

**Ewa Florek**  
Katedra i Zakład Toksykologii  
Akademii Medycznej w Poznaniu

## **SKŁAD CHEMICZNY I KANCEROGENY DYMU TYTONIOWEGO**

### **WSTĘP**

Problem zdrowotnych następstw wynikających z palenia tytoniu stanowi rzeczywiste, stale rosnące zagrożenie zdrowia populacji ludzkiej (14, 20). Wyroby tytoniowe stanowią faktyczną lub przypuszczalną przyczynę ponad dwudziestu chorób lub grup schorzeń (9, 19, 21).

Dym tytoniowy wchłania się przede wszystkim w układzie oddechowym, a tylko częściowo w przewodzie pokarmowym w wyniku połykania wydzieliny oskrzelowej i śliny (15). Biotransformacja ponad czterech tysięcy składników dymu przebiega na wielu torach metabolicznych obejmujących procesy utleniania, redukcji, hydrolizy, a także sprzęgania ze związkami endogennymi (15). Składniki dymu tytoniowego (15), a także ich metabolity wydalane są z organizmu z powietrzem wydechowym, z moczem lub kałem (15).

Różnorodność struktury chemicznej tak dużej liczby składników dymu sprawia, że wywierają one wielokierunkowe i złożone działanie biologiczne na żywy organizm (15).

Podobnie jak acetylocholina nikotyna powoduje uwalnianie hormonu adrenaliny z rdzenia nadnerczy i noradrenaliny z podwzgórza. Bezpośrednim skutkiem zwiększonego poziomu katecholamin (adrenaliny i noradrenaliny) we krwi jest obkurczenie obwodowych naczyń krwionośnych, co powoduje wzrost oporu obwodowego i prowadzi do podniesienia się ciśnienia tętniczego krwi (1)

Wdychany z dymem tytoniowym tlenek węgla (CO) wykazuje 210 razy większe powinowactwo do hemoglobiny niż tlen zmieniając niekorzystnie jej właściwości. Tlenek węgla wypiera tlen i blokuje hemoglobinę tworząc cząsteczki karboksyhemoglobiny. W pierwszej fazie szybkość reakcji jest bardzo duża, w miarę upływu

czasu maleje, aż do ustalenia się stanu równowagi. Reakcja jest odwracalna, lecz dysocjacja karboksyhemoglobiny przebiega dziesięć razy wolniej niż oksyhemoglobiny. Zregenerowana hemoglobina może w dalszym ciągu spełniać swoje pierwotne zadanie. Szkodliwość tlenku węgla polega nie tylko na tym, że wykazuje duże powinowactwo do hemoglobiny, ale również i na tym, że pogłębia niedobór tlenu wskutek zwiększenia stabilności połączenia hemoglobiny z tlenem. Z tego powodu CO zmniejsza ilość tlenu dostępną dla tkanek w dwojaki sposób. Nadal sprawą wciąż niedostatecznie wyjaśnioną jest problem, czy objawy niedotlenienia wiążą się tylko z powstawaniem karboksyhemoglobiny, czy są one również skutkiem zablokowania enzymów oddechowych w tkankach zawierających w swojej cząsteczce żelazo (mio globina, cytochrom  $a_3$ , cytochrom P-450, oksydaza cytochromowa, katalaza) (2, 13).

Do znajdujących się w dymie tytoniowym związków, które są szczególnie szkodliwe dla układu sercowo-naczyniowego, obok nikotyny i tlenku węgla, należą: cyjanowodor, tlenki azotu, disiarczki węgla i kadm (8).

Badania doświadczalne obejmujące ekspozycję inhalacyjną zwierząt, a także zmiany histopatologiczne u ludzi dowodzą, że dym tytoniowy prowadzi do: zaburzeń czynnościowych w układzie oddechowym, wzrostu przepuszczalności nabłonka płucnego, hipersekrecji śluzu i upośledzenia funkcji aparatu rzęskowego (15).

Dym tytoniowy, a szczególnie cyjanowodor, akroleina, aldehyd octowy, amoniak i dwutlenek azotu wywierają toksyczne działanie na nabłonek migawkowy dróg oddechowych (8).

Na szczególną uwagę zasługują odległe skutki działania dymu tytoniowego. Poza działaniem mutagennym i rakotwórczym wiele badań epidemiologicznych skupia się na ocenie wpływu palenia tytoniu na płodność, zdolność rozrodczą i potomstwo. Stała i istotnie znamienna tendencja zmniejszania płodności wzrasta wraz z ilością wypalanych dziennie papierosów, przede wszystkim u kobiet palących powyżej 16 papierosów dziennie (4, 5, 6). Powikłania u kobiet w czasie ciąży występujące w większym zasięgu wśród matek palących obejmują: łożysko przodujące, przedwczesne oddzielenie się łożyska, krwawienie podczas ciąży i możliwe przedwczesne pęknięcie błon płodowych. Substancje toksyczne dymu tytoniowego mają wpływ na żywotność gamet, zdolność do zapłodnienia, wczesny podział zarodkowy, transport zarodka i implantację. Ekspozycja na dym tytoniowy wpływa wysoce niekorzystnie na stan krążenia matki, jak i krążenia płodowego łożyska (6, 16). W badaniach eksperymentalnych stwierdzono bezpośredni związek między paleniem w czasie ciąży, a opóźnieniem rozwoju płuc potomstwa, a także objawów ostrej niewydolności oddechowej (6, 18).

### **Skład chemiczny dymu tytoniowego**

Podczas palenia tytoniu w zależności od warunków i miejsca powstawania dymu, a także miejsca opuszczania papierosa wyróżnia się główny strumień dymu (GS) i boczny strumień dymu (BS) (8, 15). Fyzykochemiczne porównanie głównego i bocznego strumienia dymu papierosa bez filtra przedstawiono w Tabeli 1.

TABELA 1

Fizykochemiczne porównanie głównego (GS) i bocznego (BS) strumienia dymu papierosa bez filtra (8).

Parametr	GS	BS
Temperatura stożka papierosa (°C)	860-900	500-650
Temperatura wciąganego dymu (°C)	20-50*	20-60**
pH	5,8-6,2***	6,8-7,5***
Ilość cząstek/cm <sup>3</sup>	5 x 10 <sup>9</sup>	10 <sup>5</sup> ·10 <sup>6</sup>
Średnica cząstek (μm)	0,2 (0,1-1,0)	0,5 (0,1-1,5)
Ilość polidispersyjnych cząstek stałych/cm <sup>3</sup>	2-3 x 10 <sup>10</sup>	n.o.
Masa całkowita (mg)	500	n.o.
Masa fazy cząstkowej dymu (mg)	20-30	25-40

\* – Pierwsze zaciągnięcie 20°C, ostatnie zaciągnięcie 50°C

\*\* – 8 mm z wypalonego stożka

\*\*\* – Tytoń typu Virginia lub mieszanki tytoniu; tytoń papierosowy ciemny pH GS 6,6-7,1, pH BS 7,5-8,7

n.o. – nie określono

Cząstki aerozolu o średnicy od 0,1 μm do powyżej 10 μm w zanieczyszczonym powietrzu miejskim osiągają maksymalne stężenie około 10<sup>5</sup>/cm<sup>3</sup>, podczas gdy GS opuszczający ustnik papierosa zawiera 5x10<sup>9</sup> cząstek o średnicy około 0,2 μm (w granicach od 0,1 μm do 1,0 μm). Tak więc wszystkie wymienione cząstki strumienia dymu leżą w obrębie cząstek wpływających uszkadzająco na płuca – średnica pomiędzy 0,1-3 μm (8). Poza tym GS zawiera także ponad 10<sup>10</sup> polidispersyjnych cząstek stałych (10). Masa całkowita głównego strumienia dymu standardowego papierosa bez filtra wynosi około 500 mg, z czego 20-30 mg stanowi faza cząstkowa dymu. W fazie gazowej dymu dotychczas zidentyfikowano około 400-500 związków chemicznych, natomiast w fazie cząstkowej ponad 3500 (3).

Faza gazowa głównego strumienia dymu składa się głównie z azotu, tlenu, dwutlenku węgla i tlenku węgla. Składniki te stanowią 85-95% całkowitej masy GS (Tab. 2) (7). Do najważniejszych związków fazy gazowej pod względem toksykologicznym i kancerogennym zalicza się: tlenek węgla, amoniak, tlenki azotu, cyjanowodór, formaldehyd, aldehyd octowy, pirydynę i lotne N-nitrozoaminy (8).

W skład fazy cząstkowej GS wchodzi m.in. alkaloidy pirydynowe, do których należy farmakologicznie czynna nikotyna będąca głównym składnikiem tej grupy związków (Tab. 3) (7, 17). Znaczącymi związkami tytoniu, których niewielka część niezmiennych w procesie palenia przechodzi do GS, są: terpeny, estry kwasów tłuszczowych i węglowodory alifatyczne (n-C<sub>31</sub>H<sub>64</sub>) (8). Źródłem wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (WWA) obecnych w głównym i w bocznym strumieniu dymu są cykliczne izoprenoidy i fitosterole, a także reaktywne rodniki CH<sup>•</sup> generowane w procesie pirolizy związków organicznych. Spośród ponad 60 zidentyfikowanych w dymie WWA obecnych jest jedenaście związków o udowodnionym, w badaniach na zwierzętach, działaniu kancerogennym. Kolejną znaczącą grupą kancerogenów tytoniu i dymu tytoniowego są N-nitrozoaminy swoiste dla tytoniu (NAST). Alkaloidy pirydynowe jako aminy drugo- i trzeciorzędowe ulegają N-nitrozowaniu zarówno podczas suszenia tytoniu, jak i

**TABELA 2**  
**Niektóre substancje chemiczne występujące w fazie gazowej głównego strumienia dymu papierosa bez filtra (7).**

Substancja chemiczna	Stężenie/papieros	
Azot	280-320 mg	(56-64%)
Tlen	50-70 mg	(11-14%)
Dwutlenek węgla	45-65 mg	(9-13%)
Tlenek węgla	14-23 mg	(2,8-4,6%)
Woda	7-12 mg	(1,4-2,4%)
Argon	5 mg	(1,0%)
Wodór	0,5-1,0 µg	
Amoniak	10-130 µg	
Tlenki azotu (NO <sub>x</sub> )	100-600 µg	
Cyjanowodór	400-500 µg	
Siarkowodór	20-90 mg	
Metan	1,0-2,0 mg	
Inne lotne węglowodory nasycone (20)	1,0-1,6 mg <sup>(n)</sup>	
Lotne węglowodory nienasycone (16)	0,4-0,5 mg	
Izopren	0,2-0,4 µg	
1,3-Butadien	25-40 µg	
Acetylen	20-35 µg	
Benzen	12-50 µg	
Toluen	20-60 µg	
Styren	10 µg	
Inne lotne węglowodory aromatyczne (29)	15-30 µg	
Kwas mrówkowy	200-600 µg	
Kwas octowy	300-1700 µg	
Kwas propionowy	100-300 µg	
Inne lotne kwasy organiczne (6)	5-10 µg	
Mrówczan metylu	20-30 µg	
Formaldehyd	20-100 µg	
Aldehyd octowy	400-1400 µg	
Akroleina	60-140 µg	
Inne lotne aldehydy (6)	80-140 µg	
Aceton	100-650 µg	
Inne lotne ketony (3)	50-100 µg	
Metanol	80-180 µg	
Inne lotne alkohole (7)	10-30 µg	
Acetonitryl	100-150 µg	
Inne lotne nityle (10)	50-80 µg <sup>(n)</sup>	
Furan	20-40 µg	
Inne lotne furany (4)	45-125 µg <sup>(n)</sup>	
Pirydyna	20-200 µg	
Metylopirydyny (3)	15-80 µg	
3-Winylopirydyna	10-30 µg	
Inne lotne pirydyny (25)	20-50 µg <sup>(n)</sup>	
Pirol	0,1-10 µg	
Pirolidyna	10-18 µg	
N-Metylopirolidyna	2,0-3,0 µg	
Lotne pirazyny (18)	3,0-8,0 µg	
Metyloamina	4-10 µg	
Inne lotne aminy (32)	3-10 µg	

(n) Liczba zidentyfikowanych substancji chemicznych w danej grupie

a) Wartości przybliżone

Tłusty druk – związki kancerogenne

TABELA 3

Niekóre substancje chemiczne występujące w fazie cząstkowej głównego strumienia dymu papierosa bez filtra (7).

Substancja chemiczna	Stężenie/papieros [µg]
Nikotyna	1000-3000
Normikotyna	50-150
Anatabina	5-15
Anabazylna	5-12
Inne alkaloidy pirydynowe (17)	n.o.
Bipirydylna (4)	10-30
n-Hentriakontan (n-C <sub>31</sub> H <sub>64</sub> )	100
Nielotne węglowodory (45)	2-4
Naftalen	300-400 <sup>a)</sup>
Inne naftaleny (23)	3-6 <sup>a)</sup>
Fenantreny (7)	0,2-0,4
Antraceny (5)	0,05-0,1 <sup>a)</sup>
Fluoreny (7)	0,6-1,0 <sup>a)</sup>
Pireny (6)	0,3-0,5 <sup>a)</sup>
Fluoranteny (5)	0,3-0,45
Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (11)	0,1-0,25
Fenol	80-160
Pochodne fenolu (45)	60-180 <sup>a)</sup>
Katechol	200-400
Pochodne katecholu (4)	100-200 <sup>a)</sup>
Inne dihydroksybenzeny (10)	200-400 <sup>a)</sup>
Skopoletyna	15-30
Inne polifenole (8)	n.o.
Cykloteny (10)	40-70 <sup>a)</sup>
Chinony (7)	0,5
Solanesol	600-1000
Neofitadieny (4)	200-350
Limonen	30-60
Inne terpeny (200-250)	n.o.
Kwas palmitynowy	100-150
Kwas stearynowy	50-75
Kwas oleinowy	40-110
Kwas linolowy	150-250
Kwas linolenowy	150-250
Kwas mlekowy	60-80
Indol	10-15
Skatol	12-16
Pochodne indolu (13)	n.o.
Chinoliny (7)	2-4
Inne związki N-heterocykliczne (55)	n.o.
Benzo-furany (4)	200-300
Inne związki O-heterocykliczne (42)	n.o.
Sigmasterol	40-70
Sitosterol	30-40
Kampesterol	20-30
Cholesterol	10-20
Anilina	0,36
Toluidyna	0,23
Inne aminy aromatyczne (12)	0,25
N-Nitrozoaminy swoiste dla tytoniu (6)	0,34-2,7
Gliceryna	12

(n) – liczba zidentyfikowanych substancji chemicznych w danej grupie

a) – wartości przybliżone

n.o. – nie określono

Tłusty druk - związki kancerogenne

jego palenia dając jako produkty NAST. W badaniach doświadczalnych na zwierzętach wykazano, że fenole obecne w fazie cząstkowej dymu są związkami wspomagającymi nowotworzenie, podczas gdy pirokatechina wykazuje właściwości kancerogenne (8). Substancje smoliste zawierają śladowe ilości amin aromatycznych (kancerogeny pęcherza moczowego), jak również N- i O-heterocykliczne węglowodory, kwasy tłuszczowe i ich estry, roślinne steroidy i polifenole (8).

Podane w tabelach 2 i 3 ilości substancji chemicznych zostały opracowane w standaryzowanych warunkach w celu uzyskania powtarzalnych i porównywalnych wyników analiz (12).

Papierosy o standardowej długości 85 mm palono w specjalnej maszynie do spalań, np. typu Filtrona. Najczęściej stosowane parametry palenia są następujące: jednostkowa objętość zaciąganego dymu – 35 cm<sup>3</sup>, czas trwania zaciągnięcia – 2 s, odstęp między kolejnymi zaciągnięciami – 58 s, długość niedopałka – 23 mm dla papierosów bez filtra, a w przypadku papierosów z filtrem równa długości filtra + 3 mm (9, 15). Warunki, w jakich generowano dym tytoniowy, symulowały sposób palenia tytoniu przez człowieka, który tylko w pewnym stopniu odpowiada przeciętnemu nawykowi palenia. Wykazano bowiem, że w przypadku papierosów z filtrem palacz może wykonać 2-4 zaciągnięć w ciągu jednej minuty, a niską zawartość nikotyny kompensuje przez zwiększenie objętości zaciąganego dymu – do 55 cm<sup>3</sup> (8).

Tytoń zawiera aż 30 metali, które w ilości poniżej 1% przenoszone są do fazy cząstkowej GS stanowiąc łącznie ≤80 µg/g tytoniu (11). W badaniach wykazano, że w tytoniu jednego papierosa znajdują się m.in. sole lub tlenki potasu (38 mg), wapnia (22 mg) i magnezu (5,5 mg) (8).

Stosowane w uprawach tytoniu środki ochrony roślin są często przyczyną zanieczyszczeń tej rośliny, co może mieć istotny wpływ na skład chemiczny dymu tytoniowego (15). Należy podkreślić, że istnieją kraje, w których uprawiany tytoń zawiera kilka ppm p, p'- i o, p'-DDT, p, p'-i o, p'-DDD, a także hydrazyny kwasu maleinowego (8). Często są to substancje aktywne biologicznie lub są prekursorami związków toksycznych, w 20% przenoszone do głównego strumienia dymu.

Wzrastające spożycie papierosów z filtrem o niższej zawartości substancji smolistych i niewielkiej ilości związków aromatycznych w strumieniu dymu, spowodowało dodawanie aromatów z ekstraktów tytoniowych lub innych ekstraktów roślinnych w celu poprawy cech organoleptycznych tytoniu. Jedną z częściej stosowanych substancji aromatycznych jest mentol (0-10 mg na jeden papieros). Na podstawie obowiązującego prawa o dopuszczeniu do stosowania substancji poprawiających właściwości smakowo-aromatyczne tytoniu w wielu krajach wycofano kancerogenną kumarynę jako dodatek do tytoniu (8).

### Kancerogeny dymu tytoniowego

Ta część rozdziału jest poświęcona zagadnieniom kancerogenów dymu tytoniowego oraz mechanizmom biochemicznej kancerogenezy tytoniowej opracowanym przez D. Hoffinanna i E.L. Wyndera (8).

**TABELA 4**  
**Kancerogenne substancje chemiczne w tytoniu i dymie tytoniowym (7).**

Substancja chemiczna	Tytoń (g)	GS (papieros)	Właściwości kancerogenne wg IARC <sup>a)</sup>	
			badania na zwierzętach	u ludzi
Wielopiersścieniowe węglowodory aromatyczne				
Benzo(a)antracen	0,1-90 ng	20-70 ng	+++	b.d.
Benzo(b)fluoranten		4-22 ng	+++	b.d.
Benzo(j)fluoranten		6-21 ng	+++	b.d.
Benzo(k)fluoranten		6-12 ng	+++	b.d.
Benzo(a)piren		20-40 ng	+++	prawdopodobny
Chryzen		40-60 ng	+++	
Dibenzo(a,h)antracen		4 ng	+++	b.d.
Dibenzo(a,i)piren		1,7-3,2 ng	+++	b.d.
Dibenzo(a,l)piren		Obecny	+++	b.d.
Indeno(1,2,3-c,d)piren		4-20 ng	+++	b.d.
5-Metylochryzen	0,6 ng	+++	b.d.	
Azaareny				
Chinolina		1-2 µg	b.d.	b.d.
Dibenzo(a,h)akrydyna		0,1 ng	+++	b.d.
Dibenzo(a,j)akrydyna		3-10 ng	+++	b.d.
7H-Dibenzo(c,g)karbazol		0,7 ng	+++	
N-Nitrozoaminy				
N-Nitrozodimetyloamina	n.o.-215 ng	0,1-180 ng	+++	b.d.
N-Nitrozoetyloaminyloamina		3-13 ng	+++	b.d.
N-Nitrozodicyloamina		n.o.-25 ng	+++	b.d.
N-Nitrozopirolidyna	n.o.-360 ng	1,5-110 ng	+++	b.d.
N-Nitrozodietanoloamina	n.o.-6900 ng	n.o.-36 ng	+++	b.d.
N'-Nitrozonornikotyna	0,3-89 µg	0,12-0,37 µg	+++	b.d.
4-(Metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon	0,2-7 µg	0,08-0,77 µg	+++	b.d.
N'-Nitrozoanabazyna	0,01-1,9 µg	0,14-4,6 µg	++	b.d.
N-Nitrozomorfolina	n.o.-690 ng		+++	b.d.
Aminy aromatyczne				
o-Toluidyna		30-200 ng	+++	+
2-Naftyloamina		1-22 ng	+++	+++
4-Aminobifenyl		2-5 ng	+++	+++
Aldehydy				
Aldehyd mrówkowy	1,6-7,4 µg	70-100 µg	+++	b.d.
Aldehyd octowy	1,4-7,4 µg	18-1400 µg	+++	b.d.
Aldehyd krotonowy	0,2-2,4 µg	10-20 µg	b.d.	b.d.
Inne związki organiczne				
Benzen	60-147 µg	12-48 µg	+++	+++
Akrylonitryl		3,2-15 µg	+++	++
1,1-Dimetylohydrazyna			+++	b.d.
2-Nitropropan	310-375 ng	0,73-1,21 µg	+++	b.d.
Uretan		20-38 ng	+++	b.d.
Chlorek winylu		1-16 ng	+++	+++
Związki nieorganiczne				
Hydrazyna	14-51 ng	24-43 ng	+++	+
Arsen	500-900 ng	40-120 ng	+	+++
Nikiel	2000-6000 ng	0-600 ng	+++	++
Chrom	1000-2000 ng	4-70 ng	+++	+++
Kadm	1300-1600 ng	41-62 ng	+++	++
Ołów	8-10 µg		+++	+
Polon-210	0,2-1,2 pCi	0,03-1,0 pCi	b.d.	b.d.

a) – stopień potwierdzenia właściwości rakotwórczych (+++ wystarczający, ++ ograniczony, + niewystarczający)

n.o. – nie określono

b.d. – brak danych IARC

Ekspozycja złocistych chomików syryjskich na działanie dymu papierosowego prowadzi do indukcji łagodnych brodawczaków krtani i tchawicy oraz innych nowotworów w krtani i nosogardzieli. Faza gazowa dymu tytoniowego nie indukuje guzów w drogach oddechowych u zwierząt doświadczalnych. Te wyniki dowodzą, że dym tytoniowy ujawnia działanie rakotwórcze w obecności fazy cząstkowej. Kondensaty dymu papierosowego (CSC), cygarowego lub fajkowego wywołują łagodne i złośliwe nowotwory skóry u myszy i królików oraz nowotwory w tkance łącznej płuca u szczurów. Wykazują również działanie promocyjne. Substancje o aktywności promocyjnej występują przede wszystkim w podfrakcjach obojętnych (B, BI), a także we frakcji słabo kwaśnej kondensatu dymu tytoniowego. Łączne ich podawanie na skórę myszy wyraźnie zwiększa częstotliwość nowotworów w porównaniu do podawania każdej frakcji oddzielnie. W dalszych badaniach wykazano, że podfrakcje obojętne kondensatu dymu tytoniowego (B, BI) zawierające wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne mają działanie kokancerogenne. Aktywność kokancerogenną posiada także frakcja zasadowa kondensatu dymu tytoniowego pozbawiona nikotyny.

Jedną z podfrakcji obojętnych CSC jest frakcja fenolowa zawierająca fenol i jego pochodne, przyczyniające się do powstawania nowotworów oraz katechinę, która jest kokancerogenem.

W kondensacie dymu tytoniowego obecne są również kancerogeny specyficzne dla danego organu. Przykładem są aminy aromatyczne, które przyczynowo związane są z nowotworami złośliwymi pęcherza moczowego, a także N-nitrozoaminy swoiste dla tytoniu. Ich działanie zależy od chemicznej budowy.

### *Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA)*

Podfrakcja obojętnej – BI kondensatu dymu tytoniowego jest jedyną frakcją fazy cząstkowej inicjującą kancerogenezę. Zawiera ona m.in. jedenaście WWA mających charakter prokancerogenów, których głównym przedstawicielem jest benzo(a)piren. Węglowodory te indukują guzy skóry, a także narządów, z którymi mają bezpośredni kontakt, jak tkanka łączna, przelyk, płuco, są więc kancerogenami kontaktowymi. Inhalowanie aerozolu benzo(a)pirenu prowadzi do guzów krtani i płuca u złocistego chomika syryjskiego.

U palaczy ilości WWA wdychane z dymem tytoniowym są czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania na raka płuca (8). Badania na zwierzętach wykazały, że benzo(a)piren, główny przedstawiciel tej grupy związków zwiększa częstotliwość występowania raka skóry u myszy, którym podawano 5 mg związku, trzy razy w tygodniu, przez 60 tygodni, w całkowitej dawce 36 mg/kg m.c. Jednorazowe podanie dotchawicze złocistemu chomikowi syryjskiemu 5 mg benzo(a)pirenu (50 mg/kg m.c.) na nośniku z tlenku żelaza prowadzi do powstania guzów w drogach oddechowych zwierzęcia. Palacz palący 40 papierosów dziennie przez okres 40 lat inhaluje 12 mg benzo(a)pirenu (0,16 mg/kg m.c.). Ponieważ inicjujące kancerogenezę działanie benzo(a)pirenu może być potęgowane przez inne, obecne w dymie związki, jak np. fenol, to właśnie benzo(a)pirenowi wraz z innymi inicjatorami kancerogenezы należy przypisać znaczącą rolę w patogenezie raka płuca u palaczy tytoniu.



Badania biochemiczne wykazały, że prokancerogenne wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne przy udziale enzymów (mikrosomalna MFO – układ oksydaz o funkcji mieszanej – zależna od cytochromów P-450 i P-448) zostają przekształcone w di-ol-epoksydy. Są one biologicznie najbardziej aktywną postacią WWA, gdy atom węgla pierścienia epoksydowego leży w tzw. „bay region”. Benzo(a)piren w wyniku wieloetapowych przemian tworzy kancerogeny (+)7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -dihydrokso-9 $\beta$ ,10 $\beta$ -epokso-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)piren((+)-anti BPDE). W przypadku metylowych pochodnych WWA aktywacja prowadzi do podobnych metabolitów. Kancerogen dymu tytoniowego, 5-metylochryzen jest aktywowany do 1,2-dihydrokso-3,4-epokso-1,2,3,4-tetrahydro-5-metylochryzenu. Znaczenie rakotwórczych WWA w kancerogenezie tytoniowej polega na tym, że związki te z powodu swojego relatywnie niskiego stężenia w dymie są zazwyczaj inicjatorami kancerogenezy. Efekt działania rakotwórczego może wystąpić bezpośrednio po zadziałaniu związku o charakterze elektrofilnym lub po aktywacji metabolicznej, która przekształca prokancerogen w kancerogen, a także pod wpływem kokancerogenów (15). W przypadku kondensatu dymu tytoniowego zawarte w podfrakcji obojętnej – BI WWA mają niewielki udział w procesie kancerogenezy. Natomiast łączne podanie z frakcją słabo kwaśną na skórę myszy lub królików wywołuje guzy odpowiadające 75-90% kancerogennej aktywności kondensatu dymu tytoniowego.

### *N-nitrozoaminy*

Wśród N-nitrozoamin, inicjatorów procesu nowotworowego, które zostały zidentyfikowane w dymie tytoniowym, największe znaczenie mają: N'-nitrozonornikoty-na (NNN) i 4-(metylonitrozo-amino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon (NNK) (9).

W wyniku enzymatycznej  $\alpha$ -hydroksylacji powstają nietrwałe  $\alpha$ -hydroksynitrozoaminy, które ulegają rozpadowi do dwuazowych wodorotlenków, aldehydów i ketonów. Zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo* wykazano, iż NNK w wyniku pirydyloksybutylacji i metylacji tworzy addukty z DNA. W DNA komórek nabłonków płucnych palacza stwierdzono obecność N-7-metyloguaniny, 0<sup>6</sup>-metyloguaniny i 0<sup>4</sup>-metylotymidyny. Poza tworzącą się w płucach 0<sup>6</sup> metyloguaniną prowadzącą do zmiany kodu genetycznego powstające gruczolakoraki płuca zawierają aktywny K-ras-*proto-onkogen*. Badaniami wykazano jego obecność u 41 palaczy spośród 141 badanych (29%), natomiast u osób niepalących 2 spośród 40 (5%). Aktywacja K-ras-onkogenów, która zachodzi prawdopodobnie w „Codon 12” jest znaczącą fazą w patogenezie gruczolakoraka płuca. Metaboliczna aktywacja 4-(metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanonu prowadzi jednak nie tylko do tworzenia wodorotlenku metylo-diazowego, lecz również powstaje wodorotlenek 4-(3-pirydylo)-4-oksybutylo-diazowy. Ten sam związek tworzy się także w wyniku  $\alpha$ -hydroksylacji N'-nitrozonornikoty-ny. *In vivo* powstają addukty z DNA i z białkami, które hydrolizując dają ketoalkohol. Także hydroliza adduktów z hemoglobina u zwierząt doświadczalnych otrzymujących N'-nitrozonornikoty-nę i 4-(metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon prowadzi do powstania ketoalkoholu. Oznaczenie to można uwzględnić przy wykrywaniu adduktów N-nitrozoamin swoistych dla tytoniu z hemoglobina u osób palących. Spośród 40 palaczy, u których oznaczano w krwi addukty: N'-nitrozonorniko-

tyna-DNA i 4-(metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon-DNA, u 7 osób stwierdzono zwiększoną ich ilość.

W badaniach eksperymentalnych łagodne jak i złośliwe guzy płuca, błony śluzowej nosa, trzustki i wątroby wywołano po podaniu szczurom NNN (9). U myszy związek ten indukuje guzy płuca, w przypadku chomików także guzy tchawicy i błony śluzowej nosa. Natomiast N'-nitrozonornikotyna w badaniach eksperymentalnych u myszy inicjuje nowotwory płuca, u szczurów nowotwory przełyku i błony śluzowej nosa, u chomików – krtani, w przypadku nerek również nowotwory błony śluzowej nosa (9).

Szczególnie interesujące jest specyficzne dla określonego narządu inicjowanie kancerogenezy przez NNN i NNK, ponieważ substancje te działają systemowo niezależnie od drogi podania: doustnej, podskórnej, dootrzewnowej czy domięśniowej (8). W przypadku każdego gatunku zwierząt wymienione wyżej guzy występują jako efekt organoswoistego działania opisanych związków. U szczurów, myszy i chomików NNK wywołuje przede wszystkim guzy płuca, nawet poprzez łożysko u potomstwa narażonych matek. Jednorazowa podskórna dawka 0,6 mg 4-(metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanonu (9  $\mu\text{mol/kg}$  m.c.) wywołuje gruczolakoraka płuca u szczurów, natomiast podanie 6,9 mg NNK (73  $\text{mmol/kg}$  m.c.) z wodą do picia prowadzi do guzów trzustki. Jeżeli na tej podstawie obliczy się narażenie palacza wypalającego 40 papierosów dziennie przez okres 40 lat, to otrzymuje on całkowitą dawkę 100 mg 4-(metylonitrozoamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanonu (7  $\mu\text{mol/kg}$  m.c.). Chociaż niemożliwe jest bezpośrednie porównanie danych eksperymentalnych z ilościami kancerogenów tytoniowych, na które narażony jest człowiek, wydaje się jednak, że NNK zwiększa ryzyko zachorowania na raka płuca i trzustki u palaczy. Również N'-nitrozonornikotyna może być współodpowiedzialna za przypadki raka przełyku u palaczy tytoniu. W badaniach doświadczalnych na szczurach, całkowita dawka 630 mg NNN (10  $\text{mmol/kg}$  m.c.) powodowała guzy przełyku. W czasie czterdziestoletniego okresu palenia 40 papierosów dziennie człowiek inhaluje 290 mg N'-nitrozonornikotyny (0,025  $\text{mmol/kg}$  m.c.)

### *Aminy aromatyczne*

W tej grupie związków na szczególną uwagę zasługują: 4-aminobifenyl, 2-naftyloamina i o-toluidyna. Dwa pierwsze – są uznanym czynnikiem ryzyka w nowotworach złośliwych pęcherza moczowego u ludzi, o-toluidyna jest prawdopodobnie aminą aromatyczną indukującą raka pęcherza moczowego. Wiadomo, że aktywacja metaboliczna tych związków przebiega na drodze N-acetylacji, N-hydroksylacji i tworzeniu adduktów DNA z produktami metabolicznego rozpadu w nabłonku pęcherza moczowego. Dochodzi także do tworzenia adduktów z białkami. W przypadku 4-aminobifenylu amid kwasu sulfonowego przyłącza się do  $\beta$ -cysteiny.

Stężenia tych amin w dymie tytoniowym są niskie, tak że ich znaczenie dla zwiększenia zagrożenia rakiem pęcherza moczowego nie jest w pełni jasne, aczkolwiek epidemiologiczny obraz nowotworów pęcherza moczowego wśród pracowników zakładów gazowych i u palaczy papierosów może wskazywać na udział dymu tytoniowego (Tab. 4). Stwierdzono, że poziomy amin aromatycznych w kondensacie dymu pochodzącym z ciemnego tytoniu są wyższe niż z tytoniu Virginia lub mieszanego.

Odzwierciedleniem tego jest obecność adduktów 4-aminobifenylu z hemoglobina w krwi palaczy. W badaniach obserwowano wzrost ryzyka zachorowania na nowotwory złośliwe pęcherza moczowego wśród palaczy papierosów z tytoniu ciemnego w porównaniu z tytoniem Virginia lub mieszanym (7).

### *Aldehydy*

Badania doświadczalne na szczurach wykazały, że przewlekła ekspozycja inhalacyjna na działanie aldehydu mrówkowego (14 ppm) i aldehydu octowego (1000-3000 ppm) prowadzi do guzów błony śluzowej nosa. Ponieważ zwierzęta te oddychają przez nos, wyniki eksperymentów wskazują, że ww aldehydy są kancerogenami kontaktowymi. Oznacza to, że w przypadku głębokiego inhalowania przez palaczy głównego strumienia dymu tytoniowego, zawarte w nim aldehydy działają toksycznie wobec płuc. W cytowanych badaniach nie określono jednak dawek aldehydów będących w bezpośrednim kontakcie z błonami śluzowymi nosa, co utrudnia ekstrapolację wyników na ludzi. W fazie parowej dymu wykazano obecność lotnych aldehydów: m.in. 100 mg/papieros aldehydu mrówkowego i 1000 mg/papieros aldehydu octowego. Dla palacza palącego 40 papierosów dziennie przez 40 lat, całkowita dawka aldehydu mrówkowego wynosi 58 g (26 mmol/kg), natomiast aldehydu octowego 580 g (177 mmol/kg), a więc ilości 1000-10000-krotnie większe od tych, w których występują wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne i N -nitrozoaminy.

### *Benzen*

Zaobserwowano, że ryzyko białaczki szpikowej jest 2-3 razy większe u osób palących w porównaniu z niepalącymi. Według Hoffmanna i Wyndera obecnie nie jest możliwe udokumentowanie istnienia związku przyczynowego tego zwiększonego ryzyka ze specyficznymi składnikami dymu tytoniowego (8). Wykazano, iż palacz inhaluje z głównym strumieniem dymu jednego papierosa 54-73  $\mu\text{g}$  (47-67 ppm) benzenu, w powietrzu wydechowym oznaczono 22-29  $\mu\text{g}$  benzenu/ $\text{m}^3$ , natomiast u niepalących 5-8  $\mu\text{g}$  benzenu/ $\text{m}^3$ . Według wykazu – MAK Niemieckiego Towarzystwa Badawczego benzen określono jako przemysłowy kancerogen indukujący białaczkę szpikową (15). W moczu palaczy obserwowano wyższe stężenia (2-3 razy) kwasu t, t-mukonowego, metabolitu benzenu, w porównaniu z osobami niepalącymi.

Pomiar wydalania z moczem kwasu trans, trans-mukonowego może być przykładem zastosowania tego biomarkera w ocenie narażenia na benzen, ponieważ jego stężenie jest skorelowane z rozmiarem ekspozycji. Spostrzeżenia te potwierdzają hipotezę, że benzen może być odpowiedzialny za zwiększone ryzyko białaczki szpikowej u palaczy.

### *Inne związki organiczne*

Ilość adduktów tlenku etylenu z hemoglobina w krwi istotnie różni się u osób palących. Badacze szwedzcy przypuszczają, że prawdopodobnie aż do 15% przypadków raka płuca u palaczy można wyjaśnić endogennym tworzeniem tlenku etylenu z wdychanego z dymem etylenu (150-250  $\mu\text{g}$ /papieros). Według Komisji MAK działa-

nie kancerogenne tlenku etylenu może być także związane z ekspozycją zawodową. Nadal jednak jest brak danych na temat indukcji guzów u zwierząt laboratoryjnych inhalowanych etylenem. Dym tytoniowy zawiera śladowe ilości tlenku etylenu (0,02 µg/papieros) wykazanego w badaniach eksperymentalnych kancerogenu.

Wśród występujących w dymie azaarenów znajdują się: dibenzo(a,j)akrydyna, dibenzo(a,h)akrydyna i 7H-dibenzo(c,g)karbazol. Wyniki badań doświadczalnych wskazują na ich działanie kancerogenne, jednakże stężenia tych związków w dymie tytoniowym są względnie niskie (Tab. 4).

Chinolina będąca kancerogenem wątroby szczurów i nowonarodzonych myszy występuje w dymie jednego papierosa w ilościach rzędu 1-2 µg.

Akrylonitryl (3-15 µg/papieros) w badaniach na zwierzętach wykazuje także działanie rakotwórcze, jednak do tej pory nie określono jego znaczenia w kancerogenezie dymu tytoniowego.

Stężenie chlorku winylu wykazuje liniową zależność od poziomu chlorków w tytoniu (0,2-1,0%). Udowodniono, że odgrywa on istotną rolę w procesie kancerogenezy związanej z ekspozycją zawodową, jednakże jego stężenie w dymie jest niewielkie i nie można przypisać temu związkowi dużego znaczenia w powstawaniu nowotworów.

2-Nitropropan (1,0 mg/papieros) i uretan (0,3 mg/papieros) są również związkami, które w procesie kancerogenezy tytoniowej mogłyby odgrywać co najmniej drugorzędą rolę.

### *Związki nieorganiczne*

Dym tytoniowy zawiera śladowe ilości arsenu, niklu, chromu, kadmu i ołowiu (Tab. 4). Według Hoffmanna i Wyndera nie można przypisać tym pierwiastkom znaczenia w kancerogenezie wywołanej paleniem tytoniu (8). Jedyne nikiel, którego 10-20% przechodzi do GS, odgrywałby rolę w patogenezie chorób nowotworowych płuca, występując częściowo w postaci karbonylku  $\text{Ni}(\text{CO})_4$ , co wykazano w badaniach na zwierzętach. Jednak brak jest danych wskazujących jednoznacznie na postać występowania niklu w głównym strumieniu dymu.

Inhalacje chlorku kadmu (12,5, 25, 50 µg/m<sup>3</sup>) wykazały, że związek ten może indukować guzy płuca u szczurów. Występujący w niewielkich ilościach (41-62 ng/papieros) w głównym strumieniu dymu nie stwarza jednak ryzyka nowotworu u ludzi.

GS dymu tytoniowego zawiera również śladowe ilości hydrazyny (24-43 ng/papieros). Hydrazyna podana per os indukuje guzy wątroby i płuca u myszy i szczurów, natomiast ekspozycja inhalacyjna prowadzi do guzów błony śluzowej nosa. Występujące w głównym strumieniu dymu ilości hydrazyny (24-43 ng/papieros) wykluczają jednak jej istotną rolę w procesie kancerogenezy wywołanej paleniem tytoniu.

Polon-210 obecny jest zarówno w tytoniu (0,2-1,2 pCi/g) jak i dymie tytoniowym (0,03-1,0 pCi/papieros). <sup>210</sup>Po jest głównym emitentem cząstek alfa mających udział w procesie kancerogenezy nowotworu płuca u ludzi, szczurów i chomików. U osób palących oznaczono w płucach 3-krotnie większą ilość <sup>210</sup>Po niż u niepalących. Ame-

rykańska Komisja ds. Zapobiegania i Pomiarów Promieniowania określiła 1% ryzyko raka płuca wywołane  $^{210}\text{Po}$  po 50 latach palenia papierosów.

## STRESZCZENIE

Dym tytoniowy składa się z ponad 4 000 substancji chemicznych, z których większość została określona jako związki toksyczne.

Podczas palenia tytoniu w zależności od warunków i miejsca powstawania dymu, a także miejsca opuszczania papierosa wyróżnia się główny strumień dymu (GS) i boczny strumień dymu (BS). W fazie gazowej dymu zidentyfikowano około 400-500 związków chemicznych, natomiast w fazie cząstkowej ponad 3 500.

Faza gazowa GS składa się głównie z azotu, tlenu, dwutlenku węgla i tlenku węgla. Do najważniejszych związków tej fazy pod względem toksykologicznym i kancerogennym zalicza się: tlenek węgla, amoniak, tlenek azotu, cyjanowodór, formaldehyd, aldehyd octowy, pirydynę i także N-nitrozoaminy.

W skład fazy cząstkowej GS wchodzi m.in. alkaloidy pirydynowe, do których należy farmakologicznie czynna nikotyna. Znaczącymi związkami tytoniu są: terpeny, estry kwasów tłuszczowych i węglowodory alifatyczne oraz aromatyczne.

Pośród ponad 60 zidentyfikowanych w dymie WWA obecnych jest 11 związków o udowodnionym na zwierzętach działaniu kancerogennym.

Kolejną znaczącą grupą kancerogenów tytoniu i dymu tytoniowego są N-nitrozoaminy swoiste dla tytoniu (NAST.). Substancje smoliste zawierają śladowe ilości amin aromatycznych, jak również N- i O- heterocykliczne węglowodory, kwasy tłuszczowe i ich estry, roślinne steroidy i polifenole.

Tytoń zawiera aż 30 metali, które w ilości poniżej 1% przenoszone są do fazy cząstkowej GS.

Stosowane w uprawach tytoniu środki ochrony roślin są często przyczyną zanieczyszczenia tej rośliny, co może mieć istotny wpływ na skład chemiczny dymu tytoniowego.

**Słowa kluczowe:** dym tytoniowy, skład chemiczny, kancerogeny

Ewa Florek

## The chemical composition and cancerogenic compounds of tobacco smoke

### SUMMARY

The tobacco smoke consists of over 4 000 chemical substances, most of which is defined as toxic ones.

Depending on the conditions and location of development of tobacco smoke, as well as the location of abandoning a cigarette, one can distinguish the general stream (GS) and the by-side stream (BS) of smoke. Approximately 400-500 chemical substances were identified during the volatile phase of smoke, while over 3 500 were identified during the fractional phase.

The volatile phase of GS consists mostly of nitrogen, oxygen, carbon dioxide, and oxide. The most significant substances of the GS phase with regard to toxicity and cancerogenicity are carbon oxide, ammonia, nitrogen oxide, hydrocyamide, formaldehyde, acetaldehyde, piridine, N-nitrozoamines.

The fractional phase the GS consists among others of piridine alcaloids including the pharmacologically active nicotine. The important compounds of tobacco are: terpenes, fatty acid esters and alifatic as well as aromatic hydrocarbons.

Among 60 WWA identified in the tobacco smoke, there are present 11 compounds of proven cancerogenic effects on animals.

The next significant group of tobacco and tobacco smoke cancerogenic substances are specific with regard to tobacco N-nitrozoamines (NAST). The coal tars contain small quantities of aromatic amines, as well as N- and O- heterocyclic hydrocarbons, fatty acids and their esters, plant steroids and polyphenols.

Tobacco contains over 30 metals, which in the volume of 1% are transferred to the fractional phase of GS.

Chemical substances used to protect tobacco plantations frequently contaminate plants, which may significantly influence the composition of tobacco smoke.

**Key words:** tobacco smoke, chemical composition, cancerogenic compounds

## PIŚMIENNICTWO

1. Benowitz N.L.: *Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction*. N. Engl. J. Med., 1988, 319, 1318-1330.
2. Castelli W.P., Dawber T.R., Feinleib M., Garrison R.J., McNamara P.M., Kannel W.B.: *The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study*. Lancet, 1981, 2, 109-113.
3. Dube M.F., Green C.R.: *Methods of collection of smoke for analytical purposes*. Recent Advances in Tobacco Science: Formation, Analysis, and Composition of Tobacco Smoke, 1982, 8, 42-102.
4. Florek E.: *Palenie tytoniu a płodność kobiet*. Ginekologia Praktyczna, 1996, 3, 25-26.
5. Florek E., Marszałek A.: *An experimental study of the influences of tobacco smoke on fertility and reproduction*. Human, Experimental Toxicology 1999, 18, 272-278.
6. Florek E., Marszałek A., Biczysko W., Szymański K.: *The experimental investigations of the toxic influence of tobacco smoke affecting progeny during pregnancy*. Human, Experimental Toxicology 1999, 18, 245-251.
7. Hoffmann D., Hecht S.S.: *Advances in tobacco carcinogenesis*. W: Handbook of Experimental Pharmacology. Grover P., Springer-Verlag, 1989.
8. Hoffmann D., Wynder E.L.: *Aktives und passives Rauchen*. W: Lehrbuch der Toxikologie. H. Marquardt und S.G. Schäfer. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, BI-Wiss.-Verl., 1994, 589-605.
9. *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. Tobacco Smoking. Vol. 38. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1985.

10. Ingebrethsen B.J.: *Aerosol studies of cigarette smoke*. Recent Advances in Tobacco Science, 1986, 12, 54-142.
11. Jenkins R.W. Jr., Goldey C., Williamson T.G.: *Neutron activation analysis in tobacco and tobacco smoke studies: 2 R 1 cigarette composition smoke transference and butt filtration*. Beitrage zur Tabakforschung, 1985, 13, 59-65.
12. Pillsbury H.C., Bright C.C., O'Connor K.J., Irish F.W.: *Tar and nicotine in cigarette smoke*. Journal of the Association of Official Analytical Chemists, 1969, 52, 458-462.
13. Proctor N.H., Hughes J.P., Fischman M.L.: *Chemical hazards of the workplace*. J.P. Lippincott Company. Science Information Resource Center. Philadelphia 1988, 122.
14. Przewoźniak K.: *Trendy palenia tytoniu w Polsce w latach 1974-1994*. W: Palenie tytoniu a zdrowie. J. Malinowski, J. Błędowski. Monografie, Instytut Medycyny Wsi, Lublin 1995, 23-42.
15. Starek A.: *Toksykologia dymu tytoniowego*. W: Zdrowotne następstwa palenia tytoniu w Polsce. W. Zatoński, K. Przewoźniak, Ariel Sp. z o.o., Warszawa 1992, 51-73.
16. Szymanowski K., Pisarski T., Florek E., Jędrzejczak P., Szymanowska K.: *Ocena wpływu dymu tytoniowego i diety niskobiałkowej na łożysko szczura*. Acta Pol. Toxicol., 1994, 2, 69-75.
17. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking: Cancer*. A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health. DHHS Publication No. (PHS) 82-50179, 1982.
18. Wąsowicz M., Żurawski P., Florek E., Seńczuk W., Biczysko W.: *Retardation of lung development after maternal cigarette smoking and low protein diet in animal model*. Pat. Pol., 1994, 45, 155-162.
19. Zatoński W.: *Stan zdrowia Polaków a palenie tytoniu*. W: Palenie tytoniu a zdrowie. J. Milanowski, J. Błędowski. Monografie, Instytut Medycyny Wsi, Lublin 1995, 11-22.
20. Zatoński W., Przewoźniak K.: *Palenie tytoniu w Polsce*. W: Zdrowotne następstwa palenia tytoniu w Polsce. W. Zatoński, K. Przewoźniak. Ariel Sp. z o.o., Warszawa 1992, 29-43.
21. Zatoński W., Przewoźniak K., Gottesman K.: *Zakres i następstwa zdrowotne palenia tytoniu w Polsce*. W: Alkohol, narkotyki, tytoń. Skutki demograficzne w Polsce. Z. Strzelecki. PAX, Warszawa 1986, 169-200.