

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 57.044

doi: 10.26907/2542-064X.2023.2.190-203

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ АКРОЛЕИНА И КРОТОНОВОГО АЛЬДЕГИДА В РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПРИ ПЕРЕХОДЕ С ОБЫЧНЫХ СИГАРЕТ НА ЭЛЕКТРОННУЮ СИСТЕМУ НАГРЕВАНИЯ ТАБАКА

*Л.В. Лопухов¹, А.В. Лайков¹, И.И. Салафутдинов¹, В.А. Романова¹,
В.Л. Лопухов¹, Т.В. Григорьева¹, Л.Р. Гайсина¹, Ю.В. Ослопова¹,
Д.Д. Сафина¹, И.Х. Валеева², С.Р. Абдулхаков^{1,2}, Р.И. Файзуллин¹,
А.П. Киясов¹*

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

²Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, 420012, Россия

Аннотация

Проанализированы изменения воздействия на организм человека акролеина и кротонowego альдегида при переходе от употребления обычных сигарет к использованию электронной системы нагревания табака в пятидневном рандомизированном клиническом исследовании. Показано, что при переходе на электронную систему нагревания уже через сутки воздействие на организм человека акролеина и кротонowego альдегида существенно уменьшается и становится сопоставимым с таковым при полном отказе от курения. Динамика поступления и метаболизма никотина при переходе на электронную систему нагревания табака в отличие от отказа от курения оставалась стабильной на протяжении всего исследования и приближалась к группе курящих обычные сигареты.

Данное исследование, впервые проведенное для популяции Российской Федерации, показывает, что система электронного нагревания табака способна обеспечить снижение воздействия акролеина и кротонowego альдегида на организм потребителя табака.

Ключевые слова: электронная система нагревания табака, акролеин, кротоновой альдегид, меркаптуровые кислоты

Введение

Воздействие курения на организм определяется широким спектром факторов. Одним из таких факторов является поступление в организм летучих органических соединений (ЛОС) табачного дыма, многие из которых являются токсичными, канцерогенными и раздражающими веществами. Важными ЛОС табачного дыма являются акролеин и кротоновой альдегид. Оба этих вещества являются непредельными альдегидами и, соответственно, обладают высокой реакционной способностью, которая и определяет их биологическое действие. Акролеин и кротоновой альдегид являются токсичными и обладают сильным раздражающим действием [1–3].

Также имеются свидетельства о том, что акролеин и кротоновый альдегид табачного дыма играют определенную роль в его канцерогенном действии [3]. Акролеин токсичен для ресничек легких и, таким образом, способствует уменьшению защиты легких от других опасных веществ табачного дыма [4].

Показано, что образование акролеина и кротонового альдегида в процессе курения табака связано с процессами горения [5, 6]. Очевидно, наиболее эффективным способом снижения их воздействия является полный отказ от курения. Но такой способ возможен не всегда и не для всех потребителей табака.

В связи с этим представляют интерес альтернативные способы доставки никотина, которые бы снижали токсичную нагрузку на организм курильщика. Учитывая важность для потребителя сохранения органолептических и тактильных ощущений, связанных с курением [7], были разработаны электронные системы нагревания табака (ЭСНТ), исключаящие горение или тление табака, но обеспечивающие испарение никотина. Этот подход назван производителем «нагревание вместо горения», при котором уровень содержания никотина в аэрозоле и получаемые ощущения сопоставимы с обычной сигаретой, но содержание вредных и потенциально вредных веществ, образование которых связано с процессами горения, существенно ниже, чем в дыме обычной сигареты [8, 9]. Было показано, что количество акролеина и кротонового альдегида в аэрозоле, образуемом системой ЭСНТ, ниже, чем в дыме обычных сигарет [10].

Учитывая, что акролеин и кротоновый альдегид поступают в организм человека не только с сигаретным дымом, но и из других источников (например, из пищи или загрязненного воздуха), а также образуются в организме за счет перекисного окисления липидов [11, 12], содержание и, соответственно, воздействие этих веществ может отличаться в различных популяциях людей, в том числе в зависимости от этнической принадлежности [3].

Целью нашего исследования была оценка изменений воздействия акролеина и кротонового альдегида на организм человека при переходе от употребления обычных сигарет к употреблению ЭСНТ для представителей популяции Российской Федерации и определение динамики этих изменений.

1. Экспериментальная часть

1.1. Метод определения концентрации биомаркеров воздействия акролеина, кротонового альдегида и никотина. Для оценки воздействия акролеина, кротонового альдегида и никотина на организм испытуемых проводилось определение в их моче соответствующих биомаркеров. В качестве биомаркера воздействия акролеина использовалась гидроксипропил-меркаптуровая кислота (ГПМК) [10], в качестве биомаркера воздействия кротонового альдегида – гидроксиметилпропил-меркаптуровая кислота (ГМПМК) [10] и в качестве биомаркера воздействия никотина использовался *транс*-гидроксикотинин (ТГК) [13]. Определение концентрации этих биомаркеров в моче испытуемых проводилось в соответствии с ранее описанной методикой [14] на системе для жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии, состоящей из жидкостного хроматографа Agilent 1290 Infinity (Agilent, США) и масс-спектрометра Sciex QTrap 6500 (Sciex, США). Данная система работала под управлением программного обеспечения Analyst 1.6.2 (Sciex, США). Обработка хроматограмм для получения

количественных концентраций определяемых веществ проводилась с помощью программного обеспечения MultiQuant 3.0.2 (Sciex, США).

Использовалась хроматографическая колонка SUPELCO Discovery C18 HPLC Column (размер частиц – 5 мкм, длина × внутренний диаметр – 5 см × 2.1 мм) (Sigma-Aldrich, США). В качестве стандартов и изотопно-меченых внутренних стандартов использовались ГПМК, ГПМК-d3, ГМПМК, ГМПМК-d3, ТГК производства Toronto Research Chemicals (Канада) и раствор ТГК-d3 (100 мкг/мл в метаноле) производства Sigma-Aldrich (США).

Для жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии использовались ацетонитрил категории «для масс-спектрометрии» производства Sigma-Aldrich (США) и высокоочищенная вода, полученная на системе Milli Q Advantage A10 (Millipore, США). Концентрации ГПМК, ГМПМК и ТГК нормировались на концентрацию креатинина в образце. Концентрации креатинина в образцах мочи испытуемых были определены на анализаторе Cobas Integra 400 (Roche Diagnostics, Швейцария) с помощью набора Creatinine Jaffe Gen.2 kit (Roche Diagnostics, Швейцария).

1.2. Протокол исследования. Протокол научного исследования «Исследование электрической системы нагревания табака с целью определения уровня изменения риска заболеваний, вызываемых курением» (версия протокола 1.0 от 25.08.2016) был разработан сотрудниками Института фундаментальной медицины и биологии КФУ, утвержден Локальным этическим комитетом КФУ (протокол заседания ЛЭК КФУ № 4 от 09.09.2016). Все добровольцы получили полную информацию о проводимом исследовании и подписали Форму информированного согласия (ФИС), версия 1.0 от 05.09.2016.

В данном сравнительном рандомизированном исследовании участвовали добровольцы в трех параллельных группах – потребители ЭСНТ, потребители обычных сигарет (ОС) и группа отказавшихся от курения (ОК). Основным объектом исследования были первичные и вторичные биомаркеры воздействия, определяемые в моче и крови добровольцев трех исследуемых групп. Персонал, проводивший исследование, следил за правильностью использования продукта и контролировал, чтобы участвующие в исследовании совершеннолетние курильщики придерживались правил использования продукта в условиях стационара. В процессе исследования допускалось использование ЭСНТ и ОС без ограничений, но одновременное использование двух продуктов – ОС и ЭСНТ – не разрешалось. Воздействие никотина, биомаркеры воздействия, а также проявление субъективных эффектов (тяга, синдромы отмены и мотивация к курению) оценивались в течение 5 дней во время пребывания испытуемых в стационаре.

1.3. Общая характеристика добровольцев. В исследование было включено 60 добровольцев (48 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 21 до 69 лет (средний возраст – 32.4 года). Добровольцы являлись жителями города Казани Российской Федерации.

Добровольцы были рандомизированы на три исследуемые группы (ЭСНТ: обычные сигареты, ОС: отказ от курения, ОК) в соотношении 2:1:1 с учетом одинаковой представленности в каждой группе добровольцев мужского и женского пола, выкуривающих 10–19 и более 19 обычных сигарет в день (данные о количестве выкуриваемых обычных сигарет были получены в процессе скрининга по результатам опроса за предыдущие четыре недели курения).

Табл. 1

Общая характеристика добровольцев, принявших участие в основной части исследования

Параметр	ЭСНТ	ОС	ОК	<i>p</i>
Число добровольцев	30	15	15	
Мужчины (абс./%)	(26/85.9%)	(12/80%)	(12/80%)	0.988
Женщины (абс./%)	(5/16.1%)	(3/20%)	(3/20%)	
Средний возраст	30.23 ± 9.37	33.67 ± 12.09	31.93 ± 8.94	0.542 ¹
Средняя масса тела	74.03 ± 16.39	75.23 ± 16.66	71.02 ± 8.63	0.724 ¹

Обозначения: ЭСНТ – электрическая система нагревания табака, ОС – обычные сигареты, ОК – отказ от курения.

¹Однофакторный дисперсионный анализ был применен для сравнения трех групп и показал: а) $p = 0.542$ показывает отсутствие достоверного различия при сравнении трех групп по признаку «Возраст»; б) $p = 0.724$ показывает отсутствие достоверного различия при сравнении трех групп по признаку «Средняя масса тела»

Характеристика исследуемых групп добровольцев представлена в табл. 1.

1.4. Исследуемый продукт и номера партий. Продукт ЭСНТ был предоставлен компанией «Филип Моррис Интернэшнл» и включал следующие компоненты: нагреваемая табачная палочка (НТП или стик) Parliament Blue (без ментола), держатель iQOS модели A1402, зарядное устройство iQOS модели A1502, инструмент для чистки, блок электропитания и USB-кабель.

1.5. Продолжительность периода воздействия. Период воздействия продолжался в течение пяти дней после рандомизации, когда участник использовал предписанный продукт (ЭСНТ или ОС) или воздерживался от курения (день 1, 07:00 – день 5, 23:00).

1.6. Продукт сравнения. Продуктом сравнения для ЭСНТ в ходе рандомизированного исследования являлись собственные коммерчески доступные ОС участника (одного бренда, без ментола). В качестве контрольной группы было принято воздержание от курения.

1.7. Методология исследования. Рандомизированное контролируемое открытое одноцентровое исследование с тремя параллельными группами, целью которого было изучение уровня биомаркеров воздействия у курильщиков, использующих ЭСНТ, по сравнению с курильщиками, продолжающими курить ОС, или группой ОК. Исследование допускало курение/использование неограниченного количества сигарет/стиков. В течение периода пребывания в стационаре курение было разрешено с 7:00 до 23:00.

Скрининговый визит (день –30 – день –2). В течение четырех недель до поступления в стационар исследовательского центра проводился скрининговый визит. Во время скринингового визита с добровольцем проводилась беседа, в ходе которой с ним были обсуждены основные аспекты протокола исследования, вопросы безопасности, права и обязанности участника исследования, обработка и доступ к медицинской информации, содержащей персональные данные добровольца, даты предполагаемых визитов в клинический центр, продолжительность и процедуры исследования. Добровольцы были ознакомлены с Информационным листком добровольца, с Формой информированного согласия.

После подписания Формы информированного согласия (версия 1.0 от 05.09.2016) в двух экземплярах, один из которых выдавался добровольцу на руки, а второй оставался в клиническом центре, добровольцу присваивался скрининговый номер.

После подписания Формы информированного согласия и присвоения скринингового номера проводили следующие процедуры скрининга (курение или использование ЭСНТ не разрешалось до проведения спирометрии):

- 1) оценка жалоб и анамнеза добровольца, оценка сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии;
- 2) объективный осмотр, оценка антропометрических данных, оценка жизненно важных показателей;
- 3) добровольцу была предоставлена консультация о рисках курения в соответствии с рекомендациями ВОЗ, была пояснена необходимость прекращения курения. Доброволец был проинформирован о рисках курения, в том числе о том, что «модифицированные табачные продукты» не продемонстрировали меньшего вреда. В ходе беседы о рисках курения добровольцы имели достаточное время и возможность задать интересующие их вопросы и получить на них удовлетворяющие их ответы;
- 4) идентификация марки ОС, выкуриваемых добровольцем, с указанием названия бренда, содержания смолы (мг/сигарета), никотина (мг/сигарета) и СО (мг/сигарета). Делали фото пачки ОС, предоставленных добровольцем, спереди и сбоку пачки ОС (с фиксацией на фотографии информации о смолах, никотине и СО). Копии фотографий распечатывали и вкладывали в первичную документацию;
- 5) оценка анамнеза курения добровольца, в том числе стаж курения, количество выкуриваемых обычных сигарет в течение суток на протяжении последних четырех недель, готовность воздержаться от курения в течение пяти дней;
- 6) доброволец самостоятельно заполнял тест Фагерстрема для оценки никотиновой зависимости;
- 7) ЭКГ-исследование в двенадцати отведениях (после 10 мин отдыха лежа на спине);
- 8) спирометрия (до и не менее, чем через 15 мин после применения бронхолитика) – как минимум через 1 ч после курения, в соответствии с рекомендациями Американской совместной целевой группой торакального общества и Европейского респираторного общества по стандартизации спирометрии 2005 г.;
- 9) рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции;
- 10) забор образцов крови (натощак, не менее чем через 8 ч после последнего приема пищи) на общий анализ крови, биохимический анализ крови, ВИЧ, гепатиты В и С, образцов мочи для общего анализа мочи, теста мочи на наркотические средства, котинин, беременность (для добровольцев женского пола);
- 11) добровольцу была проведена демонстрация продукта ЭСНТ, получено согласие на использование продукта в течение пяти дней. Участницы женского пола проходили тестирование продуктом ЭСНТ только в случае отрицательного результата анализа мочи на беременность.

Вводный период (со дня –1 (поступление в стационар) до 06:29 дня 0). Все участники исследования продолжали курить ОС согласно своим предпочтениям.

Базовый период (день 0, 06:30 – день 1, 06:29). Все участники исследования продолжали курить ОС согласно своим предпочтениям, осуществляли учет количества выкуренных ОС, проводили забор биообразцов мочи и крови, на основе чего были зарегистрированы исходные данные.

В день 0 была произведена рандомизация субъектов с делением всех участников на три группы в соотношении 2:1:1:

- 1) группа ЭСНТ (30 участников, неограниченное использование продукта ЭСНТ);
- 2) группа ОС (15 участников, неограниченное использование обычных сигарет (ОС) согласно личным предпочтениям);
- 3) группа ОК (15 участников, которые воздерживались от курения, «отказ от курения»).

Была выполнена стратификация участников по половому признаку и среднесуточному потреблению ОС (на основе данных по среднесуточному потреблению за четыре предыдущих недели, полученных во время скринингового визита): участники, которые выкуривают от 10 до 19 ОС, и участники, которые выкуривают > 19 ОС в сутки. К каждой исследуемой группе применялась квота, предусматривающая определенное количество участников по половому признаку и количеству выкуриваемых ОС. Участники были проинформированы персоналом о своей принадлежности к той или иной исследуемой группе в день 1 до 07:00.

Период воздействия (день 1, 06:30 – день 5, 23:00). Пять дней неограниченного использования соответствующего продукта в группах ЭСНТ и ОС. Курение ОС или использование ЭСНТ осуществлялось в изолированных курительных кабинках. Запрещалось использовать любые табачные и никотинсодержащие продукты, кроме предписанных.

С целью учета количества выкуренных ОС и использованных стиков ЭСНТ сигареты/стики выдавались персоналом учреждения, проводившим исследование; учитывалось количество ОС/стиков, выданных в течение суток каждому добровольцу. Осуществляли подсчет как выданных ОС/стиков, так и выкуренных сигарет/использованных стиков ЭСНТ.

Участников группы ОК просили воздержаться от потребления каких-либо никотинсодержащих и табачных продуктов. Кроме того, субъектам данной группы не предоставлялось каких-либо лекарственных препаратов для облегчения ОК. В период ОК участникам оказывалась психологическая поддержка.

1.8. Сбор мочи. Для определения концентрации меркаптуровых кислот и ТГК использовалась суточная моча испытуемых. Образцы суточной мочи собирались, аликвотировались и хранились при –80°C до их использования.

1.9. Методы статистического анализа. До проведения статистической обработки полученных результатов с целью выбора оптимального метода каждая из сравниваемых совокупностей (группа ОС, группа ЭСНТ, группа ОК) оценивалась на предмет соответствия распределения каждого изучаемого признака закону нормального распределения, для чего был применен тест Колмогорова – Смирнова. Значения показателей всех совокупностей на всех исследу-

емых сроках для ГПМК, ГМПМК, и ТГК соответствовали закону нормального распределения.

Для оценки статистической значимости различий показателей внутри каждой группы в разные дни исследования по сравнению с днем 0 использовался *t*-критерий Стьюдента с поправкой на множественное сравнение методом Бонферрони. Уровень $p < 0.001$ считали как статистически достоверное отличие.

2. Результаты и их обсуждение

Ввиду высокой реакционной способности акролеина и кротонового альдегида оценить их поступление в организм, определяя концентрацию самих этих веществ в каких-либо биологических жидкостях, практически невозможно. Для оценки поступления в организм данных веществ можно определять концентрацию в биологических жидкостях специфичных продуктов их метаболизма. В частности, биомаркерами воздействия акролеина и кротонового альдегида являются ГПМК и ГМПМК соответственно. В организме ГПМК и ГМПМК образуются за счет первичной конъюгации акролеина и кротонового альдегида с клеточным глутатионом, за которой следует метаболизм конъюгатов глутатиона. Образующиеся ГПМК и ГМПМК выводятся с мочой [3]. Таким образом, определение в моче концентрации меркаптуровых кислот – метаболитов акролеина и кротонового альдегида – может позволить отследить поступление этих ЛОС с табачным дымом.

Одновременно с определением меркаптуровых кислот в моче испытуемых определялся ТГК – метаболит никотина, концентрация которого является показателем поступления в организм никотина. Поскольку концентрация ТГК в моче курильщиков выше, чем концентрация никотина и других его метаболитов, он является удобным маркером поступления никотина в организм [13].

Чтобы оценить динамику изменений, мы проанализировали изменение концентраций ГПМК, ГМПМК и ТГК, нормированных на концентрацию креатинина, для всех дней эксперимента. На рис. 1 представлены графики этих изменений.

Из рис. 1 видно, что концентрации ГПМК и ГМПМК существенно снижаются уже в первый день отказа от курения или перехода на ЭСНТ и далее их изменения менее значительны. Это можно объяснить тем, что реакция акролеина и кротонового альдегида с глутатионом происходит практически мгновенно и последующий вывод из организма образующихся ГПМК и ГМПМК происходит относительно быстро.

У группы ОС в точках «день 0» и «день 5» нет статистически значимых отличий между концентрациями ГПМК ($p = 0.635$), ГМПМК ($p = 0.072$) и ТГК ($p = 0.882$).

У группы ЭСНТ в точках «день 0» и «день 5» наблюдается статистически значимое различие концентраций ГПМК ($p < 0.001$) и ГМПМК ($p < 0.001$), но не ТГК, концентрация которого в точке «день 5» осталась практически на том же уровне, как и в точке «день 0» ($p = 0.238$).

У группы ОК мы наблюдаем в точке «день 5» по сравнению с точкой «день 0» статистически значимое снижение концентрации ГПМК ($p < 0.001$), ГМПМК ($p < 0.001$), а также ТГК ($p < 0.001$).

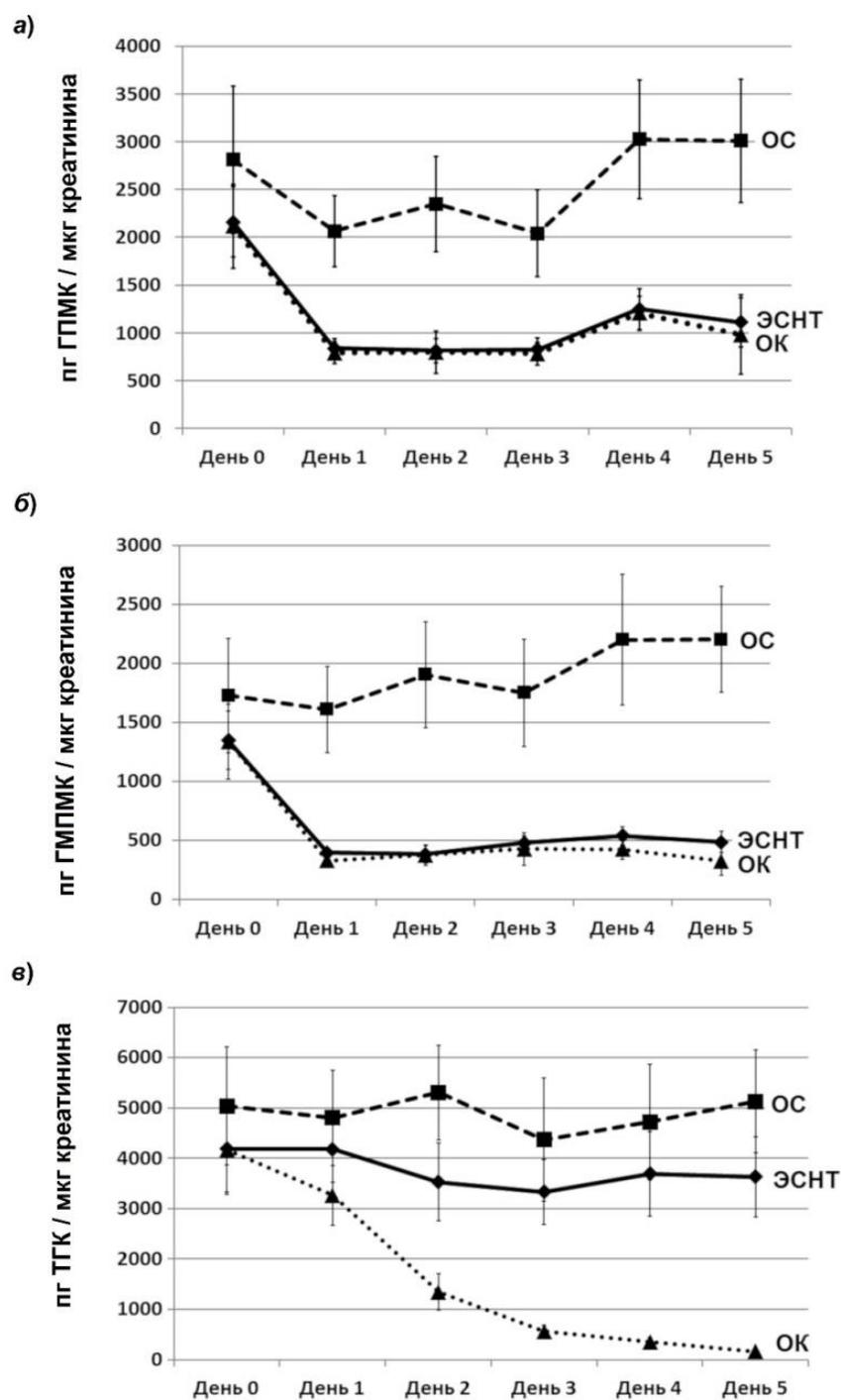


Рис. 1. Динамика изменений концентраций меркаптуровых кислот (ГПМК (а) и ГМПМК (б)) и *транс*-гидроксикотинина (в) в ходе эксперимента. Представлены средние значения концентраций меркаптуровых кислот и *транс*-гидроксикотинина, нормализованные на креатинин (пикограмм вещества на микрограмм креатинина), и доверительные интервалы при $P = 0.95$

По изменению концентрации обеих меркаптуровых кислот видно, что при использовании ЭСНТ поступление акролеина и кротонового альдегида в организм курильщика значительно ниже, чем при использовании обычных сигарет. При этом снижение поступления в организм курильщика акролеина и кротонового альдегида при переходе на ЭСНТ сравнимо со снижением их поступления при отказе от курения. В то же время поступление в организм курильщика никотина при переходе на ЭСНТ существенно не меняется.

Данное исследование по оценке ЭСНТ является первым на территории Российской Федерации. Исследование продемонстрировало снижение уровня биомаркеров воздействия выбранных ЛОС при переходе с ОС на использование ЭСНТ, сопоставимое с данными, полученными ранее на территории Польши [10]. Проведение исследования в условиях стационара позволяло оценить снижение воздействия вредных ЛОС, достижимое при идеальных ограниченных условиях. Несмотря на это, можно видеть остаточное содержание метаболитов исследуемых ЛОС даже в группе ОК при полной элиминации никотина и его метаболитов. ГПМК и ГМПМК присутствуют практически во всех образцах мочи человека на пятый день эксперимента. Учитывая, что ГПМК и ГМПМК могут образоваться в организме эндогенно, их количество в моче у курящих существенно выше, чем у некурящих, и оно существенно уменьшается при отказе от курения или переходе на ЭСНТ, что свидетельствует о снижении общей токсикологической нагрузки.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что переход от курения ОС к использованию ЭСНТ привел к значительному снижению воздействия двух выбранных ЛОС на организм человека. Кинетика и степень снижения уровней биомаркеров воздействия, наблюдаемые в группе ЭСНТ, были близки к уровням, наблюдаемым в группе ОК. Потребление никотина в группах ЭСНТ и ОС в конце пятидневного периода воздействия было одинаковым, поскольку пользователи начали привыкать к новому продукту и характер их затяжек изменялся, что позволило им достичь желаемого уровня никотина. Сочетание результатов анализа воздействия никотина и субъективных эффектов свидетельствовало о том, что использование ЭСНТ обеспечивает сопоставимую с курильщиками ОС удовлетворенность в отношении вкуса и ощущений.

Таким образом, для тех курильщиков, которые не намерены отказываться от курения, использование ЭСНТ вместо обычных сигарет может снизить негативные воздействия курения на здоровье, которые связаны с поступлением в организм курильщика акролеина и кротонового альдегида, в частности раздражение дыхательных путей и провоцирование онкологических заболеваний.

Благодарности. Работа выполнена с использованием оборудования Междисциплинарного центра коллективного пользования Казанского федерального университета.

Литература

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Acrolein // IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. V. 63: Dry

- cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon: Int. Agency Res. Cancer, 1995. P. 337–372.
2. *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Crotonaldehyde // IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. V. 63: Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon: Int. Agency Res. Cancer, 1995. P. 373–391.*
 3. *Park S.L., Carmella S.G., Chen M., Patel Y., Stram D.O., Haiman C.A., Le Marchand L., Hecht S.S. Mercapturic acids derived from the toxicants acrolein and crotonaldehyde in the urine of cigarette smokers from five ethnic groups with differing risks for lung cancer // PLoS ONE. 2015. V. 10, No 6. Art. e0124841. doi: 10.1371/journal.pone.0124841.*
 4. *Kensler C.J., Battista S.P. Components of cigarette smoke with ciliary-depressant activity. Their selective removal by filters containing activated charcoal granule // N. Engl. J. Med. 1963. V. 269. P. 1161–1166. doi: 10.1056/NEJM196311282692202.*
 5. *Alwis K.U., de Castro B.R., Morrow J.C., Blount B.C. Acrolein exposure in U.S. tobacco smokers and non-tobacco users: NHANES 2005–2006 // Environ. Health Perspect. 2015. V. 123, No 12. P. 1302–1308. doi: 10.1289/ehp.1409251.*
 6. *Bagchi P., Geldner N., de Castro B.R., De Jesús V.R., Park S.K., Blount B.C. Crotonaldehyde exposure in U.S. tobacco smokers and nonsmokers: NHANES 2005–2006 and 2011–2012 // Environ. Res. 2018. V. 163. P. 1–9. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.033.*
 7. *Levin E.D., Rose J.E., Behm F., Caskey N.H. The effects of smoking-related sensory cues on psychological stress // Pharmacol. Biochem. Behav. 1991. V. 39, No 2. P. 265–268. doi: 10.1016/0091-3057(91)90177-4.*
 8. *Schaller J.-P., Keller D., Poget L., Pratte P., Kaelin E., McHugh D., Cudazzo G., Smart D., Tricker A.R., Gautier L., Yerly M., Reis Pires R., Le Bouhellec S., Ghosh D., Hofer I., Garcia E., Vanscheeuwijck P., Maeder S. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2016. V. 81, Suppl. 2. P. S27–S47. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.10.001.*
 9. *Wong E.T., Kogel U., Veljkovic E., Martin F., Xiang Y., Boue S., Vuillaume G., Leroy P., Guedj E., Rodrigo G., Ivanov N.V., Hoeng J., Peitsch M.C., Vanscheeuwijck P. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2016. V. 81, Suppl. 2. P. S59–S81. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.10.015.*
 10. *Haziza C., de La Bourdonnaye G., Skiada D., Ancerewicz J., Baker G., Picavet P., Lüdicke F. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland // Regul. Toxicol. Pharmacol. 2016. V. 81, Suppl. 2. P. S139–S150. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.003.*
 11. *Stevens J.F., Maier C.S. Acrolein: Sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease // Mol. Nutr. Food Res. 2008. V. 52, No 1. P. 7–25. doi: 10.1002/mnfr.200700412.*
 12. *Pan J., Chung F.-L. Formation of cyclic deoxyguanosine adducts from ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids under oxidative conditions // Chem. Res. Toxicol. 2002. V. 15, No 3. P. 367–372. doi: 10.1021/tx010136q.*
 13. *Neurath G.B., Dünger M., Orth D., Pein F.G. Trans-3'-hydroxycotinine as a main metabolite in urine of smokers // Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1987. V. 59, No 2. P. 199–201. doi: 10.1007/BF00378497.*
 14. *Lopukhov L.V., Laikov A.V., Romanova V.A., Gatina D.Z., Lopukhov V.L., Abdulkhakov S.R., Zaitseva T.A., Medvedeva S.N., Gnuchikh E.V., Salafutdinov I.I., Grigoryeva T.V. LC-MS method development for simultaneous determination of trans-3'-hydroxycotinine*

and three mercapturic acids in urine // *BioNanoScience*. 2018. V. 8, No 3. P. 924–929. doi: 10.1007/s12668-018-0528-1.

Поступила в редакцию 10.11.2022
Принята к публикации 12.02.2023

Лопухов Леонид Валентинович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем»

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *leonidlopuhov@rambler.ru*

Лайков Александр Владимирович – научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем»

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *alexander-laikov@yandex.ru*

Салафутдинов Ильнур Ильдусович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем»

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *sal.ilnur@gmail.com*

Романова Валерия Александровна – младший научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем»

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *avonamora-94@mail.ru*

Лопухов Виктор Леонидович – лаборант-исследователь НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем»

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *penguinowr@gmail.com*

Григорьева Татьяна Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем»

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *tatabio@inbox.ru*

Гайсина Лейла Рафаэлевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *leilag@inbox.ru*

Ослопова Юлия Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *oslopovajul@mail.ru*

Сафина Диляра Дамировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *diliarik@yandex.ru*

Валеева Илдария Хайрулловна – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории

Казанский государственный медицинский университет
ул. Бутлерова, д. 49. г. Казань, 420012, Россия
E-mail: valeeva.ildaria@yandex.ru

Абдулхаков Сайяр Рустамович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ «Мультиомиксные технологии живых систем»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
Казанский государственный медицинский университет
ул. Бутлерова, д. 49. г. Казань, 420012, Россия
E-mail: sayarabdul@yandex.ru

Файзуллин Рашат Искандарович – кандидат медицинских наук, заместитель директора Института фундаментальной медицины и биологии по научной деятельности

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: r460@mail.ru

Киясов Андрей Павлович – доктор медицинских наук, директор Института фундаментальной медицины и биологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: medbiol@kpfu.ru

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2023, vol. 165, no. 2, pp. 190–203

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.2.190-203

Insights into the Health Effects of Acrolein and Crotonaldehyde in Russian Smokers Switching from Regular Cigarettes to Heated Tobacco Products

L.V. Lopukhov^{a*}, A.V. Laikov^{a**}, I.I. Salafutdinov^{a***}, V.A. Romanova^{a****},
V.L. Lopukhov^{a*****}, T.V. Grigoryeva^{a*****}, L.R. Gaysina^{a*****}, J.V. Osloпова^{a*****},
D.D. Safina^{a*****}, I.H. Valeeva^{b*****}, S.R. Abdulkhakov^{a, b*****},
R.I. Faizullin^{a*****}, A.P. Kiyasov^{a*****}

^aKazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

^bKazan State Medical University, Kazan, 420012 Russia

E-mail: *leonidlopuhov@rambler.ru, **alexander-laikov@yandex.ru, ***sal.ilnur@gmail.com,
****avonamora-94@mail.ru, *****penguinowr@gmail.com, *****tatabio@inbox.ru,
*****leilag@inbox.ru, *****oslopovajul@mail.ru, *****diliarik@yandex.ru,
*****valeeva.ildaria@yandex.ru, *****sayarabdul@yandex.ru, *****r460@mail.ru,
*****medbiol@kpfu.ru

Received November 10, 2022; Accepted February 12, 2023

Abstract

The effects of acrolein and crotonaldehyde on the health of Russian smokers upon switching to heated tobacco product use were analyzed in a five-day randomized clinical trial. The findings suggest that heated tobacco products significantly reduce exposure to these toxicants, with the adverse effects becoming

less pronounced in just one day and comparable to complete cessation of smoking. The dynamics of nicotine intake and metabolism in the smokers who switched to heated tobacco products remained stable throughout the study and was similar to that in the group of regular cigarette smokers.

Therefore, our study, which has been performed for the first time among the Russian population, shows that smokers switching to heated tobacco products are less exposed to harmful chemicals like acrolein and crotonaldehyde and thus may be protected against some of the negative health effects often associated with regular cigarettes.

Keywords: heated tobacco products, acrolein, crotonaldehyde, mercapturic acids

Acknowledgements. This study was performed using the equipment of the Interdisciplinary Center of Shared Facilities of Kazan Federal University.

Figure Captions

Fig. 1. Dynamics of the changes in the concentrations of mercapturic acids (HPMA (a) and HMPMA (b)) and *trans*-hydroxycotinine (c) during the experiment. Mean values of the mercapturic acids and *trans*-hydroxycotinine concentrations normalized to creatinine (picograms of the substance per microgram of creatinine) and the confidence intervals at $P = 0.95$ are given.

References

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Acrolein. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 63: Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon, Int. Agency Res. Cancer, 1995, pp. 337–372.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Crotonaldehyde. In: *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 63: Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. Lyon, Int. Agency Res. Cancer, 1995, pp. 373–391.
3. Park S.L., Carmella S.G., Chen M., Patel Y., Stram D.O., Haiman C.A., Le Marchand L., Hecht S.S. Mercapturic acids derived from the toxicants acrolein and crotonaldehyde in the urine of cigarette smokers from five ethnic groups with differing risks for lung cancer. *PLoS ONE*, 2015, vol. 10, no. 6, art. e0124841. doi: 10.1371/journal.pone.0124841.
4. Kensler C.J., Battista S.P. Components of cigarette smoke with ciliary-depressant activity. Their selective removal by filters containing activated charcoal granule. *N. Engl. J. Med.*, 1963, vol. 269, pp. 1161–1166. doi: 10.1056/NEJM196311282692202.
5. Alwis K.U., de Castro B.R., Morrow J.C., Blount B.C. Acrolein exposure in U.S. tobacco smokers and non-tobacco users: NHANES 2005–2006. *Environ. Health Perspect.*, 2015, vol. 123, no. 12, pp. 1302–1308. doi: 10.1289/ehp.1409251.
6. Bagchi P., Geldner N., de Castro B.R., De Jesús V.R., Park S.K., Blount B.C. Crotonaldehyde exposure in U.S. tobacco smokers and nonsmokers: NHANES 2005–2006 and 2011–2012. *Environ. Res.*, 2018, vol. 163, pp. 1–9. doi: 10.1016/j.envres.2018.01.033.
7. Levin E.D., Rose J.E., Behm F., Caskey N.H. The effects of smoking-related sensory cues on psychological stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1991, vol. 39, no. 2, pp. 265–268. doi: 10.1016/0091-3057(91)90177-4.
8. Schaller J.-P., Keller D., Poget L., Pratte P., Kaelin E., McHugh D., Cudazzo G., Smart D., Tricker A.R., Gautier L., Yerly M., Reis Pires R., Le Bouhellec S., Ghosh D., Hofer I., Garcia E., Vanscheeuwijck P., Maeder S. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 2: Chemical composition, genotoxicity, cytotoxicity, and physical properties of the aerosol. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, vol. 81, suppl. 2, pp. S27–S47. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.10.001.
9. Wong E.T., Kogel U., Veljkovic E., Martin F., Xiang Y., Boue S., Vuillaume G., Leroy P., Guedj E., Rodrigo G., Ivanov N.V., Hoeng J., Peitsch M.C., Vanscheeuwijck P. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 4: 90-day OECD 413 rat inhalation study with systems toxicology endpoints demonstrates reduced exposure effects compared with cigarette smoke. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, vol. 81, suppl. 2, pp. S59–S81. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.10.015.

10. Haziza C., de La Bourdonnaye G., Skiada D., Ancerewicz J., Baker G., Picavet P., Lüdicke F. Evaluation of the Tobacco Heating System 2.2. Part 8: 5-Day randomized reduced exposure clinical study in Poland. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2016, vol. 81, suppl. 2, pp. S139–S150. doi: 10.1016/j.yrtph.2016.11.003.
11. Stevens J.F., Maier C.S. Acrolein: Sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2008, vol. 52, no. 1, pp. 7–25. doi: 10.1002/mnfr.200700412.
12. Pan J., Chung F.-L. Formation of cyclic deoxyguanosine adducts from ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids under oxidative conditions. *Chem. Res. Toxicol.*, 2002, vol. 15, no. 3, pp. 367–372. doi: 10.1021/tx010136q.
13. Neurath G.B., Dünger M., Orth D., Pein F.G. Trans-3'-hydroxycotinine as a main metabolite in urine of smokers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 1987, vol. 59, no. 2, pp. 199–201. doi: 10.1007/BF00378497.
14. Lopukhov L.V., Laikov A.V., Romanova V.A., Gatina D.Z., Lopukhov V.L., Abdulkhakov S.R., Zaitseva T.A., Medvedeva S.N., Gnuchikh E.V., Salafutdinov I.I., Grigoryeva T.V. LC-MS method development for simultaneous determination of trans-3'-hydroxycotinine and three mercapturic acids in urine. *BioNanoScience*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 924–929. doi: 10.1007/s12668-018-0528-1.

Для цитирования: Лопухов Л.В., Лайков А.В., Салафутдинов И.И., Романова В.А., Лопухов В.Л., Григорьева Т.В., Гайсина Л.Р., Ослопова Ю.В., Сафина Д.Д., Валева И.Х., Абдулхакков С.Р., Файзуллин Р.И., Киясов А.П. Исследование воздействия акролеина и кротонowego альдегида в российской популяции при переходе с обычных сигарет на электронную систему нагревания табака // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2023. Т. 165, кн. 2. С. 190–203. doi: 10.26907/2542-064X.2023.2.190-203.

For citation: Lopukhov L.V., Laikov A.V., Salafutdinov I.I., Romanova V.A., Lopukhov V.L., Grigoryeva T.V., Gaysina L.R., Osloпова J.V., Safina D.D., Valeeva I.H., Abdulkhakov S.R., Faizullin R.I., Kiyasov A.P. Insights into the health effects of acrolein and crotonaldehyde in Russian smokers switching from regular cigarettes to heated tobacco products. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 2, pp. 190–203. doi: 10.26907/2542-064X.2023.2.190-203. (In Russian)