

Weronika Mielnicka<sup>1</sup>, Julia Sławińska<sup>2</sup>, Jagoda Mikołajczyk<sup>3</sup>, Artur Hawajski<sup>4</sup>,  
Jan Nowak<sup>5</sup>, Stella Mieruszyńska<sup>6</sup>, Olga Szeidl<sup>4</sup>, Maja Kołodziejska<sup>7</sup>,  
Marcin Lewandowski<sup>7</sup>, Anna Cupiał<sup>8</sup>

Otrzymano: 02.02.2026  
Zaakceptowano: 23.02.2026  
Opublikowano: 22.04.2026

## Neurologiczne i neurozapalne konsekwencje ekspozycji na aerozole z e-papierosów – przegląd systematyczny danych eksperymentalnych i klinicznych

Neurological and neuroinflammatory consequences of exposure to e-cigarette aerosols – a systematic review of experimental and clinical data

<sup>1</sup> Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, Białystok, Polska

<sup>2</sup> Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

<sup>3</sup> Warszawski Szpital Południowy, Warszawa, Polska

<sup>4</sup> Państwowy Instytut Medyczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa, Polska

<sup>5</sup> Niezależna Placówka Opieki Zdrowotnej, Szpital Kliniczny im. dr. Emila Warmińskiego Politechniki Bydgoskiej, Bydgoszcz, Polska

<sup>6</sup> Szpital Miejski im. Franciszka Raszei, Poznań, Polska

<sup>7</sup> Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu, Toruń, Polska

<sup>8</sup> Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Adres do korespondencji: Weronika Mielnicka, Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku, ul. Marii Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok, e-mail: weronikamielnicka00@gmail.com

doi <https://doi.org/10.15557/AN.2025.0026>

### ORCID iDs

1. Weronika Mielnicka  <https://orcid.org/0009-0001-3837-3473>

2. Julia Sławińska  <https://orcid.org/0009-0002-3178-7988>

3. Jagoda Mikołajczyk  <https://orcid.org/0009-0009-1745-5339>


4. Artur Hawajski  <https://orcid.org/0009-0003-7592-2114>

5. Jan Nowak  <https://orcid.org/0009-0006-8145-8647>

6. Stella Mieruszyńska  <https://orcid.org/0009-0004-3483-5660>

7. Olga Szeidl  <https://orcid.org/0009-0006-0691-2571>

8. Maja Kołodziejska  <https://orcid.org/0009-0007-1950-3053>

9. Marcin Lewandowski  <https://orcid.org/0009-0002-4894-2358>

10. Anna Cupiał  <https://orcid.org/0009-0008-8145-2389>

### Streszczenie

Aerozole elektronicznych papierosów zawierają liczne substancje chemiczne, które mogą oddziaływać na ośrodkowy układ nerwowy poprzez mechanizmy stresu oksydacyjnego, procesów zapalnych oraz dysfunkcji bariery krew–mózg. Podczas podgrzewania płynu dochodzi do powstawania aldehydów, metali ciężkich, wolnych rodników oraz produktów pirolizy glikolu propylenowego i gliceryny. Związki te prowadzą do uszkodzenia struktur śródbłonna, degradacji białek połączeń ścisłych oraz zwiększenia przepuszczalności bariery krew–mózg, co sprzyja przenikaniu cytokin prozapalnych, a także aktywacji mikrogleju i astrogleju. W badaniach przedklinicznych wykazano nasiloną produkcję mediatorów zapalnych, zaburzenia homeostazy mitochondrialnej oraz zmiany w funkcjonowaniu transporterów odpowiedzialnych za metabolizm neuronalny. Nikotyna obecna w aerozolu moduluje aktywność receptorów nikotynowych, wpływając na transmisję dopaminergiczną, glutaminergiczną i GABA-ergiczną. Zmiany te prowadzą do neuroadaptacji w obrębie mezo limbicznego układu nagrody i sprzyjają utrwalaniu zachowań uzależnieniowych. Niektóre związki aromatyczne, w tym mentol i farnezol, mogą dodatkowo nasilać stres oksydacyjny oraz wzmacniać działanie nikotyny. Doniesienia z badań na zwierzętach wskazują, że przewlekła ekspozycja na aerozole z elektronicznych papierosów może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych, zmian behawioralnych oraz zwiększonej podatności na procesy neurodegeneracyjne, zwłaszcza w okresie rozwojowym. Pomimo rosnącej liczby badań mechanistycznych dane kliniczne pozostają ograniczone. Niniejsza praca podsumowuje aktualny stan wiedzy dotyczący neurotoksycznego potencjału aerozoli z elektronicznych papierosów, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów molekularnych i komórkowych, oraz wskazuje na konieczność dalszych badań nad ich długoterminowym wpływem na układ nerwowy.

**Słowa kluczowe:** stres oksydacyjny, nikotyna, bariera krew–mózg, elektroniczne papierosy, neurozapalenie

## Abstract

Electronic cigarette aerosols contain numerous chemicals that can affect the central nervous system through mechanisms involving oxidative stress, inflammatory processes, and blood–brain barrier dysfunction. When the liquid is heated, aldehydes, heavy metals, free radicals, and pyrolysis products of propylene glycol and glycerine are formed. These compounds lead to damage to endothelial structures, degradation of tight junction proteins, and increased blood–brain barrier permeability, which promotes the penetration of pro-inflammatory cytokines and the activation of microglia and astroglia. Preclinical studies have shown increased production of inflammatory mediators, disturbances in mitochondrial homeostasis, and changes in the functioning of transporters responsible for neuronal metabolism. Nicotine present in aerosols modulates the activity of nicotinic acetylcholine receptors, affecting dopaminergic, glutamatergic, and GABAergic transmission. These changes lead to neuroadaptation within the mesolimbic reward system and promote the reinforcement of addictive behaviours. Some aromatic compounds, including menthol and farnesol, may further exacerbate oxidative stress and enhance the effects of nicotine. Evidence from animal studies indicates that chronic exposure to electronic cigarette aerosols may lead to cognitive impairment, behavioural changes, and increased susceptibility to neurodegenerative processes, especially during developmental periods. Despite the growing number of mechanistic studies, clinical data remain limited. This paper summarises the current state of knowledge on the neurotoxic potential of electronic cigarette aerosols, with particular emphasis on molecular and cellular mechanisms, and highlights the need for further research into their long-term effects on the nervous system.

**Keywords:** oxidative stress, nicotine, blood–brain barrier, electronic cigarettes, neuroinflammation

## WPROWADZENIE

Według najnowszego raportu Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) z 2025 roku liczba palaczy tradycyjnych papierosów spada, a wyroby te są coraz częściej zastępowane innymi produktami tytoniowymi, przede wszystkim e-papierosami. Obecnie ponad 100 milionów ludzi na całym świecie używa e-papierosów, przy czym najwyższy wskaźnik odnotowuje się w regionie europejskim. Co istotne, młodzież sięga po e-papierosy zdecydowanie częściej niż dorośli, czyniąc je najpowszechniej stosowanym produktem nikotynowym w tej grupie wiekowej (Ruszkiewicz *et al.*, 2020; World Health Organization, 2025).

Stosowanie e-papierosów jest w dużej mierze związane z ekspozycją na aromaty, gdyż ponad 95% nastolatków i ponad 85% dorosłych użytkowników korzysta wyłącznie z produktów smakowych, dostępnych w wielu wariantach zwiększających atrakcyjność tych urządzeń (Henderson *et al.*, 2024).

E-papierosy to urządzenia elektryczne zasilane baterią, umożliwiające wdychanie nikotyny i innych składników zawartych w e-liquidach w postaci aerozolu. Podgrzanie cieczy (e-liquidu) przez element grzejny powoduje jej odparowanie i powstanie aerozolu. Podstawowymi składnikami e-liquidów są woda, glicerol roślinny, glikol propylenowy, opcjonalnie nikotyna oraz środki aromatyzujące, które podczas podgrzewania (aerozolizacji) ulegają reakcjom chemicznym, co prowadzi do powstawania licznych nowych związków o unikalnych właściwościach toksykologicznych (López-Ojeda i Hurley, 2024; Ruszkiewicz *et al.*, 2020; Strongin *et al.*, 2025). Do produktów tego procesu należą związki karbonylowe (formaldehid, acetaldehyd, akroleina), którym przypisuje się około 80% ryzyka zdrowotnego związanego z paleniem. Liczba i toksyczność nowo powstałych substancji zależą w dużej mierze od warunków

użytkowania e-papierosów (Heldt *et al.*, 2020). Dodatkowo składniki e-liquidu, występując w mieszaninie, mogą oddziaływać synergistycznie, zwiększając cytotoksyczność. Jak podają Muthumalage i wsp. (2018), cząsteczki aromatów mogą indukować produkcję reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species*, ROS) i reakcję zapalną w monocytach, co jest bardziej nasilone w mieszaninach niż w przypadku pojedynczych aromatów (Strongin *et al.*, 2025). W przypadku nikotyny Pappas i wsp. (2024) podają, że interakcja kwasów obecnych w soli nikotynowej z metalami cewki grzewczej e-papierosa może zwiększać transfer tlenków metali. Zjawisko to ilustruje mechanizm oddziaływania pomiędzy składnikami e-liquidu a elementami konstrukcyjnymi e-papierosów, potencjalnie zwiększając toksyczność emitowanego aerozolu (Strongin *et al.*, 2025). Nikotyna w e-papierosach występuje w różnych stężeniach. W niektórych krajach (np. w USA) popularne kapsułki (zawierające około 60 mg/ml nikotyny) są porównywane do około 20 tradycyjnych papierosów (López-Ojeda i Hurley, 2024).

Składniki aerozolu działają wielopłaszczyznowo, wywołując zaburzenia w układach oddechowym, sercowo-naczyniowym i rozrodczym, a także oddziałują na ośrodkowy układ nerwowy (OUN), prowadząc do reakcji neurozapalnych i zaburzeń neurologicznych.

Mechanizmy toksycznego wpływu aerozolu z e-papierosów obejmują indukcję stresu oksydacyjnego, zwiększoną przepuszczalność bariery krew–mózg (*blood–brain barrier*, BBB), dysfunkcję mitochondriów oraz aktywację mikrogleju i astrocytów. Badania na modelach zwierzęcych wykazały m.in. obniżenie ekspresji kluczowych białek ścisłych połączeń (*tight junction*), takich jak okludyna, oraz upośledzoną funkcję transportera GLUT1 po ekspozycji na aerozol, niezależnie od zawartości nikotyny (Heldt *et al.*, 2020). Takie zmiany ułatwiają infiltrację cytokin prozapalnych do mózgu oraz sprzyjają przewlekłemu zapaleniu neuroglejowemu, co z kolei może prowadzić do uszkodzenia neuronów,

upośledzenia funkcji poznawczych oraz przyspieszenia procesów neurodegeneracyjnych (Heldt *et al.*, 2020; Lupo *et al.*, 2025).

Ponadto nikotyna zawarta w aerozolu oddziałuje na receptory nikotynowe (*nicotinic acetylcholine receptors*, nAChR), modyfikując neuroprzebieżność dopaminergiczną, glutaminergiczną i cholinergiczną, co sprzyja mechanizmom uzależnienia i neuroadaptacji (Solingapuram *et al.*, 2020). W badaniach przedklinicznych wykazano, że przewlekła ekspozycja na aerozol z e-papierosów zmienia ekspresję podjednostek nAChR oraz astroglialnych transporterów glutaminianu (GLT-1, xCT) w meзокortykolimbicznych regionach mózgu (Alasmari *et al.*, 2019). Zmiany te mogą pośrednio wpływać na plastyczność synaptyczną i funkcje poznawcze.

Przewlekła ekspozycja na aerozole z e-papierosów może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych i nastroju oraz potencjalnie zwiększać podatność na procesy neurodegeneracyjne. Szczególnie niepokojące są obserwacje dotyczące ekspozycji prenatalnej oraz w okresie adolescencji – u potomstwa matek narażonych na aerozol z e-papierosów obserwowano upośledzoną integrację BBB oraz zaburzenia funkcji motorycznych, uczenia się i pamięci (Archie *et al.*, 2023).

E-papierosy są postrzegane jako zdrowsza alternatywa dla tradycyjnych papierosów, jednak ze względu na ich stosunkowo krótką obecność na rynku oraz liczne zmienne związane ze składem aerozolu i sposobem użytkowania neurologiczne i neurozapalne skutki ekspozycji oraz długoterminowe konsekwencje zdrowotne nie są jeszcze w pełni poznane i wymagają dalszych badań oraz monitorowania (Lupo *et al.*, 2025). Celem niniejszej pracy przeglądowej jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów oraz neurologicznych i neurozapalnych konsekwencji ekspozycji na aerozole z e-papierosów.

## MATERIAŁ I METODY

W celu opracowania niniejszego przeglądu przeprowadzono wyszukiwanie literatury medycznej w bazie danych PubMed, które uzupełniono o ręczne przeszukiwanie list referencyjnych z uwzględnionych badań. Dodatkowo aktualne dane epidemiologiczne pozyskano ze strony WHO. Przegląd piśmiennictwa przeprowadzono w dniach 28–31 października 2025 roku, obejmując publikacje z lat 2010–2025. Użyte terminy wyszukiwania obejmowały: *e-cigarette*, *electronic cigarette*, *vaporization*, *aerosol*, *e-liquid*, *tobacco*, *smoking*, *nicotine*, *brain*, *neuroinflammation*, *CNS*, *blood-brain barrier*, *microglia*, *addiction*, *flavorings*, *oxidative stress*, *mitochondrial dysfunction*, *neurodegenerative diseases*. Kryteria wykluczenia obejmowały prace niezwiązane z tematem przeglądu, publikacje niedostępne lub napisane w językach innych niż angielski. Badania wybierano na podstawie tytułów i streszczeń, wykluczając te, które nie spełniały kryteriów włączenia. Po analizie pełnych tekstów do przeglądu włączono ostatecznie 29 artykułów.

## ANALIZA LITERATURY

### BBB, stres oksydacyjny i dysfunkcja mitochondriów

#### Integralność BBB

BBB stanowi główny element ochronny OUN, regulując wymianę substancji pomiędzy krwią a tkanką nerwową oraz utrzymując stabilność środowiska neurochemicznego. Strukturalnie BBB tworzą komórki śródbłonka naczyń włosowatych mózgu, połączone kompleksami ścisłych połączeń międzykomórkowych (*tight junctions*) z udziałem białek: kładyny-5, okładyny oraz ZO-1, które ograniczają niekontrolowany transport cząsteczek. Połączenia te są dodatkowo stabilizowane przez perycyty oraz końcowe wypustki astrocytów, odgrywające zasadniczą rolę w utrzymaniu integralności bariery i regulacji jej funkcji metabolicznych (Heldt *et al.*, 2020; Kaisar *et al.*, 2018; Lupo *et al.*, 2025).

Zaburzenia strukturalne i funkcjonalne BBB prowadzą do zwiększenia jej przepuszczalności, umożliwiając wnikanie substancji prozapalnych i neurotoksycznych do OUN. Badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych wykazały, że ekspozycja na aerozole z e-papierosów skutkuje degradacją białek połączeń ścisłych, obniżeniem ekspresji kładyny-5 i okładyny oraz zwiększoną przepuszczalnością śródbłonka. Towarzyszy temu aktywacja mikrogleju i astrogleju oraz wzrost stężenia cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , co potwierdza udział mechanizmów zapalnych w dysfunkcji jednostki nerwowo-naczyniowej (Heldt *et al.*, 2020).

Modulacja przepuszczalności BBB może być również wynikiem interakcji z komórkami odporności obwodowej oraz krążącymi czynnikami zapalnymi. Wykazano, że cytokiny prozapalne i monocyty, w tym zakażone HIV, zwiększają przepuszczalność bariery poprzez fosforylację białek połączeń ścisłych, aktywację receptorów chemokinowych CXCR4 i CCR5 oraz szlak Rho-kinazy (Lupo *et al.*, 2025). Analogiczne mechanizmy obserwuje się po ekspozycji na aerozole z e-papierosów, które aktywują mikroglej i nasilają ekspresję cytokin prozapalnych, prowadząc do wtórnego uszkodzenia śródbłonka (Heldt *et al.*, 2020).

Mózg, mimo braku biernej dyfuzji przez BBB, charakteryzuje się jednym z najwyższych poziomów metabolizmu tlenowego w organizmie, wykorzystując około 20% całkowitego przepływu krwi. Wymiana substratów energetycznych odbywa się przy udziale wyspecjalizowanych transporterów błonowych: glukoza przenoszona jest przez GLUT1 i GLUT3, aminokwasy – przez systemy SLC, a inne cząsteczki hydrofilowe – przez transportery ATP-zależne, takie jak P-gp (ABCB1), MRP1 (ABCC1) i BCRP (ABCG2) (Heldt *et al.*, 2020; Kaisar *et al.*, 2018; Lupo *et al.*, 2025). Redukcja ekspresji tych białek, obserwowana m.in. w chorobie Alzheimera i niedokrwieniu mózgu, prowadzi do zaburzeń metabolizmu neuronalnego i nasilenia procesów neurodegeneracyjnych (Heldt *et al.*, 2020).

Długotrwała ekspozycja na aerozole z e-papierosów sprzyja akumulacji neurotoksycznych metali, takich jak Cr, Fe, Mn

i Pb, przy jednoczesnym spadku stężenia pierwiastków niezbędnych, m.in. Zn i Cu. Zjawisko to zaburza homeostazę jonową, upośledza funkcje transporterów błonowych BBB i prowadzi do odkładania się metali w OUN. W efekcie dochodzi do wewnątrzkomórkowej dyshomeostazy metali oraz potencjalnego rozwoju toksycznych zmian neurobiologicznych (Re *et al.*, 2021).

### Stres oksydacyjny a uszkodzenia BBB

Stres oksydacyjny stanowi jeden z zasadniczych mechanizmów prowadzących do uszkodzenia BBB. Przejawia się nadmierną generacją ROS i azotu (*reactive nitrogen species*, RNS) przy jednoczesnym obniżeniu aktywności endogennych systemów antyoksydacyjnych. Komórki śródbłonka mikronaczyń mózgowych, ze względu na wysoką gęstość mitochondriów i intensywny metabolizm tlenowy, wykazują szczególną wrażliwość na działanie ROS. Akumulacja tych cząsteczek prowadzi do utleniania lipidów, denaturacji białek i uszkodzeń DNA, a także do degradacji białek połączeń ścisłych (klaudyna-5, okludyna, ZO-1), co skutkuje zwiększoną przepuszczalnością BBB (Lehner *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2014).

Podczas podgrzewania płynów do e-papierosów powstają toksyczne aldehydy (akroleina, formaldehyd), wolne rodniki oraz metale ciężkie (Cr, Ni, Pb), które intensyfikują generację ROS (Yu *et al.*, 2022). W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, iż aerozole z e-papierosów aktywują enzym NADPH-oksydazę (NOX-2), zwiększając poziom ROS w korze mózgowej oraz obniżają ekspresję białek połączeń ścisłych (Kaisar *et al.*, 2018). Długotrwała ekspozycja prowadzi do nasilonej aktywacji komórek glejowych i sekrecji cytokin prozapalnych, co potęguje uszkodzenia śródbłonka i zaburza integralność bariery (Kaisar *et al.*, 2018; Muthumalage *et al.*, 2018).

Stres oksydacyjny współdziała z innymi mechanizmami patologicznymi, w tym z aktywacją metaloproteinaz macierzy i dysregulacją transporterów błonowych (P-gp, MRP1, BCRP). Obecne w aerozolach metale ciężkie oraz związki karbonylowe zaburzą równowagę jonową i stymulują degradację macierzy pozakomórkowej, co w konsekwencji prowadzi do destabilizacji struktury BBB i utraty homeostazy metabolicznej. Skumulowane efekty tych procesów sprzyjają rozwojowi patologii neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Alzheimera i choroba Parkinsona (Heldt *et al.*, 2020; Kaisar *et al.*, 2018).

### Dysfunkcja mitochondrialna w warunkach stresu oksydacyjnego

Stres oksydacyjny pozostaje w ścisłym sprzężeniu zwrotnym z dysfunkcją mitochondrialną, która stanowi ważne ogniwo kaskady uszkodzeń komórkowych w obrębie BBB. Mitochondria śródbłonka mózgowego odpowiadają za produkcję ATP, utrzymanie potencjału błonowego oraz regulację procesów redoks. Nadmierna produkcja ROS prowadzi do oksydacyjnej modyfikacji białek łańcucha oddechowego, peroksydacji fosfolipidów błon mitochondrialnych oraz uszkodzeń mitochondrialnego DNA (mtDNA), co skutkuje

spadkiem potencjału błony mitochondrialnej i obniżeniem wydajności fosforylacji oksydacyjnej (Velmurugan *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2023).

Niedobór energii komórkowej prowadzi do zaburzeń funkcji transporterów błonowych, deregulacji homeostazy wapniowej oraz aktywacji szlaków proapoptotycznych z udziałem cytochromu c i kaspaz, a w efekcie do śmierci komórek śródbłonka i rozszczelnienia bariery (Kaisar *et al.*, 2018; Shao *et al.*, 2025). W wyniku przewlekłego stresu oksydacyjnego dochodzi do wtórnych uszkodzeń mitochondriów, które same stają się źródłem ROS, tworząc samonapędzające się sprzężenie patologiczne między dysfunkcją mitochondrialną a stresem oksydacyjnym (Kaisar *et al.*, 2018; Muthumalage *et al.*, 2018).

W badaniach doświadczalnych wykazano, że przewlekła ekspozycja na aerozole z e-papierosów nasila oksydacyjne uszkodzenia mitochondriów w komórkach śródbłonka i neuronach, powodując zaburzenia bioenergetyczne, aktywację mikrogleju oraz nadprodukcję cytokin prozapalnych. Zmiany te skutkują destabilizacją BBB oraz inicjacją przewlekłych procesów neurodegeneracyjnych (Kaisar *et al.*, 2018; Lupo *et al.*, 2025; Zong *et al.*, 2024).

### Aktywacja mikrogleju i procesy neurozapalne

Komórki mikrogleju, podobnie jak astrocyty, są zaliczane do immunokompetentnych komórek OUN. Odgrywają istotną rolę w utrzymaniu homeostazy neuronalnej, eliminacji patogenów, odpowiedzi na uszkodzenie tkanek oraz w rozwoju układu nerwowego. Jednak nadmierna aktywacja mikrogleju może prowadzić do uszkodzenia BBB i utrzymującego się stanu zapalnego w mózgu, co sprzyja procesom neurodegeneracyjnym oraz zaburzeniom neurorozwojowym (Colonna *et al.*, 2017; Zelikoff *et al.*, 2018). Podczas inhalacji aerozolu z e-papierosów do organizmu dostają się związki chemiczne, m.in. aldehydy, metale ciężkie oraz produkty pirolizy glikolu propylenowego i gliceryny, które mogą przenikać przez śródbłonek mózgowy i oddziaływać na komórki glejowe. Uszkodzenie śródbłonka, stres oksydacyjny i dysfunkcja mitochondrialna inicjują nadmierną aktywację mikrogleju typu M1 oraz astrocytów poprzez szlaki sygnałowe, takie jak NF- $\kappa$ B i MAPK (Ben Haim *et al.*, 2015; Heldt *et al.*, 2020; Strongin *et al.*, 2025). Aktywacja fenotypu M1 wiąże się ze stanem prozapalnym i neurotoksycznym, w którym reaktywne komórki glejowe modulują odpowiedzi komórkowe, wpływając na synapsy i funkcje neuronów. W tym stanie obserwuje się zmiany morfologiczne mikrogleju, które można wykryć poprzez zwiększoną ekspresję markera mikrogleju Iba-1 (zjonizowanej cząsteczki adapterowej wiążącej wapń 1) (Burda *et al.*, 2014; Zelikoff *et al.*, 2018). Dochodzi również do wzmożonego wydzielania cytokin prozapalnych i chemokin, takich jak TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , MCP-1, co prowadzi do powstania i utrwalenia stanu zapalnego w mózgu (Colonna *et al.*, 2017).

W badaniach na myszach ekspozowanych na aerozol z e-papierosów przez 14 dni wykazano wzrost immunoreaktywności TNF- $\alpha$  (który odgrywa istotną rolę w aktywności immunologicznej i zapalnej mózgu) w korze mózgowej w porównaniu z grupą kontrolną, co potwierdza indukcję procesów zapalnych w OUN (Prasedya *et al.*, 2020). Stan zapalny może wpływać na funkcjonowanie mózgu i prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych, w tym pogorszenia nastroju, uczenia się i pamięci. Cytokiny prozapalne, takie jak IL-1 i TNF- $\alpha$ , mogą ponadto aktywować oś podwzgórze–przysadka–nadnercza, co dodatkowo nasila stres i deficyty poznawcze (Prasedya *et al.*, 2020).

Przewlekła aktywacja mikrogleju i astrocytów prowadzi również do wtórnych zaburzeń mitochondrialnych oraz zwiększonej aktywności oksydazy NADPH (NOX2) i syntezy tlenu azotu, co skutkuje nadprodukcją ROS i NO. Procesy te zaburzają homeostazę glutaminianu, zwiększają przepuszczalność BBB i nasilają neurotoksyczność, przyczyniając się do rozwoju przewlekłych procesów neurodegeneracyjnych (Ben Haim *et al.*, 2015; Colonna *et al.*, 2017). W odpowiedzi na uszkodzenie BBB komórki glejowe obecne w jej otoczeniu wydzielają cytokiny i chemokiny, które przyciągają leukocyty z obwodu. Napływające komórki odpornościowe wzmacniają odpowiedź zapalną, uwalniając kolejne mediatory prozapalne. Powstające w ten sposób błędne koło reaktywnej glejozy prowadzi do przebudowy neuronów i zmian w ich funkcjonowaniu (Burda *et al.*, 2014).

Coraz więcej badań wskazuje również na udział reaktywnych astrocytów w modulacji złożonych stanów i zachowań, takich jak ból, apetyt, nastrój czy sen (Burda *et al.*, 2014). Z kolei mikroglej może wpływać na plastyczność synaptyczną poprzez zaburzenie sygnalizacji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF), niezbędnej do formowania kolców dendrytycznych i długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (Colonna *et al.*, 2017).

Wykazano również, że palenie umiarkowane i intensywne nasila odkładanie  $\beta$ -amyloidu (A $\beta$ ) w mózgu poprzez zmniejszenie fagocytozy mikroglejowej oraz zwiększenie prozapalnego profilu mikrogleju. Mechanizm ten powoduje uszkodzenie neuronów i może przyczynić się do neurodegeneracji oraz zwiększać ryzyko rozwoju choroby Alzheimera (Colonna *et al.*, 2017; Giunta *et al.*, 2012). Dysfunkcja mikrogleju może także odgrywać rolę w patogenezie zaburzeń neurorozwojowych i psychiatrycznych, takich jak spektrum autyzmu, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne czy zaburzenia depresyjne (Colonna *et al.*, 2017). Podsumowując, składniki aerozolu z e-papierosów indukują aktywację mikrogleju i astrocytów, nasilają produkcję cytokin oraz zaburzają równowagę oksydacyjną w OUN. Prowadzi to do utrzymującego się zapalenia neuroglejowego o niskim stopniu nasilenia, zwiększając podatność neuronów na uszkodzenia i dysfunkcję oraz sprzyjającego rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych (Colonna *et al.*, 2017; Zelikoff *et al.*, 2018). Ekspozycja na

aerozole z e-papierosów we wczesnym okresie rozwoju jest wiązana z deficytami uczenia się, pamięci i zaburzeniami zachowania w modelach zwierzęcych (Zelikoff *et al.*, 2018). Długotrwała aktywacja mikrogleju może wpływać na regulację emocji, uwagi i nastroju, co ma potencjalne znaczenie kliniczne (Colonna *et al.*, 2017).

### Nikotyna i neuroadaptacje (układ nagrody, uzależnienie)

Nikotyna jest głównym psychoaktywnym alkaloidem obecnym w wyrobach tytoniowych oraz produktach do wapowania, charakteryzującym się wysokim potencjałem uzależniającym. Po ekspozycji inhalacyjnej szybko dociera do OUN, gdzie działa jako agonista neuronalnych nAChR, w szczególności podtypów zawierających podjednostkę  $\alpha 4\beta 2$ , które odgrywają istotną rolę w nagradzającym działaniu nikotyny i rozwoju uzależnienia (Ruszkiewicz *et al.*, 2020). Aktywacja nAChR w strukturach mezolimbicznych – zwłaszcza w obszarze brzusznej nakrywki (*ventral tegmental area*, VTA) oraz jądrze półleżącym (*nucleus accumbens*, NAc) – prowadzi do zwiększonego uwalniania dopaminy, co stanowi neurobiologiczne podłoże wzmocnienia behawioralnego związanego z przyjmowaniem nikotyny (Henderson *et al.*, 2024; Ruszkiewicz *et al.*, 2020). Nikotyna moduluje również aktywność innych układów neuroprzebieżnikowych, w tym glutaminergicznego i GABA-ergicznego, co wpływa na równowagę pobudzenia i hamowania w korze czołowej oraz strukturach prążkowania. W modelach przewlekłej inhalacji aerozolu z e-papierosów zawierającego nikotynę obserwowano m.in. obniżenie stężenia dopaminy i GABA oraz wzrost stężenia glutaminianu w wybranych regionach mózgu, co potwierdza udział tych szlaków w neuroadaptacjach zależnych od nikotyny (Alasmari *et al.*, 2019). Utrzymująca się stymulacja nAChR prowadzi do ich desensytyzacji i wtórnej, kompensacyjnej nadekspresji, co sprzyja rozwojowi tolerancji i utrwaleniu zachowań uzależnieniowych (Ruszkiewicz *et al.*, 2020).

### Neuroadaptacje w układzie nagrody

Przewlekła ekspozycja na nikotynę prowadzi do trwałych neuroadaptacji w strukturach mezolimbicznego układu nagrody. Zmiany te obejmują wzrost pobudliwości neuronów dopaminergicznych oraz zaburzenia równowagi pomiędzy neuroprzebieżnikami pobudzającymi a hamującymi, co sprzyja utrwalaniu patologicznych wzorców aktywności neuronalnej. Dodatkowo dochodzi do modulacji ekspresji czynników neuroplastycznych, takich jak BDNF oraz białko CREB, które odgrywają ważną rolę w utrzymaniu pamięci uzależnieniowej i konsolidacji szlaków neuronalnych związanych z nagrodą (Burda *et al.*, 2014; Shao *et al.*, 2025; Velmurugan *et al.*, 2024).

Badania neuroobrazowe potwierdzają, że aktywacja nAChR w VTA i NAc nasila transmisję dopaminergiczną w sposób porównywalny z działaniem innych substancji psychoaktywnych. Nikotyna wykazuje jednak wyjątkową

zdolność do przewlekłego „przechwytywania” układu nagrody, prowadząc do obniżenia reaktywności mózgu na naturalne bodźce nagradzające, takie jak pokarm czy interakcje społeczne. Efekt ten jest dodatkowo potęgowany przez składniki aerozolu z e-papierosów, które indukują stres oksydacyjny i reakcję zapalną w obrębie neuronów dopaminergicznych, nasilając sygnał nagradzający oraz utrwalając adaptacje behawioralne sprzyjające uzależnieniu (Heldt *et al.*, 2020; Lupo *et al.*; 2025; Yu *et al.*, 2022).

### **Układ nagrody w kontekście wapowania i młodego wieku**

Badania neurobiologiczne jednoznacznie wskazują, że układ nagrody w okresie adolescencji charakteryzuje się szczególną wrażliwością na działanie nikotyny. Faza dojrzewania mózgu, obejmująca intensywną reorganizację połączeń synaptycznych i dojrzewanie kory przedczołowej, sprzyja utrwalaniu zmian wywołanych ekspozycją na substancje psychoaktywne. Narażenie na nikotynę w tym okresie prowadzi do zaburzeń morfometrii i funkcji struktur limbicznych, w tym hipokampa i kory przedczołowej, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem utrwalenia zachowań nałogowych i deficytów poznawczych w dorosłości (López-Ojeda i Hurley, 2024; Wang *et al.*, 2023).

W badaniach z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) wykazano, że różne formy soli nikotynowych stosowane w e-papierosach znacząco wpływają na farmakokinetykę i dynamikę wychwytu nikotyny przez mózg. Szybsze osiągnięcie szczytowego stężenia nikotyny w OUN prowadzi do silniejszej aktywacji nAChR w VTA i NAc, potęgując efekt nagrody i wzmacniając neuroadaptację w układzie dopaminergicznym (Solingapuram *et al.*, 2020). Dodatkowo aromaty i dodatki smakowe powszechnie stosowane w e-liquidach, takie jak mentol, wanilina czy aldehyd cynamonowy, wykazują właściwości neuromodulujące. Poprzez interakcję z nAChR i GABA-A, a także poprzez nasilenie stresu oksydacyjnego w neuronach dopaminergicznych mogą zwiększać podatność na uzależnienie oraz intensyfikować subiektywne odczucie nagrody (Pappas *et al.*, 2024; Strongin *et al.*, 2025). Zjawiska te są szczególnie niebezpieczne u osób młodych, u których zwiększona plastyczność synaptyczna i niedojrzałość systemów kontrolnych sprzyjają szybszemu utrwalaniu patologicznych szlaków neuronalnych odpowiedzialnych za uzależnienie (Zong *et al.*, 2024).

### **Perspektywy terapeutyczne**

Zrozumienie neuroadaptacji indukowanych przez nikotynę ma istotne znaczenie dla opracowania skutecznych metod leczenia uzależnienia. Obecne strategie terapeutyczne koncentrują się na farmakologicznym modulowaniu aktywności nAChR, zwłaszcza podtypów  $\alpha 4\beta 2$ , oraz receptorów dopaminergicznych D1/D2, które stanowią główne elementy szlaków nagrody. Coraz większe znaczenie przypisuje się także interwencjom ograniczającym stres oksydacyjny i neurozapalność w obrębie struktur mezolimbicznych

(Colonna *et al.*, 2017; Giunta *et al.*, 2012; Prasedya *et al.*, 2020).

Nowe podejścia terapeutyczne obejmują zastosowanie antagonistów nAChR  $\alpha 4\beta 2$ , inhibitorów monoaminooksydazy typu B (MAO-B) oraz terapii ukierunkowanych na oś BDNF/TrkB, która reguluje plastyczność synaptyczną i utrwalanie pamięci uzależnieniowej (Shao *et al.*, 2025; Velmurugan *et al.*, 2024). Wstępne badania wskazują, że modulacja tych mechanizmów może przywracać prawidłową równowagę neurochemiczną w układzie dopaminergicznym i ograniczać nawroty zachowań nałogowych (Shao *et al.*, 2025; Velmurugan *et al.*, 2024).

### **Wpływ związków aromatycznych i różnic między nimi na funkcje neuronalne i procesy zapalne w mózgu**

Związki aromatyczne stanowią istotny komponent e-liquidów, nadając im charakterystyczny zapach i smak, co znacząco wpływa na atrakcyjność produktu. Pomimo że większość tych substancji jest uznawana za bezpieczną przy spożyciu doustnym (GRAS), ich toksyczność po inhalacji pozostaje zasadniczym problemem toksykologicznym. Badania wykazały, że różne aromaty wywierają odmienne efekty biologiczne, zwłaszcza w zakresie stresu oksydacyjnego, reakcji zapalnych oraz zaburzeń funkcji neuronalnych (Muthumalage *et al.*, 2018; Ruszkiewicz *et al.*, 2020).

Mentol wykazuje wyraźne właściwości neuromodulujące, które mogą wpływać zarówno na zachowania związane z uzależnieniem, jak i na molekularne mechanizmy działania nikotyny. Wykazano, że moduluje on aktywność nAChR oraz zmienia metabolizm nikotyny, co może potęgować jej działanie uzależniające. Mentol nasila nikotynowo indukowaną regulację w górę ekspresji receptorów  $\alpha 4^*$  i  $\alpha 4\alpha 6^*$  nAChR (ale nie  $\alpha 6^*$ ) w neuronach dopaminergicznych (DA) obszaru brzusznej nakrywki (VTA) oraz w neuronach GABA-ergicznych istoty czarnej, prowadząc do zwiększenia liczby tych receptorów i zmiany ich funkcji w śródmózgowiu. Zmiany te korelują z nasileniem zachowań związanych z nagrodą i wzmocnieniem mechanizmów uzależnienia (Henderson *et al.*, 2017).

Aromat zielonego jabłka jest równie popularny jak mentol. Najbardziej znanym związkiem chemicznym stosowanym jako wzmacniacz smaku w tym aromacie jest farnesol. Działa on poprzez zwiększenie aktywności neuronów dopaminergicznych w VTA, głównie poprzez wzrost częstotliwości ich wyładowań (co może wynikać ze zmniejszenia napięcia hamującego z neuronów GABA) oraz regulację w górę receptorów  $\alpha 6^*$  i  $\alpha 4\alpha 6^*$  nAChR u samców myszy. Efekt ten koreluje ze wzmocnieniem zachowań związanych z nagrodą i jest częściowo zależny od płci. Dodatkowo farnesol zwiększa aktywność ruchową, co stanowi kolejny przejaw jego działania na OUN. W przeciwieństwie do mentolu farnesol może samodzielnie wywoływać zachowania związane z nagrodą, a w połączeniu z nikotyną działa addytywnie, co sugeruje synergistyczny wpływ aromatu

i nikotyny na układ nagrody. Ponadto farnesol zwiększa częstotliwość wyładowań neuronów dopaminergicznych VTA, podczas gdy mentol ją zmniejsza, co podkreśla różnice między aromatami w modulowaniu zachowań związanych z uzależnieniem (Avelar *et al.*, 2019).

Aldehyd cynamonowy, wanilina i pentanedion wykazują silne właściwości cytotoksyczne i prozapalne (Muthumalage *et al.*, 2018). W badaniu Muthumalage i wsp. (2018) wykazano, że aromaty zawierające aldehyd cynamonowy indukują znaczną produkcję ROS i nasilają ekspresję cytokin prozapalnych (IL-8) przez monocyty. Wanilina i pentanedion również zwiększały stres oksydacyjny, jednak w mniejszym stopniu niż aldehyd cynamonowy. Autorzy zaobserwowali ponadto, że mieszaniny wielu aromatów mogą działać synergistycznie, prowadząc do zwiększonej produkcji ROS i wyższej cytotoxyczności w porównaniu z działaniem pojedynczych składników. Zjawisko to może potęgować stres oksydacyjny i odpowiedź zapalną w komórkach glejowych i neuronalnych, co w konsekwencji zwiększa ryzyko zaburzeń neurofunkcyjnych i uszkodzenia struktur OUN (Colonna *et al.*, 2017).

## PODSUMOWANIE

Aerozole z e-papierosów stanowią istotne źródło ekspozycji neurotoksycznej. Zawarte w nich aldehydy, metale ciężkie i wolne rodniki generują stres oksydacyjny, prowadząc do uszkodzenia BBB, dysfunkcji mitochondrialnej oraz aktywacji mikrogleju i astrogleju. Procesy te skutkują przewlekłą neurozapalnością i nasileniem zmian neurodegeneracyjnych. Nikotyna indukuje trwałe neuroadaptacje w układzie nagrody, sprzyjając rozwojowi uzależnienia, natomiast związki aromatyczne potęgują stres oksydacyjny i cytotoxyczność aerozolu. Większość dostępnych danych pochodzi jednak z badań eksperymentalnych, prowadzonych na modelach zwierzęcych oraz *in vitro*, co ogranicza możliwość pełnej ekstrapolacji wyników na populację ludzką. E-papierosy wykazują zatem udokumentowany potencjał neurotoksyczny, a ich stosowanie może prowadzić do zaburzeń funkcji poznawczych oraz zmian neurodegeneracyjnych. Zasadne jest prowadzenie dalszych badań mechanistycznych i klinicznych, szczególnie w populacjach osób młodych oraz kobiet w ciąży, które wykazują zwiększoną wrażliwość na neurotoksyczne działanie aerozoli.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych powiązań finansowych ani osobistych z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść niniejszej publikacji oraz rościć sobie prawa autorskie do niniejszej publikacji.

### Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania: AH, OS. Gromadzenie i/lub zestawianie danych: WM, JM, SM. Analiza i interpretacja danych: JS, AH, OS. Napisanie artykułu: WM, JS, JN, MK, ML, AC. Krytyczne zrecenzowanie artykułu: JM, SM, ML. Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: WM, JS, AC.

## Piśmiennictwo

- Alasmari F, Crotty Alexander LE, Hammad AM et al.: Effects of chronic inhalation of electronic cigarette vapor containing nicotine on neurotransmitters in the frontal cortex and striatum of C57BL/6 mice. *Front Pharmacol* 2019; 10: 885.
- Archie SR, Sifat AE, Zhang Y et al.: Maternal e-cigarette use can disrupt postnatal blood-brain barrier (BBB) integrity and deteriorates motor, learning and memory function: influence of sex and age. *Fluids Barriers CNS* 2023; 20: 17.
- Avelar AJ, Akers AT, Baumgard ZJ et al.: Why flavored vape products may be attractive: green apple tobacco flavor elicits reward-related behavior, upregulates nAChRs on VTA dopamine neurons, and alters midbrain dopamine and GABA neuron function. *Neuropharmacology* 2019; 158: 107729.
- Ben Haim L, Carrillo-de Sauvage M-A, Ceyzériat K et al.: Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 278.
- Burda JE, Sofroniew MV: Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron* 2014; 81: 229–248.
- Colonna M, Butovsky O: Microglia function in the central nervous system during health and neurodegeneration. *Annu Rev Immunol* 2017; 35: 441–468.
- Giunta B, Deng J, Jin J et al.: Evaluation of how cigarette smoke is a direct risk factor for Alzheimer's disease. *Technol Innov* 2012; 14: 39–48.
- Heldt NA, Seliga A, Winfield M et al.: Electronic cigarette exposure disrupts blood-brain barrier integrity and promotes neuroinflammation. *Brain Behav Immun* 2020; 88: 363–380.
- Henderson BJ, Wall TR, Henley BM et al.: Menthol enhances nicotine reward-related behavior by potentiating nicotine-induced changes in nAChR function, nAChR upregulation, and DA neuron excitability. *Neuropsychopharmacol* 2017; 42: 2285–2291.
- Henderson BJ, Young LE, Olszewski NA et al.: Age-dependent effects of vaping on the prefrontal cortex, ventral tegmental area, and nucleus accumbens. *Commun Biol* 2024; 7: 1553.
- Kaisar MA, Sivandzade F, Bhalerao A et al.: Conventional and electronic cigarettes dysregulate the expression of iron transporters and detoxifying enzymes at the brain vascular endothelium: in vivo evidence of a gender-specific cellular response to chronic cigarette smoke exposure. *Neurosci Lett* 2018; 682: 1–9.
- Lehner C, Gehwolf R, Tempfer H et al.: Oxidative stress and blood-brain barrier dysfunction under particular consideration of matrix metalloproteinases. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 1305–1323.
- López-Ojeda W, Hurley RA: Vaping and the brain: effects of electronic cigarettes and e-liquid substances. *JNP* 2024; 36: A41–A45.
- Lupo G, Anfuso CD, Smecca G et al.: Assessing the impact of e-cigarettes on human barrier systems: a systematic review. *Transl Res* 2025; 277: 39–63.
- Muthumalage T, Prinz M, Ansah KO et al.: Inflammatory and oxidative responses induced by exposure to commonly used e-cigarette flavoring chemicals and flavored e-liquids without nicotine. *Front Physiol* 2018; 8: 1130.
- Pappas RS, Gray N, Halstead M et al.: Lactic Acid salts of nicotine potentiate the transfer of toxic metals into electronic cigarette aerosols. *Toxics* 2024; 12: 65.
- Prasedya ES, Ambana Y, Martiyasari NWR et al.: Short-term E-cigarette toxicity effects on brain cognitive memory functions and inflammatory responses in mice. *Toxicol Res* 2020; 36: 267–273.
- Re DB, Hilpert M, Saglimbeni B et al.: Exposure to e-cigarette aerosol over two months induces accumulation of neurotoxic metals and alteration of essential metals in mouse brain. *Environ Res* 2021; 202: 111557.
- Ruszkiewicz JA, Zhang Z, Gonçalves FM et al.: Neurotoxicity of e-cigarettes. *Food Chem Toxicol* 2020; 138: 111245.
- Shao Y, Mai L, Qiao R et al.: Endothelial mitochondria in the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS* 2025; 22: 88.
- Solingapuram Sai KK, Zuo Y, Rose JE et al.: Rapid brain nicotine uptake from electronic cigarettes. *J Nucl Med* 2020; 61: 928–930.

- Strongin RM, Sharma E, Erythropel HC et al.: Chemical and physiological interactions between e-liquid constituents: cause for concern? *Tob Control* 2025; 34: 393–396.
- Velmurugan GV, Vekaria HJ, Hartz AMS et al.: Oxidative stress alters mitochondrial homeostasis in isolated brain capillaries. *Fluids Barriers CNS* 2024; 21: 81.
- Wang Y, Wu J, Wang J et al.: Mitochondrial oxidative stress in brain microvascular endothelial cells: triggering blood–brain barrier disruption. *Mitochondrion* 2023; 69: 71–82.
- World Health Organization: WHO European Region has the highest rate of tobacco use in the world, with an alarming rise in young people using e-cigarettes, global report warns. Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/08-10-2025-who-european-region-has-the-highest-rate-of-tobacco-use-in-the-world--with-an-alarming-rise-in-young-people-using-e-cigarettes--global-report-warns> [cited: 30 October 2025].
- Yu X, Zeng X, Xiao F et al.: E-cigarette aerosol exacerbates cardiovascular oxidative stress in mice with an inactive aldehyde dehydrogenase 2 enzyme. *Redox Biology* 2022; 54: 102369.
- Zelikoff JT, Parmalee NL, Corbett K et al.: Microglia activation and gene expression alteration of neurotrophins in the hippocampus following early-life exposure to e-cigarette aerosols in a murine model. *Toxicol Sci* 2018; 162: 276–286.
- Zhou T, He Q, Tong Y et al.: Phospholipid transfer protein (PLTP) deficiency impaired blood–brain barrier integrity by increasing cerebrovascular oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 445: 352–356.
- Zong Y, Li H, Liao P et al.: Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Sig Transduct Target Ther* 2024; 9: 124.