



УДК: 159.923.2:616.89-008.441.13

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ КУРИТЕЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ

NEUROCOGNITIVE AND PHYSIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF THE USE OF ELECTRONIC SMOKING DEVICES

Т.Н. Разуваева¹, А.Е. Губарева², Т.В. Шутеева³, Е.И. Никишина³
T.N. Razuvaeva¹, A.E. Gubareva², T.V. Shuteeva³, E.I. Nikishina³

¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет,
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Россия, 101000, г. Москва, ул. Трубецкая, 8

³Курский государственный медицинский университет, Россия, 305000, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3

Belgorod National Research University, 85, Pobeda Str., Belgorod, 308015, Russia

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 8, Trubetskaya Str., Moscow,
101000, Russia

Kursk State Medical University, 3, Karl Marks Str., Kursk, 305000, Russia

E-mail: e-mail: razuvaeva_07@mail.ru, nikishinaelizaveta998@gmail.com

Аннотация

Представлены результаты эмпирического исследования нейрокогнитивных и физиологических проявлений использования электронных курительных устройств. Негативное влияние регулярного использования электронных курительных устройств для употребления никотина усугубляется при как при одновременном табакокурении, так и при опыте табакокурения в анамнезе. На уровне физиологических реакций влияние употребления никотина с использованием электронных курительных устройств проявляется в повышении артериального давления, увеличении частоты сердечных сокращений и частоты дыхания. На уровне нейрокогнитивных реакций употребление никотина с использованием электронных курительных устройств приводит к уменьшению объема кратковременной слухоречевой и кратковременной зрительно-образной памяти, снижению устойчивости внимания.

Abstract

The results of an empirical scientific research of neurocognitive and physiological manifestations of the use of electronic smoking devices are presented. The negative impact of the regular use of electronic smoking devices for nicotine use is exacerbated in both the simultaneous smoking and the anamnesis of tobacco smoking. At the level of physiological reactions, the effect of nicotine use with electronic smoking devices is manifested in increased blood pressure, increased heart rate and respiratory rate. At the level of neurocognitive reactions, the using of nicotine with the with the application of electronic smoking devices leads to a decrease in the volume of short-term auditory and short-term visual memory, a decrease in the stability of attention.

Ключевые слова: нейрокогнитивные проявления, физиологические проявления, электронные курительные устройства.

Keywords: neurocognitive manifestations, physiological manifestations, electronic smoking devices.



Введение

По данным statistika.ru Россия и Китай делят первое место по употреблению никотин-содержащих веществ, в частности табака. Признанным фактом является то, что табакокурение считается основной причиной онкологических заболеваний дыхательной системы и 20% смертей на планете связаны с употреблением сигарет. При этом никотин остается разрешенным психоактивным веществом. Никотин как агонист ацетилхолиновых рецепторов работает в нервно-мышечных синапсах, в периферической нервной системе, и как нейромедиатор головного мозга. Эффектом никотина в периферической нервной системе является стимуляция работы постганглионарных парасимпатических нейронов, что приводит к развитию парасимпатических симптомов (скачки давления; учащение пульса; тошнота). Никотин в ЦНС действует как медиатор интернеронов головного мозга, при утомлении выполняет активирующую функцию, а при перевозбуждении – успокаивающую.

Последнее десятилетие внесло существенные коррективы в способы употребления никотина: помимо табачных изделий появились электронные курительные устройства, позиционируемые как нетоксичные аналоги сигарет. Сейчас все электронные сигареты оформляются по коду ТНВД – 8479899709 в соответствии с требованиями ГОСТ Р 52161.1-2004 «Безопасность бытовых и аналогичных электрических приборов». По сути, электронные курительные устройства являются чем-то средним между медицинским прибором (ингалятором) и курительным изделием, пусть даже электронным, но по способу потребления и назначения данные электронные устройства напрямую относятся к сигаретам.

В картриджах электронных курительных устройств содержится от 3 мг до 20 мг никотина, что соответствует почти пачке сигарет.

Молекулярные основы нейротоксических проявлений употребления никотина через электронные системы доставки и их физиологические проявления представлены в ряде современных исследований. Так, в статье Н.С. Антонова «Электронные сигареты: оценка безопасности и рисков для здоровья» отмечается, что основным веществом раствора электронных сигарет (ЭС) является никотин, к которому возникает привыкание и зависимость, а повышенные его концентрации служат причиной многих нарушений в организме: высвобождения адреналина и норадреналина, катехоламинов, увеличения секреции желудочного сока, стимуляции секреции гормонов передней доли гипофиза. В картриджах обычно содержится 6–36 мг никотина, иногда – до 100 мг. В результате содержание никотина в крови человека может быть в 20 раз более высоким, чем при курении стандартных сигарет [Антонов, 2014].

M.L. Goniewiczetal проведен анализ содержания химических веществ в аэрозоле, генерируемом ЭС различных марок. Показано, что содержание многих токсических веществ в аэрозоле ЭС было на 1–2 порядка ниже, чем в табачном дыме стандартных сигарет, но выявлено содержание металлов – кадмия, никеля и свинца. В ЭС никотиновый раствор для генерации аэрозоля соприкасается с нагревательным элементом, содержащим тяжелые металлы (олово, никель, медь, свинец, хром) [Goniewicz, 2013]. M.Williamsetal обнаружено, что в аэрозоле содержалось олово, никель и другие тяжелые металлы в концентрации, в 2–100 раз превышающей концентрацию металлов в табачном дыме сигарет марки Marlboro. Наночастицы никеля и хрома (< 100 нм) поступали в аэрозоль из нагревательного элемента. Эти частицы могут легко проникать в альвеолы легких, оказывая локальный токсический эффект и проникая в артериальную кровь. Обнаружено, что олово обладает цитотоксическими свойствами по отношению к легочным фибробластам человека [Williams, 2013].

В некоторых исследованиях цитотоксичность аэрозоля изучалась на человеческих легочных фибробластах, стволовых клетках человеческого эмбриона и нервных стволовых клетках мышей. V. Bahlletal установлено, что цитотоксичность для разных по конструкции ЭС изменялась от высокой до низкой степени или ее отсутствия. Было доказано, что стволовые клетки более чувствительны к веществам аэрозоля, чем дифференцированные клетки человеческих легочных фибробластов [Bahl, 2012].



Исследователи Eric R., and Denise B. в статье «A Molecular Basis for Nicotine as a Gateway Drug» описывают так называемую «теорию врат», которая гласит: последовательность развития употребления наркотиков начинается с легального наркотика и продолжается незаконными наркотиками. Было исследовано возрастание синаптической пластичности при употреблении наркотических веществ (начиная от никотина, заканчивая кокаином) в определенных зонах головного мозга: гиппокамп, миндалина, стриатум. При употреблении кокаина после никотина наблюдался эффект уменьшения возбуждения в прилежащем ядре, что в свою очередь уменьшало тормозящие потенциалы от прилежащего ядра до вентрального тегментального участка и тем самым способствовало усиленному положительному подкреплению при употреблении наркотиков. Происходило повышение синаптической пластичности, что способствовало получению большего количества дофамина, а также улучшению стимулирующего эффекта от злоупотребления наркотиками [Eric, 2014].

Имеются данные о влиянии жидкости для электронных сигарет на когнитивные функции крыс. Так, в исследовании NargesElGollietal животным вводили 28 мкл на кг массы тела электронной жидкости с/без дозы 0,5 мг никотина через внутрибрюшинный путь в течение 4 недель. Затем их оценивали с помощью теста распознавания объектов (NORT) и спонтанного чередования Т-лабиринтов для когнитивных функций. Результаты показали, что электронная жидкость без никотина индуцировала в NORT уменьшение времени исследования нового объекта во время испытательной сессии и более низкие показатели распознавания. Более того, наблюдалось нарушение пространственной памяти в методе Т-лабиринтов. Оценка цитотоксичности клеток после воздействия электронной жидкости показала значительное снижение жизнеспособности клеток гиппокампа, жизнеспособность клеток коры оставалась неизменной. Исследователи сделали вывод, что электронная жидкость без никотина вызывает когнитивные нарушения, что морфологически обусловлено нарушениями в гиппокампе [NargesElGolli, 2016].

Цель данного исследования: оценка влияния действия употребления никотина с использованием электронных курительных устройств на физиологические и нейрокогнитивные проявления.

Организация и методы исследования

Общий объем выборки исследования составил 38 человек (20 мужчин и 18 женщин) в возрасте 21-29 лет, имеющих опыт использования электронных курительных устройств 6 месяцев. По критерию способа употребления никотина как психоактивного вещества были сформированы три исследовательские группы: в первую группу (Э₁) вошли испытуемые, использующие только электронные курительные устройства для употребления никотина и не имеющие опыта курения табака (12 человек). Вторую группу (Э₂) составили 14 испытуемых, использующих только электронные курительные устройства для употребления никотина и имеющих предшествующий опыт курения табака. В третью группу (К) вошли 12 испытуемых, одновременно использующих электронные курительные устройства для употребления никотина и табак. Группы уравнивались по полу, уровню образования (все испытуемые имели высшее, неоконченное высшее образование). Исследование осуществлялось в индивидуальной форме на условиях информированного согласия.

Методическое обеспечение исследования включало в себя три группы методов: методы оценки физиологических показателей (сфигмоманометрия, исследование пульса на лучевой артерии, пневмография); методы оценки нейрокогнитивных реакций (набор функциональных нейропсихологических проб, включающий таблицы Е. Крепелина, методику А.Р. Лурия «10 слов», методику оценки зрительно-образной памяти); методы количественной и качественной обработки полученных данных (показатели средних тенденций, непараметрический U-критерий оценки значимости различий Манна-Уитни, непараметрический критерий χ^2 Фридмана).



Таблица 1

Современные нейрофизиологические исследования влияния растворимых аэрозолей, генерируемых электронными курительными устройствами

Исследование, авторы	Метод	Выводы
<p>Оценка токсичности e-жидкостей и их растворимых аэрозолей, генерируемых электронными сигаретами с использованием рекомбинантных биолуминесцентных бактерий, реагирующих на специфически клеточные повреждения Shiv Bharadwaja, Robert J. Mitchellb, Anjum Qureshia, Javed H. Niazi [Bharadwaja, 2016]</p>	<p>Аналитический метод для выявления вредных воздействий электронных сигаретных релингов (e-juice) и растворимого аэрозоля e-сока (SEA) с использованием специфичных для стресса биолуминесцентных рекомбинантных бактериальных клеток (RBC) в качестве биосенсоров с целыми клетками. Эти эритроциты несут luxCDABE-оперон, жестко контролируемый промоторами, которые специфически индуцируют повреждение ДНК (recA), супероксидные радикалы (sodA), тяжелые металлы (copA) и повреждение мембраны (orfF). Реакции эритроцитов после воздействия различных концентраций э-сока / СЭА регистрировались в режиме реального времени, которые показывали зависимость от дозы стресс-специфические ответы как на э-сок, так и на испарившиеся аэрозоли соков, полученных с помощью электронной сигареты.</p>	<p>В результате биолуминесцентные эритроциты обеспечивали убедительные доказательства того, что выявленные субтоксичные дозы э-сока и СЭО вызывают цитотоксичность. Обнаружено, что жидкая форма э-сока подавляет клеточную способность восстанавливать повреждение ДНК, ионный гомеостаз, окислительную токсичность и разрушение мембраны, вызванные электронным соком. SEA также проявляла токсичность, но уровень этой токсичности не был таким же летальным, как в случае жидкого e-сока. Таким образом, биолуминесцентные эритроциты приобрели способность адаптироваться к токсикантам в СЭО путем набора индуцируемых механизмов восстановления клеток, что позволяет клеткам сохранять нормальную скорость роста и изменять токсичность СЭО.</p> <p>Установлено, что высокие дозы э-сока (разведенные в 4 раза) приводят к гибели клеток, подавляя клеточный механизм, ответственный за восстановление повреждения ДНК, токсичность супероксида, гомеостаз ионов и повреждение мембраны. SEA также вызывало клеточный ущерб, но клетки проявляли повышенную экспрессию биолуминесценции без значительного ингибирования роста, что указывает на то, что клетки активировали свою глобальную систему защиты для восстановления этих повреждений. Анализ фрагментации ДНК выявил также распад полной клеточной ДНК при субтоксических дозах э-сока. Несмотря на свое состояние вещества, э-сок и его аэрозоли вызывают цитотоксичность и изменяют нормальные функции клеток, соответственно, что вызывает опасения по поводу использования электронных сигарет в качестве альтернативы традиционной сигарете.</p>



Окончание табл. 1

<p>Возрастные изменения никотинового ответа холинергических и нехолинергических латеродорсальных тегментальных нейронов: повышенная восприимчивость подростков к никотиновой зависимости Mark H. Christensen, Masaru Ishibashi, Michael L. Nielsen, Christopher S. Leonard, Kristi A. Kohlmeier [Christensen, 2014]</p>	<p>Эксперимент на мышцах на разных этапах развития. Все исследования на животных соответствовали Директиве Совета Европейского сообщества (86/609 / EEC).</p>	<p>Предполагалось, что нейробиологические ответы варьируются в зависимости от возраста и от привыкания к сигаретам. Холинергические нейроны латеродорсального тегментального ядра (LDT) играют важную роль в развитии зависимости, однако эффекты никотина на возбудимость нейронов LDT в онтогенезе неизвестны. Никотиновые эффекты на клетки LDT разных возрастных групп были исследованы с использованием кальциевых изображений и цельноклеточного патч-фиксажа. В самой молодой возрастной группе (P7-P15) никотин индуцировал более крупные внутриклеточные кальциевые транзиенты и входящие потоки. Никотин вызывал большее количество возбуждающих синаптических токов у самых молодых животных, тогда как более сильные ингибирующие синаптические события были индуцированы в клетках у самых старых животных (P15-P34). Никотин увеличивал нейрональный обжиг холинергических клеток в большей степени у более молодых животных, возможно, связанными с развитием различиями в никотиновых эффектах на форму потенциала и послеполярную поляризацию. Вывод - помимо возрастных изменений нескольких свойств, которые, как ожидается, влияют на возбудимость покоящихся клеток, параметры, влияющие на возбудимость клеток, изменяются никотином по-разному в онтогенезе. Данные свидетельствуют о том, что никотин вызывает более сильный возбуждающий ответ у холинергических нейронов LDT у самых молодых животных, что может привести к увеличению возбуждающего выхода этих клеток в целевые области, вовлеченные в развитие зависимости. Поэтому онтогенетические различия в опосредованном никотином увеличении возбудимости LDT могут способствовать дифференциальной восприимчивости к никотиновой зависимости, наблюдаемой в разных возрастных группах.</p>
---	---	---



Организация исследования включала в себя несколько последовательных этапов.

Задачей первого этапа являлась оценка исходного уровня (до экспериментального воздействия) показателей физиологических (показатель артериального давления, частота сердечных сокращений, частота дыхания) и нейрокогнитивных (устойчивость и концентрация внимания, уровень работоспособности, объем кратковременной слухоречевой и зрительно-образной памяти) реакций у трех групп испытуемых методом попарного сравнения.

На втором этапе – экспериментальном – осуществлялась оценка динамики (изменения) физиологических и нейрокогнитивных реакций при использовании электронных курительных устройств для употребления никотина по каждой группе испытуемых до и после курения. В качестве экспериментального воздействия испытуемым предлагалось в течение 12-15 минут использовать электронное курительное устройство в закрытом помещении. Состав картриджа (жидкости) сохранялся неизменным и согласно маркировке включал: пропиленгликоль, глицерин, никотин (3 мг), вода, ароматизатор (дыня).

Завершающим этапом исследования решалась задача оценки значимости различий физиологических и нейрокогнитивных показателей после экспериментального воздействия у трех групп испытуемых между собой методом попарного сравнения.

Результаты исследования

В результате исследования показателей физиологических реакций у испытуемых, использующих электронные курительные устройства для употребления никотина, испытуемых, использующих электронные курительные устройства для употребления никотина и имеющих предшествующий опыт курения табака, а также испытуемых, одновременно использующих электронные курительные устройства для употребления никотина и табак, получены показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания, соответствующие верхней границе физиологической нормы с тенденцией повышения (показатели артериального давления относительно нормативных значений смещены в сторону повышения на 5-10 мм ртст). Статистически значимых различий при попарном сравнении групп испытуемых не выявлено (Рис. 1).

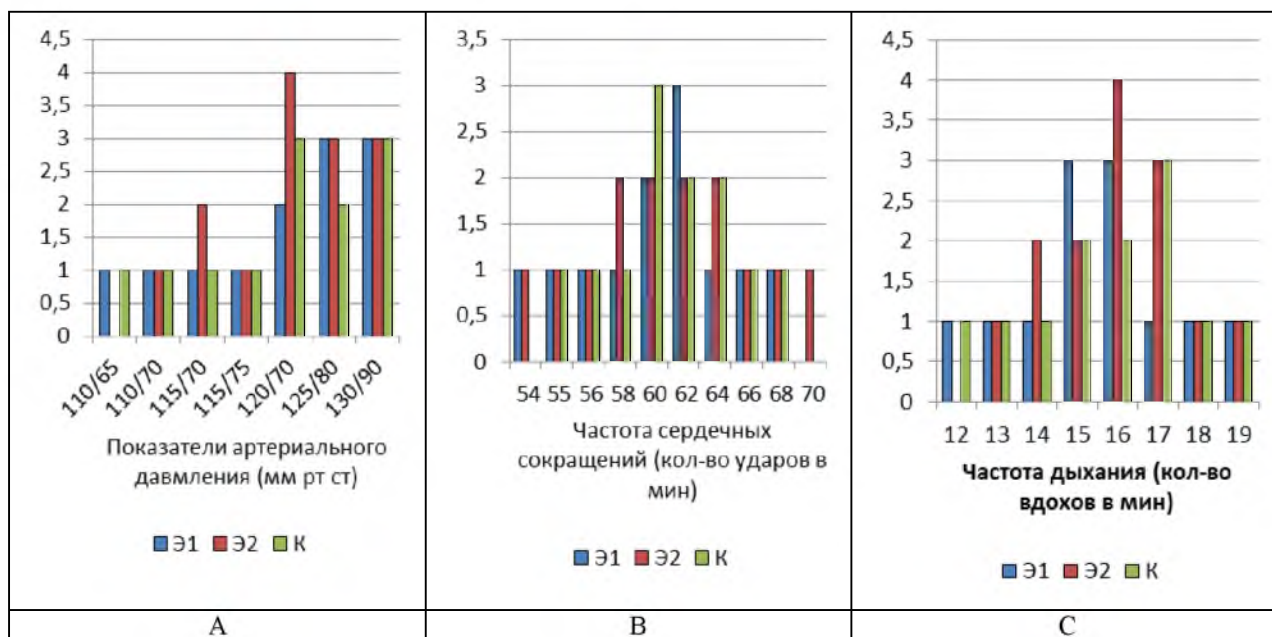


Рис. 1. Гистограммы частот показателей физиологических реакций по группам испытуемых до экспериментального воздействия



Исследование объема кратковременной памяти (как слухоречевой, так и зрительно-образной) осуществлялось через предъявление испытуемым соответствующих стимулов (слов на слух и картинок соответственно) в несколько серий: после каждого предъявления набора соответствующих стимулов испытуемому необходимо было воспроизвести их как можно точнее. В результате фиксировалось количество воспроизведенных стимулов после каждого предъявления (серии).

При оценке нейрокогнитивных реакций через попарное сравнение показатели объема кратковременной слухоречевой и зрительно-образной памяти значимо не отличаются и по всем трем группам испытуемых также соответствуют нормативным значениям (7 ± 2 единицы) (Рис. 2).

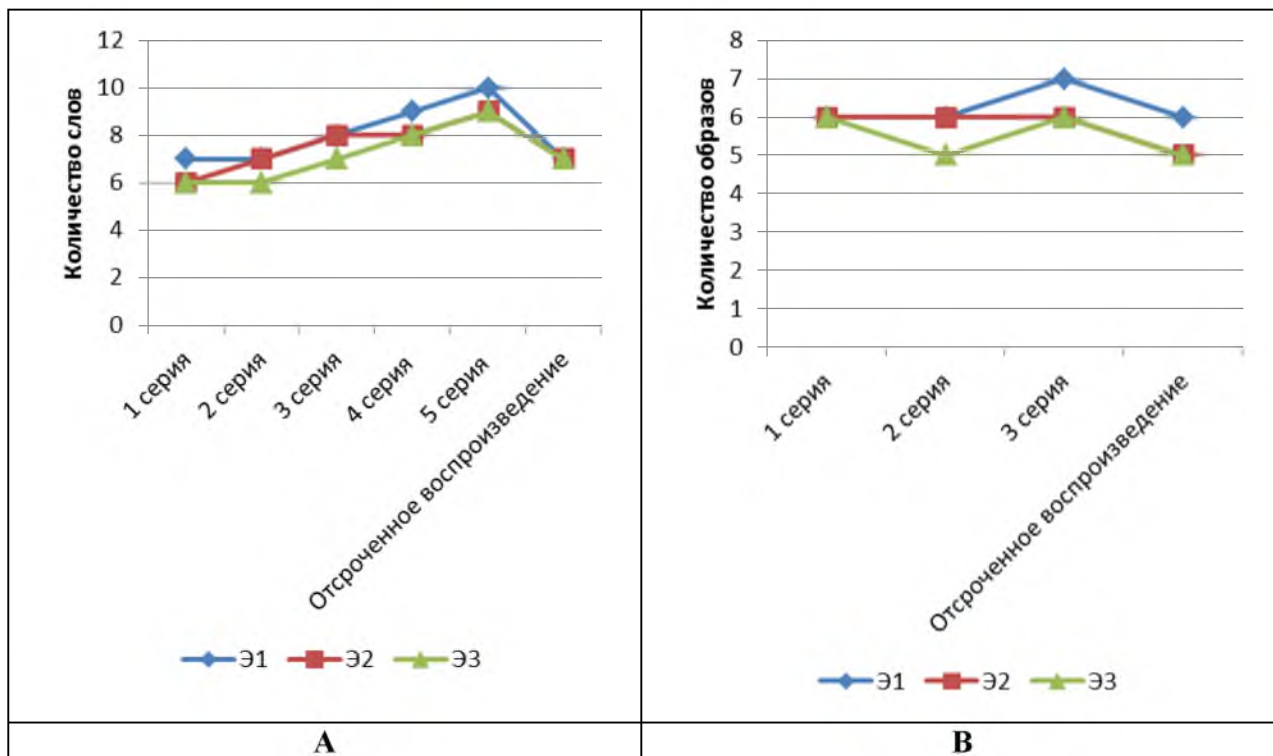


Рис. 2. Показатели объема кратковременной слухоречевой и зрительно-образной памяти по группам испытуемых до экспериментального воздействия (в абсолютных значениях)

При исследовании устойчивости и концентрации внимания с использованием таблиц Крепелина была выявлена тенденция к снижению устойчивости внимания, проявляющаяся в общем снижении количества выполненных счетных операций при увеличении времени. Выявленное увеличение количества допущенных ошибок при выполнении счетных операций указывает на снижение продуктивности (Рис. 3).

В результате оценки значимости различий показателей количества счетных операций количества допущенных ошибок статистически значимых различий выявлено не было.

Таким образом, решая задачу оценки исходного уровня (до экспериментального воздействия) показателей физиологических (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений, частота дыхания) и нейрокогнитивных (устойчивость и концентрация внимания, уровень работоспособности, объем кратковременной слухоречевой и зрительно-образной памяти) реакций у трех групп испытуемых, использующих электронные курительные устройства для употребления никотина, методом попарного сравнения, установлено отсутствие достоверных различий между исследуемыми группами.

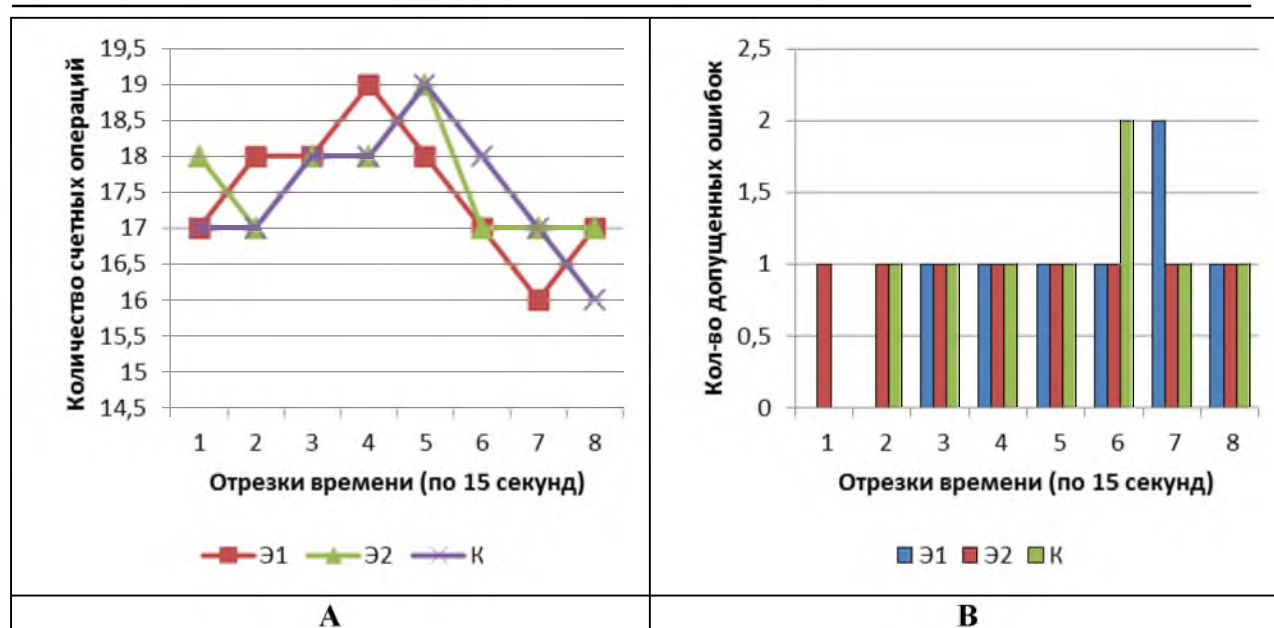


Рис. 3. Показатели устойчивости внимания и продуктивности по группам испытуемых до экспериментального воздействия (в абсолютных значениях)

Решая задачу оценки динамики (изменения) физиологических и нейрокогнитивных реакций при использовании электронных курительных устройств для употребления никотина в течение 12-15 минут в закрытом помещении (экспериментальное воздействие), после чего осуществлялось повторное измерение исследуемых показателей (физиологических и нейрокогнитивных реакций).

Полученные результаты указывают на значимое изменение как со стороны физиологических, так и со стороны нейрокогнитивных реакций после использования электронных курительных устройств для употребления никотина у всех трех групп испытуемых (Таблица 1).

Таблица 1

Показатели значимости различий физиологических и нейрокогнитивных реакций по группам испытуемых до и после экспериментального воздействия (критерий χ^2 Фридмана, $p < 0,05$)

	Параметры	Группы испытуемых		
		Э ₁	Э ₂	К
Физиологические реакции	Артериальное давление	0,027*	0,031*	0,026*
	Частота сердечных сокращений	0,014*	0,024*	0,018*
	Частота дыхания	0,018*	0,016*	0,002*
Нейрокогнитивные реакции	Объем кратковременной слухоречевой памяти	0,022*	0,009*	0,036*
	Объем кратковременной зрительно-образной памяти	0,016*	0,012*	0,011*
	Количество счетных операций	0,029*	0,025*	0,024*
	Количество допущенных ошибок	0,034*	0,017*	0,041*

* – статистически значимые различия



Использование электронных курительных устройств для употребления никотина как в ситуации одновременно реализуемого опыта табакокурения, так и в ситуации предшествующего опыта табакокурения, на уровне физиологических реакций проявляется повышением артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений (пульса) и частоты дыхания. На уровне нейрокогнитивных реакций прием вэйпов приводит к сужению объема кратковременной слухоречевой и кратковременной зрительно-образной памяти, снижению устойчивости внимания, как следствие, приводящему к снижению общей работоспособности и продуктивности.

Осуществляя оценку физиологических и нейрокогнитивных реакций у испытуемых после использования электронного курительного устройства (после экспериментального воздействия), было установлено, что при одновременном использовании электронных курительных устройств для употребления никотина и табакокурении показатели артериального давления, частоты сердечных сокращений и частоты дыхания значимо возрастают в сравнении как с испытуемыми, использующими только электронные курительные устройства для употребления никотина ($p_1=0,029$; $p_2=0,030$; $p_3=0,022$ соответственно), так и с испытуемыми, использующими только электронные курительные устройства для употребления никотина, но имеющими в анамнезе опыт табакокурения ($p_1=0,016$; $p_2=0,022$; $p_3=0,039$ соответственно) (Рис. 4).

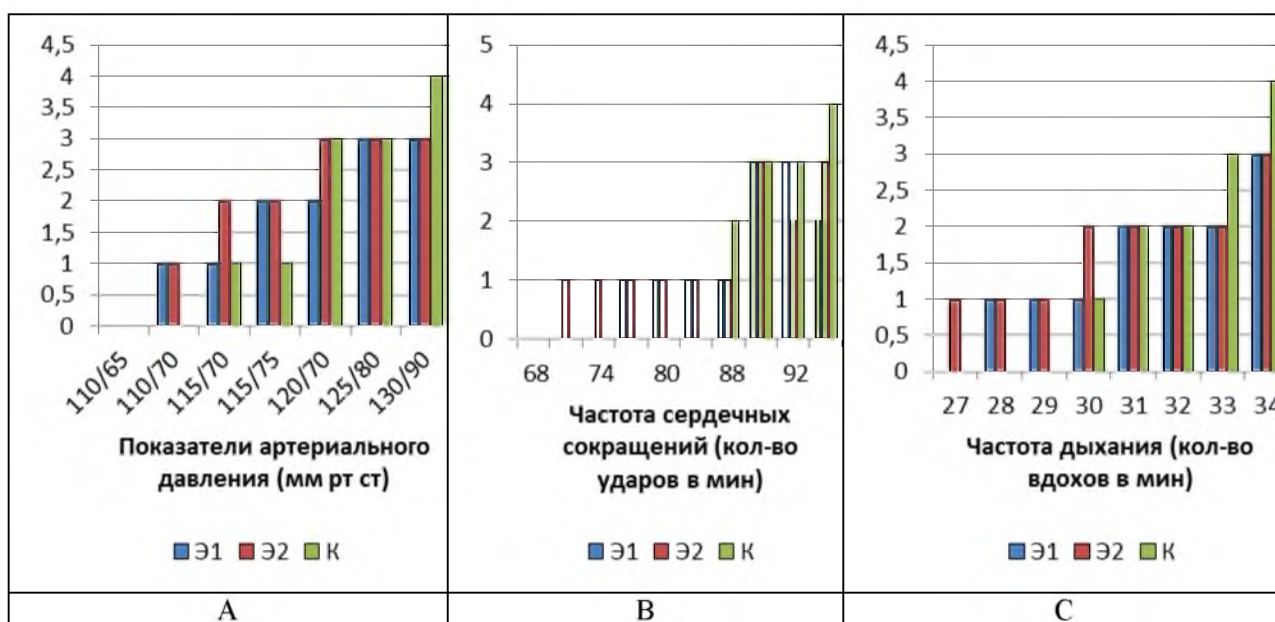


Рис. 4. Гистограммы частот показателей физиологических реакций по группам испытуемых после экспериментального воздействия

В результате сравнительного анализа показателей объема кратковременной слухоречевой и кратковременной зрительно-образной памяти также выявлено значимое снижение данных показателей у испытуемых, одновременно использующих электронные курительные устройства для употребления никотина и табакокурении как в сравнении с испытуемыми, использующими только электронные курительные устройства для употребления никотина ($p_1=0,012$; $p_2=0,018$ соответственно), так и с испытуемыми, использующими электронные курительные устройства для употребления никотина, но имеющими в анамнезе опыт табакокурения ($p_1=0,006$; $p_2=0,011$ соответственно) (Рис. 5).

Осуществляя сравнительный анализ показателей концентрации и устойчивости внимания, оцениваемых по количеству выполненных счетных операций в отведенные отрезки времени, выявлено значимое снижение количества выполненных счетных операций при одновременном использовании электронных курительных устройств для употребления никотина и табакокурении в сравнении с другими группами испытуемых (Рис. 6).

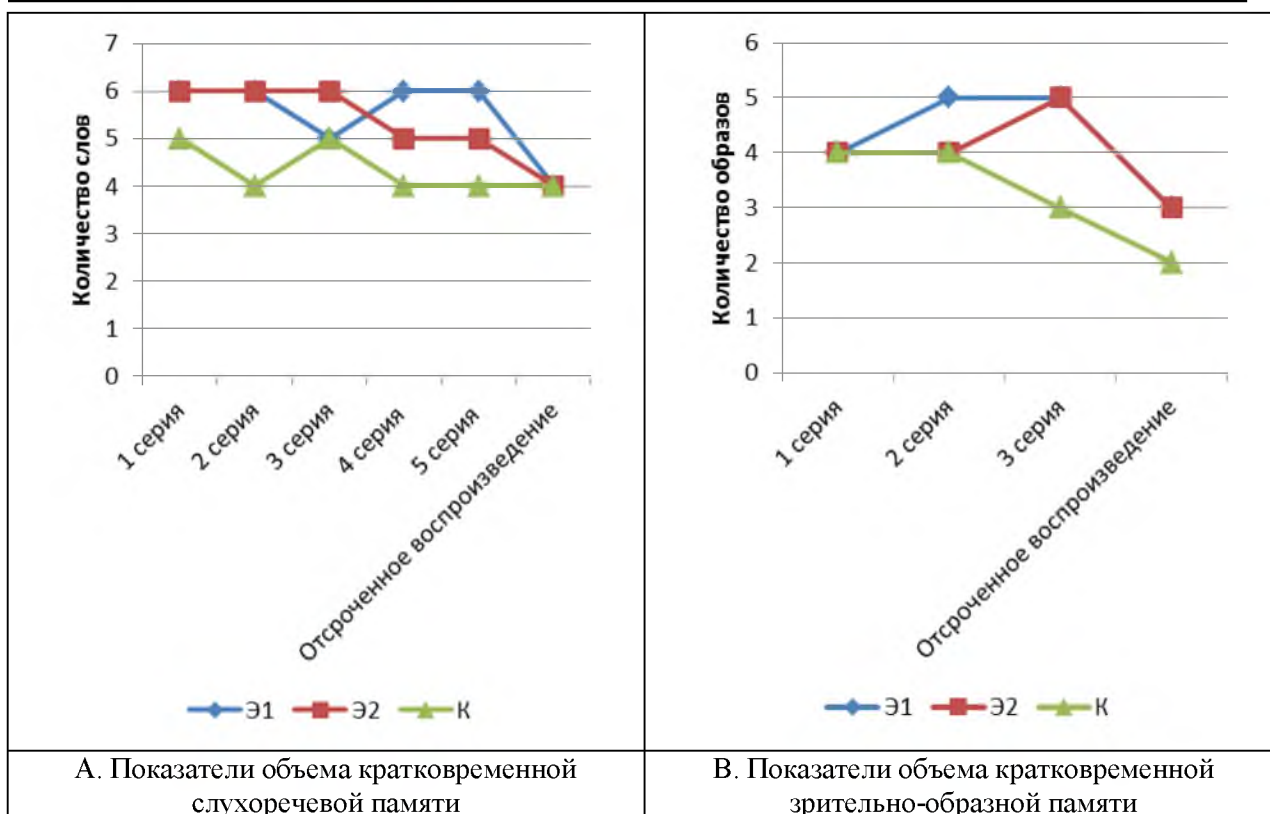


Рис. 5. Показатели объема кратковременной слухоречевой и зрительно-образной памяти по группам испытуемых после экспериментального воздействия

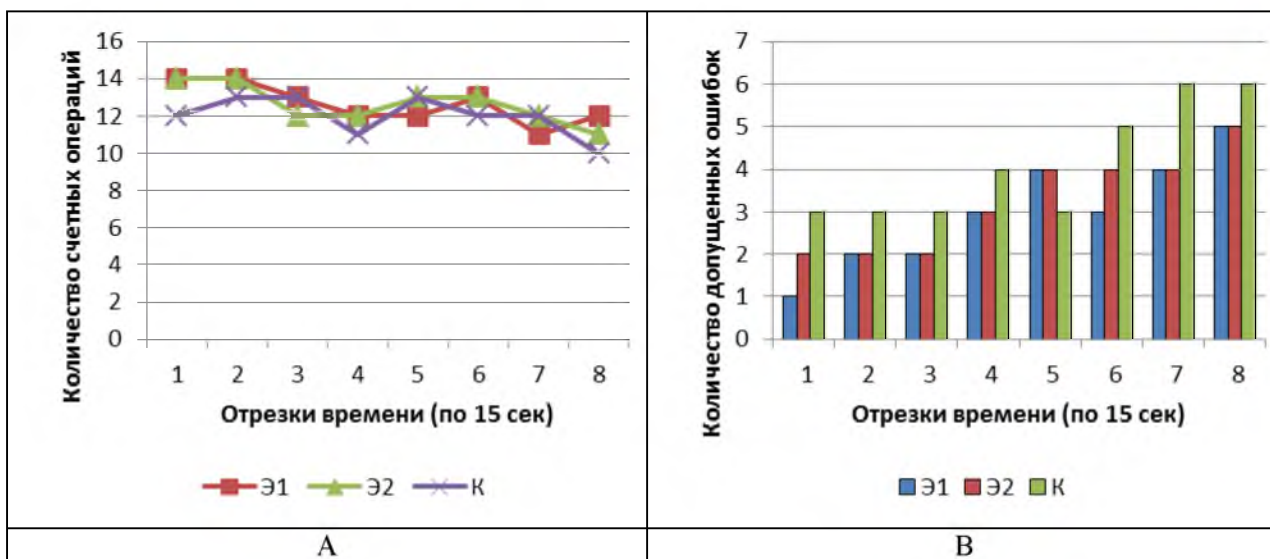


Рис. 6. Показатели устойчивости внимания и продуктивности по группам испытуемых после экспериментального воздействия

Оценивая продуктивность решаемых задач через показатель количества допущенных ошибок при выполнении счетных операций, выявлено значимое снижение продуктивности после использования электронных курительных устройств для употребления никотина у испытуемых, одновременно использующих электронные курительные устройства для употребления никотина и табакокурение в сравнении с другими группами испытуемых. Данный факт необходимо соотнести и с показателями длительности употребления никотина испытуемыми экспериментальных и контрольной групп. В среднем длительность употребления никотина с использованием только



электронных курительных устройств на полгода меньше ($5,8 \pm 0,72$ месяца), чем у испытуемых других групп.

Выводы

На уровне физиологических реакций влияние употребления никотина с использованием электронных курительных устройств проявляется в повышении артериального давления, увеличении частоты сердечных сокращений (пульса) и частоты дыхания даже в ситуации кратного употребления. На уровне нейрокognитивных реакций употребление никотина с использованием электронных курительных устройств приводит к уменьшению объема кратковременной слухоречевой и кратковременной зрительно-образной памяти, снижению устойчивости внимания.

Негативное влияние регулярного использования электронных курительных устройств для употребления никотина усугубляется при как при одновременном табакокурении, так и при опыте табакокурения в анамнезе, что, в свою очередь, приводит к нарушению гомеостаза физиологической и нейропсихологической систем, проявляясь в их разбалансированности, а также является фактором риска для ранней манифестации гипертонической болезни и других сосудистых заболеваний.

Список литературы

References

1. Антонов Н.С., Сахарова Г.М., Донитова В.В., Котов А.А., Бережнова И.А., Латиф Э. (2014). Электронные сигареты: оценка безопасности и рисков для здоровья. Пульмонология.3: 122-127.
Antonov N.S., Saharova G.M., Donitova V.V., Kotov A.A., Berezhnova I.A., Latif E.H. (2014). EНlektronnye sigarety: ocenka bezopasnosti i riskov dlya zdorov'ya. Pul'monologiya.3: 122-127.
2. Bahl V., Lin S., Xu N. et al. (2012). Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod. Toxicol.*34: 529–537.
3. Eric R. Kandel, M.D., and Denise B. Kandel, Ph.D. (2014) A Molecular Basis for Nicotine as a Gateway Drug. *New England Journal of Medicine*.10: 932-943.
4. Goniewicz M.L. et al. (2013). Levels of selected carcinogens and toxicants in vapour from electronic cigarettes.0: 1–7.
5. Narges El Golli, Yosra Dallagi, Dalila Rahali, Ines Rejeb & Saloua El Fazaа (2016). Neurobehavioral assessment following e-cigarette refill liquid exposure in adult rats // *Toxicology Mechanisms and Methods*.6: 435-442.
6. Shiv Bharadwaj, Robert J. Mitchell, Anjum Qureshi, Javed H. Niazi (2017). Toxicity evaluation of e-juice and its soluble aerosols generated by electronic cigarettes using recombinant bioluminescent bacteria responsive to specific cellular damages. *Biosensors and Bioelectronics*.90: 53-60.
7. Williams M., Villarreal A., Bozhilov K. et al. (2013). Metal and silicate particles including nanoparticles are present in electronic cigarette cartomizer fluid and aerosol. *PLoS One*. 8: 1-11.