

ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА АЛЬТЕРНАТИВНОГО СПОСОБУ СПОЖИВАННЯ ТЮТЮНУ З ВИКОРИСТАННЯМ ЗАСОБІВ IQOS

Колінковський О.М., Лабойко В.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Анотація. За даними об'єктивних експериментальних досліджень використання IQOS викликає ендотеліальну дисфункцію. Швидкі несприятливі судинні ефекти від IQOS подібні до таких при курінні сигарет. Оцінка хімічного складу аерозолі та окремі проведені дослідження свідчать про можливість IQOS викликати деякі захворювання, які не виникали при палінні звичайних сигарет, зокрема ураження печінки. Попередні випробування, ініційовані виробником показують, що системи IQOS можуть стати кращою альтернативою для завзятих курців, яким не вдалося провести комплексне лікування нікотинової залежності. Проведені незалежні дослідження засвідчують, що переваги IQOS перед традиційним курінням сигарет є суперечливими. Необхідні додаткові клінічні спостереження для визначення короткострокових і довгострокових наслідків для здоров'я від використання тютюнових виробів, що піддаються нагріванню, а не горінню.

Ключові слова: куріння, IQOS, сигарети, токсичність, тютюновий дим, аерозоль.

Вступ. Куріння сигарет є давно доведеним фактором ризику розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту та хронічної обструктивної хвороби легень. Відомо, що сигаретний дим містить понад 4000 хімічних речовин. У вигляді аерозолі присутні нікотин, смоли, сажа, важкі метали, фенол, індол, карбазол, стирол; пари та гази представлені оксидами вуглецю, карбонільними сполуками, аміаком, ацетоном, аліфатичними вуглеводнями, альдегідами. Дослідники виявили численні біологічно активні речовини та канцерогени, що утворюються в процесі згорання сигарети. Частина речовин діє місцево на епітелій ротової порожнини та органи дихання, більшість хімічних сполук надходить у системний кровообіг, впливаючи на судини зсередини та всі системи організму.

IQOS (I quit ordinary smoking, в українському перекладі: "Я кинув звичайне куріння") – це один з нових тютюновмісних виробів, що піддаються нагріванню, а не горінню, був вперше випущений в Японії та Італії. Є чимало вражаючих заяв та очікувань того, що iQOS, як новий гібридний продукт між традиційними сигаретами та електронними сигаретами, представляється споживачам та регулюючим органам як тютюновий виріб з модифікованим ризиком. Таким чином пропонується альтернативний спосіб суттєво зменшити кількість шкідливих компонентів у повітрі, що вдихається у порівнянні з традиційним сигаретним димом. Суть «нової» технології є в тому, що тютюновмісний продукт лише нагрівається до 350°C, а не горить при температурі 400-900°C. Стверджується також, що iQOS виробляє пару,

що містить майже на 90% менше токсичних речовин, ніж сигаретний дим, не є джерелом пасивного куріння, не має вираженого негативного впливу на якість повітря в приміщенні.

Але, чи все так однозначно? Відносно питання щодо безпечності IQOS думки вчених різняться.

Метою дослідження були огляд та узагальнення літературних даних щодо будови IQOS, хімічного складу продуктів, що виділяються при застосуванні, токсикологічних досліджень та клінічних спостережень щодо впливу на здоров'я курців системи IQOS.

Матеріали та методи дослідження: аналіз вітчизняних та зарубіжних наукових публікацій з використанням пошукових баз в тому числі Scopus, PubMed.

Результати та їх обговорення.

Philip Morris International Inc. розробила IQOS і презентувала його вперше у 2014 році. FDA (Управління у США з питань санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів) згідно наказу від 7 липня 2020 року визнало IQOS продуктом зі зміненим ризиком. Сьогодні за даними офіційного сайту IQOS наразі офіційно продається в більш ніж 50 країнах, включаючи Україну, Росію, Великобританію, Японію, США та Канаду. Заборонені до продажу на даний час ці системи в двох країнах світу, в 19 країнах є певні обмеження щодо ввезення, в 24 країнах немає офіційного дозволу на реалізацію продукту, але відсутня заборона [1].

На теперішній час існує чимало моделей пристроїв IQOS з різними технологічними характеристиками, але загальна система є однаковою та складається з тютюнової палички (HeatStick) (табл. 1), тримача - нагрівача тютюну з акумулятором та кишенькового зарядного пристрою.

Таблиця 1

Масовий склад компонентів у стіках за даними сайту виробника (на прикладі Heets Turquoise), %

Компонент	Вміст, %
Фільтр	44,5
Тютюн	23,7
Гліцерин	5,5
Вода	4,2
Обгортковий папір	2,3
Целюлоза	1,2
Гуарова камедь	0,7
Пропіленгліколь	0,2

Стік складається з двох частин: тютюн і фільтр. Тютюн подрібнюється та обробляється

за спеціальною технологією. Обгортковий папір має металізоване напилення на внутрішній поверхні, що, на думку виробника, захищає стік від озолення та сприяє більш рівномірному прогріванню тютюну [1]. Фільтр у більшості моделей, за даними сайту виробника, представлений біополімерним фільтром з полілактиду та двома ацетатними кільцями фіксаторами (такий матеріал використовується в звичайних сигаретних фільтрах). Смакові добавки і ментол не додаються в тютюн, а вносяться у вигляді ароматизованої нитки, виготовленої шляхом просочення волокон ацетату целюлози. У складі однієї пачки стіків Heets міститься 6,1 г тютюну [1].

Philip Morris стверджує, що 8,8 мільйонів людей відмовилися від традиційних сигарет на користь IQOS. Однак дані проведених опитувань [2] свідчать про те, що IQOS швидше виступає в якості шлюзу або доповнення до куріння сигарет, а не як повна заміна. Так було показано, що 96% корейських користувачів IQOS паралельно продовжували курити сигарети, а 45% італійських користувачів IQOS ніколи не курили сигарети раніше. У Сполучених Штатах, Канаді та Англії схильність молоді до спроб IQOS була трохи нижчою, ніж електронних сигарет, але вищою, ніж куріння сигарет [2].

Sutanto E та співавтори оцінювали загальне сприйняття відносної шкоди IQOS, електронних сигарет і звичайних сигарет за даними масового анкетування. Більше третини респондентів сприйняли IQOS так само шкідливим, як і електронні сигарети (36,9%), майже чверті повідомили, що IQOS менш шкідливий (22,7%) та те, що не впевнені (23,5%), тоді як 16,8% респондентів вважають IQOS більш шкідливими, ніж електронні сигарети. Коли респондентів попросили незалежно порівняти відносну шкоду IQOS та електронних сигарет із сигаретами, двоє з трьох респондентів (65,7%) сприймають електронні сигарети менш шкідливими, ніж сигарети, і лише близько половини опитуваних (48,1%) вважали IQOS менш шкідливим, ніж сигарети [3].

Аерозоль утворюється, коли користувач вставляє HeatSticks у тримач, вмикає натисканням бічної кнопки електронне лезо, що нагріває суміш тютюну та інших компонентів, і робить вдих через фільтр стіку. Повітря при цьому проходить перше через тримач, а потім нагрітий в ньому обгорнутий в папір оброблений тютюн. Всі стіки містять однаковий рівень нікотину – 0,5 мг [1]. Зрозуміло, що кількість нікотину, що надходить в організм, може відрізнитися в залежності від глибини затяжок. Отже, якщо усереднити експериментальні значення, можна зробити висновок про те, що використання IQOS не зменшує споживання нікотину у порівнянні зі звичайним тютюнопалінням.

В офіційних матеріалах Філіп Морріс Інтернешнл ідентифіковано та кількісно визначено 106 речовин, що виділяються при застосуванні IQOS. [4] Аналіз переліку речовин дозволив виявити, що там містяться канцерогенні для людини речовини (при надходженні з

атмосферним повітрям) (група 1) нафтиламін, амінодіфеніл, ймовірним канцерогеном (група 2A) є акриламід. До речовин з можливим канцерогенним ризиком (група 2B) належать метоксибензамін 2-гідрохлорид, N-нітрозонорнікотин, ацетамід, 2-метиланілін.

Лише до 17 речовин з переліку є розроблені нормативи для атмосферного повітря в Україні. Серед ідентифікованих речовин до I класу небезпеки належать свинець та пропілену оксид. Серед речовин II – го класу небезпеки є акролеїн, акрилонітрил, формальдегід, водень ціанистий (синильна кислота), піридин.

Референтні концентрації для оцінки ризику від забруднення атмосферного повітря вдалося знайти для 29 речовин з 106. З них 9 мають переважний вплив на органи дихання, 9 становлять небезпеку канцерогенезу, 4 – на центральну нервову систему, 2- на серцево-судинну систему. В переліку є речовини з переважним ризиком впливу на систему крові, імунну систему, репродуктивну систему та розвиток плоду при інгаляційному надходженні.

У додатку до звіту Філіп Морріс Інтернешнл [4] наводиться кількісний склад продуктів горіння однієї референтної сигарети Кентуккі 3R4F. Порівняння складу аерозолю, що утворюється від одного стіку IQOS свідчить про те, що вміст в ньому таких відомих небезпечних речовин, як свинець, ртуть, кадмій, амінонафтилен, вінілхлорид, кам'яно-вугільні смоли є значно меншим. Поруч з тим є 56 хімічних сполук, вміст яких значно перевищує такий при спалюванні традиційної сигарети. У сотні раз вищим є вміст 2-етил-5-метил-1,4-діоксану, гексадеканової кислоти, етилового ефіру, транс-4-гідроксиметил-2-метил-1,3-діоксолану, етилстеарату, 12,14-лабдадієн-7,8-діолу, бутильованого гідрокситолуолу, етиллінолеату. У десятки раз перевищують за вмістом лабдан-8,15-діол, пропіленгліколь, 2-фуранметанол, бутиролактон, метилфураат, 2-циклопентен-1,4-діон, 2-фуранметанол, 5-метил-етилліноленат, 2-метилциклобутан-1,3-діон, 2,4-метилен-, (3бета), 2-фуранкарбоксальдегід, 5-метил-ейкозан, 2-метил-гліцидол, 1,2,3-пропантриол діацетат, 2-метил-генейкозан. Для багатьох наведених речовин вплив на здоров'я людини вивчений недостатньо для того, щоб стверджувати про їх безпечність при хронічному інгаляційному надходженні.

St Helen та співавтори [5] виявили, що дані звіту Філіп Морріс Інтернешнл занижують дійсний вміст 40 з 93 шкідливих і потенційно шкідливих компонентів, визначених незалежно. Автори публікації [2] приходять до висновку про можливість IQOS викликати деякі захворювання, які не виникали при палінні звичайних сигарет. Рівні нікотину, твердих часток, бензолу, акролеїну та нітрозамінів, навіть незважаючи на те, що вони нижчі, ніж у традиційних сигарет, потенційно шкідливі для здоров'я та серцево-судинної системи зокрема[6].

В токсикологічному експерименті щури, що зазнавали впливу IQOS, мали подібні порушення функції ендотелію судин, як і ті, що піддавався впливу сигарет. Вплив

культивованих макрофагів в аерозолі без нагрівання викликав підвищений окислювальний стрес, хоча і менший, ніж той, що викликається сигаретним димом [2].

Рівні нікотину та котиніну в сироватці були значно вищими в групі, яка підлягала впливу IQOS, порівняно з групою, яка піддавалася впливу сигарет. Ендотеліальна дисфункція за результатами впливу на розширення артеріального потоку IQOS не була достовірно нижчою у порівнянні з групою референтних сигарет [7].

За даними Nabavizadeh P та співавторів рівень нікотину в сироватці крові в групі, що піддавався впливу IQOS, за ідентичних умов був більш ніж у чотири рази вищим, ніж у групі, яка курила сигарети. При цьому вміст нікотину в аерозолі IQOS у лабораторній системі генерації був набагато нижчим, ніж у основному диму Marlboro. Одним з потенційних пояснень цього феномену може бути різниця розмірів частинок двох аерозолів, що в свою чергу визначає глибину проникнення в дихальні шляхи та здатність долати гемато-альвеолярний бар'єр [7].

У дослідженні Lopez et al. (2016), було виявлено, що низька кількість чадного газу (CO), пов'язана з використанням електронних сигарет та систем нагрівання тютюнових виробів із розсипним листям. Це свідчить про те, що курці, які переходять на ці продукти, можуть знизити ризик серцевої дисфункції, спричиненої CO [8].

Багато різновидів карбонільних сполук, включаючи акролеїн, було виявлено в основному потоці диму від IQOS. Здатність карбонільних сполук спричиняти карбонілювання білка, викликати окисний стрес, зниження активності чи експресії eNOS, що пояснює біохімічний механізм ендотеліальної дисфункції [16].

Poussin C та співавтори показали, що водний аерозольний екстракт IQOS має менший вплив на адгезію моноцитарних клітин до ендотеліальних клітин коронарних судин при порівнянні з водним еталонним димовим екстрактом [9], що на думку авторів може бути ознакою потенційно нижчого ризику розвитку серцево-судинних захворювань у користувачів IQOS порівняно із традиційним курцями [10].

Van der Toorn показали, що екстракт, приготований з аерозолі, що утворюється в тютюнових виробках з модифікованим ризиком, був менш цитотоксичним, індукував менше запалення та мав менший вплив на хемотаксис порівняно з екстрактом диму з еталонних сигарет 3R4F [10]. Клінічне ж дослідження у курців показало подібний гострий вплив тютюнових виробів, що не горять, і традиційних сигарет на частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск і жорсткість артерій [2, 11].

Аналіз серцево-судинних і респіраторних біомаркерів показав відмінності між курцями та людьми, які вживають нагріті тютюнові вироби [11]. Порівняно з постійними курцями сигарет спостерігалось покращення клінічно значущих маркерів ризику, особливо

холестерину, sICAM-1, 8-epi-PGF2 α , 11-DTX-B2, HDL та FEV1. З іншого боку, повідомлялося, що вплив IQOS змінює функцію мітохондрій, що може ще більше посилити запалення та мутагенез в дихальних шляхах і рак легень. Ці продукти мають потенціал підвищувати окислювальний стрес і посилювати інфекції дихальних шляхів за рахунок збільшення адгезії мікроорганізмів до дихальних шляхів. Проведений огляд літератури [11] показує, що продукти IQOS можуть володіти меншим ризиком виникнення хронічних захворювань, включаючи респіраторні та серцево-судинні захворювання та рак, порівняно з традиційним курінням, хоча у випадку з некурцями, то для них ці системи можуть становити ризик їх виникнення.

Незалежні дослідження підтвердили несприятливий вплив аерозолі IQOS на епітеліальні клітини бронхів людини *in vitro*. IQOS показав значно вищу цитотоксичність, ніж електронні сигарети, але меншу, ніж горючі сигарети [12].

Chun et al припускають, що IQOS може мати токсичність для печінки, що майже не спостерігається у користувачів сигарет. Оцінка гепатотоксичності у щурів, які в двох групах піддавалися впливу IQOS та сигаретного диму дозволила виявити, що кілька показників токсичності печінки (вага печінки, рівень аланінамінотрансферази в крові та гепатоцелюлярна вакуолізація) збільшувалися більше у самок щурів, які зазнали впливу IQOS, а не сигарет [13]. Клінічні дані у людей також свідчать про можливість збільшення ураження печінки. Так вже після 5 днів використання IQOS після відмови від куріння звичайних сигарет білірубін у плазмі декількох учасників дослідження був вищим у користувачів IQOS, ніж у звичайних курців або тих, хто повністю відмовився від куріння [14]. Chun L та співавтори роблять висновок, що слід звернути увагу на гепатотоксичність IQOS з врахуванням можливого поєднання з додатковими шкідливими факторами, такими як вживання алкоголю та інших наркотиків, які є поширеними серед курців [13,15].

Фактично, після 3 місяців використання курці, які перейшли на IQOS, мають таку ж легеневу функцію, що й ті, хто продовжував палити звичайні сигарети [17]. Автори публікації зазначають, що хоча попередні дослідження продемонстрували незначне покращення легеневої функції протягом першого року відмови від куріння, але, ймовірно, імунотоксичність шкідливого аерозолі зумовлює зростаюче пошкодження внаслідок запальних та бактерійних захворювань дихальних шляхів [17].

Висновки та перспективи. За даними об'єктивних експериментальних досліджень використання IQOS викликає ендотеліальну дисфункцію, що обумовлює швидкі несприятливі судинні ефекти, які можна порівняти з ефектами від куріння сигарет. Більшість досліджень про негативний вплив IQOS на систему кровообігу оцінюють в експерименті у відповідь на введення екстракту, що отриманий з аерозолі. Численні дослідження, проведені в США, Японії, Швейцарії, в більшості були *in vitro*.

Переважаю дискусії про токсичні речовини, що вивільняються при споживанні несигаретних тютюнових виробів, порівнюють з курінням сигарет. Для жодного тютюнового виробу не була доведена його корисність для здоров'я або хоча би безпечність.

Попередні дослідження, ініційовані виробником показують, що системи IQOS можуть стати кращою альтернативою для завзятих курців, яким не вдалося провести комплексне лікування нікотинової залежності. Проведені незалежні дослідження засвідчують, що переваги IQOS перед традиційним курінням сигарет є суперечливими.

Оскільки IQOS широко продається на ринку, важливо вивчити вплив цього продукту на здоров'я, щоб регуляторні органи та користувачі могли приймати обґрунтовані рішення. Необхідні додаткові дослідження для визначення короткострокових і довготермінових наслідків для здоров'я від використання тютюнових виробів, що піддаються нагріванню, а не горінню.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ / REFERENCES

1. IQOS official site [online] Iqos.com.ua. Available at: <<https://www.iqos.com.ua/uk/news-list/iqos-countries>> (accessed 07.12.2021).
2. Fried, N. and Gardner, J., 2020. Heat-not-burn tobacco products: an emerging threat to cardiovascular health. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 319(6), pp.H1234-H1239. doi: 10.1152/ajpheart.00708.2020.
3. Sutanto, E., Miller, C., Smith, D., O'Connor, R., Gravely, S., Hammond, D., Hyland, A., Cummings, K., Quah, A., Fong, G., Agar, T. and Goniewicz, M., 2020. Perceived relative harm of heated tobacco products (IQOS), e-cigarettes, and cigarettes among adults in Canada: Findings from the ITC Project. *Tobacco Induced Diseases*, 18(September), pp.1-5. doi: 10.18332/tid/127233.
4. Center for Tobacco Products. Addendum to FDA Briefing Document. January 24-25, 2018. Meeting of the Tobacco Products Scientific Advisory Committee (TPSAC). 2018. Fda.gov. 2021. [online] Available at: <<https://www.fda.gov/media/110668/download>> (accessed 07.12.2021).
5. St.Helen, G., Jacob III, P., Nardone, N. and Benowitz, N., 2018. IQOS: examination of Philip Morris International's claim of reduced exposure. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), pp.s30-s36. <https://doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2018-054321>
6. BAŞARAN, R., GÜVEN, N. and EKE, B., 2019. An Overview of iQOS® as a New Heat-Not-Burn Tobacco Product and Its Potential Effects on Human Health and the Environment. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3), pp.371-374. doi: 10.4274/tjps.galenos.2018.79095.
7. Nabavizadeh, P., Liu, J., Havel, C., Ibrahim, S., Derakhshandeh, R., Jacob III, P. and Springer, M., 2018. Vascular endothelial function is impaired by aerosol from a single IQOS HeatStick to the same extent as by cigarette smoke. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), pp.s13-s19. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054325.

8. Lopez, A., Hiler, M., Maloney, S., Eissenberg, T. and Breland, A., 2016. Expanding clinical laboratory tobacco product evaluation methods to loose-leaf tobacco vaporizers. *Drug and Alcohol Dependence*, 169, pp.33-40. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.10.005
9. Poussin, C., Laurent, A., Peitsch, M., Hoeng, J. and De Leon, H., 2016. Systems toxicology-based assessment of the candidate modified risk tobacco product THS2.2 for the adhesion of monocytic cells to human coronary arterial endothelial cells. *Toxicology*, 339, pp.73-86. doi: 10.1016/j.tox.2015.11.007
10. Van der Toorn, M., Frentzel, S., De Leon, H., Goedertier, D., Peitsch, M. and Hoeng, J., 2015. Aerosol from a candidate modified risk tobacco product has reduced effects on chemotaxis and transendothelial migration compared to combustion of conventional cigarettes. *Food and Chemical Toxicology*, 86, pp.81-87. doi: 10.1016/j.fct.2015.09.016
11. Znyk, M., Jurewicz, J. and Kaleta, D., 2021. Exposure to Heated Tobacco Products and Adverse Health Effects, a Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(12), p.6651. doi: 10.3390/ijerph18126651.
12. Leigh, N., Palumbo, M., Marino, A., O'Connor, R. and Goniewicz, M., 2018. Tobacco-specific nitrosamines (TSNA) in heated tobacco product IQOS. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), pp.s37-s38. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054318
13. Chun, L., Moazed, F., Matthay, M., Calfee, C. and Gotts, J., 2018. Possible hepatotoxicity of IQOS. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), pp.s39-s40. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054320
14. Baker G, Picavet P, Smith M, et al. , (2018), Summary of Evidence on the Absence of Hepatotoxicity of IQOS: Response to the Article Entitled "Possible Hepatotoxicity of IQOS" by Chun Et Al., 2018 (PMI Science) [online] Available at: <<https://www.pmiscience.com/discover/news/summary-of-evidence-on-the-absence-of-hepatotoxicity-of-iqos-response>> (accessed 07.12.2021).
15. Glantz, S., 2018. Heated tobacco products: the example of IQOS. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), pp.s1-s6. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054601.
16. Horinouchi, T. and Miwa, S., 2021. Comparison of cytotoxicity of cigarette smoke extract derived from heat-not-burn and combustion cigarettes in human vascular endothelial cells. *Journal of Pharmacological Sciences*, 147(3), pp.223-233. doi: 10.1016/j.jphs.2021.07.005.
17. Moazed, F., Chun, L., Matthay, M., Calfee, C. and Gotts, J., 2018. Assessment of industry data on pulmonary and immunosuppressive effects of IQOS. *Tobacco Control*, 27(Suppl 1), pp.s20-s25. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054296.

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF AN ALTERNATIVE METHOD OF IQOS TOBACCO USING

Kolinkovskyi OM, Laboyko VV

Abstract. According to objective experimental studies, the use of IQOS causes endothelial dysfunction. The rapid adverse vascular effects for IQOS are similar to those for ordinary cigarette smoking. Assessment of the chemical composition of the aerosol and some studies indicate the possibility of IQOS to cause some diseases that did not occur during regular cigarettes smoking, including liver damage. Preliminary tests initiated by the manufacturer show that IQOS systems might be the best alternative for heavy smokers who have failed to provide comprehensive treatment for nicotine addiction. Independent research suggests that the benefits of IQOS over traditional cigarette smoking are contradictory. The additional clinical observations are needed for the determination of the short term and long term health effects of using heated not burned tobacco products.

Key words: *smoking, IQOS, cigarettes, toxicity, tobacco smoke, aerosol.*

Колінковський Олександр Миколайович ORCID:0000-0002-1163-1882, , тел. +38(050)8124847,
kan_med@rambler.ru

Лабойко В.В., тел. +38(097)1085726, vova-laboyko@ukr.net.