płuc i embrionalnych



komórek macierzystych ekspozowanych na aerozol lub płyn zawarty we wkładzie do e-papierosów. Cytotoksyczność dotyczyła wszystkich typów komórek, ze szczególnym wskazaniem na embrionalne komórki macierzyste [49].

## Potencjalny efekt rakotwórczy

Obecność rakotwórców w płynach ustrojowych użytkowników e-papierosów implikuje możliwość podjęcia przez komórki transformacji nowotworowej [32, 38, 50]. Szczególnie istotną informację przekazuje ostatnia z cytowanych publikacji, ponieważ donosi o wykryciu w moczu użytkowników e-papierosów dwóch rakotwórców, chociaż w stężeniach niższych niż w moczu palaczy papierosów tradycyjnych [50]. O-toluidyna i 2-naftyloamina są prawdopodobnymi rakotwórcami w raku pęcherza moczowego u ludzi.

W piśmiennictwie znajdują się też nieliczne doniesienia, które sugestywnie wskazują na efekt mutageny lub rakotwórczy użytkownika e-papierosów. Thorne i wsp. [51] ocenili aktywność mutagenną aerozolu emitowanego przez e-papierosy za pomocą testu Ames w dwóch szczepach *Salmonella typhimurium*. Należy dodać, że test Ames jest powszechnie uznany i stosowany w ocenie mutagenności. Jako kontrolę zastosowano kondensat strumienia głównego papierosów Kentucky (3R4F), co również było typowym podejściem zalecanym w takich badaniach. Okazało się, że przygotowany na bieżąco aerozol e-papierosów nie indukował mutacji w obu szczepach. Potencjalną mutagenność aerozolu badano też na innej drodze. Transgen *cII* wprowadzony jako gen reporterowy w teście z zastosowaniem lucyferazy pokazywał jedynie bardzo ograniczoną mutagenność w mysich i ludzkich komórkach ekspozowanych na aerozol *in vitro* [52].

W świetle wszystkich danych przedstawione w omówieniu działanie e-papierosów jako czynnika sprawczego nowotworzenia jest minimalne. Nie wyklucza to jednak: (i) bezpośredniej rakotwórczości oraz (ii) innych negatywnych, nienowotworczych skutków zdrowotnych, zwłaszcza w stosunku do układów oddechowego i krążenia. Publikacje zgłaszające ryzyko nowotworowe związane z użytkowaniem e-papierosów mają raczej charakter postulatywny, bez oparcia w szerokich badaniach epidemiologicznych [53, 54].

Odpowiedź na tytułowe pytanie odwołuje się do dwóch faktów. Po pierwsze, zmniejsza się liczba osób palących papierosy tradycyjne. Po drugie, część byłych palaczy używa e-papierosów, które powodują ryzyko wystąpienia nowotworów w znacznie mniejszym stopniu niż papierosy tradycyjne. Dlatego też częstość występowania nowotworów odtyniowych powinna znacząco się zmniejszać.

## Piśmiennictwo

1. Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-cigarettes: a scientific review. *Circulation* 2014; 129: 1972-86.
2. Saitta D, Ferro GA, Polosa R. Achieving appropriate regulations for electronic cigarettes. *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5: 50-61.
3. Napierala M, Kulza M, Wachowiak A, et al. Elektroniczne papierosy – wpływ na zdrowie. *Dotychczasowe doniesienia. Przegl Lek* 2014; 71: 644-7.
4. Goniewicz ML, Kums T, Gawron M, et al. Nicotine levels in electronic cigarettes. *Nicotine Tob Res* 2013; 15: 158-66.
5. Cheah NP, Chong NW, Tan J, et al. Electronic nicotine delivery systems: regulatory and safety challenges: Singapore perspective. *Tob Control* 2014; 23: 119-25.
6. Kirschner RI, Gerona R, Jacobitz KL. Nicotine content of liquid for electronic cigarettes. *Clin Toxicol* 2013; 51: 684.
7. Etter JF. Levels of saliva cotinine in electronic cigarette users. *Addiction* 2014; 109: 825-9.
8. Romagna G, Alliffranchini E, Bocchietto E, et al. Cytotoxicity evaluation of electronic cigarette vapor extract on cultured mammalian fibroblasts (ClearStream-LIFE): comparison with tobacco cigarette smoke extract. *Inhal Toxicol* 2013; 25: 354-61.
9. Williams M, Villarreal A, Bozhilov K, et al. Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One* 2013; 8: e57987.
10. Goniewicz ML, Hajek P, McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications. *Addiction* 2014; 109: 500-7.
11. Kirschner RI, Gerona R, Jacobitz KL. Nicotine content of liquid for electronic cigarettes. *Clin Toxicol* 2013; 51: 684.
12. Trehy ML, Ye W, Hadwiger ME, et al. Analysis of electronic cigarette cartridges, refill solutions, and smoke for nicotine and nicotine related impurities. *J Liq Chromatogr Relat Technol* 2011; 34: 1442-58.
13. Lim HH, Shin HS. Measurement of aldehydes in replacement liquids of electronic cigarettes by headspace gas chromatography-mass spectrometry. *Bulletin of the Korean Chem Soc* 2013; 34: 2691-6.
14. FDA 2009 Study Data: Evaluation of e-cigarettes. Food and Drug Administration (US) center for drug evaluation and research. Retrieved 4 May 2009.
15. FDA: Summary of Results: Laboratory Analysis of Electronic Cigarettes Conducted By FDA. Retrieved 22 July 2009.
16. Farsalinos KE, Romagna G, Alliffranchini E, et al. Comparison of the cytotoxic potential of cigarette smoke and electronic cigarette vapour extract on cultured myocardial cells. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10: 5146-62.
17. Farsalinos KE, Spyrou A, Tsimopoulou K, et al. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between first and new-generation devices. *Sci Rep* 2014; 4: 4133.
18. Romijnders KAG, van Osch L, de Vries H, Talhout R. Perceptions and reasons regarding E-cigarette use among users and non-users: a narrative literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15: e1190.
19. Action on Smoking and Health (ASH): Use of e-cigarettes in Great Britain among adults and young people. *Fact Sheet* 2013.
20. Douptcheva N, Gmel G, Studer J, et al. Use of electronic cigarettes among young Swiss men. *J Epidemiol Comm Health* 2013; 67: 1075-6.
21. Zhu SH, Gamst A, Lee M, et al. The use and perception of electronic cigarettes and snus among the U.S. population. *PLoS One* 2013; 8: e79332.
22. Kralikova E, Novak J, West O, et al. Do e-cigarettes have the potential to compete with conventional cigarettes? A survey of conventional cigarette smokers' experiences with e-cigarettes. *Chest* 2013; 144: 1609-14.
23. Dutra LM, Glantz SA. Electronic cigarettes and conventional cigarette use among US adolescents. A cross-sectional study. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 610-7.
24. Goniewicz ML, Gawron M, Nadolska J, et al. Rise in electronic cigarette use among adolescents in Poland. *J Adolesc Health* 2014; 55: 713-5.



25. Kaleta D, Wojtyśiak P, Polańska K. Use of electronic cigarettes among secondary and high school students from a socially disadvantaged area in Poland. *BMC Public Health* 2016; 15: 703.
26. Kalucka S, Kaleta D, Gawron-Skarbek A, Szatko F. Efekt zaprzestania palenia tytoniu za pomocą zastosowania e-papierosa. *Przeegl Lek* 2017; 74: 495-8.
27. Szyfter K, Napierala M, Florek E, et al. Molecular and health effects in the upper respiratory tract associated with tobacco smoking other than cigarettes. *Int J Cancer* 2019; 144: 2635-43.
28. Talhout R, Schulz T, Florek E, et al. Hazardous compounds in tobacco smoke. *Int J Environ Res Publ Health* 2011; 8: 613-28.
29. Margham J, McAdam K, Forster M, et al. Chemical composition of aerosol from e-cigarette: a quantitative comparison with cigarette smoke. *Chem Res Toxicol* 2016; 29: 1662-78.
30. Rawlinson C, Martin S, Frosina J, Wright C. Chemical characterization of aerosols emitted by e-cigarettes using thermal desorption – gas chromatography – time of flight mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2017; 1497: 144-54.
31. Takahashi Y, Kanemaru Y, Fukushima T, et al. Chemical analysis and in vitro toxicological evaluation of aerosol from a novel tobacco vapor product: a comparison with cigarette smoke. *Regulat Toxicol Pharmacol* 2018; 92: 94-103.
32. Goniewicz ML, Gawron M, Smith DM, et al. Exposure to nicotine and selected toxicants in cigarette smokers who switched to e-cigarettes: a longitudinal within-subjects observational study. *Nicotine Tobacco Res* 2017; 19: 160-7.
33. Löhler J, Wollenberg B. Are electronic cigarettes a healthier alternative to conventional tobacco smoking? *Eur Arch Otorhinolaryng* 2019; 276: 17-25.
34. Kim HJ, Shin HS. Determination of tobacco-specific nitrosoamines in replacement liquids of e-cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2013; 1291: 48-55.
35. Pankow JF, Kim K, McWhirter KJ, et al. Benzene formation in e-cigarettes. *PLOS One* 2017; 12: e1173055.
36. Ogunwale MA, Mingxiao L, Raju MVR, et al. Aldehyde detection in e-cigarette aerosols. *ACS Omega* 2017; 2: 1207-14.
37. Khlystov A, Samburova V. Flavoring compounds dominate toxic aldehyde production during e-cigarettes vaping. *Environ Sci Technol* 2016; 50: 130-85.
38. Aherrera A, Olmedo P, Grau-Perez M, et al. The association of e-cigarette use with exposure to nickel and chromium: a preliminary study of non-invasive biomarkers. *Environ Res* 2017; 159: 313-20.
39. Taylor M, Oke O, Jaunky T, et al. E-cigarette aerosols induce lower oxidative stress in vitro when compared to tobacco smoke. *Toxicol Mech Methods* 2016; 26: 465-76.
40. Ganapathy V, Manyanga J, Brame L, et al. E-cigarette aerosols suppress cellular antioxidant defenses and induce significant oxidative DNA damage. *PLOS One* 2017; 12: e0177780.
41. Anderson C, Majeste A, Hanus J, Wang S. E-cigarette aerosol exposure induces reactive oxygen species, DNA damage, and cell death in vascular endothelial cells. *Toxicol Sci* 2016; 154: 332-40.
42. Muthumalage T, Prinz M, Ansak KO, et al. Inflammatory and oxidative responses induced by exposure to commonly used e-cigarette flavoring chemicals and flavoured e-liquids without nicotine. *Front Physiol* 2018; 8: 1130.
43. Hughes A, Hendrickson RG. An epidemiologic and clinical description of e-cigarette toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2019; 57: 287-93.
44. Bengalli R, Ferri E, Labra M, Mantecca P. Lung toxicity of condensed aerosol from E-CIG liquids: influence of the flavor and the in vitro model used. *Int J Environ Res Publ Health* 2017; 14: e1254.
45. Yu V, Rahimy M, Korrapati A, et al. E-cigarettes induce DNA strand breaks and cell death independently of nicotine in cell lines. *Oral Oncol* 2016; 52: 58-65.
46. Lee HW, Park SH, Weng MW, et al. E-cigarette smoke damages DNA and reduces repair activity in mouse lung, heart, and bladder as well as in human lung and bladder cells. *PNAS* 2018; 29: E1560-9.
47. Azzopardi D, Patel K, Jaunky T, et al. E-cigarette aerosol induces significantly less cytotoxicity than tobacco smoke. *Toxicol Mech Methods* 2016; 26: 477-91.
48. Czekala L, Simms L, Stevensom M, et al. Toxicological comparison of cigarette smoke and e-cigarette aerosol using a 3D in vitro human respiratory model. *Regulat Toxicol Pharmacol* 2019; 103: 314-24.
49. Behar RZ, Wang Y, Talbot P. Comparing cytotoxicity of e-cigarette fluid, aerosols and solvents. *Tobacco Control* 2018; 27: 325-33.
50. Fuller TW, Acvharya AP, Meyyappan T, et al. Comparison of bladder carcinogens in the urine of e-cigarette users vs. non e-cigarette controls. *Scientific Rep* 2018; 8: e507.
51. Thorne D, Crooks I, Hollings M, et al. The mutagenic assessment of an e-cigarette and reference cigarette smoke using the Ames assay in strains AA98 and TA100. *Mutat Res/Genetic Toxicol Environ Mutagenesis* 2016; 812: 29-38.
52. Tomassi S, Bates SE, Behar RZ, et al. Limited mutagenicity of e-cigarettes in mouse or human cells in vitro. *Lung Cancer* 2017; 112: 41-6.
53. Rowell TR, Tarran R. Will chronic e-cigarette use cause lung disease? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2015; 309: L1398-409.
54. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, et al. E-cigarettes induce toxicological effect that can rise the cancer risk. *Scientific Rep* 2017; 7: e2028.
55. Arnold C. Vaping and health: what do we know about e-cigarettes? *Environ Health Perspect* 2014; 122: A244-9.

#### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Krzysztof Szyfter  
Instytut Genetyki Człowieka PAN  
ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań  
e-mail: szyfkris@man.poznan.pl

