

Оцінка новітнього виробу для нагрівання тютюну ТНР1.0. Частина 1: Вступ до досліджень

Крістофер Проктор [Christopher Proctor]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Американ Тобакко" [British American Tobacco], Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія

[...]

АНОТАЦІЯ

Ми нещодавно розробили Продукт для нагрівання тютюну (ПНТ), що складається з електричного нагрівального пристрою, який реалізується під торговою назвою GloTM, і тютюнових стіків, які реалізуються під найменуванням Kent NeostiksTM. Ми називаємо цю систему ПНТ1.0; Версія зі світлих сортів тютюну ПНТ1.0(Т) або ментолова версія ПНТ1.0(М). У цьому випуску ми представляємо серію з семи доклінічних досліджень ПНТ1.0, які охоплюють викладені нижче аспекти його проектування, розробки, безпеки і токсикологічної оцінки, а також наукову статтю щодо місця, яке ПНТ посідають у спектрі викидів.

У цій збірці описано ПНТ1.0 і його роботу, а також наведено комплексну доклінічну оцінку його викидів та їхнього впливу на якість повітря у приміщенні і деякі багатопараметричні критерії токсикологічної оцінки відносно еталонної сигарети. Ці дослідження свідчать про те, що ПНТ1.0 може бути продуктом із зниженим ризиком порівняно зі звичайними сигаретами, але необхідно провести додаткові дослідження, щоб визначити ймовірність реалізації цього потенціалу. Поточна робота зосереджена на клінічних і популяційних дослідженнях, в рамках яких оцінюються вплив і особливості ризиків ПНТ1.0 відносно сигарет, які будуть представлені в майбутніх документах.

Документ про прозорість

З документом про прозорість, який стосується цієї статті, можна ознайомитися в мережі Інтернет за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.010>.

Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 2: Конструкція, робота і термофізичні характеристики продукту

Ден Ітен, Блерта Джакай, Марк Фостер, Джеймс Нікол, Елені Мавропулу, Кеннет Скотт, Чуан Ліу*, Кевін МакАдам, Джеймс Мерфі, Крістофер Дж. Проктор [Dan Eaton, Blerta Jakaj, Mark Forster, James Nicol, Eleni Mavropoulou, Kenneth Scott, Chuan Liu*, Kevin McAdam, James Murphy, Christopher J. Proctor]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Америкн Тобако Інвестментс Лтд" [British American Tobacco Investments Ltd], Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, Гемпшир, SO15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Southampton, Hampshire SO15 8TL, UK]

АНОТАЦІЯ

[...]

У цьому дослідженні описується новий продукт для нагрівання тютюну ПНТ1.0, який нагріває тютюн до температури нижче 245 °С. Продукт було розроблено у спосіб, що дозволяє уникнути горіння тютюну, при цьому він нагріває тютюн, у результаті чого утворюється аерозоль, разом з яким вивільняються нікотин, леткі сполуки тютюну і гліцерин. Підхід до оцінки управління і планування, який лежить в основі розробки продукту ПНТ 1.0, ґрунтувався на встановлених токсикологічних принципах. З метою вивчення ступеню термічного перетворення тютюну під час роботи пристрою було проведено термофізичні дослідження. За допомогою термогравіметричного аналізу тютюнового матеріалу було визначено термічні характеристики у повітрі та азоті до 900 °С. Це, у поєднанні з температурними характеристиками нагрівання нагрівача і тютюнового стіка, підтвердило, що тютюн не піддавався горінню. Вміст речовин, що є маркерами горіння тютюну (СО, СО₂, NO та NO_x), в аерозолі ПНТ1.0 був значно нижчим, ніж він міг би бути у випадку будь-якого значного процесу піролізу або горіння. Результати визначення кількості інших маркерів термічного розкладання та випаровування тютюну вказують на те, що їхній вміст в аерозолі ПНТ1.0 був в середньому на більше ніж 90% меншим, ніж у сигаретному димі. Механічна цілісність тютюнового стіку підтвердила відсутність утворення попелу. Ці дані у своїй сукупності свідчать про те, що аерозоль, який генерується продуктом ПНТ1.0, утворюється переважно шляхом випаровування та дистиляції, а не в результаті горіння чи піролізу.

© 2017 Автори. Опубліковано Elsevier Inc. Ця стаття перебуває у вільному доступі по ліцензії CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Зі змістом можна ознайомитися на [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

"Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology]

домашня сторінка журналу: www.elsevier.com/locate/yrtp



Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 3: Комплексний опис хімічних властивостей шкідливих і потенційно шкідливих викидів аерозолію

Марк Форстер, Стейсі Фібелькорн, Кейнер Юртері, Дерек Марінер, Чуан Ліу, Крісторфер Райт*,
Кевін МакАдам, Джеймс Мерфі, Крісторфер Проктор [Mark Forster, Stacy Fiebelkorn, Caner Yurteri,
Derek Mariner, Chuan Liu, Christopher Wright*, Kevin McAdam, James Murphy, Christopher Proctor]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Америкн Тобакко Інвестментс Лтд" [British American Tobacco Investments Ltd], Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, Гемпшир, SO15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Southampton, Hampshire SO15 8TL, UK]

[...]

АНОТАЦІЯ

Викиди токсикантів в аерозолі продукту для нагрівання тютюну (ПНТ), який нагріває, а не спалює тютюн, було порівняно з викидами токсикантів у сигаретному димі за допомогою курильної машини за об'єму затяжки у 55 мл, тривалості затяжки у 2 с та інтервалу між затяжками у 30 с. До переліку токсикантів було включено речовини, які було запропоновано Міністерством охорони здоров'я Канади, Робочою групою ВООЗ з регулювання тютюнових виробів (TobReg) і Управлінням санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США. Порівняно з еталонною сигаретою (3R4F) університету Кентуккі вміст токсикантів у викидах ПНТ1.0 був значно меншим у всіх хімічних класах. Вміст дев'яти токсичних речовин, що присутні в сигаретному димі і частки яких Робоча група ВООЗ з регулювання тютюнових виробів пропонує скоротити в обов'язковому порядку, виявився на 90,6 - 99,9% і в середньому на 97,1% меншим з розрахунку на один стік. Вміст в аерозолі ПНТ1.0 шкідливих і потенційно шкідливих компонентів диму, визначених Науково-дорадчим комітетом з питань тютюнових виробів Управлінням санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США такими, про вміст яких у сигаретному димі необхідно звітувати (крім нікотину), виявився на 84,6-99,9% і в середньому на 97,5% меншим з розрахунку на один стік.

© 2017 Автор(-и). Оpubліковано Elsevier Inc. Ця стаття перебуває у вільному доступі по ліцензії CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Вступ

Куріння сигарет є однією з головних причин захворюваності та смертності людей, яким можна запобігти. Куріння спричиняє такі захворювання, як серцево-судинні розлади, хронічне обструктивне захворювання легень і рак легень (Міністерство охорони здоров'я і соціального забезпечення США, 2014). Понад 50 років вчені працюють над встановленням патологічних механізмів, пов'язаних з курінням, та їхніх джерел у сигаретному димі, зосереджуючись на низці токсичних хімічних речовин у сигаретному димі. (Baker, 2006; Hoffmann and Hoffmann 1998; Liu et al., 2011). Більшість хвороб, пов'язаних з курінням, викликає не нікотин (Benowitz, 2010), а токсиканти, що присутні у димі, який виходить з курців (Farsalinos and Le Houezec, 2015). Після запалення сигарети тютюн починає горіти та утворювати дим, який містить понад 6500 хімічних сполук (Rodgman and Perfetti, 2013), 150 з яких є добре відомими токсикантами (Fowles and Dybing, 2003). Зокрема, Головний санітарний лікар США заявив, що "рівень смертності і захворюваності, пов'язаний зі споживанням тютюну в Сполучених Штатах, переважно зумовлюється сигаретами та іншими горючими тютюновими виробами". (US DHHS, 2014).

У 1998 році Гофман і Гофман [Hoffmann and Hoffmann] (1998) опублікували перелік хімічних сполук, які містяться у тютюновому димі і відомі своєю біологічною активністю. Цей перелік "аналітів Гофмана", який було складено на основі значного обсягу наукових робіт, виконаних у 1970-х і 1980-х

роках, слугував першим в історії еталоном для проведення порівняльного аналізу токсикантів, вміст яких слід контролювати в тютюні і тютюновому димі. З того часу різноманітні наукові групи визнали присутність понад 100 шкідливих і потенційно шкідливих компонентів, включаючи канцерогени Групи 1 і 2A, в тютюні і сигаретному димі (Burns et al., 2008; Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, 2012a; Міжнародна асоціація дослідження раку, 2004; ВООЗ, 2007). Регуляторні органи почали вводити обов'язкове звітування про конкретні токсиканти у викидах сигарет (ANVISA, 2007; Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, 2012b; Міністерство охорони здоров'я Канади, 1999a,b; Міністерство охорони здоров'я Тайваня, 2012). Крім того, Робоча група ВООЗ з регулювання тютюнових виробів запропонувала в обов'язковому порядку зменшити рівні викидів дев'яти конкретних токсикантів у сигаретному димі, а саме: СО, формальдегіду, ацетальдегіду, акролеїну, 1,3-бутадієну, бензолу, бензо[а]пірену, N-нітрозонікотину (NNN) і 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанону (NNK) (Burns et al., 2008).

* Відповідний автор.

Адреса електронної пошти: Christopher_Wright@bat.com (К. Райт [C. Wright]).

<https://doi.org/10.1016/j.yrtp.2017.10.006>

0273-2300/© 2017 Автор(-и). Оpubліковано Elsevier Inc. Ця стаття перебуває у вільному доступі по ліцензії CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Останніми роками у продажу з'являється все більш широкий асортимент тютюнових або нікотинових продуктів нового покоління (ПНП). Вони включають продукти для нагрівання тютюну (ПНТ), які нагрівають, а не спалюють тютюн, і продукти для паріння (наприклад, електронні сигарети), які можуть становити знижений ризик порівняно зі звичайними сигаретами (McNeill et al., 2015; RCP, 2016). Науково підтверджені дані, якими обґрунтовується ця позиція, включають відомості про відносно простий склад аерозолу, що утворюється (Marco and Grimalt, 2015), порівняно зі складом сигаретного диму (Rodgman and Perfetti, 2013).

Хоча використання ПНП, зокрема, продуктів для паріння, поступово стає більш поширеним (Європейська Комісія, 2015; Schoenborn and Grindi, 2015; West et al., 2015), їхнє регулювання розвивається повільно. У Європейському Союзі електронні сигарети було визнано такими, що підпадають під дію Директиви ЄС щодо тютюнових виробів, включно із змінами, лише в травні 2016 року (Європейська Комісія, 2016); аналогічна ситуація спостерігається у США, де положення законодавства з регулювання тютюнових виробів застосовуються до цих продуктів починаючи з 2016 року (Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, 2016а), коли було внесено законопроект щодо заявок на реєстрацію нових тютюнових виробів до їх введення в обіг на ринку, включаючи рекомендації щодо проведення аналізу вмісту 29 токсикантів, властивих цим продуктам (Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, 2016б).

Початкові дослідження, які проводились з метою документування класів та вмісту токсикантів в електронних сигаретах (Flora et al., 2016; Lauterbach et al., 2012; Lauterbach and Laugesen, 2012; Margham et al., 2016; Sleiman et al., 2016; Tayyarah and Long, 2014), продемонстрували набагато менший вміст майже всіх вимірюваних токсикантів в аерозолі електронної сигарети порівняно з димом еталонної сигарети в перерахунку на одну затяжку. Однак узгодженого переліку токсикантів та/або стандартних методів аналітичного тестування складу аерозолів, які утворюються ПНП, не існує. Це ускладнює порівняння між продуктами і дослідженнями. Раніше ми вирішили цю проблему шляхом проведення комплексного аналізу хімічного складу наявного у продажу продукту для паріння з метою порівняння викидів всіх відомих особливо небезпечних сполук у продуктах для паріння і тютюнових сигаретах з викидами звичайних сигарет за допомогою сертифікованих аналітичних методів (Margham et al., 2016). Отриманий набір даних дозволив заповнити значну прогалину у знаннях, адже стало відомо про рівні викидів 142 хімічних речовин і 8 критеріїв порівняння, що охоплюють максимально можливий діапазон шкідливих і потенційно шкідливих компонентів сигаретного диму і небезпечних складових продуктів для паріння (Margham et al., 2016).

У цій серії наукових публікацій застосовано комплексний підхід до оцінки потенціалу продукту ПНТ1.0 з точки зору зниження кількості токсикантів. Як було описано у першій публікації цієї серії (Eaton et al., 2017), тютюновий стік нагрівається до температури, достатньої для випаровування легких сполук, включаючи нікотин, в аерозоль, який можна вдихати, але недостатньо високих для горіння тютюну. Завдяки такому підходу вміст пов'язаних з горінням токсикантів є значно нижчим в утвореному аерозолі порівняно з сигаретним димом (Forster et al., 2015; Gonzalez- Suarez et al., 2016; Schorp et al., 2012; Smith et al., 2016; Zenzen et al., 2012).

Кілька способів отримання аерозолу за допомогою нагрівання тютюну було описано у патентах і в рецензованій літературі. Дослідження сигарет для електричного нагрівання першого покоління продемонстрували, що вміст приблизно двох третин особливо небезпечних сполук виявився принаймні на 50% меншим, при цьому вміст багатьох з них виявився нижчим на більше ніж на 90% порівняно з димом звичайних сигарет; проте було виявлено виділення більшої кількості формальдегідів (Stabbert et al., 2003). Сигаретний папір сигарет для електричного нагрівання другого покоління містив фосфат амонію-магнію для

зменшення кількості формальдегідів, що виділяються (Moennikes et al., 2008).

Подальші оцінки систем куріння сигарет для електричного нагрівання продемонстрували, що вдихуваний аерозоль значно відрізняється від вдихуваного диму звичайної сигарети (Zenzen et al., 2012; Schorp et al., 2012). За дуже незначною кількістю виключень спостерігалось суттєве зниження токсикологічної активності аерозолу систем куріння сигарет для електричного нагрівання порівняно з димом звичайних сигарет під час куріння за співставної інтенсивності затяжок або за співставного вмісту нікотину. Нещодавні дослідження оновленої версії системи куріння сигарет для електричного нагрівання, відомої як система для нагрівання тютюну (СНТ), також показали, що утворення шкідливих і потенційно шкідливих компонентів є значно меншим, ніж їхнє утворення під час куріння сигарети (Smith et al., 2016; Schaller et al., 2016).

Такі дослідження призвели до появи на деяких ринках ПНТ, включаючи Eclipse (R. J. Reynolds, Уїнстон-Сейлем, Північна Кароліна, США), Ploom TECH (Ploom™, Сан-Франциско, Каліфорнія, США), iQOS™ (Philip Morris International, Ньюшатель, Швейцарія) і glo™ (THR1.0, British American Tobacco, Лондон, Велика Британія). У всіх цих ПНТ використовуються різні технології нагрівання, що характеризуються особливою конфігурацією нагрівача, яка залежить від того, чи знаходиться він всередині або ззовні тютюнового шару або стіку, температурного режиму нагрівача (швидкість, максимальна температура і тривалість нагрівання), а також фізичної форми і хімічного складу тютюнового матеріалу. Таким чином, необхідно встановити, як тютюновий матеріал впливає на хімічний склад аерозолу за різних умов нагрівання. Для ПНТ1.0 було проведено багатоетапну теплофізичну і термохімічну оцінку, яка підтвердила, що аерозоль утворюється шляхом випаровування та дистиляції, а не горіння (Eaton et al., 2017).

Сигаретний дим утворюється переважно в результаті дистиляції, піролізу та реакції горіння під час спалювання тютюну (Baker, 1987). У попередньому дослідженні для вивчення викидів аерозолу з тютюну за різних температур використовувалась модельна система (Forster et al., 2015). Зразки тютюнової мішки нагрівались у нагрівальній камері до температури від 100 °C до 200 °C, що дозволило систематично дослідити вплив температури на обрані сполуки пароподібної фази за допомогою протоколу прокурювання з використанням курильної машини Міжнародної організації зі стандартизації (ISO). NNN і NNK піддавалися кількісному визначенню за нагрівання до температури вище 140°C і 160°C відповідно, у той час як кількісне визначення крононого альдегіду і формальдегіду можна було виконати за температур 180°C і 200°C відповідно. Концентрації семи особливо небезпечних сполук в аерозолі (нікотину, CO, ацетальдегіду, крононого альдегіду, формальдегіду, NNN і NNK) показали тенденцію до зростання паралельно із підвищенням температури. Результати продемонстрували практичну користь модельної системи для вивчення механізмів утворення і виділення з нагрітого тютюну токсикантів за низьких температурі за нагрітого тютюну, а також свідчать про те, що за температур від 100°C до 200°C нікотин і деякі особливо небезпечні сполуки виділяються з тютюну в результаті випаровування або початкового термічного розкладання (Forster et al., 2015).

Щоб застосувати ці знання до товарного продукту, призначеного для нагрівання тютюну з контрольованим температурним режимом і забезпечення прийнятних сенсорних характеристик для споживача, було виміряно вміст вичерпного переліку речовин, що містяться у викидах аерозолу THR1.0. Паралельно з іншими дослідженнями в цій серії, які включають лабораторну біологічну оцінку викидів аерозолу (Jaunky et al., 2017; Taylor et al., 2017; Thorne et al., 2017), ми маємо намір отримати повний пакет базових даних про продукт THR1.0.

2. Експериментальна частина

2.1. Досліджувані продукти

Конструкцію та основні термофізичні властивості ПНТ1.0 було докладно описано (Proctor, 2017; Eaton et al., 2017). Викиди ПНТ1.0 порівнювали з викидами еталонної сигарети 3R4F Університету штату Кентуккі (Центр еталонних тютюнових виробів Університету штату Кентуккі, Лексінгтон, штат Кентуккі, США). Додаткові дані було отримано за результатами аналізу нещодавно створеної еталонної сигарети 1R6F штату Кентуккі і наявної у продажу системи нагрівання тютюну (СНТ) для цілей контролю якості.

Для цілей цього дослідження використовувалися ментолові і нементолові варіанти продукту ТНР1.0: ПНТ1.0(Т), що складається з нагрівального пристрою glo™ і стіків Kent Neostiks™ зі світлих сортів тютюну, і ПНТ1.0(М), що складається з нагрівального пристрою glo™ і стіків Intense Fresh Kent Neostiks™, які були закуплені в Японії. СНТ складалася з нагрівального пристрою iQOS зі стіками Essence Tobacco Heatstick™, які також було закуплено в Японії. Кожному пристрою ПНТ1.0, використаному в дослідженні, було присвоєно індивідуальний ідентифікаційний код, який було вигравірувано на пристрої і задокументовано у всіх тестах і паралельних дослідженнях. Кожен пристрій чистився перед використанням і максимум через кожні 20 циклів нагрівання, відповідно до визначеної процедури очищення. Усі пристрої були повністю заряджені та перевірені перед тестуванням викидів. Тютюнові стіки, які використовувалися з продуктом ПНТ1.0, містили мішку з тютюну сорту "Вірджинія", що утворюється за допомогою технології відновлення паперу і, в перерахунку на суху масу, на 15% складається з гліцерину, на 77% з тютюну і на 8% з целюлозного волокна, при цьому середній вміст нікотину становить 0,65% в перерахунку на суху масу.

Нагрівальний пристрій містить літій-іонний акумулятор (USB-зарядка, ємність акумулятора: 000 мА•г), який забезпечує до восьми затяжок у режимі прокурювання, що використовувався в цьому дослідженні, і до 30 сесій на одному заряді. Нагрівальна камера складається з двох нагрівачів, кожен з яких управляється окремо мікропроцесором. Тютюновий стік нагрівається переважно за рахунок теплопровідності пристрою (Малюнок 1а). Тютюновий стік у діаметрі сягає приблизно 5,0 мм і має загальну довжину 82 мм. Довжина тютюнової секції становить 42 мм (Малюнок 1б). З додатковою інформацією про ПНТ1.0 і його роботу можна ознайомитися у дослідженні, проведеному Ітоном та ін. у 2017 році [Eaton et al., (2017)]. Тютюнові стіки, які використовувалися з ПНТ1.0, піддавалися кондиціонуванню і тестуванню безпосередньо з пачки. Для цілей кондиціонування пакувальну плівку було видалено, а пачка зберігалася закритою за

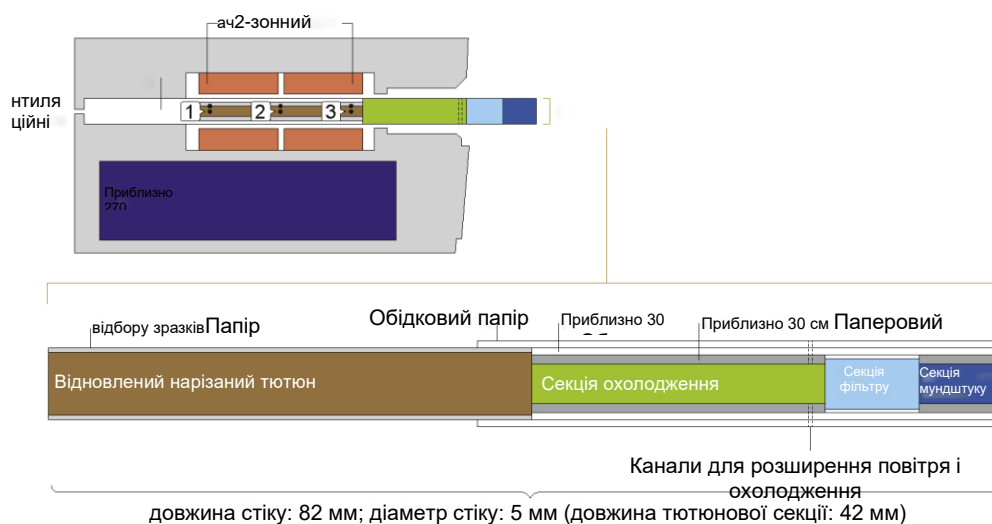
температури 22°C і відносної вологості 60% (відповідно до ISO 3402:1999 (ISO, 1999)) протягом не менше 48 годин і не більше 120 годин. У кожному тесті стік зважували, а масу задокументували безпосередньо перед аналізом.

Для утворення викидів ПНТ1.0 дверцята нагрівача відкривали, а тютюновий стік повністю вставляли у нагрівальну камеру таким чином, щоб лінія каналів розширення та охолодження повітря у мундштуку була розташована у безпосередній близькості від отвору пристрою. Щоб можна було використовувати стандартну курильну машину за індивідуальним замовленням було виготовлено спеціальний тримач, який би утримував пристрій. Цикл нагрівання запускався шляхом натискання на кнопку активації пристрою і її утримання протягом 3 с після підключення мундштука продукту до курильної машини. Перша затяжка робилася через 40 с, коли пристрій досягав робочої температури (про що свідчили постійне світіння LED-індикатора та вібрація пристрою). Після восьмої затяжки продукт ПНТ1.0 видалявся з курильної машини, а стік – з пристрою. Процес повторювався до тих пір, поки не було використано необхідну кількість тютюнових стіків відповідно до аналітичного методу.

Еталонна сигарета 3R4F – це сигарета формату "king size", що складається з тютюну американської мішки і ацетатно-целюлозного фільтру, і вміст смол у якій за стандартами ISO становить приблизно 9,4 мг на сигарету у перерахунку на 9 затяжок. Склад мішки, її фізична конструкція і вміст токсикантів MSS було описано раніше (Roemer et al., 2012; Університет штату Кентуккі (2008)). Еталонна сигарета 1R6F є схожою на еталонну сигарету 3R4F. Було видано сертифікат аналізу (Університет штату Кентуккі (2016)), який вказує на відповідність вмісту смол стандартам ISO у кількості 8,6 мг у перерахунку на 7,5 затяжок. Сигарети, використані в цьому дослідженні, були підготовлені відповідно до вимог Міністерства охорони здоров'я Канади, що застосовуються до інтенсивного прокурювання сигарет (Міністерство охорони здоров'я Канади, 1999a,b), і піддані кондиціонуванню відповідно до стандарту ISO 3402:1999 до прокурювання за допомогою курильної машини.

2.2. Генерація викидів аерозолі

Аналізи проводилися однією лабораторією – "Labstat International ULC" (Кітченер, провінція Онтаріо, Канада). Якщо не зазначено інше, всі операції з відбору зразків аерозолі проводилися за допомогою лінійної курильної машини. У випадках, коли використовувалася Кембриджська фільтруюча подушка (КФП), неопремову пробку видаляли для всіх зразків. Викиди генерувалися за об'єму затяжки у 55 мл і її тривалості у 2



Малюнок 1. Схематичне зображення ПНТ1.0. (а) Нагрівальний пристрій із вставленим тютюновим стіком; (б) фізична конструкція тютюнової секції.

с, з інтервалом 30 с і за дзвоноподібного режиму прокурювання. Блокування вентиляції не було застосовано, оскільки зона отвору для подачі повітря ПНТ1.0 повинна працювати для досягнення заданої температури аерозолю, а також у зв'язку з тим, що дані дослідження використання продукту свідчать про те, що зона отвору для подачі повітря не перекривається споживачами під час використання (Gee et al., 2017). Було зроблено вісім зтяжок на один стік ПНТ1.0; кількість стіків на один зразок змінювалася відповідно до вимог аналітичного методу, але, зазвичай, дорівнювала трьом. Для кожного аналізу проводилось п'ять паралельних тестів.

Стандартний режим інтенсивного прокурювання Міністерства охорони здоров'я Канади (Міністерство охорони здоров'я Канади, 1999a,b) (об'єм зтяжки: 55 мл, тривалість зтяжки: 2 с, інтервал між зтяжками: 30 с, дзвоноподібний режим прокурювання і 100% блокування вентиляції) використовувався для створення викидів диму еталонної сигарети 3R4F. Сигарети прокурювались до відповідної позначки недопалка. Кількість сигарет змінювалася залежно від аналітичного методу, але зазвичай становила три сигарети на один паралельний тест. Під час кожного аналізу проводилось п'ять паралельних тестів.

2.3. Фізичний аналіз аерозолю і диму

Фізичну оцінку аерозолю продукту ПНТ1.0(Т) і вдихуваного диму еталонної сигарети 3R4F було проведено за допомогою аналізатора електричної рухливості DMS500 (Combustion, Кембридж, Велика Британія) і системи лазерної дифракції Spraytec (Malvern Instruments, Малверн, Велика Британія), призначеної для вимірювання діаметра твердих частинок (Таблиця 1), з метою вимірювання діаметра і кількості твердих частинок, а також для оцінки маси. Кожен прилад оптимально працює у різних діапазонах розмірів у зв'язку з різними фізичними режимами вимірювання: 5-1000 Нм для електричної рухливості та 300-10 000 Нм і більше для лазерної дифракції. Таким чином, використання одного або комбінації обох методів охоплює можливі діапазони розмірів твердих частинок у свіжих конденсаційних аерозолях. Загалом, розподіл за розміром і щільність кількості твердих частинок були подібними для вдихуваного сигаретного диму і аерозолю ПНТ1.0(Т), які були респірабельними, але діапазон розмірів твердих частинок у сигаретному димі був нижчим за діапазон Spraytec, який піддається вимірюванню. Зазначені вище схожі риси також вказують на те, що зразки аерозолю ПНТ1.0 можна ефективно відбирати за допомогою тих самих методів, що застосовуються у випадку вдихуваного сигаретного диму.

2.4. Хімічний аналіз викидів аерозолю

Аналіти, що вимірюються в цьому дослідженні, включають переліки особливо небезпечних сполук, які запропоновано включити до предмету регулювання тютюнових виробів (Burns et al., 2008; *Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США*, 2012a, 2016b; Hoffmann and Hoffmann, 1998; Міжнародна асоціація дослідження раку, 2004), додаткові речовини, визначені за результатами попереднього аналізу аерозолів продуктів для паріння, і ймовірні продукти термічного розкладання гліцерину (Margham et al., 2016). Поліхлоровані дибензо-п-діоксини, поліхлоровані дибензофурани та радіоактивні ізотопи не аналізувалися, оскільки в попередніх дослідженнях (Margham et al., 2016) результати продуктів для паріння та еталонної сигарети 3R4F були нижчими за межі виявлення. Станом на цей час не було розроблено стандартизованих методів вимірювання вмісту деяких особливо небезпечних сполук, а саме N-нітро-сосаркозину, кумарину та афлатоксину В1, у сигаретному димі чи аерозолях ПНП. Ці три сполуки можуть бути присутніми в тютюні, але не були виявлені в тютюновому димі, і тому не вимірювалися в цьому дослідженні. Аналітичні методи, використані випробувальню лабораторією, ґрунтуються на методах аналізу сигаретного диму Міністерства охорони здоров'я Канади і сертифіковані відповідно до стандарту ISO/IEC 17025:2005 (ISO, 2005) для всіх відомих компонентів вдихуваного сигаретного диму і вдихуваних аерозолів продуктів

для паріння (Таблиця 2). Зазначені методи не було сертифіковано для викидів ПНТ, але випробувальна лабораторія провела додаткову валідацію з метою встановлення сумісності з аерозольною матрицею ПНТ. Було внесено незначні зміни до окремих методів аналізу аерозолю ПНТ1.0, включаючи відбір аерозольного конденсату за допомогою промитих кислотою дисків з кварцового волокна замість Кембриджських фільтруючих подушок, з метою виявлення слідів металів і перевірки впливу матриці на калібрування та технічні перешкоди. Загалом 22 різні аналітичні методи було використано для кількісного визначення викидів 126 аналітів (і розрахунку вільних від нікотину сухих твердих частинок [NFDPM] за методом різниць) в аерозолях ПНТ1.0(Т), ПНТ1.0(М), СНТ (контроль якості), вдихуваному димі еталонних сигарет 3R4F і 1R6F, а також у зразках повітря/пустих зразках (Таблиця 2).

2.5. Вимірювання зразків повітря/порожніх зразків

Оскільки концентрації особливо небезпечних сполук у викидах ПНТ1.0 є значно нижчими, ніж у сигаретному димі, зразки аерозолю та сигаретного диму відбирались в окремих лабораторіях з роздільними системами кондиціонування повітря з метою запобігти потенційному перехресному забрудненню. Крім того, для викидів ПНТ і диму еталонної сигарети 3R4F було підготовлено порожні контрольні зразки шляхом нагнітання повітря у порожніх отворах на тих самих лінійних машинах під час відбирання зразків аерозолю або диму: порожні контрольні зразки аналізувалися разом з тестовими зразками.

2.6. Обробка даних і включення меж кількісного визначення та виявлення

Викиди деяких досліджуваних компонентів виявилися нижчими за межі виявлення (LOD) та/або межі кількісного визначення (LOQ) аналітичного методу. Щоб розрахувати відносну різницю між ПНТ(1.0) та еталонною сигаретою 3R4F або 1R6F для якомога більшої кількості компонентів кожної підгрупи токсикантів, значення <LOD і <LOQ були обчислені у такий спосіб. Для результатів < LOD значення було розраховано як половина LOD:

розрахункове значення = LOD/2.

Для результатів <LOQ але >LOD значення було розраховано як середина точка між отриманими значеннями LOD і LOQ:

розрахункове значення = LOD + [(LOQ - LOD)/2].

У випадках, коли викиди ПНТ1.0 і еталонної сигарети 3R4F або 1R6F були < LOD або < LOQ, вимірювану величину не враховували під час розрахунку відносної різниці.

3. Результати

3.1. Короткий опис результатів

Результати щодо 126 вимірюваних речовин і вільних від нікотину сухих твердих частинок у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F і викидах продукту ПНТ1.0 представлено у Таблиці 3. У Таблиці 4 наведено вимірювання зразків повітря/порожніх зразків для вдихуваного сигаретного диму і викидів ПНТ1.0. У Таблиці 5 наведено результати аналізу (а) одночасних зразків повітря/порожніх зразків (на додаток до порожніх зразків, проаналізованих за допомогою ПНТ1.0), (б) наявного у продажу продукту для нагрівання тютюну – СНТ, включеного в це дослідження з метою контролю якості, та (с) даних щодо дуже подібного, наявного у продажу продукту, які були раніше повідомлені у дослідженні Шаллера та ін. [Schaller et al., (2016)]. Таблиці 6 і 7 містять узагальнену інформацію щодо виявленого зменшення, в перерахунку на один стік, викидів особливо небезпечних сполук відповідно до переліку Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів і скороченого переліку Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США відповідно. Таблиці 8 і 9 містять узагальнену інформацію щодо виявленого зменшення, в перерахунку на одну зтяжку, викидів особливо небезпечних сполук відповідно до переліку Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів і скороченого переліку Управління санітарного нагляду за якістю

харчових продуктів та медикаментів США відповідно. Дані в перерахунку на одну затяжку було отримано шляхом визначення концентрації кожного компонента у відібраному зразку, який, у випадку ПНТ1.0, зазвичай включав п'ять стіків, а у випадку еталонних сигарет 3R4F і 1R6F – три сигарети, і ділення цього значення на кількість затяжок, зроблених під час відбирання зразків диму або викидів. Загалом цей перерахунок не мав істотного впливу на розраховані зменшення концентрацій.

Таблиця 1

Середнє ± стандартне відхилення розподілу твердих частинок за розміром і їхня кількість для еталонної сигарети 3R4F і ПНТ1.0(T).

Аналізатор електричної рухливості DMS		
Продукт	3R4F	ПНТ1.0
MMD (нм)	272 ± 19	329 ± 50
CMD (нм)	186 ± 12	39 ± 9
GSD	1,42 ± 0,03	1,80 ± 0,06
N/затяжок	3,6E+11 ± 5,9E+10	5,26E+10 ± 1,77E+10
Лазерна дифракція Spraytec		
DV10 (нм)	-	253 ± 123
DV50 (нм)	-	575 ± 94
DV90 (нм)	-	1301 ± 234
D4,3 (нм)	-	723 ± 212
GSD	-	1.84 ± 0,21

Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; (Т) = варіант продукту, що не містить ментолу. MMD = масовий середній діаметр; CMD = числовий середній діаметр; GSD = геометричне стандартне відхилення; N = загальна кількість твердих частинок; DV10 = розмір твердих частинок, нижче якого знаходиться 10 % аерозоллю; DV50 = розмір твердих частинок, нижче якого знаходиться 50 % аерозоллю; DV90 = розмір твердих частинок, нижче якого знаходиться 90 % аерозоллю; DV4,3 = середній об'ємний діаметр.

Таблиця 2

Проаналізований хімічний склад і короткий опис методів, застосованих до досліджуваних продуктів, еталонних продуктів і контрольних зразків.

Аналіт	Код методу ^a	Короткий опис
Аміак	НС Т-101	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують розчином в іміджері, що містить 0,1 М H ₂ SO ₄ ; виявлення за допомогою ВЕРХ/детектора електропровідності
Ртуть	НС Т-108	Після відбирання зразків розчин в іміджері (підкислений розчин перманганату калію) піддають мікрохвильовій обробці. Надлишок перманганату калію видаляється за допомогою гідроксиламіну; виявлення здійснюється за допомогою ААС за методом холодної пари
Карбоніли: формальдегід, ацетальдегід, ацетон, акролеїн, пропіональдегід, кротоновий альдегід, метилетилкетон, н-бутиральдегід, ізобутиральдегід, гліюксаль, метилгліюксаль, ацетил-пропіоніл, діацетил, ацетоніл, алліловий спирт.	TMS-00155	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують розчином в іміджері. Аликвоту екстракту отримують за допомогою ПФБГА з подальшою екстракцією в толуолі. Виявлення за допомогою ГХ-МС МОІ (моніторинг обраних іонів)
Нікотин, монооксид вуглецю, двоокис вуглецю, вода, гліцерин, пропіленгліколь, діетиленгліколь, етиленгліколь, гліцидол	НС Т-115 & TMS-00115a	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують за допомогою ІРА. Виявлення методом ГХ-ПДД (для нікотину), ГХ-ТКД (для води), НДЧМ для СО. Для етиленгліколю і гліцидолу використовується рідинний іміджер.
Тютюн-специфічні нітрозаміни (ТНЗ): NAB, NAT, NNK, NNN	TMS-00135	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують 100 мМ розчином ацетату амонію. Виявлення методом ВЕРХ-ІМС/МС
Леткі речовини: 1,3-бутадієн, ізопрен, акрилонітрил, бензол, толуол, винілхлорид, етиленоксид, пропіленоксид, фуран, вінілацетат, нітромаган, етилбензол	TMS-00124	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують розчином метанолу в іміджері. Виявлення методом ГХ-МС МОІ
Оксиди азоту: NO, NO _x	НС Т-110	Двоканальна система, що використовує озонову реакцію (NO) і хімічне відновлення плюс озон (NO _x). Виявлення методом хемілюмінесценції.
Ціаністий водень	НС Т-107	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують 0,1 М розчином NaOH. Розчин 0,1 М NaOH в іміджері аналізують окремо. Виявлення здійснюється за допомогою аналізатора безперервного потоку
Мікроелементи металів: кадмій, свинець, хром, нікель, мш'як, селен, мідь, кобальт, берилій, цинк, залізо, олово	TMS-00109	Загальна кількість твердих частинок, відібраних за допомогою електростатичного осадження, екстрагують метанолом. Метали газоподібної фази затримуються в іміджері з розчином азотної кислоти. Розчин в іміджері об'єднують з екстрактом пробірки ЄФ і піддають мікрохвильовій обробці. Виявлення методом ІЗП-МС
Напівлеткі речовини: ацетамід, акриламід, піридин, хінолін, стирол, нітробензол, бензо(в)фуран	TMS-00112	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують розчином метанолу в іміджері. Виявлення методом ГХ-МС МОІ
Фенольні смоли: Гідрохінон, резорцин, катехол, фенол, п-крезол, м-крезол, о-крезол	TMS-00139	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують 1% розчином в іміджері оцтової кислоти і паритетним об'ємом свіжої 1% оцтової кислоти. Виявлення за допомогою обернено-фазової ВЕРХ із селективною флуоресцентною детекцією.
Поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ): нафталін, бензо[а]антрацен, хризен, бензо[а]пірен, індено[1,2,3-сд]пірен, бензо[с]фенантрен, циклопентан[с,д]пірен, бенз[дж]ацетантрилен, пірен	TMS-00120	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують за допомогою метанолу. Екстракт очищується шляхом пропускання через картридж С18; ПАВ вимивають за допомогою циклогексану. Виявлення методом ГХ-МС МОІ
ПАВ і аза-арени: 5-метилхризен, бензо[б]флуорантен, бензо[к]флуорантен, дибенз[а,г]антрацен, дибенз[а,л]пірен, дибенз[а,е]пірен, дибенз[а,і]пірен, дибенз[а,г]пірен	TMS-00127	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують за допомогою метанолу. Екстракт очищується шляхом пропускання через картридж С18; ПАВ вимивають за допомогою циклогексану. Виявлення методом ГХ-МС МОІ
2-Нітропропан	TMS-00126	Аерозоль збирають на кремнієвій картридж, який вимивають 30 % (v/v) діетиловим ефіром в н-пентані. Виявлення методом ГХ-ТЕА
Діамід	TMS-00147	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують розчином в іміджері (водний цитратно-фосфатний буферний розчин: метанол (55:45, v/v), що містить 2-нітробензальдегід). Виявлення методом ВЕРХ-МС-МС.
Етилуретан	TMS-00145	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують водним розчином сульфамінової кислоти в іміджері. Екстракт очищується шляхом пропускання через трубку хімічного вилуговування. Етилуретан вимивають дихлорметаном. Виявлення методом ГХ-МС МОІ
Домішки, пов'язані з нікотинном: норнікотин, анатабін, анабазин, міосмін, нікотин-N-оксид, котинін, β-нікотинин	TMS-00153	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують 100 мМ водним розчином ацетату амонію. Виявлення методом ВЕРХ-МС/МС
Гетероциклічні ароматичні аміни (ГАА): IQ, Glu-P-2, Glu-P-1, PhP, Trp-P-2, A-α-C, Trp-P-1, MeA-α-C	TMS-00146	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують 0,1 М соляної кислоти. Екстракт очищується шляхом пропускання через картридж з твердим полімерним електролітом у змішаному режимі; ГАА вимивають за допомогою 5% розчину аміаку в метанолі. Виявлення методом ВЕРХ-МС/МС
Ароматичні аміни: 1-амінонафталін, 2-амінонафталін, 3-амінобіфеніл, 4-амінобіфеніл, о-толуїдин, о-анізидин, 2,6-диметиланілін, бензидин	TMS-00128	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують 5% розчином HCl. Після зворотної екстракції DCM водний розчин піділюють, а аміни екстрагують гексаном. Екстракти висушують, дериватизують ангідридом пентафторпропіонової кислоти і триметиламіном, і пропусають через колонку з флоризілом. Виявлення методом НГІ ГХ-МС (МОІ)
Кавова кислота	TMS-00143	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують водою типу І. Виявлення методом РХВТ-УФ
Леткі нітрозаміни: NDMA, NEMA, NDEA, NDiPA, NDPA, NDBA, NPIP, NPYR, NmOR, NDELA	TMS-00148	Кембриджські фільтруючі подушки екстрагують за допомогою розчину сульфамату амонію/сульфатної кислоти в іміджері у пропорції 20:80 (маса/маса). Частина екстракту підкислюють, обробляють сульфатом амонію та очищають за допомогою картриджу ChemElut® з використанням етилформат:етанолу (98:2, об'єм/об'єм) у якості елюенту. Екстракт розводять в 1 мл 0,01 % розчину мурашиної кислоти. Виявлення методом ВЕРХ-МС/МС.

Скорочення: CFP = Кембриджська фільтруюча подушка; ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія; ААС = атомно-абсорбційна спектроскопія; ПФБГА = пентафторбензил гідроксиламіну; GC = газова хроматографія; MS = мас-спектрометрія; SIM = моніторинг обраних іонів; FID = виявлення полум'яної іонізації; TCD = виявлення теплопровідності; NDIR = недисперсійне інфрачервоне виявлення; NAB=N-нітросоанабазин; NAT=N-нітросоанатабін; NNK = 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон; NNN=N-нітросононікотин; ПАВ = поліциклічний ароматичний вуглеводень; SPE = твердофазна екстракція; РХВТ = рідинна хроматографія високого тиску; UV = ультрафіолет; NDMA=N-нітрозодиметиламіну; NEMA=N-нітрозометиламіну; NDEA=N-нітрозодіетиламіну; NDiPA = N-нітрозодіізопропіламіну; NDPA=N-нітрозодіпропіламіну; NDBA=N-нітрозодибутиламіну; NPIP=N-нітрозопіперидин; NPYR=N-нітрозопіролідин; NmOR=N-нітрозоморфолін; NDELA=N-нітрозодіетаноламін.

^a Методи з префіксом НСТ ґрунтуються на методах, опублікованих Міністерством охорони здоров'я Канади. Методи з префіксом TMS були розроблені Labstat самостійно.

Таблиця 3

Вміст 126 вимірюваних речовин у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F і викидах ПНТ1.0 з розрахованим зменшенням (в середньому) їхнього вмісту у викидах ПНТ1.0 порівняно з викидами еталонної сигарети 3R4F в перерахунку на один стік/сигарету.

Параметр	Одиниця виміру	3R4F		ПНТ1.0(T)		ПНТ1.0(M)			
		Середнє значення ± СВ	N	Середнє значення ± СВ	N	%Red ⁿ порівняно з 3R4F	Середнє значення ± СВ	N	%Red ⁿ порівняно з 3R4F
Кількість затяжок	/стік/сигарета	10,9 ± 0,3	5	8±0	5	26,6	8±0	5	26,6
ТРМ	мг/стік/сигарета	46,9 ± 2,8	5	26,1 ± 1,1	5	44,3	25,3 ± 1,4	5	46,1
Вода	мг/стік/сигарета	15,1 ± 1,4	5	12,1 ± 1,1	5	20,1	10,7 ± 0,9	5	29,2
Нікотин	мг/стік/сигарета	2,02 ± 0,08	5	0,462 ± 0,037	5	77,1	0,365 ± 0,021	5	81,9
NFDPM	мг/стік/сигарета	29,8 ± 1,4	5	13,6 ± 1,2	5	54,4	14,2 ± 1,3	5	52,3
СО	мг/стік/сигарета	32,0 ± 1,0	5	NQ (0,223)	5	99,8	NQ (0,223)	5	99,6
СО ₂	мг/стік/сигарета	85,1 ± 4,0	5	2,05 ± 0,10	5	97,6	1,99 ± 0,08	5	97,7
Аміак	мкг/стік/сигарета	32,5 ± 3,5	5	4,01 ± 0,99	5	87,7	5,02 ± 0,49	5	84,6
Ціаністий водень	мкг/стік/сигарета	343 ± 62	5	BDL (0,525)	5	99,9	NQ (1,75)	5	99,8
Ртуть	нг/стік/сигарета	4,26 ± 0,50	5	1,28 ± 0,13	5	69,8	1,31 ± 0,12	5	69,2
Кадмій	нг/стік/сигарета	105 ± 5	5	BDL (0,162)	5	99,9	BDL (0,162)	5	99,9
Свинець	нг/стік/сигарета	28,7 ± 0,8	5	11,6 ± 8,7	5	59,5	9,74 ± 6,14	5	66,1
Хром	нг/стік/сигарета	NQ (4,51)	5	4,34 ± 1,14	5	-22,7	4,06 ± 0,15	5	-14,8
Нікель	нг/стік/сигарета	NQ (9,49)	5	NQ (0,878)	5	NC	NQ (0,878)	5	NC
Миш'як	нг/стік/сигарета	8,01 ± 0,56	5	NQ (0,576)	5	94,6	NQ (0,576)	5	95,3
Селен	нг/стік/сигарета	NQ (2,63)	5	NQ (0,731)	5	NC	NQ (0,731)	5	NC
Мідь	нг/стік/сигарета	24,8 ± 2,1	5	NQ (2,19)	5	91,5	4,43 ± 3,18	5	82,1
Кобальт	нг/стік/сигарета	BDL (0,893)	5	NQ (0,878)	5	NC	NQ (0,878)	5	NC
Берилій	нг/стік/сигарета	BDL (0,936)	5	BDL (0,024)	5	NC	BDL (0,024)	5	NC
Залізо	нг/стік/сигарета	38,1 ± 10,0	5	19,3 ± 5,4	5	49,3	22,1 ± 6,1	5	41,9
Цинк	нг/стік/сигарета	273 ± 17	5	21,5 ± 15,7	5	92,1	20,1 ± 7,8	5	92,6
Олово	нг/стік/сигарета	BDL (6,04)	5	NQ (0,876)	5	NC	NQ (0,876)	5	NC
NO	мкг/стік/сигарета	495 ± 16	5	9,60 ± 0,79	5	98,1	8,61 ± 0,86	5	98,3
NOx	мкг/стік/сигарета	555 ± 19	5	12,9 ± 0,8	5	97,7	11,4 ± 0,8	5	97,9
Піридин	мкг/стік/сигарета	28,6 ± 2,8	5	2,21 ± 0,29	5	92,3	1,55 ± 0,25	5	94,6
Хінолін	мкг/стік/сигарета	0,389 ± 0,028	5	NQ (0,011)	5	98,5	BDL (0,003)	5	99,6
Стирол	мкг/стік/сигарета	16,1 ± 2,0	5	NQ (0,039)	5	99,8	NQ (0,039)	5	99,8
Нітробензол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,038)	5	BDL (0,011)	5	NC	BDL (0,011)	5	NC
Бензо(b)фуран	мкг/стік/сигарета	0,627 ± 0,067	5	NQ (0,016)	5	98,3	NQ (0,016)	5	98,3
Гідрохінон	мкг/стік/сигарета	84,2 ± 1,8	5	0,347 ± 0,035	5	99,6	0,403 ± 0,033	5	99,5
Резорцин	мкг/стік/сигарета	1,57 ± 0,22	5	BDL (0,016)	5	99,5	BDL (0,016)	5	99,5
Катехол	мкг/стік/сигарета	87,4 ± 3,4	5	3,11 ± 0,49	5	96,4	3,37 ± 0,17	5	96,2
Фенол	мкг/стік/сигарета	13,5 ± 0,8	5	0,174 ± 0,022	5	98,7	0,116 ± 0,017	5	99,1
p-крезол	мкг/стік/сигарета	8,72 ± 0,38	5	BDL (0,010)	5	99,9	BDL (0,010)	5	99,9
m-крезол	мкг/стік/сигарета	3,48 ± 0,18	5	NQ (0,019)	5	99,6	NQ (0,019)	5	99,6
o-крезол	мкг/стік/сигарета	3,94 ± 0,16	5	NQ (0,026)	5	99,6	NQ (0,026)	5	99,7
Пропіленгліколь	мг/стік/сигарета	0,021 ± 0,005	5	0,390 ± 0,023	5	-1724	0,206 ± 0,014	5	-861
Етиленгліколь	мг/стік/сигарета	0,035 ± 0,001	5	0,011 ± 0,000	5	69,3	0,008 ± 0,001	5	77,8
Діетиленгліколь	мг/стік/сигарета	BDL (0,004)	5	BDL (0,002)	5	NC	BDL (0,002)	5	NC
Гліцидол	мг/стік/сигарета	NQ (0,006)	5	0,044 ± 0,003	5	-883	0,040 ± 0,004	5	-806
Гліцерин	мг/стік/сигарета	2,35 ± 0,05	5	3,02 ± 0,26	5	-28,4	2,38 ± 0,21	5	-1,02
Нафталін	нг/стік/сигарета	994 ± 94	5	2,2 ± 0,42	5	99,8	2,90 ± 0,34	5	99,7
Пірен	нг/стік/сигарета	79,4 ± 7,5	5	8,97 ± 0,82	5	88,7	10,3 ± 0,7	5	87,1
Бензо(a)антрацен	нг/стік/сигарета	24,2 ± 2,4	5	1,54 ± 0,11	5	93,7	1,58 ± 0,09	5	93,5
Хризен	нг/стік/сигарета	34,7 ± 3,2	5	2,61 ± 0,27	5	92,5	2,64 ± 0,20	5	92,4
Бензо(a)пірен	нг/стік/сигарета	12,9 ± 1,3	5	NQ (0,354)	5	97,7	0,356 ± 0,079	5	97,2
Індено(1,2,3-cd)пірен	нг/стік/сигарета	4,19 ± 0,37	5	NQ (0,337)	5	97,2	NQ (0,337)	5	96,4
Бензо(c)фенантрен	нг/стік/сигарета	8,32 ± 0,81	5	0,874 ± 0,171	5	89,5	0,710 ± 0,055	5	91,5
Циклопентан[c,d]пірен	нг/стік/сигарета	7,82 ± 1,12	5	0,515 ± 0,036	5	93,4	0,534 ± 0,049	5	93,2
Бензо(j)ацантрилен	нг/стік/сигарета	2,24 ± 0,43	5	BDL (0,104)	5	97,7	BDL (0,104)	5	97,7
1,3-бутадиєн	мкг/стік/сигарета	108 ± 4	5	BDL (0,029)	5	>99,9	BDL (0,029)	5	>99,9
Ізопрен	мкг/стік/сигарета	887 ± 49	5	NQ (0,135)	5	>99,9	NQ (0,135)	5	>99,9
Акрілонітрил	мкг/стік/сигарета	19,5 ± 1,6	5	BDL (0,032)	5	99,9	BDL (0,032)	5	99,9
Бензол	мкг/стік/сигарета	78,6 ± 4,6	5	NQ (0,056)	5	>99,9	NQ (0,056)	5	>99,9
Толуол	мкг/стік/сигарета	131 ± 5	5	NQ (0,204)	5	99,9	NQ (0,204)	5	99,9
Етилбензол	мкг/стік/сигарета	13,4 ± 0,9	5	NQ (0,048)	5	99,8	NQ (0,048)	5	99,8
Етиленоксид	мкг/стік/сигарета	19,3 ± 2,0	5	BDL (0,036)	5	99,9	BDL (0,036)	5	99,9
Вінілхлорид	нг/стік/сигарета	95,6 ± 9,2	5	BDL (0,657)	5	99,7	BDL (0,657)	5	99,7
Пропіленоксид	нг/стік/сигарета	903 ± 308	5	BDL (15,6)	5	99,1	BDL (15,6)	5	99,1
Фуран	мкг/стік/сигарета	61,9 ± 3,5	5	1,16 ± 0,01	5	98,1	1,17 ± 0,06	5	98,1
Вінілацетат	нг/стік/сигарета	617 ± 20	5	BDL (11,0)	5	99,1	BDL (11,0)	5	99,1
Нітрометан	нг/стік/сигарета	690 ± 58	5	42,4 ± 1,5	5	93,9	38,1 ± 1,1	5	94,5
2-Нітропропан	нг/стік/сигарета	58,7 ± 6,1	5	BDL (1,45)	5	98,8	BDL (1,45)	5	98,8
5-метилхризен	нг/стік/сигарета	0,744 ± 0,205	5	BDL (0,028)	5	98,1	BDL (0,028)	5	98,1
Бензо(b)флуорантен	нг/стік/сигарета	12,3 ± 1,5	5	0,548 ± 0,091	5	95,5	0,606 ± 0,091	5	95,0

Таблиця 3 (продовження)

Параметр	Одиниця виміру	3R4F			ПНТ1.0(T)			ПНТ1.0(M)		
		Середнє значення ± СВ	N	%Red ⁿ порівняно з 3R4F	Середнє значення ± СВ	N	%Red ⁿ порівняно з 3R4F	Середнє значення ± СВ	N	%Red ⁿ порівняно з 3R4F
Бензо(к)флуорантен	нг/стік/сигарета	3,70 ± 0,49	5	93,1	0,255 ± 0,046	5	93,1	0,290 ± 0,060	5	92,2
Дібенз[а,h]антрацен	нг/стік/сигарета	0,915 ± 0,124	5	95,8	BDL (0,046)	5	95,8	NQ (0,154)	5	94,1
Дібенз[а,l]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,423)	5	NC	BDL (0,254)	5	NC	BDL (0,254)	5	NC
Дібенз[а,e]пірен	нг/стік/сигарета	NQ (0,696)	5	NC	BDL (0,125)	5	NC	BDL (0,125)	5	NC
Дібенз[а,i]пірен	нг/стік/сигарета	1,66 ± 0,41	5	96,0	BDL (0,132)	5	96,0	BDL (0,132)	5	96,0
Дібенз[а,h]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,236)	5	NC	BDL (0,141)	5	NC	BDL (0,141)	5	NC
1-амінонафталін	нг/стік/сигарета	17,6 ± 0,6	5	99,8	NQ (0,027)	5	99,8	NQ (0,027)	5	99,9
2-амінонафталін	нг/стік/сигарета	13,2 ± 0,8	5	>99,9	NQ (0,012)	5	>99,9	BDL (0,004)	5	>99,9
3-амінобіфеніл	нг/стік/сигарета	3,49 ± 0,27	5	>99,9	NQ (0,004)	5	>99,9	BDL (0,001)	5	>99,9
4-амінобіфеніл	нг/стік/сигарета	2,29 ± 0,12	5	99,8	NQ (0,005)	5	99,8	NQ (0,005)	5	99,9
2,6-диметиланілін	нг/стік/сигарета	6,11 ± 0,65	5	99,4	0,040 ± 0,004	5	99,4	0,029 ± 0,008	5	99,5
Бензидин	нг/стік/сигарета	BDL (0,010)	5	NC	BDL (0,003)	5	NC	BDL (0,003)	5	NC
о-анізидин	нг/стік/сигарета	4,18 ± 0,23	5	94,2	0,244 ± 0,031	5	94,2	0,153 ± 0,023	5	96,4
о-толуїдин	нг/стік/сигарета	83,3 ± 2,1	5	99,6	0,371 ± 0,045	5	99,6	0,310 ± 0,020	5	99,6
N-нітрозонорнікотин	нг/стік/сигарета	263 ± 12	5	90,6	24,7 ± 2,5	5	90,6	19,1 ± 2,2	5	92,8
N-нітрозонабатабін	нг/стік/сигарета	268 ± 20	5	85,9	37,7 ± 3,4	5	85,9	32,8 ± 3,2	5	87,7
N-нітрозозанабазин	нг/стік/сигарета	24,1 ± 1,1	5	80,4	4,70 ± 0,39	5	80,4	4,05 ± 0,39	5	83,2
4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон	нг/стік/сигарета	281 ± 16	5	97,7	6,61 ± 0,86	5	97,7	5,32 ± 0,89	5	98,1
Ацетамід	мкг/стік/сигарета	11,9 ± 1,0	5	88,7	1,34 ± 0,05	5	88,7	1,15 ± 0,05	5	90,3
Акриламід	мкг/стік/сигарета	3,99 ± 0,39	5	73,9	1,04 ± 0,04	5	73,9	0,829 ± 0,039	5	79,2
Кавова кислота	мкг/стік/сигарета	BDL (1,19)	5	NC	BDL (0,478)	5	NC	BDL (0,478)	5	NC
Етилуретан	нг/стік/сигарета	BDL (6,43)	5	NC	BDL (1,93)	5	NC	BDL (1,93)	5	NC
IQ	нг/стік/сигарета	7,75 ± 1,07	5	98,9	BDL (0,164)	5	98,9	BDL (0,164)	5	98,2
Glu-P-2	нг/стік/сигарета	BDL (0,301)	5	NC	BDL (0,120)	5	NC	BDL (0,120)	5	NC
Glu-P-1	нг/стік/сигарета	BDL (0,239)	5	NC	BDL (0,095)	5	NC	BDL (0,095)	5	NC
PhIP	нг/стік/сигарета	BDL (0,365)	5	NC	BDL (0,146)	5	NC	BDL (0,146)	5	NC
Трр-P-2	нг/стік/сигарета	6,46 ± 1,00	5	99,1	BDL (0,113)	5	99,1	BDL (0,113)	5	99,1
АαС	нг/стік/сигарета	176 ± 16	5	99,9	NQ (0,443)	5	99,9	NQ (0,443)	5	99,9
Трр-P-1	нг/стік/сигарета	4,29 ± 0,52	5	98,9	BDL (0,098)	5	98,9	BDL (0,098)	5	98,9
МеАαС	нг/стік/сигарета	15,3 ± 2,1	5	99,6	BDL (0,115)	5	99,6	BDL (0,115)	5	99,6
Діамід	нг/стік/сигарета	NQ (12,2)	5	NC	BDL (2,04)	5	NC	BDL (2,04)	5	NC
NDMA	нг/стік/сигарета	14,2 ± 1,3	5	99,4	BDL (0,178)	5	99,4	BDL (0,178)	5	99,4
NEMA	нг/стік/сигарета	BDL (0,509)	5	NC	BDL (0,254)	5	NC	BDL (0,254)	5	NC
NDEA	нг/стік/сигарета	BDL (0,617)	5	NC	BDL (0,308)	5	NC	BDL (0,308)	5	NC
NDiPA	нг/стік/сигарета	BDL (0,546)	5	NC	BDL (0,273)	5	NC	BDL (0,273)	5	NC
NDPA	нг/стік/сигарета	BDL (0,150)	5	NC	BDL (0,075)	5	NC	BDL (0,075)	5	NC
NDBA	нг/стік/сигарета	NQ (1,11)	5	NC	NQ (0,553)	5	NC	BDL (0,166)	5	NC
NPIP	нг/стік/сигарета	BDL (0,172)	5	NC	BDL (0,086)	5	NC	BDL (0,086)	5	NC
NPYR	нг/стік/сигарета	17,6 ± 1,0	5	99,4	BDL (0,198)	5	99,4	BDL (0,198)	5	99,4
NMOR	нг/стік/сигарета	BDL (0,550)	5	NC	BDL (0,275)	5	NC	BDL (0,275)	5	NC
NDELA	нг/стік/сигарета	NQ (0,283)	5	^163	0,576 ± 0,244	5	^163	0,585 ± 0,234	5	^167
Норнікотин	нг/стік/сигарета	22117 ± 1351	5	99,5	NQ (47,6)	5	99,5	NQ (47,6)	5	99,4
Анатабін	нг/стік/сигарета	6218 ± 343	5	81,4	1157 ± 123	5	81,4	1266 ± 44	5	79,6
Анабазин	нг/стік/сигарета	1030 ± 120	5	60,4	408 ± 50	5	60,4	408 ± 53	5	60,4
Міосмін	нг/стік/сигарета	13226 ± 592	5	96,5	459 ± 36	5	96,5	500 ± 71	5	96,2
Нікотин-N-оксид	нг/стік/сигарета	NQ (291)	5	NC	BDL (174)	5	NC	BDL (174)	5	NC
Котинін	нг/стік/сигарета	14320 ± 755	5	97,9	298 ± 43	5	97,9	313 ± 15	5	97,8
β-нікотирин	нг/стік/сигарета	7071 ± 125	5	98,8	NQ (127)	5	98,8	NQ (127)	5	98,8
Формальдегід	мкг/стік/сигарета	54,1 ± 6,0	5	93,9	3,29 ± 0,30	5	93,9	3,51 ± 0,54	5	93,5
Ацетальдегід	мкг/стік/сигарета	2200 ± 103	5	95,0	111 ± 8	5	95,0	115 ± 11	5	94,8
Ацетон	мкг/стік/сигарета	660 ± 24	5	99,1	5,97 ± 0,66	5	99,1	6,62 ± 0,51	5	99,0
Пропіональдегід	мкг/стік/сигарета	132 ± 3	5	96,0	5,31 ± 0,15	5	96,0	5,66 ± 0,57	5	95,7
Акролеїн	мкг/стік/сигарета	157 ± 9	5	98,6	2,22 ± 0,52	5	98,6	2,50 ± 0,11	5	98,4
Ізобутиральдегід	мкг/стік/сигарета	45,7 ± 3,6	5	78,6	9,78 ± 0,46	5	78,6	9,53 ± 1,11	5	79,1
Метилглікетон	мкг/стік/сигарета	192 ± 8	5	99,2	1,53 ± 0,20	5	99,2	1,77 ± 0,37	5	99,1
n-бутиральдегід	мкг/стік/сигарета	15,2 ± 1,5	5	99,7	BDL (0,088)	5	99,7	BDL (0,088)	5	99,7
Крононовий альдегід	мкг/стік/сигарета	42,0 ± 6,2	5	98,7	0,567 ± 0,232	5	98,7	0,768 ± 0,321	5	98,2
Ацетон	мкг/стік/сигарета	NQ (5,61)	5	^14,0	5,78 ± 1,33	5	^14,0	5,94 ± 1,12	5	^17,2
Глюкозаль	мкг/стік/сигарета	9,56 ± 1,68	5	99,7	BDL (0,063)	5	99,7	BDL (0,063)	5	99,7
Метилглюкозаль	мкг/стік/сигарета	26,2 ± 3,4	5	^0,46	26,4 ± 2,4	5	^0,46	27,7 ± 2,7	5	^5,56
2,3-бутандіон	мкг/стік/сигарета	260 ± 11	5	85,4	38,0 ± 4,4	5	85,4	40,5 ± 3,3	5	84,4
2,3-пентадіон	мкг/стік/сигарета	35,0 ± 2,3	5	78,9	7,38 ± 1,07	5	78,9	7,94 ± 1,15	5	77,3
Аліловий спирт	мкг/стік/сигарета	13,8 ± 2,3	5	91,0	1,24 ± 0,12	5	91,0	1,40 ± 0,11	5	89,9

Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; СВ = стандартне відхилення; %Redⁿ = зниження концентрації у вигляді процентної частки від вмісту у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F MSS. N = кількість паралельних тестів; ТРМ = загальна кількість твердих частинок; NFDPM = вільні від нікотину сухі тверді частинки; BDL = нижче межі виявлення; NQ = не піддається кількісному визначенню; NC = не розраховується; NNN=N-нітрозонорнікотин; NAT=N-нітрозонабатабін; NAB=N-нітрозозанабазин; NNK = 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон; NDMA=N-нітрозодиметиламін; NEMA=N-нітрозометилетиламін; NDEA=N-нітрозодіетиламін; NDiPA = N-нітрозодіізопропіламін; NDPA=N-нітрозодипропіламін; NDBA=N-нітрозодибутіламін; NPIP=N-нітрозопіперидин; NPYR=N-нітрозопіролідин; NmOR=N-нітрозоморфолін; NDELA=N-нітрозодіетаноламін; IQ = 2-аміно-3-метилімідазо[4,5-f]хінолін; Glu-P-2 = 2-амінодипіридо[1,2-a:3',2'-d]імідазол; Glu-P-1 = 2-аміно-6-метилдипіридо[1,2-a:3',2'-d]імідазол; PhIP = 2-аміно-1-метил-6-фенілїмідазо[4,5-b]піридин; Трр-P-2 = 1-метил-3-аміно-5Н-піридо[4,3-b]індол; А-α-С = 2-аміно-9Н-піридо[2,3-b]індол; Трр-P-1 = 3-аміно-1,4-диметил-5Н-піридо[4,3-b]індол; МеА-α-С = 2-аміно-3-метил-9Н-піридо[2,3-b]індол.

Наприклад, згідно з розрахунками, вміст формальдегіду у стіках ПНТ1.0(Т) і ПНТ1.0(М) зменшився з 93,9 % і 93,5 % до 92,0 % і 91,4 % в перерахунку на одну затяжку відповідно. У Таблиці 10 наведено порівняння викидів ПНТ1.0 і вдихуваного диму еталонної сигарети 1R6F, оскільки вона замінить еталонну сигарету 3R4F, коли остання перестане використовуватися. Результати представлено нижче з розбивкою по класах сполук.

Додаткова інформація включає зведені таблиці викидів на основі нікотину (Додаткова таблиця 1. ПНТ, еталонні сигарети 3R4F і 1R6F. Рівні токсикантів на 1 мг нікотину) і на основі твердих частинок (Додаткова таблиця 2. ПНТ, еталонні сигарети 3R4F і 1R6F. Рівні токсикантів на 1 мг загальної кількості твердих частинок). Ці таблиці надаються як додаткова інформація і далі у цій статті не обговорюються.

3.2. Загальна кількість твердих частинок, нікотин, вода та вільні від нікотину сухі тверді частинки

Вміст загальної кількості твердих частинок, нікотину, води та вільних від нікотину сухих твердих частинок у викидах ПНТ1.0 виявився меншим порівняно з димом еталонної сигарети 3R4F. Однак до вимірювання вмісту води та вільних від нікотину сухих твердих частинок слід ставитися з обережністю, оскільки, як Гош та Дженет [Ghosh і Jeannet] описали у своєму дослідженні (2014 рік), метод Т-115 Міністерства охорони здоров'я Канади може не враховувати всю воду, що виділяється стіком ПНТ1.0 під час нагрівання. Це питання вимагає окремого дослідження, про яке буде повідомлено згодом.

3.3. Кисневмісні речовини

Частка СО була нижчою за межі виявлення у порожньому зразку. СО було виявлено у викидах ПНТ1.0, але його не вдалося піддати кількісному визначенню, що вказує на те, що його частка у цих викидах є більше ніж на 99 % меншою порівняно з вдихуваним сигаретним димом. СО₂ було виявлено у незначній кількості вище фонового рівня, яка виявилася на більше ніж 97 % меншою порівняно з вдихуваним сигаретним димом. NO і NO_x також було виявлено у викидах ПНТ1.0, але їхні частки були на більше ніж 97 % меншими порівняно з вдихуваним сигаретним димом.

Частки оксиду етилену та оксиду пропілену у порожніх зразках і викидах ПНТ1.0 були нижчими за межі виявлення, вказуючи на те, що їхній вміст у цих викидах є більше ніж на 99 % меншим порівняно з вдихуваним сигаретним димом. Вміст Фурану у порожньому зразку не вдалося визначити кількісно, але його було виявлено у викидах ПНТ1.0 і вдихуваному сигаретному димі, при цьому у викидах ПНТ його частка була на 98 % меншою.

3.4. Азотисті сполуки

Аміак було виявлено у викидах ПНТ1.0 у кількості, вищій, ніж у порожньому зразку, але значно нижчій, ніж у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F. Відповідно, згідно з результатами розрахунків, його частки у викидах ПНТ1.0(Т) і ПНТ1.0(М) виявилися на 88 % і 85 % меншими ніж у сигаретному димі відповідно. Частку ціанистого водню було виміряно у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, але не було виявлено в порожніх зразках. Її також не вдалося виявити або піддати кількісному визначенню у викидах ПНТ1.0, що вказує на те, що його вміст у зазначених викидах є на 99 % меншим. Кількість гідразину виявилася нижчою за межі виявлення у порожньому зразку і викидах ПНТ1.0. Його частку у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F не було піддано кількісному визначенню; хоча акрилонітрил не було виявлено у пустих зразках або викидах ПНТ1.0, його частку було виміряно у вдихуваному димі електронної сигарети 3R4F. Згідно з результатами розрахунків, вона виявилася на більше ніж 99% меншою.

Етилуретан не було виявлено у порожніх зразках, викидах ПНТ1.0 або вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, а тому розрахунки зменшення його часток не проводились. Хінолін не було виявлено у викидах ПНТ1.0 або порожніх зразках, або його не було піддано кількісному визначенню, проте він був присутній у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F; ацетамід та

акриламід не було виявлено або не було піддано кількісному визначенню у порожніх зразках, проте незначні їх частки було виявлено у викидах ПНТ1.0, у той час як їх вміст у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F виявився високим; піридин було виявлено за результатами всіх вимірювань, у тому числі порожніх зразків. Їх частки у викидах ПНТ1.0 виявилися меншими на 74-99 %.

Що стосується аліфатичних та ароматичних амінів, то у всіх зразках було виявлено тільки о-толуїдин. За результатами вимірювань концентрація цієї речовини у викидах ПНТ1.0 виявилася більшою, ніж у порожньому зразку, і значно меншою, ніж у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F. 2,6-диметиланілін і о-анізидин не було виявлено у порожніх зразках, але їхні частки були виявлені у викидах ПНТ1.0 у кількості, меншій (більше ніж на 99 % і 94 % відповідно) ніж у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F. Частки 1- та 2-амінонафталіну, 3- та 4-амінобіфенілу, IQ(2-аміно-3-метилімідазо[4,5-f]хіноліну), Трр-Р-1 (3-аміно-1,4-диметил-5Н-піридо[4,3-b]індоли) і Трр-Р-2 (1-метил-3-аміно-5Н-піридо[4,3-b]індоли), а також АаС (2-аміно-9Н-піридо[2,3-b]індоли) і МеАаС (2-аміно-3-метил-9Н-піридо[2,3-b]індоли) виявилися нижчими за межі виявлення або не могли бути піддані кількісному визначенню у порожніх зразках, але були виявлені в димі еталонної сигарети 3R4F. Згідно з розрахунками, частки цих токсикантів виявилися на більше ніж 98%-99 % меншими Частки бензидину, Glu-P-1 (2-аміно-6-метилдипіридо[1,2-a:3',2'-d]імідазолу), Glu-P-2 (2-амінодипіридо[1,2-a:3) '2,-d]імідазолу) і PhIP (2-аміно-1-метил-6-фенілімідазо[4,5-b]піридину) виявилися нижчими за межі виявлення у пустих зразках, викидах ПНТ1.0 і вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, а тому розрахунки зменшення їхньої кількості не проводились.

3.5. Метали

Вміст ртуті у викидах ПНТ1.0 було виявлено у кількості, меншій ніж у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, проте її не було виявлено у порожніх зразках. Згідно з результатами розрахунків, частка ртуті у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F виявилася більшою на 69%. Певні метали (берилій, кобальт, нікель, селен і олово) не було виявлено або не було піддано кількісному визначенню у димі еталонної сигарети 3R4F і викидах ПНТ1.0. Вміст хрому вимірювався у викидах ПНТ1.0, але не в димі еталонної сигарети 3R4F; межа кількісного визначення для еталонної сигарети 3R4F була вищою, ніж для ПНТ1.0, і близькою до рівнів, кількісно визначених у викидах ПНТ1.0 і порожньому зразку, що свідчить про те, що певні ознаки були пов'язані з лабораторними умовами. Вміст кадмію було піддано кількісному визначенню у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, проте у всіх інших зразках він виявився нижчим за межі виявлення. Миш'як було виявлено у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, але його не було піддано кількісному визначенню у викидах ПНТ1.0, а також не було виявлено у порожніх зразках. Мідь було виявлено в одному зразку ПНТ1.0 і порожньому зразку ПНТ у кількості, близькій до межі кількісного визначення, і у більшій кількості у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F. За результатами вимірювання вміст заліза виявився однаковим у викидах ПНТ1.0 і в обох порожніх зразках, і майже вдвічі більшим у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, що свідчить про частковий зв'язок з лабораторними умовами. Згідно з результатами кількісного визначення, частка цинку у викидах ПНТ1.0 склала приблизно 10% від його кількості у димі еталонної сигарети 3R4F, але її не було піддано кількісному визначенню у порожньому зразку ПНТ, проте цинку було виявлено у більшій кількості у зразку сигарети.

3.6. Феноли

У викидах ПНТ1.0 було виявлено всі феноли, окрім резорцину, р-крезолу та кавової кислоти (хоча м- та о-крезол неможливо піддати кількісному визначенню), у кількості, значно (більше ніж на 96%-99%) меншій, ніж у вдихуваному сигаретному димі. Кавову кислоту не було виявлено у викидах ПНТ1.0 або вдихуваному сигаретному димі, а тому розрахунки того, у якому

зі зразків її кількість виявиться меншою, не проводились.

3.7. Гліколи

Ані етиленгліколь, ані пропіленгліколь не було виявлено за результатами вимірювання порожніх зразків, проте їх було виявлено у викидах ПНТ1.0, при цьому частка пропіленгліколю виявилася більшою, ніж у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F. Пропіленгліколь є складовою ароматизатора, який додається до тютюнового стіку, що використовується з ПНТ1.0. Частки етиленгліколю у викидах ПНТ1.0(Т) і ПНТ1.0(М) були на 69 % і 78 % нижчими, ніж у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F відповідно. Гліцидол є потенційним продуктом термічного розпаду гліцерину, який додається до стіків ПНТ1.0. Він був виявлений у викидах ПНТ1.0, але його кількість у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, де, як вважається, він розкладається повністю, не було визначено. Частки діетиленгліколю виявилися нижчими за межі виявлення у всіх зразках і порожніх зразках. Вміст гліцерину було визначено у кількості від 2,35 до 3,02 мг на один стік, і, оскільки його було додано навмисно, порівняння того, у якому зі зразків його кількість є меншою, не проводилося.

3.8. Вуглеводні

Леткі вуглеводні 1,3-бутадиєн і ізопрен, а також ароматичні вуглеводні бензол, етилбензол, стирол і толуол були виявлені у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, але їхню кількість у викидах ПНТ1.0 не було визначено.

Таблиця 4

Визначені частки 126 вимірюваних речовин у зразках повітря/порожніх зразках сигарет і ПНТ.

Параметр	Одиниця виміру	Порожній зразок еталонної сигарети 3R4F		Порожній зразок ПНТ1.0(T) і ПНТ1.0(M)	
		Середнє значення ± СВ	N	Середнє значення ± СВ	N
Кількість затяжок	/стік/сигарета	11 ± 0	5	8 ± 0	5
ТРМ	мг/стік/сигарета	0,000 ± 0,000	5	0,000 ± 0,	5
Вода	мг/стік/сигарета	BDL (0,064)	5	BDL (0,038)	5
Нікотин	мг/стік/сигарета	BDL (0,002)	5	BDL (0,001)	5
NFDPM	мг/стік/сигарета	BDL (0,119)	5	BDL (0,071)	5
СО	мг/стік/сигарета	BDL (0,159)	5	BDL (0,067)	5
СО ₂	мг/стік/сигарета	0,922 ± 0,322	5	BDL (0,105)	5
Аміак	мкг/стік/сигарета	NQ (4,88)	5	1,72 ± 0,44	5
Ціаністий водень	мкг/стік/сигарета	BDL (1,31)	5	BDL (0,525)	5
Ртуть	нг/стік/сигарета	BDL (0,857)	5	BDL (0,104)	5
Кадмій	нг/стік/сигарета	BDL (1,64)	5	BDL (0,162)	5
Свинець	нг/стік/сигарета	BDL (4,60)	5	2,39 ± 0,94	5
Хром	нг/стік/сигарета	NQ (4,51)	5	3,83 ± 0,27	5
Нікель	нг/стік/сигарета	BDL (2,85)	5	NQ (0,878)	5
Миш'як	нг/стік/сигарета	BDL (0,879)	5	BDL (0,173)	5
Селен	нг/стік/сигарета	BDL (0,790)	5	BDL (0,219)	5
Мідь	нг/стік/сигарета	NQ (8,20)	5	2,87 ± 3,14	5
Кобальт	нг/стік/сигарета	BDL (0,893)	5	NQ (0,878)	5
Берилій	нг/стік/сигарета	BDL (0,936)	5	BDL (0,024)	5
Залізо	нг/стік/сигарета	20,7 ± 9,1	5	15,7 ± 3,8	5
Цинк	нг/стік/сигарета	113 ± 44	5	NQ(7,19)	5
Олово	нг/стік/сигарета	NQ(20,1)	5	NQ (0,876)	5
NO	мкг/стік/сигарета	BDL (3,63)	5	NQ (0,569)	5
NOx	мкг/стік/сигарета	BDL (7,01)	5	BDL (0,381)	5
Піридин	мкг/стік/сигарета	4,73 ± 2,98	5	0,276 ± 0,191	5
Хінолін	мкг/стік/сигарета	NQ (0,036)	5	BDL (0,003)	5
Стирол	мкг/стік/сигарета	1,67 ± 1,26	5	NQ (0,039)	5
Нітробензол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,038)	5	BDL (0,011)	5
Бензо(b)фуран	мкг/стік/сигарета	0,102 ± 0,023	5	BDL (0,005)	5
Гідрохінон	мкг/стік/сигарета	BDL (1,35)	5	BDL (0,062)	5
Резорцин	мкг/стік/сигарета	BDL (0,395)	5	BDL (0,016)	5
Катехол	мкг/стік/сигарета	BDL (1,21)	5	BDL (0,026)	5
Фенол	мкг/стік/сигарета	BDL (1,43)	5	BDL (0,026)	5
p-крезол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,207)	5	BDL (0,010)	5
m-крезол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,451)	5	BDL (0,006)	5
o-крезол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,184)	5	BDL (0,008)	5
Пропіленгліколь	мг/стік/сигарета	BDL (0,004)	5	BDL (0,002)	5
Етиленгліколь	мг/стік/сигарета	BDL (0,001)	5	BDL (0,001)	5
Діетиленгліколь	мг/стік/сигарета	BDL (0,004)	5	BDL (0,002)	5
Гліцидол	мг/стік/сигарета	BDL (0,002)	5	0,005 ± 0,001	5
Гліцерин	мг/стік/сигарета	BDL (0,024)	5	BDL (0,014)	5
Нафталін	нг/стік/сигарета	36,1 ± 21,7	5	1,97 ± 1,20	5
Пірен	нг/стік/сигарета	7,87 ± 2,83	5	2,44 ± 0,71	5
Бензо(a)антрацен	нг/стік/сигарета	1,40 ± 0,79	5	0,329 ± 0,167	5
Хризен	нг/стік/сигарета	2,34 ± 1,20	5	0,720 ± 0,311	5
Бензо(a)пірен	нг/стік/сигарета	0,628 ± 0,280	5	BDL (0,106)	5
Індено(1,2,3-cd)пірен	нг/стік/сигарета	NQ (0,562)	5	NQ (0,337)	5
Бензо(c)фенантрен	нг/стік/сигарета	0,567 ± 0,447	5	NQ (0,179)	5
Циклопента(c,d)пірен	нг/стік/сигарета	NQ (0,451)	5	BDL (0,081)	5
Бензо(j)ацсантрилен	нг/стік/сигарета	NQ (0,576)	5	BDL (0,104)	5
1,3-бутадиєн	мкг/стік/сигарета	BDL (0,190)	5	BDL (0,029)	5
Ізопрен	мкг/стік/сигарета	NQ (0,901)	5	BDL (0,041)	5
Акрилонітрил	мкг/стік/сигарета	BDL (0,213)	5	BDL (0,032)	5
Бензол	мкг/стік/сигарета	0,598 ± 0,349	5	BDL (0,017)	5
Толуол	мкг/стік/сигарета	3,38 ± 1,46	5	BDL (0,061)	5
Етилбензол	мкг/стік/сигарета	0,659 ± 0,289	5	BDL (0,014)	5
Етиленоксид	мкг/стік/сигарета	BDL (0,239)	5	BDL (0,036)	5
Вінілхлорид	нг/стік/сигарета	BDL (4,38)	5	BDL (0,657)	5
Пропіленоксид	нг/стік/сигарета	BDL (104)	5	BDL (15,6)	5
Фуран	мкг/стік/сигарета	NQ (0,627)	5	NQ (0,094)	5
Вінілацетат	нг/стік/сигарета	BDL (73,0)	5	BDL (11,0)	5
Нітрометан	нг/стік/сигарета	BDL (56,7)	5	BDL (8,50)	5
2-Нітропропан	нг/стік/сигарета	BDL (1,45)	5	BDL (1,45)	5
5-метилхризен	нг/стік/сигарета	BDL (0,047)	5	BDL (0,028)	5
Бензо(b)флуорантен	нг/стік/сигарета	0,573 ± 0,372	5	0,220 ± 0,234	5

(продовження на наступній)

Таблиця 4 (продовження)

Параметр	Одиниця виміру	Порожній зразок еталонної сигарети 3R4F		Порожній зразок ПНТ1.0(Т) і ПНТ1.0(М)	
		Середнє значення ± СВ	N	Середнє значення ± СВ	N
Бензо[к]флуорантен	нг/стік/сигарета	NQ (0,257)	5	NQ (0,154)	5
Дібенз[а,б]антрацен	нг/стік/сигарета	NQ (0,257)	5	BDL (0,046)	5
Дібенз[а,і]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,423)	5	BDL (0,254)	5
Дібенз[а,е]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,209)	5	BDL (0,125)	5
Дібенз[а,і]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,219)	5	BDL (0,132)	5
Дібенз[а,б]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,236)	5	BDL (0,141)	5
1-амінонафталін	нг/стік/сигарета	NQ (0,091)	5	BDL (0,008)	5
2-амінонафталін	нг/стік/сигарета	BDL (0,012)	5	BDL (0,004)	5
3-амінобіфеніл	нг/стік/сигарета	BDL (0,004)	5	BDL (0,001)	5
4-амінобіфеніл	нг/стік/сигарета	BDL (0,005)	5	BDL (0,001)	5
2,6-диметиланілін	нг/стік/сигарета	BDL (0,021)	5	NQ (0,021)	5
Бензидин	нг/стік/сигарета	BDL (0,010)	5	BDL (0,003)	5
o-анізидин	нг/стік/сигарета	BDL (0,077)	5	BDL (0,023)	5
o-толуїдин	нг/стік/сигарета	0,436 ± 0,420	5	0,057 ± 0,051	5
NNN	нг/стік/сигарета	BDL (0,197)	5	NQ (0,328)	5
NAT	нг/стік/сигарета	BDL (0,390)	5	BDL (0,195)	5
NAB	нг/стік/сигарета	BDL (0,107)	5	BDL (0,054)	5
NNK	нг/стік/сигарета	BDL (0,301)	5	BDL (0,151)	5
Ацетамід	мкг/стік/сигарета	NQ (0,267)	5	NQ (0,080)	5
Акриламід	мкг/стік/сигарета	BDL (0,203)	5	BDL (0,061)	5
Кавова кислота	мкг/стік/сигарета	BDL (1,19)	5	BDL (0,478)	5
Етилуретан	нг/стік/сигарета	BDL (6,43)	5	BDL (1,93)	5
IQ	нг/стік/сигарета	BDL (0,410)	5	BDL (0,164)	5
Glu-P-2	нг/стік/сигарета	BDL (0,301)	5	BDL (0,120)	5
Glu-P-1	нг/стік/сигарета	BDL (0,239)	5	BDL (0,095)	5
PhIP	нг/стік/сигарета	BDL (0,365)	5	BDL (0,146)	5
Трр-P-2	нг/стік/сигарета	BDL (0,282)	5	BDL (0,113)	5
AαC	нг/стік/сигарета	NQ(1,11)	5	NQ (0,443)	5
Трр-P-1	нг/стік/сигарета	BDL (0,245)	5	BDL (0,098)	5
MeAαC	нг/стік/сигарета	BDL (0,288)	5	BDL (0,115)	5
Діамід	нг/стік/сигарета	BDL (4,08)	5	BDL (2,04)	5
NDMA	нг/стік/сигарета	BDL (0,356)	5	BDL (0,178)	5
NEMA	нг/стік/сигарета	BDL (0,509)	5	BDL (0,254)	5
NDEA	нг/стік/сигарета	BDL (0,617)	5	BDL (0,308)	5
NDiPA	нг/стік/сигарета	BDL (0,546)	5	BDL (0,273)	5
NDPA	нг/стік/сигарета	BDL (0,150)	5	BDL (0,075)	5
NDBA	нг/стік/сигарета	NQ(1,11)	5	NQ (0,553)	5
NPIP	нг/стік/сигарета	BDL (0,172)	5	BDL (0,086)	5
NPYR	нг/стік/сигарета	BDL (0,396)	5	BDL (0,198)	5
NMOR	нг/стік/сигарета	BDL (0,550)	5	BDL (0,275)	5
NDELA	нг/стік/сигарета	NQ (0,283)	5	0,846 ± 0,152	5
Норнікотин	нг/стік/сигарета	BDL (79,4)	5	BDL (47,6)	5
Анатабін	нг/стік/сигарета	BDL (79,3)	5	BDL (47,6)	5
Анабазин	нг/стік/сигарета	BDL (69)	5	BDL (57,4)	5
Міосмін	нг/стік/сигарета	BDL (148)	5	BDL (88,8)	5
Нікотин-N-оксид	нг/стік/сигарета	BDL (291)	5	BDL (174)	5
Котинін	нг/стік/сигарета	NQ(104)	5	NQ (62,4)	5
β-нікотирин	нг/стік/сигарета	BDL (212)	5	BDL (38,1)	5
Формальдегід	мг/стік/сигарета	6,16 ± 0,75	5	1,17 ± 0,20	5
Ацетальдегід	мкг/стік/сигарета	14,9 ± 2,2	5	2,23 ± 0,50	5
Ацетон	мкг/стік/сигарета	BDL (1,58)	5	NQ (0,526)	5
Пропіональдегід	мкг/стік/сигарета	NQ(4,03)	5	BDL (0,121)	5
Акролеїн	мкг/стік/сигарета	BDL (2,32)	5	BDL (0,232)	5
Ізобутиральдегід	мкг/стік/сигарета	BDL (0,413)	5	BDL (0,041)	5
Метилгетилкетон	мкг/стік/сигарета	BDL (1,28)	5	BDL (0,128)	5
n-Бутиральдегід	мкг/стік/сигарета	BDL (0,878)	5	BDL (0,088)	5
Кротоновий альдегід	мкг/стік/сигарета	BDL (1,56)	5	BDL (0,156)	5
Ацетоїн	мкг/стік/сигарета	BDL (1,68)	5	0,599 ± 1,152	5
Глюксаль	мкг/стік/сигарета	BDL (0,630)	5	BDL (0,063)	5
Метилглюксаль	мкг/стік/сигарета	BDL (0,384)	5	BDL (0,038)	5
2,3-бутандіон	мкг/стік/сигарета	6,12 ± 2,32	5	0,309 ± 0,643	5
2,3-пентадіон	мкг/стік/сигарета	BDL (0,878)	5	BDL (0,088)	5
Аліловий спирт	мкг/стік/сигарета	0,544 ± 0,157	5	NQ (0,045)	5

Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; СВ = стандартне відхилення; (Т) = варіант стіку/сигарети без ментолу; (М) = варіант стіку/сигарети з ментолом; N = кількість паралельних тестів; TPM = загальна кількість твердих частинок; NFDPM = вільні від нікотину сухі тверді частинки; BDL = нижче межі виявлення; NQ = не піддається кількісному визначенню; NC = не розраховується; NNN=N- нітрозонорнікотин; NAT=N-нітрозонаатабін; NAB=N-нітрозонаабазин; NNK = 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон; NDMA=N-нітрозодиметиламін; NEMA=N-нітрозометилетиламін; NDEA=N-нітрозодіетиламін; NDiPA = N-нітрозодіізопропіламін; NDPA=N-нітрозодипропіламін; NDBA=N-нітрозодибутиламін; NPIP=N-нітрозопіперидин; NPYR=N-нітрозопіролідин; NmOR=N-нітрозоморфолін; NDELA=N-нітрозодіетаноламін; IQ = 2-аміно-3-метилімідазо[4,5-f]хінолін; Glu-P-2 = 2-амінодипіридо[1,2-а:3',2'-d]імідазол; Glu-P-1 = 2-аміно-6-метилдипіридо[1,2-а:3',2'-d]імідазол; PhIP = 2-аміно-1-метил-6-фенілімідазо[4,5-b]піридин; Трр-P-2 = 1-метил-3-аміно-5Н-піридо[4,3-b]індол; А-α-С = 2-аміно-9Н-піридо[2,3-b]індол; Трр-P-1 = 3-аміно-1,4-диметил-5Н-піридо[4,3-b]індол; MeA-α-С = 2-аміно-3-метил-9Н-піридо[2,3-b]індол.

Відповідно, кількість всіх зазначених речовин у викидах ПНТ1.0 була на більше ніж 99% меншою.

Вміст пірену і 16 поліароматичних вуглеводнів, включених до скороченого переліку FDA (нафталін, бензо[с]фенантрен, бензо[а]антрацен, хризен, циклопентан[с,д]пірен, 5-метилхризен, бензо[б]флуорантен, бензо[к]флуорантен, бензо[і]ацеантрилен, бензо[а]пірен, індено[1,2,3-сд]пірен, дибензо[а,г]антрацен, дибензо[а,і]пірен, дибензо[а, е]пірен, дибензо[а,і]пірен і дибензо[а,г]пірен), крім 3 (дибензо[а,і]пірену, дибензо[а,е]пірену і дибензо[а,г]пірену), було виміряно у вдихуваному сигаретному димі і всі з них, крім дибензо[а,і]пірену, дибензо[а,е]пірену, дибензо[а,г]пірену, дибензо[а,г]антрацену та індено[1,2,3-сд]пірену), було виміряно у викидах ПНТ1.0. Їхні частки виявились на більше ніж 87%-99% меншими порівняно з вдихуванним димом еталонної сигарети 3R4F.

У викидах ПНТ1.0 і вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F було виявлено нафталін, пірен, бензо[а]антрацен, хризен, бензо[а]пірен, бензо[с]фенантрен, циклопентан[с,д]пірен, бензо[б]флуорантен і бензо[к]флуорантен. Нафталін, пірен, бензо[а]антрацен, хризен і бензо[б]флуорантен було виявлено у порожніх зразках, при цьому вміст нафталіну у викидах ПНТ1.0 був подібним до його вмісту у порожньому зразку, що свідчить про те, що його присутність може бути пов'язаною з фоновим вмістом хімічних речовин. Кількість поліароматичних вуглеводнів у викидах ПНТ1.0 була на 87% – 99% меншою порівняно з їхньою кількістю у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F.

З числа заміщених вуглеводнів у порожніх зразках, викидах ПНТ1.0 або вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F не було виявлено нітробензол, 2-нітропропан, вінілацетат і вінілхлорид було виявлено у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, але не було виявлено у викидах ПНТ1.0, що вказує на те, що їхня кількість у зазначених викидах є меншою на 98% або більше ніж на 99%. Нітротетан був присутній у викидах ПНТ1.0, але у значно (більше ніж на 94%) меншій кількості, ніж у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F. У порожніх зразках ПНТ всі частки були нижчими за межі виявлення.

3.9. Нітрозаміни

Згідно з результатами вимірювань, кількість всіх тютюн-специфічних нітрозамінів у викидах ПНТ1.0 виявилася на 80% (N-нітроанабазин) – 98% меншою, ніж у димі еталонної сигарети 3R4F, але їх не було виявлено або не вдалося встановити їхню кількість у порожніх зразках.

Кількість летких нітрозамінів у викидах ПНТ1.0 можна було визначити виключно для N-нітродидиетаноламіну, частка якого виявилася нижчою за частку у порожніх зразках. Проте кількість N-нітродидиетаноламіну у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F не було визначено, що свідчить про те, що його присутність була пов'язана з фоновим забрудненням. Решту сполук цього класу не було виявлено або їхню кількість не могло бути визначено у викидах ПНТ1.0 або у порожніх зразках. N-нітродидиметиламін, N-нітродидибутиламін і N-нітродипіролідин було виявлено в димі еталонної сигарети 3R4F, але кількість N-нітродидибутиламіну визначити було неможливо, при цьому і N-нітродиметиламін, N-нітродидиетиламін, N-нітродидізопропіламін, N-нітродидипропіламін, N-нітродісопіперидин і N-нітродиморфолін не було виявлено у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F.

3.10. Сполуки, пов'язані з нікотинном

Частки нікотину і пов'язаних з ним алкалоїдів виявились нижчими за LOQ у порожніх зразках. Нікотин-N-оксид було виявлено, але його кількість було неможливо визначити у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F. Зазначеної сполуки у викидах ПНТ1.0 виявлено не було. Нікотин і пов'язані з ним алкалоїди було виявлено у викидах ПНТ1.0 (але кількість норнікотину і β-нікотирину визначити було неможливо) і вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F. Цього слід було очікувати, з огляду на їхню присутність у відновленому листовому тютюні, який використовується у ПНТ 1.0. Їхні частки

у викидах ПНТ1.0 виявились на 60% (анабазин) – 99% меншими.

3.11. Карбонільні сполуки

Ацетоїн був присутній у викидах ПНТ1.0 у кількості, більшій ніж у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, де його кількість була нижчою за LOQ, що, згідно з результатами розрахунків, вказує на його більшу частку у викидах порівняно з вдихуванним димом. Аналогічно, кількість метилглюксало у викидах ПНТ1.0 виявилася незначно більшою порівняно з вдихуванним димом, що призвело до збільшення за результатами розрахунків. Кількість всіх інших карбонілів, окрім n-бутиральдегіду і глюксало, було визначено у викидах ПНТ1.0, але у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F вона виявилася більшою, а тому у викидах ПНТ1.0 їхня частка виявилася на 77%-99% меншою. У порожніх зразках визначалася кількість формальдегіду, ацетальдегіду, ацетоїну і 2,3-бутандіону. Кількість алілового спирту у порожньому зразку ПНТ визначити не вдалося, але він був присутній у порожньому зразку еталонної сигарети 3R4F, при цьому його кількість у викидах ПНТ1.0 склала приблизно одну десяту від його частки у вдихуваному сигаретному димі.

3.12. Порівняння результатів для контрольного зразка СНТ і опублікованих даних

Що стосується даних, наведених у Таблиці 5, то деякі детермінанти не було включено у дослідження Шаллера та ін. [Schaller et al., (2016)], у той час як інші виявились нижчими за LOQ. Для багатьох виміряних і опублікованих аналітів результати збігались в межах 2 стандартних відхилень, проте певні розбіжності спостерігались відносно речовин, включаючи воду, NFDPM, CO, Cr, пірен, акрилонітрил, NNN, NNK, кротанол, піридин, стирол, гідрохінон і толуол, які були присутні у невеликій кількості, і деяких металів (ртуті, свинцю та нікелю), які не пояснювались порожніми зразками.

3.13. Порівняння результатів для еталонних сигарет 3R4F і 1R6F

Виміряні значення для еталонної сигарети 1R6F (Таблиця 10) збігались в межах 2 стандартних відхилень з сертифікованими значеннями (+/- сертифікована похибка), призначеними Центром еталонних тютюнових виробів Університету штату Кентуккі (UKCTRP, 2016), що вказує на прийнятну точність аналітичних даних для цього еталонного продукту в рамках обмежень аналізу, паралельно з яким проводиться не більше 5 тестів. Опубліковані довідкові дані для продукту 3R4F обмежуються попередніми результатами прокурювання FTC (UKCTRP, без дати). Таким чином, вимірювані значення порівнювались з тими, які були повідомлені Ремер та співавторами його дослідження (Roemer et al., 2012, Додаток, Таблиця А), і відповідали значенням, наведеним у таблиці.

3.14. Частки особливо небезпечних компонентів у викидах згідно з переліками Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів та Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США

Таблиці 6 і 7 містять узагальнену інформацію про частки 9 особливо небезпечних компонентів, включених до переліку Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів, і компонентів, включених до скороченого переліку компонентів Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, в одному стіку/сигареті. З'ясувалося, що частки компонентів, включених до переліку Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів, виявились меншими в середньому на 97,0% (ПНТ1.0Т) і 97,1% (ПНТ1.0 М), а частки компонентів, включених до скороченого переліку Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, виявились меншими в середньому на 97,6% (ПНТ1.0Т) і 97,4% (ПНТ1.0 М), за винятком нікотину.

Таблиці 8 і 9 містять узагальнену інформацію про частки 9 особливо небезпечних компонентів, включених до переліку Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів, і

компонентів, включених до скороченого переліку компонентів Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, в одній зтяжці. З'ясувалося, що частки компонентів, включених до переліку Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів, виявилися, в перерахунку на одну зтяжку, меншими в середньому на 96,1 % (ПНТ1.0Т) і 96,2 % (ПНТ1,0 М), у той час як частки компонентів, включених до скороченого переліку Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, виявилися меншими в середньому на 96,8 % (ПНТ1,0Т) і 96,6 % (ПНТ1,0 М), за винятком нікотину.

4. Обговорення отриманих результатів

У цьому дослідженні описано результати вимірювання 126 речовин у викидах ПНТ1.0 і вдихуваному димі еталонних сигарет 3R4F і 1R6F. Їх представлено у перерахунку на один стік або одну сигарету. Вміст цих речовин порівнюється та повідомляється як зменшення їхньої частки у стіку/сигареті у розрізі всіх вимірюваних величин і коротко описується з урахуванням точки зору Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів.

Таблиця 5

Порожні зразки/зразки повітря, рівні викидів для СНТ і подібні дані, опубліковані у дослідженні Шаллера та ін. (2016) [Schaller et al., (2016)].

Параметр	Одиниця виміру	Порожній зразок СНТ		СНТ, що використовується в цьому дослідженні		СНТ.2 FR1, що використовувалась у дослідженні Шаллера та ін. [Schaller et al.]	
		Середнє значення ± СВ	N	Середнє значення ± СВ	N	Середнє значення ± СВ	N
Кількість затяжок	/стік/сигарета	12 ± 0	5	12 ± 0	5	12 ± 0	5
ТРМ	мг/стік/сигарета	0,144 ± 0,257	5	48,9 ± 0,7	5	48,2 ± 2,4	5
Вода	мг/стік/сигарета	0,151 ± 0,112	5	25,4 ± 2,0	5	36,5 ± 3,1	5
Нікотин	мг/стік/сигарета	BDL (0,001)	5	1,16 ± 0,03	5	1,32 ± 0,16	5
NFDPM	мг/стік/сигарета	NQ (0,237)	5	22,3 ± 2,2	5	10,3 ± 0,9	5
СО	мг/стік/сигарета	BDL (0,067)	5	0,305 ± 0,017	5	0,531 ± 0,068	5
СО ₂	мг/стік/сигарета	BDL (0,105)	5	5,79 ± 0,20	5	дані відсутні	5
Аміак	мкг/стік/сигарета	1,53 ± 0,24	5	10,6 ± 0,7	5	14,2 ± 1,1	5
Ціаністий водень	мкг/стік/сигарета	NQ (1,75)	5	3,21 ± 0,98	5	4,81 ± 0,35	5
Ртуть	нг/стік/сигарета	BDL (0,104)	5	1,99 ± 0,12	5	1,17 ± 0,05	5
Кадмій	нг/стік/сигарета	BDL (0,162)	5	BDL (0,162)	5	NQ (0,350)	5
Свинець	нг/стік/сигарета	1,65 ± 0,90	5	42,9 ± 15,3	5	NQ (3,35)	5
Хром	нг/стік/сигарета	4,50 ± 0,61	5	4,57 ± 0,71	5	NQ (0,55)	5
Нікель	нг/стік/сигарета	NQ (0,878)	5	1,22 ± 0,72	5	NQ (0,55)	5
Миш'як	нг/стік/сигарета	BDL (0,173)	5	0,822 ± 0,08	5	NQ (1,13)	5
Селен	нг/стік/сигарета	BDL (0,219)	5	BDL (0,219)	5	NQ (0,550)	5
Мідь	нг/стік/сигарета	2,40 ± 1,24	5	10,6 ± 12,6	5	дані відсутні	5
Кобальт	нг/стік/сигарета	NQ (0,878)	5	1,16 ± 0,85	5	дані відсутні	5
Берилій	нг/стік/сигарета	BDL (0,024)	5	BDL (0,024)	5	дані відсутні	5
Залізо	нг/стік/сигарета	25,0 ± 11,3	5	43,6 ± 8,6	5	дані відсутні	5
Цинк	нг/стік/сигарета	NQ (7,19)	5	82,9 ± 34,3	5	дані відсутні	5
Олово	нг/стік/сигарета	NQ (0,876)	5	NQ (0,876)	5	дані відсутні	5
NO	мкг/стік/сигарета	BDL (0,171)	5	13,2 ± 1,1	5	16,8 ± 2,3	5
NOx	мкг/стік/сигарета	BDL (0,381)	5	14,9 ± 1,2	5	17,3 ± 2,6	5
Піридин	мкг/стік/сигарета	0,279 ± 0,249	5	4,05 ± 0,11	5	7,54 ± 0,26	5
Хінолін	мкг/стік/сигарета	BDL (0,003)	5	NQ(0)	5	NQ (0,012)	5
Стирол	мкг/стік/сигарета	NQ (0,039)	5	0,356 ± 0,039	5	0,608 ± 0,058	5
Нітробензол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,011)	5	BDL (0,011)	5	NQ (0,188)	5
Бензо(в)фуран	мкг/стік/сигарета	NQ (0,016)	5	0,026 ± 0,003	5	дані відсутні	5
Гідрохінон	мкг/стік/сигарета	BDL (0,062)	5	5,40 ± 0,10	5	8,10 ± 0,48	5
Резорцин	мкг/стік/сигарета	BDL (0,016)	5	NQ (0,055)	5	0,041 ± 0,003	5
Катехол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,026)	5	13,0 ± 0,2	5	16,3 ± 1,5	5
Фенол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,026)	5	1,46 ± 0,08	5	1,16 ± 0,12	5
p-крезол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,010)	5	0,060 ± 0,005	5	0,072 ± 0,008	5
m-крезол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,006)	5	0,029 ± 0,002	5	0,029 ± 0,004	5
o-крезол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,008)	5	0,063 ± 0,004	5	0,069 ± 0,008	5
Пропіленгліколь	мг/стік/сигарета	BDL (0,002)	5	0,395 ± 0,010	5	дані відсутні	5
Етиленгліколь	мг/стік/сигарета	BDL (0,001)	5	0,008 ± 0,001	5	дані відсутні	5
Діетиленгліколь	мг/стік/сигарета	BDL (0,002)	5	BDL (0,002)	5	дані відсутні	5
Гліцидол	мг/стік/сигарета	NQ (0,004)	5	0,038 ± 0,006	5	дані відсутні	5
Гліцерин	мг/стік/сигарета	BDL (0,014)	5	4,28 ± 0,08	5	4,63 ± 0,83	5
Нафталін	нг/стік/сигарета	1,48 ± 0,51	5	4,01 ± 0,37	5	дані відсутні	5
Пірен	нг/стік/сигарета	1,94 ± 0,38	5	5,88 ± 0,23	5	NQ (5,00)	5
Бензо[а]антрацен	нг/стік/сигарета	NQ (0,243)	5	1,54 ± 0,04	5	дані відсутні	5
Хризен	нг/стік/сигарета	0,496 ± 0,097	5	2,45 ± 1,0	5	1,45 ± 0,14	5
Бензо[а]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,106)	5	0,582 ± 0,024	5	NQ (1,00)	5
Індено[1,2,3-cd]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,101)	5	NQ (0,337)	5	дані відсутні	5
Бензо[с]фенантрен	нг/стік/сигарета	NQ (0,179)	5	0,643 ± 0,024	5	дані відсутні	5
Циклопента[с,d]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,081)	5	0,598 ± 0,018	5	дані відсутні	5
Бензо[і]ацеантрин	нг/стік/сигарета	BDL (0,104)	5	BDL (0,104)	5	дані відсутні	5
1,3-бутадиєн	мкг/стік/сигарета	BDL (0,029)	5	0,224 ± 0,016	5	0,294 ± 0,042	5
Ізопрен	мкг/стік/сигарета	BDL (0,041)	5	1,55 ± 0,20	5	2,35 ± 0,39	5
Акрилонітрил	мкг/стік/сигарета	BDL (0,032)	5	NQ (0,107)	5	0,258 ± 0,041	5
Бензол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,017)	5	0,457 ± 0,029	5	0,649 ± 0,074	5
Толуол	мкг/стік/сигарета	NQ (0,204)	5	1,33 ± 0,11	5	2,59 ± 0,43	5
Етилбензол	мкг/стік/сигарета	NQ (0,048)	5	0,137 ± 0,017	5	дані відсутні	5
Етиленоксид	мкг/стік/сигарета	BDL (0,119)	5	0,142 ± 0,020	5	0,201 ± 0,014	5
Вінілхлорид	нг/стік/сигарета	BDL (0,657)	5	BDL (0,658)	5	NQ (3,54)	5
Пропіленоксид	нг/стік/сигарета	BDL (15,6)	5	134 ± 5	5	148 ± 18	5
Фуран	мкг/стік/сигарета	NQ (0,094)	5	5,38 ± 0,59	5	дані відсутні	5
Вінілацетат	нг/стік/сигарета	BDL (11,0)	5	66,2 ± 6,9	5	дані відсутні	5
Нітрометан	нг/стік/сигарета	BDL (8,50)	5	38,4 ± 2,3	5	дані відсутні	5
2-Нітропропан	нг/стік/сигарета	BDL (1,45)	5	6,81 ± 1,14	5	дані відсутні	5
5-метилхризен	нг/стік/сигарета	BDL (0,028)	5	BDL (0,028)	5	дані відсутні	5
Бензо(в)флуорантен	нг/стік/сигарета	NQ (0,191)	5	0,793 ± 0,072	5	дані відсутні	5
Бензо[к]флуорантен	нг/стік/сигарета	NQ (0,154)	5	0,392 ± 0,057	5	дані відсутні	5

Таблиця 5 (продовження)

Параметр	Одиниця виміру	Порожній зразок СНТ		СНТ, що використовується в цьому дослідженні		СНТ2.2 FR1, що використовувалась у дослідженні Шаллера та ін. [Schaller et al.]	
		Середнє значення ± СВ	N	Середнє значення ± СВ	N	Середнє значення ± СВ	N
Дібенз[а,h]антрацен	нг/стік/сигарета	NQ (0,154)	5	BDL (0,046)	5	NQ (0,100)	5
Дібенз[а,i]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,254)	5	BDL (0,254)	5	дані відсутні	5
Дібенз[а,e]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,125)	5	BDL (0,125)	5	дані відсутні	5
Дібенз[а,i]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,132)	5	BDL (0,132)	5	дані відсутні	5
Дібенз[а,h]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,141)	5	BDL (0,141)	5	дані відсутні	5
1-амінонафталін	нг/стік/сигарета	NQ (0,027)	5	0,030 ± 0,013	5	0,077 ± NR	5
2-амінонафталін	нг/стік/сигарета	0,015 ± 0,010	5	0,016 ± 0,008	5	0,046 ± 0,008	5
3-амінобіфеніл	нг/стік/сигарета	0,007 ± 0,003	5	0,005 ± 0,002	5	NQ (0,032)	5
4-амінобіфеніл	нг/стік/сигарета	0,006 ± 0,005	5	NQ (0,005)	5	NQ (0,051)	5
2,6-диметиланілін	нг/стік/сигарета	BDL (0,006)	5	0,253 ± 0,067	5	дані відсутні	5
Бензидин	нг/стік/сигарета	BDL (0,003)	5	BDL (0,003)	5	дані відсутні	5
о-анізидин	нг/стік/сигарета	BDL (0,023)	5	0,166 ± 0,012	5	дані відсутні	5
о-толуїдин	нг/стік/сигарета	0,099 ± 0,049	5	0,938 ± 0,092	5	1,26 ± 0,19	5
NNN	нг/стік/сигарета	BDL (0,098)	5	11,5 ± 0,8	5	17,2 ± 1,25	5
NAT	нг/стік/сигарета	BDL (0,195)	5	21,0 ± 1,1	5	20,5 ± 0,5	5
NAB	нг/стік/сигарета	BDL (0,054)	5	3,14 ± 0,26	5	NQ (3,15)	5
NNK	нг/стік/сигарета	BDL (0,151)	5	10,6 ± 0,2	5	6,7 ± 0,6	5
Ацетамід	мкг/стік/сигарета	BDL (0,024)	5	3,07 ± 0,29	5	4,02 ± 0,18	5
Акриламід	мкг/стік/сигарета	BDL (0,061)	5	1,35 ± 0,14	5	1,73 ± 0,12	5
Кавова кислота	мкг/стік/сигарета	BDL (0,478)	5	BDL (0,478)	5	дані відсутні	5
Етилуретан	нг/стік/сигарета	BDL (1,93)	5	BDL (1,93)	5	дані відсутні	5
IQ	нг/стік/сигарета	BDL (0,164)	5	NQ (0,547)	5	дані відсутні	5
Glu-P-2	нг/стік/сигарета	BDL (0,120)	5	BDL (0,120)	5	дані відсутні	5
Glu-P-1	нг/стік/сигарета	BDL (0,095)	5	BDL (0,095)	5	дані відсутні	5
PhIP	нг/стік/сигарета	BDL (0,146)	5	BDL (0,146)	5	дані відсутні	5
Тр-Р-2	нг/стік/сигарета	BDL (0,113)	5	BDL (0,113)	5	дані відсутні	5
АαС	нг/стік/сигарета	NQ (0,443)	5	0,800 ± 0,295	5	дані відсутні	5
Тр-Р-1	нг/стік/сигарета	BDL (0,098)	5	BDL (0,098)	5	дані відсутні	5
МеАαС	нг/стік/сигарета	BDL (0,115)	5	BDL (0,115)	5	дані відсутні	5
Діамід	нг/стік/сигарета	BDL (2,04)	5	BDL (2,04)	5	дані відсутні	5
NDMA	нг/стік/сигарета	BDL (0,178)	5	BDL (0,178)	5	дані відсутні	5
NEMA	нг/стік/сигарета	BDL (0,254)	5	BDL (0,254)	5	дані відсутні	5
NDEA	нг/стік/сигарета	BDL (0,308)	5	BDL (0,308)	5	дані відсутні	5
NDiPA	нг/стік/сигарета	BDL (0,273)	5	BDL (0,273)	5	дані відсутні	5
NDPA	нг/стік/сигарета	BDL (0,075)	5	BDL (0,075)	5	дані відсутні	5
NDBA	нг/стік/сигарета	BDL (0,166)	5	BDL (0,166)	5	дані відсутні	5
NPIP	нг/стік/сигарета	BDL (0,086)	5	BDL (0,086)	5	дані відсутні	5
NPYR	нг/стік/сигарета	BDL (0,198)	5	BDL (0,198)	5	дані відсутні	5
NMOR	нг/стік/сигарета	BDL (0,275)	5	BDL (0,275)	5	дані відсутні	5
NDELA	нг/стік/сигарета	NQ (0,142)	5	NQ (0,142)	5	дані відсутні	5
Норнікотин	нг/стік/сигарета	BDL (47,6)	5	320 ± 28	5	дані відсутні	5
Анабін	нг/стік/сигарета	BDL (47,6)	5	2165 ± 110	5	дані відсутні	5
Анабазин	нг/стік/сигарета	BDL (57,4)	5	608 ± 43	5	дані відсутні	5
Міосмін	нг/стік/сигарета	BDL (88,8)	5	1080 ± 37	5	дані відсутні	5
Нікотин-N-оксид	нг/стік/сигарета	BDL (174)	5	NQ (581)	5	дані відсутні	5
Котинін	нг/стік/сигарета	77,4 ± 22,5	5	996 ± 55	5	дані відсутні	5
β-нікотинин	нг/стік/сигарета	BDL (38,1)	5	NQ (127)	5	дані відсутні	5
Формальдегід	мкг/стік/сигарета	1,46 ± 0,22	5	5,93 ± 0,87	5	5,53 ± 0,69	5
Ацетальдегід	мкг/стік/сигарета	2,23 ± 0,55	5	327 ± 20	5	219 ± 31	5
Ацетон	мкг/стік/сигарета	NQ (0,526)	5	30,2 ± 3,0	5	40,7 ± 6,2	5
Пропіональдегід	мкг/стік/сигарета	NQ (0,403)	5	16,7 ± 1,3	5	14,5 ± 2,4	5
Акролеїн	мкг/стік/сигарета	BDL (0,232)	5	9,98 ± 1,13	5	11,3 ± 2,4	5
Ізобутиральдегід	мкг/стік/сигарета	BDL (0,041)	5	20,2 ± 1,7	5	26,1 ± 2,3	5
Метилетилкетон	мкг/стік/сигарета	BDL (0,128)	5	6,80 ± 0,75	5	7,18 ± 1,19	5
n-бутиральдегід	мкг/стік/сигарета	BDL (0,088)	5	1,20 ± 0,13	5	дані відсутні	5
Кротоновий альдегід	мкг/стік/сигарета	BDL (0,156)	5	2,00 ± 0,40	5	4,14 ± 0,23	5
Ацетоїн	мкг/стік/сигарета	1,24 ± 0,55	5	9,97 ± 1,53	5	дані відсутні	5
Глюксаль	мкг/стік/сигарета	BDL (0,063)	5	BDL (0,063)	5	дані відсутні	5
Метилглюксаль	мкг/стік/сигарета	BDL (0,038)	5	22,5 ± 1,7	5	дані відсутні	5
2,3-бутандіон	мкг/стік/сигарета	0,908 ± 0,410	5	66,3 ± 9,5	5	дані відсутні	5
2,3-пентадіон	мкг/стік/сигарета	0,522 ± 0,205	5	12,8 ± 1,4	5	дані відсутні	5
Аліловий спирт	мкг/стік/сигарета	NQ (0,045)	5	5,13 ± 0,47	5	дані відсутні	5

Скорочення: СНТ = система для нагрівання тютюну; СВ = стандартне відхилення; N = кількість паралельних тестів; BDL = нижче межі виявлення; NQ = не піддається кількісному визначенню; NR = не вказано; NC = не розраховується; NNN = N-нітрозонорнікотин; NAT=N-нітрозонабін; NAB=N-нітрозонабазин; NNK = 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон; NDMA=N-нітрозодиметиламін; NEMA=N-нітрозометилетиламін; NDEA=N-нітрозодіетиламін; NDiPA = N-нітрозодіпропіламін; NDPA=N-нітрозодипропіламін; NDBA=N-нітрозодибутиламін; NPIP=N-нітрозопіперидин; NPYR=N-нітрозопіролідин; NmOR=N-нітрозоморфолін; NDELA=N-нітрозодіетаноламін. IQ = 2-аміно-3-метилімідазо[4,5-f]хінолін; Glu-P-2 = 2-амінодипіrido[1,2-a:3',2'-d]імідазол; Glu-P-1 = 2-аміно-6-метилдипіrido[1,2-a:3',2'-d]імідазол; PhIP = 2-аміно-1-метил-6-фенілїмідазо[4,5-b]піридин; Тр-Р-2 = 1-метил-3-аміно-5Н-піrido[4,3-b]індол; А-α-С = 2-аміно-9Н-піrido[2,3-b]індол; Тр-Р-1 = 3-аміно-1,4-диметил-5Н-піrido[4,3-b]індол; МеА-α-С = 2-аміно-3-метил-9Н-піrido[2,3-b]індол.

Таблиця 6

Вміст 9 особливо небезпечних речовин згідно з переліком Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F і викидах ПНТ1.0 представлено в перерахунку на один стік/сигарету.

Параметр	Одиниця виміру	ПНТ1.0(T)			ПНТ1.0(M)	
		Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	%Red ^a в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	%Red ^a в перерахунку на стік/сигарету
1,3-бутадиєн	мкг	108	BDL (0,029)	>99,9	BDL (0,029)	>99,9
Ацетальдегід	мкг	2200	111	95,0	115	94,8
Акролеїн	мкг	157	2,22	98,6	2,50	98,4
Бензол	мкг	78,6	NQ (0,056)	>99,9	NQ (0,056)	>99,9
Бензо[а]пірен	нг	12,9	NQ (0,354)	97,7	0,356	97,2
СО	мг	32,0	NQ (0,223)	99,8	NQ (0,223)	99,6
Формальдегід	мкг	54,10	3,29	93,9	3,51	93,5
NNK	нг	281	6,61	97,7	5,32	98,1
NNN	нг	263	24,7	90,6	19,1	92,8
		Середнє значення		97,0	Середнє значення	97,1

^aЗначення розраховані для кожного аналізу з використанням даних паралельного тесту (N = 5) Скорочення: TobReg = Робоча група ВООЗ з регулювання тютюнових виробів; ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; (T) = варіант стіку/сигарети без ментолу; (M) = варіант стіку/сигарети з ментолом; %Redⁿ = зниження концентрації як процентна частка від вмісту у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F; NNK = 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон; NNN=N-нітрозонорнікотин; BDL = нижче межі виявлення; NQ = не піддається кількісному визначенню.

Таблиця 7

Вміст 18 особливо небезпечних речовин згідно зі скороченим переліком Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F і викидах ПНТ1.0 представлено в перерахунку на один стік/сигарету.

Параметр	Одиниця виміру	ПНТ1.0(T)			ПНТ1.0(M)	
		Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	%Red ^a в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	%Red ^a в перерахунку на стік/сигарету
1,3-бутадиєн	мкг	108	BDL (0,029)	>99,9	BDL (0,029)	>99,9
1-амінонафталін	нг	17,6	NQ (0,027)	99,9	NQ (0,027)	99,8
2-амінонафталін	нг	13,2	NQ (0,012)	>99,9	BDL (0,004)	>99,9
4-амінобіфеніл	нг	2,29	NQ (0,005)	99,8	NQ (0,005)	99,9
Ацетальдегід	мкг	2200	111	95,0	115	94,8
Акролеїн	мкг	157	2,22	98,6	2,50	98,2
Акрилонітрил	мкг	19,5	BDL (0,032)	99,9	BDL (0,032)	99,9
Аміак	мкг	32,5	4,01	87,7	5,01	84,6
Бензол	мкг	78,6	NQ (0,056)	>99,9	NQ (0,056)	>99,9
Бензо[а]пірен	нг	12,9	NQ (0,354)	97,7	0,356	97,2
СО	мг	32,0	NQ (0,223)	99,8	NQ (0,223)	99,6
Кротоновий альдегід	мкг	42,0	0,567	98,7	0,767	98,2
Формальдегід	мкг	54,10	3,29	93,9	3,51	93,5
Ізопрен	мкг	887	NQ (0,135)	>99,9	NQ (0,135)	>99,9
Нікотин	мг	2,02	0,462	77,1	0,365	81,9
NNK	нг	281	6,61	97,7	5,32	98,1
NNN	нг	263	24,7	90,6	19,1	92,8
Толуол	мкг	131	NQ (0,204)	99,9	NQ (0,204)	99,9
		Середнє значення		96,4	Середнє значення	96,6
		Середнє значення, не враховуючи нікотин		97,6	Середнє значення, не враховуючи нікотин	97,4

^aЗначення розраховані для кожного аналізу з використанням даних паралельного тесту (N = 5) Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; (T) = варіант стіку/сигарети без ментолу; (M) = варіант стіку/сигарети з ментолом; %Redⁿ = зниження концентрації як процентна частка від вмісту у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F; NNK = 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон; NNN=N-нітрозонорнікотин; BDL = нижче межі виявлення; NQ = не піддається кількісному визначенню.

Таблиця 8

Вміст 9 особливо небезпечних речовин згідно з переліком Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F і викидах ПНТ1.0 представлено в перерахунку на один стік/сигарету і одну затяжку (під час розрахунку зменшення кількості токсикантів у затяжці).

Параметр	Одиниця виміру	ПНТ1.0(T)			ПНТ1.0 (M)				
		Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на затяжку ^a	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на затяжку ^a	%Red ^a в перерахунку на затяжку	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на затяжку ^a	%Red ^a в перерахунку на затяжку
1,3-бутадиєн	мкг	108	11,1	BDL (0,029)	0,002	>99,9	BDL (0,029)	0,002	>99,9
Ацетальдегід	мкг	2200	208	111	13,9	93,3	115	14,4	93,1
Акролеїн	мкг	157	14,9	2,22	0,278	98,1	2,50	0,313	97,9
Бензол	мкг	78,6	8,08	NQ (0,056)	0,005	99,9	NQ (0,056)	0,005	99,9
Бензо[а]пірен	нг	12,9	1,26	NQ (0,354)	0,037	97,1	0,356	0,045	96,5
СО	мг	32,0	2,99	NQ (0,223)	0,010	99,7	NQ (0,223)	0,015	99,5
Формальдегід	мкг	54,10	5,11	3,29	0,411	92,0	3,51	0,439	91,4
NNK	нг	281	26,6	6,61	0,826	96,9	5,32	0,665	97,5
NNN	нг	263	24,8	24,7	3,09	87,6	19,1	2,39	90,4
		Середнє значення			96,1		Середнє значення		96,2

^aЗначення розраховані для кожного аналізу з використанням даних паралельного тесту (N = 5) Скорочення: TobReg = Робоча група ВООЗ з регулювання тютюнових виробів; ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; (T) = варіант стіку/сигарети без ментолу; (M) = варіант стіку/сигарети з ментолом; %Redⁿ = зниження концентрації як процентна частка від вмісту у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F; NNK = 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон; NNN=N-нітрозонорнікотин; BDL = нижче межі виявлення; NQ = не піддається кількісному визначенню.

Таблиця 9

Вміст 18 особливо небезпечних речовин згідно зі скороченим переліком Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F і викидах ПНТ1.0 представлено в перерахунку на один стік/сигарету і одну затяжку (під час розрахунку зменшення кількості токсикантів у затяжці).

Параметр	Одиниця виміру	3R4F		ПНТ1.0 (T)		ПНТ1.0 (M)		%Red ⁿ в перерахунку на затяжку	%Red ⁿ в перерахунку на затяжку
		Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на затяжку ^a	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на затяжку ^a	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на затяжку ^a		
1,3-бутадієн	мкг	108	11,1	BDL (0,029)	0,002	>99,9	BDL (0,029)	0,002	>99,9
1-амінонафталін	нг	17,6	1,61	NQ (0,027)	0,003	99,8	NQ (0,027)	0,003	99,8
2-амінонафталін	нг	13,2	1,20	NQ(0,012)	0,001	>99,9	BDL (0,004)	4,00E-04	>99,9
4-амінобіфеніл	нг	2,29	0,210	NQ (0,005)	0,001	99,7	NQ (0,005)	2,50E-04	99,9
Ацетальдегід	мкг	2200	208	111	13,9	93,3	115	14,4	93,1
Акролеїн	мкг	157	14,9	2,22	0,278	98,1	2,50	0,313	97,9
Акрилонітрил	мкг	19,5	2,00	BDL (0,032)	0,002	99,9	BDL (0,032)	0,002	99,9
Аміак	мкг	32,5	2,97	4,01	0,502	83,1	5,01	0,627	78,9
Бензол	мкг	78,6	8,08	NQ (0,056)	0,005	99,9	NQ (0,056)	0,005	99,9
Бензо[а]пірен	нг	12,9	1,26	NQ (0,354)	0,037	97,1	0,356	0,045	96,5
СО	мг	32,0	2,99	NQ (0,223)	0,010	99,7	NQ (0,223)	0,015	99,5
Крононовий альдегід	мкг	42,0	3,96	0,567	0,071	98,2	0,767	0,096	97,6
Формальдегід	мкг	54,10	5,11	3,29	0,411	92,0	3,51	0,439	91,4
Ізопрен	мкг	887	91,2	NQ(0,135)	0,008	>99,9	NQ (0,135)	0,009	>99,9
Нікотин	мг	2,02	0,185	0,462	0,058	68,7	0,365	0,046	75,3
NNK	нг	281	26,6	6,61	0,826	96,9	5,32	0,665	97,5
NNN	нг	263	24,8	24,7	3,09	87,6	19,1	2,39	90,4
Толуол	мкг	131	13,5	NQ (0,204)	0,022	99,8	NQ (0,204)	0,017	99,9
Середнє значення						95,2	Середнє значення		95,4
Середнє значення, не враховуючи нікотин						96,8	Середнє значення, не враховуючи нікотин		96,6

^a Значення розраховані для кожного аналізу з використанням даних паралельного тесту (N = 5) Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; (T) = варіант стіку/сигарети без ментолу; (M) = варіант стіку/сигарети з ментолом; %Redⁿ = зниження концентрації як процентна частка від вмісту у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F; NNK = 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон; NNN=N-нітрозонікотин; BDL = нижче межі виявлення; NQ = не піддається кількісному визначенню.

Перелік Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів, що містить дев'ять особливо небезпечних токсикантів у сигаретному димі, вміст яких необхідно зменшити, скорочений перелік шкідливих і потенційно шкідливих компонентів Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, який містить 18 компонентів, про які необхідно звітувати. У якості додаткового прикладу на Малюнку 2 порівнюється відносний вміст 37 речовин, про які у своєму дослідженні раніше доповідали Шалер та ін. [Schaller *et al.*] (2016), у викидах ПНТ1.0 і вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F.

Результати порівняння концентрацій 102 детермінантів ПНТ1.0, щодо яких було отримані цифрові дані, у викидах ПНТ1.0 і вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F у перерахунку на стік/сигарету, вказують на їхнє зменшення на більше ніж 95%. Порівняння проводили без віднімання значень порожніх зразків/зразків повітря та з використанням інтенсивного методу прокурювання (55 мл, 2 с, 30 с) Міністерства охорони здоров'я Канади, згідно з яким утворюється більше викидів компонентів, ніж за режиму, передбаченого стандартами ISO. Багато хто вважає метод ISO таким, що забезпечує умови мінімального впливу, а інтенсивний метод Міністерства охорони здоров'я Канади таким, що відтворює вплив близький до максимального (Baker, 2002).

Дані щодо 24 вимірюваних речовин (Таблиця 3) було виключено з розрахунків зменшення вмісту токсикантів, оскільки їхні концентрації у викидах ПНТ1.0 або вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F, або у викидах ПНТ1.0 і вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F були нижчими за межі кількісного визначення. Концентрації семи вимірюваних речовин – хрому, пропіленгліколю, гліцидолу, гліцерину, N-нітрозодіетаноламіну, ацетоїну та метилгліоксалу – були вищими у викидах ПНТ1.0 порівняно з вдихуваним димом еталонної сигарети 3R4F. Три з них пов'язані з навмисними хімічними модифікаціями ПНТ1.0 (тобто додавання пропіленгліколю та гліцерину до вмісту стіку), а решта були присутніми у кількості, близькій до межі кількісного визначення. Крім того, відносно кількох речовин результати дослідження зразків були подібними до значень порожніх зразків.

У Таблиці 4 продемонстровано важливість вимірювання фонових рівнів контрольних речовин у лабораторному повітрі або реагентах, як це зазначено у дослідженні, проведеному Маргхемом та ін. [Margham *et al.*] (2016) з метою вимірювання

аерозолу електронних сигарет, щоб можна було пояснити отримані результати щодо вмісту речовин. Для більшості речовин значення, отримані за результатами контрольного вимірювання як ПНТ, так і сигарет, дорівнювали або були нижчими за межі кількісного визначення або виявлення аналітичних методів (113 з 126 речовин за результатами одного або обох вимірювань). Було повідомлено про виміряні значення концентрації заліза, піридину, п'яти поліароматичних вуглеводнів, о-толуїдину, формальдегіду, ацетальдегіду та 2,3-бутандіону. Хоча й вплив лабораторного повітря як джерела забруднення є меншим за результатами вимірювання ПНТ, оскільки робиться менше затяжок (8 або 12 на один стік з загальом 50 або 60 на один розрахунок) порівняно з електронними сигаретами (200 у дослідженні Маргхема та ін. [Margham *et al.*] (2016)), це свідчить про те, що низькі рівні речовин у викидах таких продуктів, як ПНТ1.0, неможливо чітко оцінити без знання їхніх фонових рівнів.

З метою контролю якості було оцінено концентрації тих самих вимірюваних величин, які спостерігаються у викидах наявного у продажу продукту для нагрівання тютюну – СНТ, а отримані результати (Таблиця 5) порівняли зі значеннями, про які раніше повідомили у своєму дослідженні Шаллер та ін. [Schaller *et al.*] (2016). Порівнянність результатів додатково продемонстровано на Малюнку 2, де представлено дані про тих самих речовинах, що й на Малюнку 7 дослідження Шаллера та ін. [Schaller *et al.*] Для визначення вмісту води (і опосередковано вільних від нікотину сухих твердих частинок) у цьому дослідженні використовувалася методологія на основі методу Т-115 Міністерства охорони здоров'я Канади, оскільки дані, опубліковані Шалером та ін. [Schaller *et al.*], було отримано за допомогою окремого методу з екстрагуванням у держателі (Ghosh and Jeannot, 2014), який, як вважається, призводить до отримання вищих результатів щодо вмісту води і, відповідно, нижчих результатів щодо вмісту вільних від нікотину сухих твердих частинок. З іншого боку, враховуючи, що зразки продуктів було відібрано в різний час і проаналізовано в різних лабораторіях, збіг між спостережуваними і опублікованими значеннями був прийнятним і підтвердив достовірність вимірювань.

Дані щодо хімічного складу свідчать про те, що цей механізм нагрівання тютюну утворює значно нижчі рівні небезпечних і потенційно небезпечних компонентів ніж ті, які спостерігаються

у вдихуваному сигаретному димі. Для деяких речовин результати були нижчими за межу кількісного визначення або межу виявлення методу, що свідчить про те, що застосування до цього нового класу тютюнових виробів деяких аналітичних методів, які є похідними відносно методів дослідження сигаретного диму, може мати певні недоліки, а тому такі методи потребуватимуть вдосконалення, якщо буде необхідно застосовувати нижчу межу кількісного визначення і межу виявлення. Вплив результатів порожніх зразків також вказує на необхідність управління фоновим вмістом деяких аналітів під час випробування продуктів, подібних до ПНТ1.0.

Таблиця 10

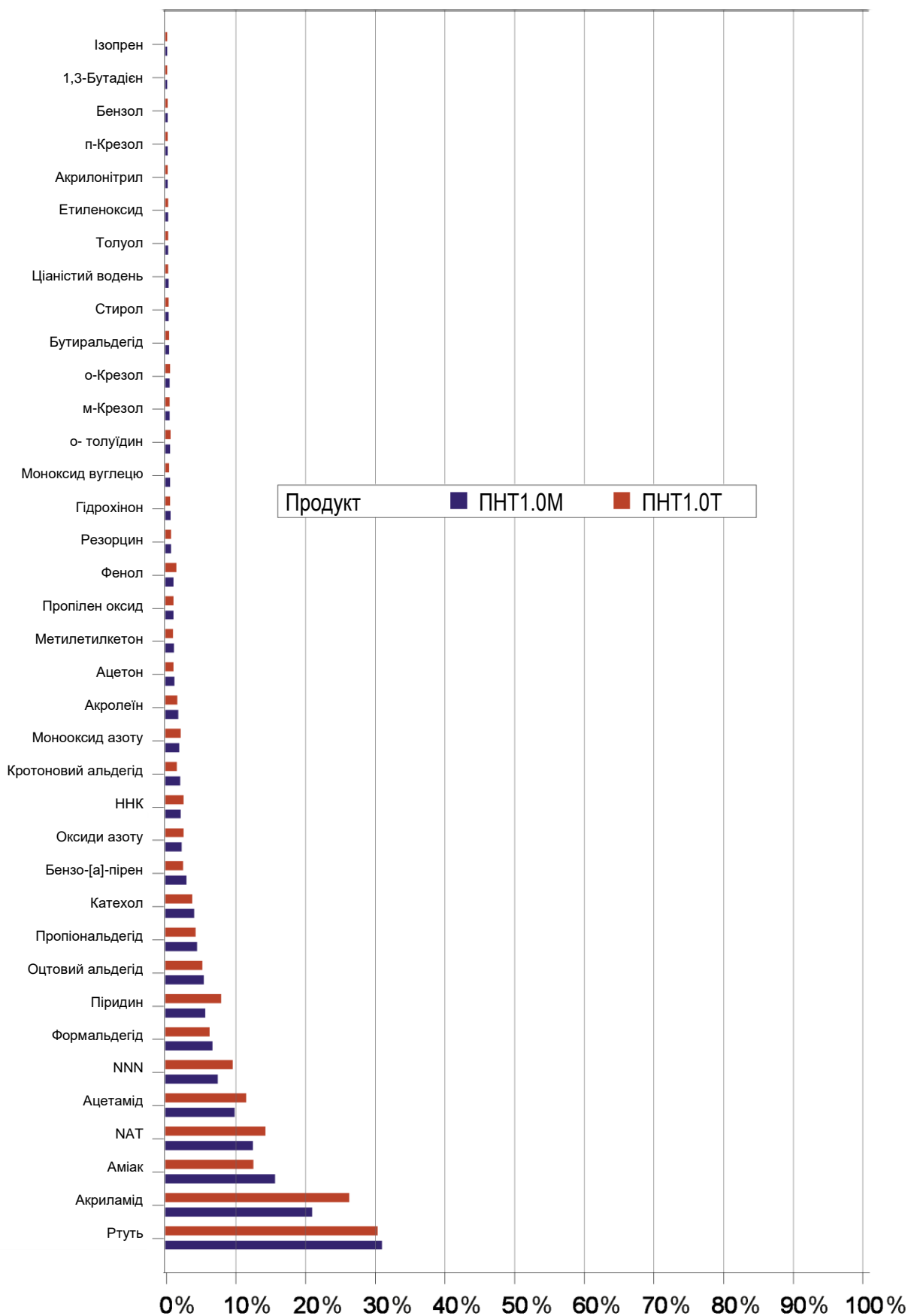
Вміст 126 вимірюваних речовин у вдихуваному димі еталонної сигарети 1R6F і викидах ПНТ1.0 з розрахованим зменшенням (в середньому) їхнього вмісту у викидах ПНТ1.0 порівняно з викидами еталонної сигарети 1R6F в перерахунку на один стік/сигарету.

Параметр	Одиниця виміру	1R6F		ПНТ1.0(Т)		ПНТ1.0(М)	
		Середнє значення ± СВ	N	Середнє значення ± СВ	N	Середнє значення ± СВ	N
Кількість затяжок	/стік/сигарета	8,8 ± 0,3	5	8±0	5	8 ± 0	5
ТРМ	мг/стік/сигарета	45,5 ± 2,2	5	26,1 ± 1,1	5	25,3 ± 1,4	5
Вода	мг/стік/сигарета	14,4 ± 1,0	5	12,1 ± 1,1	5	10,7 ± 0,9	5
Нікотин	мг/стік/сигарета	2,00 ± 0,08	5	0,462 ± 0,037	5	0,365 ± 0,021	5
NFDPM	мг/стік/сигарета	29,2 ± 1,5	5	13,6 ± 1,2	5	14,2 ± 1,3	5
СО	мг/стік/сигарета	29,4 ± 0,6	5	NQ (0,223)	5	NQ (0,223)	5
СО ₂	мг/стік/сигарета	72,4 ± 1,5	5	2,05 ± 0,10	5	1,99 ± 0,08	5
Аміак	мкг/стік/сигарета	34,7 ± 2,0	5	4,01 ± 0,99	5	5,02 ± 0,49	5
Ціаністий водень	мкг/стік/сигарета	332 ± 43	5	BDL (0,525)	5	NQ (1,75)	5
Ртуть	нг/стік/сигарета	3,89 ± 0,32	5	1,28 ± 0,13	5	1,31 ± 0,12	5
Кадмій	нг/стік/сигарета	88,8 ± 1,9	5	BDL (0,162)	5	BDL (0,162)	5
Свинець	нг/стік/сигарета	28,1 ± 0,6	5	11,6 ± 8,7	5	9,74 ± 6,14	5
Хром	нг/стік/сигарета	NQ (4,51)	5	4,34 ± 1,14	5	4,06 ± 0,15	5
Нікель	нг/стік/сигарета	NQ (9,49)	5	NQ (0,878)	5	NQ (0,878)	5
Миш'як	нг/стік/сигарета	7,57 ± 0,27	5	NQ (0,576)	5	NQ (0,576)	5
Селен	нг/стік/сигарета	NQ (2,63)	5	NQ (0,731)	5	NQ (0,731)	5
Мідь	нг/стік/сигарета	30,6 ± 2,0	5	NQ (2,19)	5	4,43 ± 3,18	5
Кобальт	нг/стік/сигарета	BDL (0,893)	5	NQ (0,878)	5	NQ (0,878)	5
Берилій	нг/стік/сигарета	BDL (0,936)	5	BDL (0,024)	5	BDL (0,024)	5
Залізо	нг/стік/сигарета	35,5 ± 4,7	5	19,3 ± 5,4	5	22,1 ± 6,1	5
Цинк	нг/стік/сигарета	336 ± 8	5	21,5 ± 15,7	5	20,1 ± 7,8	5
Олово	нг/стік/сигарета	BDL (6,04)	5	NQ (0,876)	5	NQ (0,876)	5
NO	мкг/стік/сигарета	357 ± 24	5	9,60 ± 0,79	5	8,61 ± 0,86	5
NOx	мкг/стік/сигарета	405 ± 26	5	12,9 ± 0,8	5	11,4 ± 0,8	5
Піридин	мкг/стік/сигарета	30,4 ± 2,4	5	2,21 ± 0,29	5	1,55 ± 0,25	5
Хінолін	мкг/стік/сигарета	0,427 ± 0,009	5	NQ (0,011)	5	BDL (0,003)	5
Стирол	мкг/стік/сигарета	14,8 ± 0,9	5	NQ (0,039)	5	NQ (0,039)	5
Нітробензол	мкг/стік/сигарета	BDL (0,038)	5	BDL (0,011)	5	BDL (0,011)	5
Бензо(б)фуран	мкг/стік/сигарета	0,705 ± 0,034	5	NQ (0,016)	5	NQ (0,016)	5
Гідрохінон	мкг/стік/сигарета	88,7 ± 6,2	5	0,347 ± 0,035	5	0,403 ± 0,033	5
Резорцин	мкг/стік/сигарета	1,80 ± 0,15	5	BDL (0,016)	5	BDL (0,016)	5
Катехол	мкг/стік/сигарета	91,8 ± 5,3	5	3,11 ± 0,49	5	3,37 ± 0,17	5
Фенол	мкг/стік/сигарета	12,5 ± 0,6	5	0,174 ± 0,022	5	0,116 ± 0,017	5
p-крезол	мкг/стік/сигарета	7,77 ± 0,41	5	BDL (0,010)	5	BDL (0,010)	5
m-крезол	мкг/стік/сигарета	2,98 ± 0,07	5	NQ (0,019)	5	NQ (0,019)	5
o-крезол	мкг/стік/сигарета	3,12 ± 0,13	5	NQ (0,026)	5	NQ (0,026)	5
Пропіленгліколь	мг/стік/сигарета	0,410 ± 0,039	5	0,390 ± 0,023	5	0,206 ± 0,014	5
Етиленгліколь	мг/стік/сигарета	0,038 ± 0,002	5	0,011 ± 0,000	5	0,008 ± 0,001	5
Діетиленгліколь	мг/стік/сигарета	BDL (0,004)	5	BDL (0,002)	5	BDL (0,002)	5
Гліцидол	мг/стік/сигарета	NQ (0,006)	5	0,044 ± 0,003	5	0,040 ± 0,004	5
Гліцерин	мг/стік/сигарета	1,36 ± 0,05	5	3,02 ± 0,26	5	2,38 ± 0,21	5
Нафталін	нг/стік/сигарета	1047 ± 76	5	2,2 ± 0,42	5	2,90 ± 0,34	5
Пірен	нг/стік/сигарета	68,4 ± 10,3	5	8,97 ± 0,82	5	10,3 ± 0,7	5
Бензо[а]антрацен	нг/стік/сигарета	21,4 ± 3,2	5	1,54 ± 0,11	5	1,58 ± 0,09	5
Хризен	нг/стік/сигарета	29,8 ± 5,0	5	2,61 ± 0,27	5	2,64 ± 0,20	5
Бензо[а]пірен	нг/стік/сигарета	11,4 ± 1,7	5	NQ (0,354)	5	0,356 ± 0,079	5
Індено(1,2,3-cd)пірен	нг/стік/сигарета	3,73 ± 0,52	5	NQ (0,337)	5	NQ (0,337)	5
Бензо[с]фенантрен	нг/стік/сигарета	8,31 ± 1,40	5	0,874 ± 0,171	5	0,710 ± 0,055	5
Циклопента[с,d]пірен	нг/стік/сигарета	6,40 ± 1,09	5	0,515 ± 0,036	5	0,534 ± 0,049	5
Бензо[і]ацеантрилен	нг/стік/сигарета	2,09 ± 0,30	5	BDL (0,104)	5	BDL (0,104)	5
1,3-бутадієн	мкг/стік/сигарета	114±4	5	BDL (0,029)	5	BDL (0,029)	5
Ізопрен	мкг/стік/сигарета	859 ± 46	5	NQ (0,135)	5	NQ (0,135)	5
Акрилонітрил	мкг/стік/сигарета	18,5 ± 1,9	5	BDL (0,032)	5	BDL (0,032)	5
Бензол	мкг/стік/сигарета	76,0 ± 5,8	5	NQ (0,056)	5	NQ (0,056)	5
Толуол	мкг/стік/сигарета	116±9	5	NQ (0,204)	5	NQ (0,204)	5
Етилбензол	мкг/стік/сигарета	11,9 ± 1,0	5	NQ (0,048)	5	NQ (0,048)	5
Етиленоксид	мкг/стік/сигарета	17,2 ± 0,9	5	BDL (0,036)	5	BDL (0,036)	5
Вінілхлорид	нг/стік/сигарета	109±19	5	BDL (0,657)	5	BDL (0,657)	5
Пропіленоксид	нг/стік/сигарета	1692 ± 232	5	BDL (15,6)	5	BDL (15,6)	5
Фуран	мкг/стік/сигарета	59,9 ± 5,9	5	1,16 ± 0,01	5	1,17 ± 0,06	5
Вінілацетат	нг/стік/сигарета	614 ± 54	5	BDL (11,0)	5	BDL (11,0)	5
Нітрометан	нг/стік/сигарета	555 ± 57	5	42,4 ± 1,5	5	38,1 ± 1,1	5
2-Нітропропан	нг/стік/сигарета	54,0 ± 9,7	5	BDL (1,45)	5	BDL (1,45)	5
5-метилхризен	нг/стік/сигарета	0,601 ± 0,105	5	BDL (0,028)	5	BDL (0,028)	5
Бензо(б)флуорантен	нг/стік/сигарета	10,6 ± 1,4	5	0,548 ± 0,091	5	0,606 ± 0,091	5

Таблиця 10 (продовження)

Параметр	Одиниця виміру	ПНТ1.0(T)			ПНТ1.0(M)		
		Середнє значення ± СВ	N Середнє значення ± СВ	%Red ⁿ порівняно з 1R6F	Середнє значення ± СВ	N %Red ⁿ порівняно з 1R6F	
Бензо[к]флуорантен	нг/стік/сигарета	3,10 ± 0,43	5 0,255 ± 0,046	5 91,8	0,290 ± 0,060	5 90,7	
Дібенз[а, h]антрацен	нг/стік/сигарета	0,892 ± 0,086	5 BDL (0,046)	5 95,7	NQ (0,154)	5 94,0	
Дібенз[а, l]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,423)	5 BDL (0,254)	5 NC	BDL (0,254)	5 NC	
Дібенз[а, e]пірен	нг/стік/сигарета	NQ (0,696)	5 BDL (0,125)	5 NC	BDL (0,125)	5 NC	
Дібенз[а, i]пірен	нг/стік/сигарета	1,47 ± 0,09	5 BDL (0,132)	5 95,5	BDL (0,132)	5 95,5	
Дібенз[а, h]пірен	нг/стік/сигарета	BDL (0,236)	5 BDL (0,141)	5 NC	BDL (0,141)	5 94,0	
1-амінонафталін	нг/стік/сигарета	17,2 ± 0,6	5 NQ (0,027)	5 99,8	NQ (0,027)	5 99,9	
2-амінонафталін	нг/стік/сигарета	11,8 ± 0,9	5 NQ (0,012)	5 >99,9	BDL (0,004)	5 >99,9	
3-амінобіфеніл	нг/стік/сигарета	3,07 ± 0,25	5 NQ (0,004)	5 >99,9	BDL (0,001)	5 >99,9	
4-амінобіфеніл	нг/стік/сигарета	1,91 ± 0,23	5 NQ (0,005)	5 99,8	NQ (0,005)	5 99,9	
2,6-диметиланілін	нг/стік/сигарета	7,13 ± 0,58	5 0,040 ± 0,004	5 99,4	0,029 ± 0,008	5 99,6	
Бензидин	нг/стік/сигарета	BDL (0,010)	5 BDL (0,003)	5 NC	BDL (0,003)	5 NC	
o-анізидин	нг/стік/сигарета	4,00 ± 0,14	5 0,244 ± 0,031	5 93,9	0,153 ± 0,023	5 96,2	
o-толуїдин	нг/стік/сигарета	84,6 ± 2,2	5 0,371 ± 0,045	5 99,6	0,310 ± 0,020	5 99,6	
Нітрозонорнікотин (NNN)	нг/стік/сигарета	191 ± 8	5 24,7 ± 2,5	5 87,0	19,1 ± 2,2	5 90,0	
Нітрозоанатабін (NAT)	нг/стік/сигарета	246 ± 12	5 37,7 ± 3,4	5 84,7	32,8 ± 3,2	5 86,7	
Нітрозанабазин (NAB)	нг/стік/сигарета	21,3 ± 1,6	5 4,70 ± 0,39	5 77,9	4,05 ± 0,39	5 81,0	
4-(N-нітрозометиламіно)-1-(3-піридил)-1-бутанон (NNK)	нг/стік/сигарета	208 ± 7	5 6,61 ± 0,86	5 96,8	5,32 ± 0,89	5 97,4	
Ацетамід	мкг/стік/сигарета	14,0 ± 1,0	5 1,34 ± 0,05	5 90,4	1,15 ± 0,05	5 91,8	
Акриламід	мкг/стік/сигарета	4,49 ± 0,34	5 1,04 ± 0,04	5 76,8	0,829 ± 0,039	5 81,5	
Кавова кислота	мкг/стік/сигарета	BDL (1,19)	5 BDL (0,478)	5 NC	BDL (0,478)	5 NC	
Етилуретан	нг/стік/сигарета	BDL (6,43)	5 BDL (1,93)	5 NC	BDL (1,93)	5 NC	
IQ	нг/стік/сигарета	7,57 ± 1,06	5 BDL (0,164)	5 98,9	BDL (0,164)	5 98,2	
Glu-P-2	нг/стік/сигарета	BDL (0,301)	5 BDL (0,120)	5 NC	BDL (0,120)	5 NC	
Glu-P-1	нг/стік/сигарета	BDL (0,239)	5 BDL (0,095)	5 NC	BDL (0,095)	5 NC	
PhIP	нг/стік/сигарета	BDL (0,365)	5 BDL (0,146)	5 NC	BDL (0,146)	5 NC	
Trp-P-2	нг/стік/сигарета	8,53 ± 1,01	5 BDL (0,113)	5 99,3	BDL (0,113)	5 99,3	
AαC	нг/стік/сигарета	134±14	5 NQ (0,443)	5 99,9	NQ (0,443)	5 99,9	
Trp-P-1	нг/стік/сигарета	3,71 ± 0,42	5 BDL (0,098)	5 98,7	BDL (0,098)	5 98,7	
MeAαC	нг/стік/сигарета	11,1 ± 1,6	5 BDL (0,115)	5 99,5	BDL (0,115)	5 99,5	
Діамід	нг/стік/сигарета	NQ(12,2)	5 BDL (2,04)	5 NC	BDL (2,04)	5 NC	
NDMA	нг/стік/сигарета	16,0 ± 1,5	5 BDL (0,178)	5 99,4	BDL (0,178)	5 99,4	
NEMA	нг/стік/сигарета	BDL (0,509)	5 BDL (0,254)	5 NC	BDL (0,254)	5 NC	
NDEA	нг/стік/сигарета	BDL (0,617)	5 BDL (0,308)	5 NC	BDL (0,308)	5 NC	
NDiPA	нг/стік/сигарета	BDL (0,546)	5 BDL (0,273)	5 NC	BDL (0,273)	5 NC	
NDPA	нг/стік/сигарета	BDL (0,150)	5 BDL (0,075)	5 NC	BDL (0,075)	5 NC	
NDBA	нг/стік/сигарета	NQ (1,11)	5 NQ (0,553)	5 NC	BDL (0,166)	5 NC	
NPIP	нг/стік/сигарета	BDL (0,172)	5 BDL (0,086)	5 NC	BDL (0,086)	5 NC	
NPYR	нг/стік/сигарета	15,9 ± 1,2	5 BDL (0,198)	5 99,4	BDL (0,198)	5 99,4	
NMOR	нг/стік/сигарета	BDL (0,550)	5 BDL (0,275)	5 NC	BDL (0,275)	5 NC	
NDELA	нг/стік/сигарета	NQ (0,283)	5 0,576 ± 0,244	5 -110	0,585 ± 0,234	5 -113	
Норнікотин	нг/стік/сигарета	21002 ± 1323	5 NQ (47,6)	5 99,5	NQ (47,6)	5 99,4	
Анатабін	нг/стік/сигарета	5719 ± 298	5 1157 ± 123	5 79,8	1266 ± 44	5 77,9	
Анабазин	нг/стік/сигарета	978 ± 83	5 408 ± 50	5 58,3	408 ± 53	5 58,2	
Міосмін	нг/стік/сигарета	13201 ± 562	5 459 ± 36	5 96,5	500 ± 71	5 96,2	
Нікотин-N-оксид	нг/стік/сигарета	NQ (969)	5 BDL (174)	5 NC	BDL (174)	5 NC	
Котинін	нг/стік/сигарета	13456 ± 581	5 298 ± 43	5 97,8	313 ± 15	5 97,7	
β-нікотирин	нг/стік/сигарета	7199 ± 508	5 NQ (127)	5 98,9	NQ (127)	5 98,9	
Формальдегід	мкг/стік/сигарета	68,4 ± 3,9	5 3,29 ± 0,30	5 95,2	3,51 ± 0,54	5 94,9	
Ацетальдегід	мкг/стік/сигарета	1859 ± 169	5 111 ± 8	5 94,0	115±11	5 93,8	
Ацетон	мкг/стік/сигарета	520 ± 42	5 5,97 ± 0,66	5 98,9	6,62 ± 0,51	5 98,7	
Пропіональдегід	мкг/стік/сигарета	116±13	5 5,31 ± 0,15	5 95,4	5,66 ± 0,57	5 95,1	
Акролеїн	мкг/стік/сигарета	148 ± 22	5 2,22 ± 0,52	5 98,5	2,50 ± 0,11	5 98,3	
Ізобутиральдегід	мкг/стік/сигарета	38,8 ± 4,8	5 9,78 ± 0,46	5 74,8	9,53 ± 1,11	5 75,4	
Метилетилкетон	мкг/стік/сигарета	150±14	5 1,53 ± 0,20	5 99,0	1,77 ± 0,37	5 98,8	
n-Бутиральдегід	мкг/стік/сигарета	12,7 ± 2,5	5 BDL (0,088)	5 99,7	BDL (0,088)	5 99,7	
Крононовий альдегід	мкг/стік/сигарета	39,5 ± 3,2	5 0,567 ± 0,232	5 98,6	0,768 ± 0,321	5 98,1	
Ацетоїн	мкг/стік/сигарета	6,10 ± 2,49	5 5,78 ± 1,33	5 5,28	5,94 ± 1,12	5 2,59	
Глюксаль	мкг/стік/сигарета	12,1 ± 1,5	5 BDL (0,063)	5 99,7	BDL (0,063)	5 99,7	
Метилглюксаль	мкг/стік/сигарета	33,3 ± 2,5	5 26,4 ± 2,4	5 20,8	27,7 ± 2,7	5 16,8	
2,3-бутандіон	мкг/стік/сигарета	209 ± 17	5 38,0 ± 4,4	5 81,9	40,5 ± 3,3	5 80,7	
2,3-пентандіон	мкг/стік/сигарета	31,9 ± 4,2	5 7,38 ± 1,07	5 76,9	7,94 ± 1,15	5 75,1	
Аліловий спирт	мкг/стік/сигарета	11,6 ± 1,3	5 1,24 ± 0,12	5 89,3	1,40 ± 0,11	5 87,9	

Скорочення: СHT = система для нагрівання тютюну; СВ = стандартне відхилення; %Redⁿ = зниження концентрації як процентна частка від вмісту у вдихуваному димі еталонної сигарети; N = кількість перевірених технічних реплік; BDL = нижче межі виявлення; NQ = не піддається кількісному визначенню; NC = не розраховується; NNN=N-нітрозонорнікотин; NAT=N-нітрозоанатабін; NAB=N-нітрозоанабазин; NNK = 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон; NDMA=N-нітрозодиметиламін; NEMA=N-нітрозометилетиламін; NDEA=N-нітрозодіетиламін; NDiPA = N-нітро-натрійізопропіламін; NDPA=N-нітрозодипропіламін; NDBA=N-нітрозодибутіламін; NPIP=N-нітрозопіперидин; NPYR=N-нітрозопіролідин; NmOR=N-нітрозоморфолін; NDELA=N-нітрозодіетаноламін. IQ = 2-аміно-3-метилімідазо[4,5-f]хінолін; Glu-P-2 = 2-амінодипіридо[1,2-a:3',2'-d']імідазол; Glu-P-1 = 2-аміно-6- метилдипіридо[1,2-a:3',2'-d']імідазол; PhIP = 2-аміно-1-метил-6-фенілімідазо[4,5-b]піридин; Trp-P-2 = 1-метил-3-аміно-5Н-піридо[4,3-b]індол; A-α-C = 2-аміно-9Н-піридо[2,3-b]індол; Trp-P-1 = 3-аміно-1,4-диметил-5Н-піридо[4,3-b]індол; MeA-α-C = 2-аміно-3-метил-9Н-піридо[2,3-b]індол.



Малюнок 2. Відносні концентрації у ПНТ1.0 і сталонній сигареті 3R4F у перерахунку на стік або сигарету.

5. Висновки

Порівняно з еталонною сигаретою 3R4F Університету штату Кентуккі (далі – "3R4F") вміст токсикантів у викидах ПНТ1.0 був значно меншим у всіх хімічних класах. Вміст в аерозолі ПНТ1.0 дев'яти токсичних речовин, частки яких в сигаретному димі Робоча група ВООЗ з регулювання тютюнових виробів пропонує скоротити в обов'язковому порядку (Таблиця 6), виявився на 90,6-99,9% (в середньому на 97,1%) меншим у перерахунку на один стік. Вміст в аерозолі ПНТ1.0 шкідливих і потенційно шкідливих компонентів диму, включених до скороченого переліку і визначених Науково-дорадчим комітетом з питань тютюнових виробів Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США такими, про вміст яких у сигаретному димі необхідно звітувати (крім нікотину; Таблиця 7), виявився на 84,6-99,9% (в середньому на 97,5%) меншим у перерахунку на один стік. Загалом, токсичності властивості аерозолу ПНТ1.0 були подібними до властивостей СНТ з відносно низьким вмістом досліджуваних токсикантів у сигаретному димі.

Декларація авторів

Це дослідження було профінансовано компанією "Бритіш Американ Тобакко Інвестментс" [British American Tobacco Investments], і всі автори є співробітниками компанії "Бритіш Американ Тобакко" [British American Tobacco].

Подяка

Автори хотіли б відзначити участь "Labstat International ULC" у розробці плану і проведенні цього дослідження. Всі аналітичні дані зразків було надано "Labstat International ULC". Розрахунки зменшення вмісту речовин та порівняння було виконано компанією "Бритіш Американ Тобакко (Інвестментс) Лтд." [British American Tobacco (Investments) Ltd.].

Додаток А. Додаткові дані

З додатковими даними, які стосуються цієї статті, можна ознайомитися за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.010>.

Документ про прозорість

З документом про прозорість, який стосується цієї статті, можна ознайомитися в мережі Інтернет за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.10.006>.

Список використаної літератури

Зі змістом можна ознайомитися на ScienceDirect



"Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology]

домашня сторінка журналу: www.elsevier.com/locate/yrtph

Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 4: Опис якості повітря у приміщенні і запаху

Марк Фостер, Джон МакОфі*, Крішна Прасад, Елені Маврополу, Крістофер Проєктор [Mark Forster, John McAughey*, Krishna Prasad, Eleni Mavropoulou, Christopher Proctor]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Америкн Тобакко Інвестментс Лтд" [British American Tobacco Investments Ltd], Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, Гемшир, SO15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Southampton, Hampshire SO15 8TL, UK]

[...]

АНОТАЦІЯ

Продукт для нагрівання тютюну ПНТ1.0, який нагріває, а не спалює тютюн, було випробувано в рамках системи оцінки модифікованого ризику тютюнових виробів з метою дослідження його впливу на якість повітря в приміщенні та залишковий запах тютюнового диму. ПНТ1.0 нагріває тютюн до температури менше $240\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ під час затяжки. Для імітації умов вентиляції, що відповідають житловим, офісним і готельно-ресторанним приміщенням, було використано приміщення з контрольованим мікрокліматом. Аналіз відомих компонентів тютюнового диму охоплював CO, CO₂, NO, NO₂, нікотин, гліцерин, 3-етенілпіридин, шістнадцять поліциклічних ароматичних вуглеводнів, вісім летких органічних сполук, чотири карбоніли, чотири тютюн-специфічні нітрозаміни і загальну кількість твердих частинок в аерозолі. Відносно ПНТ1.0 було встановлено значне зменшення викидів порівняно зі звичайними сигаретами. Вміст нікотину, ацетальдегіду, формальдегіду і твердих частинок, що містяться у викидах ПНТ1.0, перевищував значення, отримані за результатами вимірювання зразків повітря, але був більше ніж на 90 % менший порівняно з їх вмістом у сигаретному димі, визначеному в лабораторних умовах. Залишковий запах тютюнового диму оцінювався спеціально підготовленими експертами з оцінки запаху, що оцінювали залишковий запах на одязі, волоссі та шкірі, які було піддано впливу вдихуваних та побічних викидів досліджуваних продуктів. Залишковий запах тютюнового диму в результаті використання ПНТ1.0 був значно меншим порівняно зі звичайною сигаретою. Ці дані вказують на те, що використання ПНТ1.0 потенційно може призвести до значного зменшення побічних викидів, які впливають на якість повітря в приміщенні, порівняно зі звичайними сигаретами.

© 2017 Автори. Опубліковано Elsevier Inc. Ця стаття перебуває у вільному доступі по ліцензії CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Вступ

Куріння сигарет вважається однією з головних причин хвороб людини, яким можна запобігти, таких як серцево-судинні розлади, хронічне обструктивне захворювання легень і рак легень (IARC, 1986; US DHHS, 2010; US DHHS, 2014). Вчені загалом погоджуються, що хвороби, пов'язані з курінням, спричиняються переважно токсикантами, які містяться в сигаретному димі, а не нікотином (Farsalinos and Le Houezec, 2015). Після запалення сигарети тютюн починає горіти, піролізуватися і випаровуватися, утворюючи дим, який містить понад 6500 хімічних сполук (Rodgman and Perfetti, 2013), близько 150 з яких вважаються токсикантами (Fowles and Dybing, 2003). Як було описано раніше у цій збірці (Forster et al., 2017), продукти для нагрівання тютюну (ПНТ), у яких зразок тютюну нагрівається до температур, достатніх для випаровування летких сполук, включаючи нікотин, у вдихуваний аерозоль, але недостатньо високих для горіння тютюну, мають потенціал для значного зниження вмісту токсикантів, які утворюються в результаті горіння, в генерованому аерозолі порівняно з димом звичайних сигарет

(Forster et al., 2015; Gonzalez-Suarez et al., 2016; Mitova et al., 2016; Ruprecht et al., 2017; Schorp et al., 2012; Smith et al., 2016; Zenzen et al., 2012)

Звичайні сигарети утворюють два типи диму: вдихуваний дим, який безпосередньо вдихають споживачі і частки якого вони видихають у навколишнє середовище, і побічний дим, який утворюється на кінці запаленої сигарети, що тліє, у процесі горіння сигарети. Оточуючий дим утворюється за нижчих температур, ніж вдихуваний дим (600°C порівняно з 900°C) у середовищі з низьким вмістом кисню, охолоджується і швидко розріджується після виходу з сигарети, утворюючи конденсаційний аерозоль. Загалом, загальний обсяг викидів побічного диму перевищує обсяг вдихуваного диму, як правило, у 2-3 рази, хоча наступні його концентрації з точки зору впливу на здоров'я людини є, як правило, меншими, ніж концентрації вдихуваного диму, оскільки побічний дим швидко розріджується.

Скорочення: 3-EP – 3-етенілпіридин; EHCSS – система для куріння сигарет з електричним підгрівом; ETS – оточуючий тютюновий дим; GC-MS – газова хромато-мас-спектрометрія; IAQ – якість повітря у приміщенні; NGP – продукт нового покоління; PAH – поліциклічний ароматичний вуглеводень; PM – тверді частинки; RTS – залишковий тютюновий дим; ПНТ – продукт для нагрівання тютюну; СНТ – система для нагрівання тютюну; TSNA – тютюн-специфічний нітрозамін; TVOC – загальна кількість летких органічних сполук; VOC – летка органічна сполука.

* Відповідний автор.

Адреса електронної пошти: john_mcaughey@bat.com (Дж. МакОфі [J. McAughey]).

<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.017>

0273-2300/© 2017 Автори. Опубліковано Elsevier Inc. Ця стаття перебуває у вільному доступі по ліцензії CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Цитувати цю статтю, що готується до публікації, слід як "Фостер, М. та ін., Оцінка продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0." [Forster, M., et al., Assessment of novel tobacco heating product THP1.0.] Частина 4: Опис якості повітря у приміщенні і запаху, "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology] (2017), <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.017>

Побічний дим може мати вищі абсолютні викиди токсикантів, таких як аміак (у 40-170 разів), тверді частинки (PM), нікотин і оксиди азоту (втрічі), леткі органічні сполуки (VOC) і карбоніли (в один-три рази), або містити менше таких компонентів, як N-нітрозаміни (у 0,26-0,55 разів), ніж вдихуваний дим (IARC, 2004; згідно з результатами прокурювання відповідно до параметрів куріння, встановлених Університетом штату Массачусетс (Borgerding et al., 2000)). Повідомляється, що частинки побічного диму є незначно меншими, ніж частинки вдихуваного диму (геометричний діаметр у 100 Нм порівняно з 180 Нм; Guerin et al., 1987). Оточуючий тютюновий дим (ETS) описується як суміш побічного диму і вдихуваного диму, який видихає споживач, причому останній становить від 1 до 43% суміші (Baker and Proctor, 1990).

Потенційні ризики для здоров'я осіб, які не курять, пов'язані з впливом оточуючого диму, було коротко описано у низці наукових оглядів (Агентство з охорони довкілля, Каліфорнія, 2005; Міжнародна асоціація дослідження раку, 2004; Національний інститут раку, 1999; Міністерство охорони здоров'я і соціального забезпечення США, 2006; Агентство з охорони довкілля США, 1992). Токсиканти, значні кількості яких було виявлено в оточуючому тютюновому димі, включають подразники дихальних шляхів, такі як аміак, формальдегід і діоксид сірки, акролеїн і ціанистий водень, а також оксиди азоту та фенол (Міністерство охорони здоров'я і соціального забезпечення США, 2016). Близько 50 компонентів були визначені або обґрунтовано вважаються канцерогенами людини, при цьому більшість з них присутні у дисперсній фазі (Міжнародна асоціація дослідження раку, 2004).

За словами головного санітарного лікаря США, навіть короточасний вплив оточуючого тютюнового диму може бути шкідливим для здоров'я, та, оскільки він містить канцерогени, що пошкоджують ДНК, безпечного рівня впливу не існує (Міністерство охорони здоров'я і соціального забезпечення США, 2006; 2014, 2016). Вважається, що оточуючий тютюновий дим має безпосередній негативний вплив на серце і судини повнолітніх осіб, які ніколи не курили (Міністерство охорони здоров'я і соціального забезпечення США, 2006; 2014), проте в цих оглядах описано значний зв'язок між впливом оточуючого тютюнового диму і раком легень, серцево-судинними захворюваннями, порушеннями функції та іншими хворобами легень, а також тяжкими респіраторними захворюваннями та іншими негативними наслідками для здоров'я немовлят і дітей.

Дискусії також точаться навколо потенційного впливу залишкового тютюнового диму (RTS), тобто залишків тютюнового диму від сигарет та інших тютюнових виробів, які осідають після куріння і можуть накопичуватися на внутрішніх поверхнях приміщень і меблях. Вважається, що цей залишковий дим містить нікотин та інші хімічні речовини, включаючи 3-етенілпіридин (3-EP), фенол, крезолі, нафталін, формальдегід і тютюн-специфічні нітрозаміни (TSNA) (Matt et al., 2011a, 2016; Singer et al., 2002, 2003).

Хоча існують науково підтвержені дані, які свідчать про те, що забруднювачі тютюнового диму залишаються на поверхнях у приміщеннях і в домашньому пилу, не було проведено жодних кількісних досліджень з метою оцінки їхнього вторинного виділення в атмосферному повітрі.

Як і залишковий тютюновий дим, запах тютюну може зберігатися у приміщенні і на поверхнях після куріння. Особи, які купували житло у курців, повідомляли, що запах тютюну зберігався у їхніх будинках в середньому протягом 33 днів після переїзду курців (Matt et al., 2011b). Хоча в опублікованій науковій літературі можна знайти лише кілька досліджень, які безпосередньо оцінювали запах тютюнового диму (Noguchi та ін., 2016), співвідношення індексу запаху і концентрації летких органічних сполук в оточуючому тютюновому димі і залишковому тютюновому димі є тісно пов'язаними (Noguchi та ін., 2016), при цьому багато досліджень оцінювали виділення летких органічних сполук і напівлетких органічних сполук з різних тканин одягу, які було піддано впливу тютюнового диму (Chien et al., 2011; Ueta et al., 2010; Whelan and Cotte, 2014). Як

склад (наприклад, натуральні або синтетичні волокна) (Chien et al., 2011; Ueta et al., 2010), так і структура (трикотаажний або тканий одяг) (Chien et al., 2011) впливають на кількість і розмір сполук, які виділяються димовими газами.

Тютюнові і нікотинні продукти нового покоління (ПНП), такі як продукти для паріння і ПНТ, ймовірно, утворюватимуть значно менше викидів в оточуюче середовище, ніж сигарети, головним чином у зв'язку з тим, що тютюн, який є джерелом аерозолію, не горить, і/або за своєю конструкцією продукт повинен працювати так, щоб запобігти побічним викидам, які є головним джерелом викидів від звичайних сигарет у приміщеннях. Хоча пара, яку видихають споживачі цих ПНП, потенційно може впливати на якість повітря, автори кількох досліджень якості повітря в приміщенні (IAQ) дійшли висновку, що викиди аерозолів від електронних сигарет, які видихають споживачі, є значно меншими порівняно з викидами від звичайних сигарет (Bertholon et al., 2013; Burstyn, 2014; Hess et al., 2016; McAuley et al., 2012; O'Connell et al., 2015a). Незначна кількість досліджень ПНТ також підтверджують думку про те, що викиди від цих продуктів у приміщенні є значно нижчими, ніж викиди від звичайних сигарет (Mitova et al., 2016; Ruprecht et al., 2017).

Дійсно, потенціал ПНП щодо зменшення шкоди від тютюну, визначений Інститутом медицини США як "зниження загальної захворюваності і смертності без повної відмови від споживання тютюну і нікотину" (Stratton et al., 2001), може мати значний вплив на зменшення прогнозованого тьгаря хвороб, пов'язаних з вживанням тютюну. У 2012 році Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США опублікувало рекомендації щодо оцінки потенціалу "тютюнових виробів з модифікованим ризиком" з точки зору зменшення шкоди шляхом доведення зменшення впливу токсикантів і зниження ризиків для здоров'я порівняно з курінням звичайних сигарет (Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США, 2012). З цього випливає, що, враховуючи стурбованість органів охорони здоров'я щодо негативних наслідків впливу диму горючих сигарет на здоров'я осіб, які не курять, обґрунтування потенціалу ПНП з точки зору зниження ризику повинно включати дані про вплив ПНП на якість повітря у різних середовищах.

Таким чином, мета цього дослідження полягала в тому, щоб за допомогою моделі імітування впливу у приміщенні порівняти вимірювані рівні відомих маркерів токсикантів у повітрі між ПНТ1.0, який нагріває, а не спалює тютюн, і звичайними сигаретами. Спеціально підготовлена комісія порівнювала інтенсивність запаху тютюну, що утворюється продуктами обох типів. Результати свідчать про те, що у використаних системах випробувань аерозоль ПНТ1.0 характеризувався значно меншими викидами вимірюваних токсикантів в оточуюче середовище і мав значно меншу інтенсивність тютюнового запаху порівняно з сигаретним димом.

2. Експериментальна частина

2.1. Досліджувані продукти

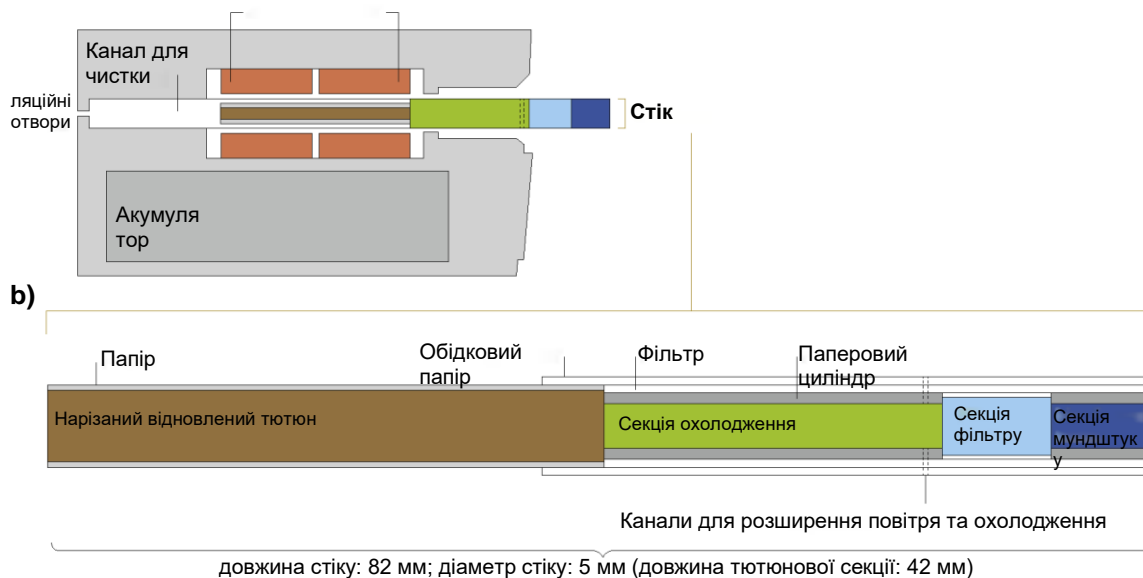
2.1.1. ПНТ1.0

Принцип роботи ПНТ вже було описано [Eaton et al., (2017)]. Якщо коротко, ПНТ, що працює за принципом електричного нагрівання, складається з двох основних функціональних частин: електронного пристрою для вставлення і нагрівання спеціально розробленого тютюнового стіку, (Малюнок 1a) і тютюнового стіку, призначеного для споживання, що складається з технологічно обробленого тютюну, до якого додано гліцерин, що відіграє роль основного аерозольного агента (Малюнок 1b).

Електронний нагрівальний пристрій містить літій-іонний акумулятор (USB-зарядка, ємність акумулятора: 000 мА•г), який передає енергію на нагрівальну трубку під час роботи пристрою. У двох сегментах нагрівальної трубки, управління якими здійснюється окремо за допомогою програмного забезпечення, знаходиться нагрівач, і, таким чином, тютюновий стік нагрівається переважно за рахунок теплопровідності пристрою (Малюнок 1a). Час автономної роботи пристрою дозволяє зробити

не менше 30 сесій використання на одному заряді.

Тютюновий стік має діаметр у приблизно 5,0 мм і загальну довжину 82 мм. Довжина тютюнової секції становить 42 мм (Малюнок 1b). У якості тютюну використовується мішка з тютюну сорту "Вірджинія", що піддається обробці за допомогою технології відновлення паперу (Norman, 1999) з метою додавання, в перерахунку на суху масу, близько 14,5% гліцерину. Діаметр тютюнового стіка, що є меншим за діаметр звичайної сигарети формату "kingsize", який становить близько 8 мм, забезпечує швидку передачу тепла від зовнішньої окружної поверхні до серцевини. З огляду на загальні розміри тютюнової секції загальна маса тютюну становить приблизно 260 мг порівняно з 600-800 мг у звичайній сигареті формату "kingsize".



Малюнок 1. Схематичне зображення ПНТ1.0. (а) Нагрівальний пристрій із вставленим тютюновим стіком; (б) фізична конструкція тютюнової секції

Під час використання тютюновий стік вставляється у нагрівальну трубку. Після вмикання пристрою за допомогою натискання кнопки вмикання нагрівальний елемент, що живиться від акумулятора, досягає температури близько $240\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Продукт стає готовим до використання приблизно через 30-40 с. Сесію нагрівання запрограмовано так, що вона може тривати ще три хвилини, при цьому кількість доступних затяжок залежить від їх частоти та об'єму. Пристрій запрограмовано на вимкнення через 3 хвилини, але він продовжуватиме утворювати аерозоль за рахунок залишкового тепла. Спожитий тютюновий стік можна видалити і викинути. Продукт було розроблено відповідно до встановленого внутрішнього протоколу планування і управління тютюновим продуктом (Costigan and Meredith, 2015).

Пристрої ПНТ1.0, використані в цьому дослідженні, були випадковим чином відібрані з однієї партії наявних у продажу пристроїв, отриманих з Японії. Перед проведенням всіх експериментів, описаних в цьому дослідженні, тютюнові стіки (варіант Bright Tobacco Kent Neostick, British American Tobacco, Лондон, Велика Британія) тестувалися безпосередньо з пачки без кондиціонування.

2.1.2. Контрольні зразки у вигляді наявних у продажу сигарет

Якість повітря у приміщенні і запах в результаті використання ПНТ1.0 порівнювалися з двома наявними у продажу сигаретами: звичайною сигаретою формату "kingsize", що містила мішку з американських сортів тютюну (вміст "смола" відповідав стандартам ISO і становив 7 мг на сигарету), зі звичайним ацетатно-целюлозним фільтром (під кодом T189, торгове найменування: Lucky Strike Regular, закуплено в Японії), і звичайною сигаретою формату "kingsize", що містила мішку з тютюну сорту "Вірджинія" (вміст "смола" відповідав стандартам ISO і становив 9 мг на сигарету), з ацетатно-целюлозним фільтром, що містить активоване вугілля (під кодом D976, торгове найменування: Du Maurier Silver, закуплено в Канаді). Еталонну сигарету 3R4F Університету штату Кентуккі (Центр еталонних тютюнових виробів Університету штату Кентуккі, Лексінгтон, штат Кентуккі, США), яку використовували для цілей контролю в інших дослідженнях цієї серії, також було використано для дослідження щодо оцінки запаху. Сигарету 3R4F було визнано непридатною для дослідження якості повітря у приміщенні, оскільки вона не призначена для куріння людиною, а може використовуватися виключно курильною машиною.

22. Вимірювання якості повітря у приміщенні

2.2.1. План дослідження

Дослідження якості повітря у приміщенні проводилось у випробувальній лабораторії, сертифікованій Акредитаційною

службою Великої Британії для проведення досліджень якості повітря у приміщенні (легкі органічні сполуки і формальдегід: лабораторія № 0578, BRE Ltd, Уотфорд, Велика Британія). Дослідження проводилося у мебльованому випробувальному приміщенні з прилеглим приміщенням для контрольовано-вимірювальних приладів, що відповідають трьом умовам вентиляції, визначеним у стандарті BS EN 15251 (BSI, 2007): житлові приміщення II, 1.2 кількість провітрювань на годину (ACH); офісні приміщення, 2.16 кількість провітрювань на годину; і готельно-ресторанні приміщення, 7.68 кількість провітрювань на годину.

Під час випробувань у випробувальному приміщенні кожні 60 с вимірювалися такі параметри: CO_2 , CO, NO_x , озон (O_3) і тверді частинки за розміром (діаметром $\leq 1, 2, 5$ і 10 μm [PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$ і PM_{10}] або респірабельні). Крім того, PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, PM_{10} , NO_x і O_3 було піддано моніторингу поза будівлею випробувального приміщення. Зразки зазначених нижче компонентів відбиралися безперервно протягом загалом 4 годин тесту всередині випробувального приміщення: окремі та всі легкі органічні сполуки; низькомолекулярні карбонільні сполуки (формальдегід, ацетальдегід, акролеїн і кротональдегід); поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ); нікотин; гліцерин; 3-ЕП; та тютюн-специфічні нітрозаміни. Розмір, масу та чисельну концентрацію частинок також вимірювали безперервно кожні 10 с за допомогою спектрометра електричної рухливості. Вимірювані сполуки було обрано з урахуванням їхньої репрезентативності стосовно відомих викидів тютюнового диму, але вони є обмежені за обсягом. Більш повний аналіз викидів потенційних сполук було проведено в рамках процесу управління пристроями і тютюновими стіками (Eaton et al., 2017), включаючи сканування нецільових викидів і чіткі критерії оцінки, встановлені для будь-яких виявлених хімічних сполук. Це було підтверджено подальшим дослідженням викидів (Forster et al., 2017). За результатами цих нецільових і цільових аналізів, виконаних відповідно до вимог щодо дослідження якості повітря у приміщенні, не було виявлено жодних додаткових сполук.

2.2.2. Учасники

Дослідження було схвалено комісією з питань етичної експертизи. Спеціалізована агенція відібрала повнолітніх курців сигарет (мінімальний вік яких становить 22 роки і які викурюють принаймні шість сигарет на день), що палили щонайменше протягом 18 місяців. Потенційні учасники взяли участь в ознайомлювальній сесії тривалістю 2-3 години, і могли використати до трьох стіків ПНТ, прочитавши короткий опис дослідження, ознайомившись з метою дослідження і надавши письмову інформовану згоду. За результатами цієї процедури

сформувалася група осіб, які не відмовились від використання ПНТ, і з числа яких було відібрано учасників дослідження. Учасники могли припинити участь у дослідженні в будь-який момент.

У випробувальному приміщенні завжди були присутні чотири учасники і незалежний модератор, обраний з числа осіб, які не курять.

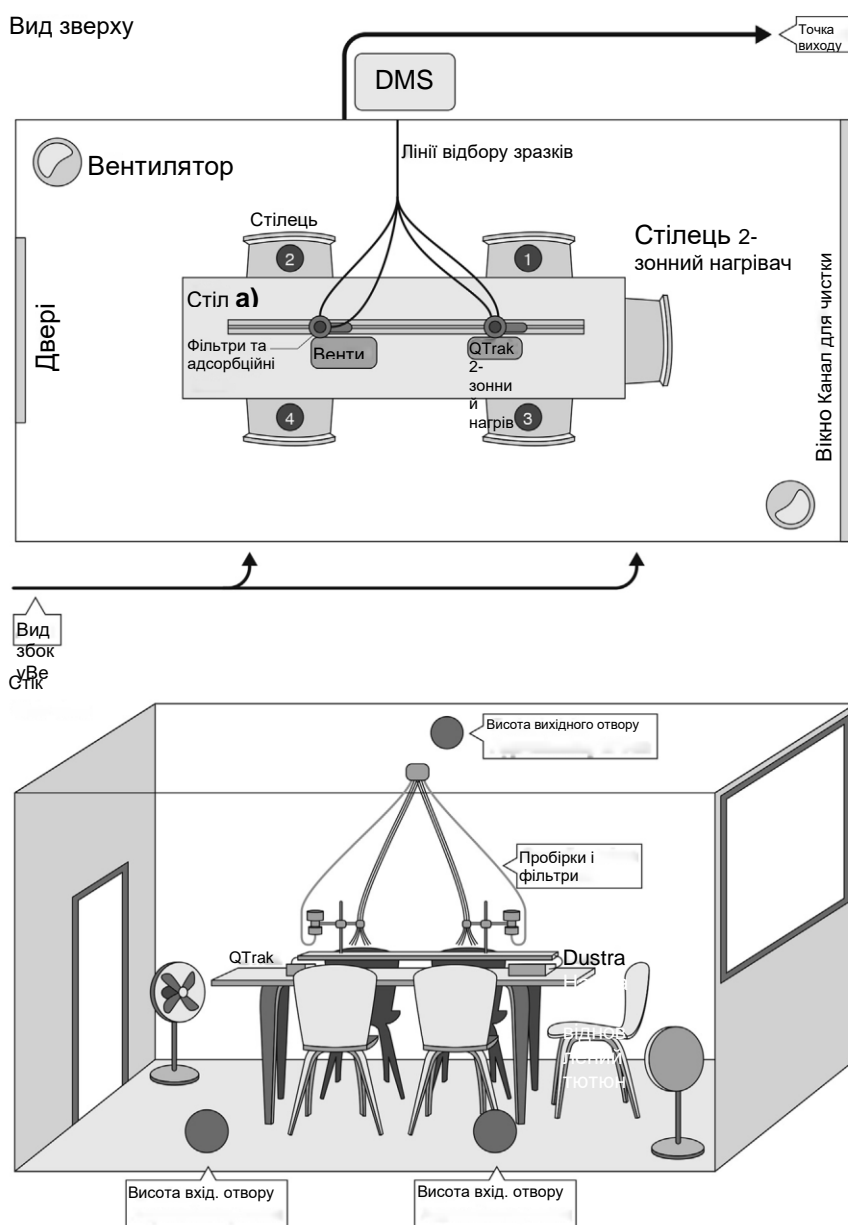
2.2.3. Випробувальне приміщення і місця проведення моніторингу

Для дослідження якості повітря у приміщенні було використано мебльовану кімнату, у той час як приміщення для контрольно-вимірювальних приладів використовувалось для розміщення обладнання з моніторингу і відбору зразків. Між двома приміщеннями проходили лінії відбору зразків PTFE. До проведення тестів у випробувальному приміщенні було заборонено курити або споживати продукти для паріння, а також було забезпечено природну вентиляцію (тобто без кондиціонування повітря або відкриття вікон).

Розміри випробувального приміщення (д × ш × в) були такими: 4,20 × 2,95 × 3,05 = 37,8 м³. У центрі приміщення поставили стіл (1,8 × 0,9 = 1,6 м²) і 5 стільців. Для управління вентиляцією з максимальним врахуванням трьох різних значень, визначених у стандарті BS EN 15251 (BSI, 2007): житлові приміщення II, 1.20 кількість провітрювань на годину ([ACH] 87 м³ г⁻¹); офісні приміщення (2.16 ACH, 156 м³ г⁻¹) і готельно-ресторанні приміщення (7.68 ACH (555 м³ г⁻¹)) було використано установку для кондиціонування повітря. У якості системи підготовки повітря використовувалась звичайна система кондиціонування

повітря будівлі з високоефективним фільтром твердих частинок у повітрі і вугільним фільтром на вході для видалення зовнішніх забруднюючих речовин. Швидкість зміни повітря вимірювалася за допомогою методу індикаторного газу (бутану) кожного дня, у який проводилось дослідження, або щоразу, коли змінювалися умови вентиляції (Walker and White, 1995). Протягом усього дослідження здійснювався моніторинг температури повітря і відносної вологості. Випробувальне приміщення продемонстровано на Малюнках 2 і 3 разом зі встановленим столом для нарад.

Газоподібні зразки видалялися з випробувального приміщення за допомогою пробовідбірного матеріалу у різних місцях (Таблиця 1) за допомогою насосів, встановлених у прилеглому приміщенні для контрольно-вимірювальних приладів. Газоподібні зразки було відібрано у пробірки або на картриджі, що відповідали параметру, який піддавався моніторингу. Для уникнення втрат під час передачі лініями відбору зразків вимірювання PM, CO₂ і CO проводилися на місці у випробувальному приміщенні. Кожен параметр вимірювали один раз на один тест. Вимірювання розміру, кількості та маси твердих частинок, O₃ і NO_x проводилися за допомогою приладів, розташованих поза приміщенням.



Малюнок 2. Випробувальне приміщення, вигляд зверху та збоку. Аерозольний монітор DustTrak і монітор якості повітря Q-Trak, TSI Inc., Шорп'ю, Міннесота, США. Скорочення: DMS = Аналізатор електричної рухливості



Малюнок 3. Місцезнаходження решітки і пробірок для відбору зразків у випробувальному приміщенні. Аерозольний монітор DustTrak і монітор якості повітря Q-Trak, TSI Inc., Шорв'ю, Міннесота, США.

Таблиця 1
Місця відбору зразків у випробувальному приміщенні.

Місце відбору зразків	Висота	Положення	Параметри якості повітря, що піддаються моніторингу
1	Підвісна	лінія над столом для переговорів	Озон, NO _x , леткі органічні сполуки, карбоніли, поліциклічні ароматичні вуглеводні, нікотин, гліцерин, тютюн-специфічні нітроза міни
2	Поверхня столу	Центральна вісь столу для переговорів	Масові концентрації частинок (PM ₁ , PM _{2.5} , PM ₁₀), CO, CO ₂ , температура, відносна вологість
3	Висота в сидячому положенні	Центр приміщення	Інтенсивність вентиляції, розмір частинок

Скорочення: VOCs = леткі органічні сполуки; PAHs = поліциклічні ароматичні вуглеводні; TSNA = тютюн-специфічні нітрозаміни; PM₁ = тверді частинки (діаметр ≤1 мкм); PM_{2.5} = тверді частинки (діаметр ≤2,5 мкм); PM₁₀ = тверді частинки (діаметр ≤10 мкм).

2.2.4. Компоненти повітря у приміщенні

Перед проведенням всіх тестів обладнання постійного моніторингу, яке використовується для вимірювання температури, відносної вологості, CO, CO₂, O₃, NO_x і PM, працювало в умовах випробувального приміщення принаймні протягом 24 годин з метою досягнення стабільного і збалансованого стану обладнання. Для кожного тесту відбір зразків починався негайно (t = 0 хв) і закінчувався за 4 години (t = 240 хв).

Значення CO та CO₂ вимірювались безперервно за допомогою монітора Q-Trak Model 7575 (TSI Inc., Шорв'ю, Міннесота, США) у режимі реального часу з межами кількісного визначення (LOQ) у розмірі 1 частинки на мільйон (1164 мкг/м³) та 5 частинок на мільйон (9690 мкг/м³) відповідно. Значення O₃ вимірювались безперервно за допомогою аналізатора озону Thermo Environmental Systems 49C (Thermo Environmental Instruments, Франклін, Массачусетс, США) з використанням методу стандартного еквівалента Агентства з охорони довкілля США (Агентство з охорони довкілля США, 2016). Межі кількісного визначення для озону з використанням цього аналізатора становили 1 мкг/м³. Значення NO та NO₂ вимірювались безперервно за допомогою аналізатора NOx Thermo Environmental Systems 42C (метод стандартного еквівалента Агентства з охорони довкілля США), відкаліброваного за стандартами балонного газу. Межі кількісного визначення для NO та NO₂ становили 1 частинку на мільярд. Значення NO_x (у мкг/м³) визначалось як [NO (частинки на мільярд) + NO₂ (частинки на мільярд)] * 1,91 = NO_x.

Масові концентрації твердих частинок (PM₁, PM_{респирабельні}, PM_{2.5} і PM₁₀) безперервно вимірювались кожні 60 с за допомогою монітора моделі 8533 DustTrak (TSI Inc.) у режимі реального часу з межами кількісного визначення для кожної концентрації частинок у розмірі 1 мкг/м³. Розподіл частинок за розміром також піддавався постійному моніторингу кожні 10 с за допомогою спектрометра електричної рухливості DMS-500 Mk II (Cambustion, Кембридж, Велика Британія) у діапазоні 5-1000 Нм з одночасним вимірюванням маси частинок і їхньої чисельної концентрації. Відбір зразків проводився за інтенсивності 8,0 л/хв⁻¹ через провідну трубку (довжина: 5 м; внутрішній діаметр: 6 мм) без прогнозованих втрат частинок для діаметрів частинок >20 Нм. Межі кількісного визначення залежать від розміру частинок, але кількість і масова концентрація 1 частинки - см³ і 0,1 мкг/м³, відповідно, були абсолютно досяжними. Відносно зразків сигаретного диму, відібраних пізніше, відбір гравіметричних твердих частинок здійснювався за інтенсивності 1,6 л/хв на 37 мм

фільтри зі скловолокна (розмір пор: 1,6 мкм; Whatman Ltd, Мейдстон, Велика Британія) відповідно до Методів визначення небезпечних речовин Великої Британії (Управління з питань безпеки, охорони здоров'я та екології, 2006).

Значення нікотину і 3-ЕП вимірювали шляхом відкачування зразків повітря за інтенсивності 1,5 л/хв⁻¹ з використанням відповідної адсорбційної гумової пробірки (XAD-4, SKC Ltd, Blandford Forum, Дорсет, Велика Британія) з подальшою підготовкою і проведенням аналізу відповідно до стандарту ASTM D5075 (ASTM, 2017) в акредитованій лабораторії (Bureau Veritas, Мічиган, США). Межі кількісного визначення становили 0,2 мкг м⁻³ для нікотину та 0,1 мкг м⁻³ для 3-ЕП.

Вміст гліцерину визначали шляхом закачування зразків повітря у відповідну адсорбційну гумову пробірку XAD (XAD-7, SKC Ltd.) для проведення в подальшому аналізі за методом газової хромато-мас-спектрометрії (GC-MS) у лабораторії, сертифікованій Акредитаційною службою Великої Британії (Scientific Analysis Laboratories (SAL) Ltd, Манчестер, Велика Британія). Межі кількісного визначення гліцерину становили 10 мкг на пробірку. Максимальний обсяг вибірки становив 1001; таким чином, при відповідній швидкості потоку у 240 зразків на хвилину межі кількісного визначення гліцерину в повітрі становили ~100 мкг/м³. У більш пізніх зразках використовували дві пробірки XAD-7 одна за одною зі швидкістю потоку у 1,7 л/хв⁻¹, внаслідок чого межі кількісного визначення становили 43 мкг/м³.

Щоб виміряти вміст у повітрі летких органічних сполук (температура кипіння: 60-280 °C), впродовж 240 хвилин проводили відбір зразків повітря зі швидкістю 0,025 л/хв⁻¹ у адсорбційну пробірку Tenax TA (Markes International Ltd., Ллантрісант, Велика Британія). Потім пробірки аналізували методом термічної десорбції ГХ-МС відповідно до стандартного методу ISO 16000-6:2011 (ISO, 2011a). Концентрації летких органічних сполук і загальну кількість летких органічних сполук було визначено методом полум'яно-іонізаційного детектування як площу всіх сполук, що вимиваються, включаючи гексан і гексадекан, кількісно визначені як еквіваленти толуолу, а основні сполуки було виявлено за допомогою МС. Межі кількісного визначення кожної окремої легкої органічної сполуки у кількості використаного зразка становили приблизно 1-5 мкг/м³.

Значення низькомолекулярних карбонілів (ацетальдегіду, акролею, кротонового альдегіду і формальдегіду) вимірювали за допомогою відкачування зразків повітря за швидкості 1,0 л/хв⁻¹ на

картридж 2,4-DNPH (Waters, Велика Британія) протягом 240 хв, а потім проводили аналіз шляхом високоефективної рідинної хроматографії згідно зі стандартним методом ISO 16000-3 (ISO, 2011b). За використаної кількості зразків межі кількісного визначення становили 1 мкг/м³ для формальдегіду та 2 мкг/м³ для інших карбонілових сполук.

Шістнадцять поліциклічних ароматичних вуглеводнів, включених до переліку особливо небезпечних речовин Агентства з охорони довкілля США (аценафтен, аценафтилен, антрацен, бензо[а]антрацен, бензо[а]пірен, бензо[б/к]флуорантен, бензо[ghi]перилен, хризен, дибензо[а,h]антрацен, флуорантен, флуорен, індено [123-cd]пірен, нафталін, фенантрен і пірен), визначали за допомогою відкачування зразків повітря зі швидкістю 2,3 л/хв⁻¹ у відповідну адсорбційну пробірку (XAD-2) з подальшим проведенням аналізу за методом ГХ-МС у "Scientific Analysis Laboratories (SAL) Ltd."

Межі кількісного визначення кожного поліциклічного ароматичного вуглеводню становили 0,1 мкг на пробірку. Середній об'єм відбору зразків становив близько 0,5 м³, а тому межі кількісного визначення для кожного поліциклічного ароматичного вуглеводню становили 0,2 мкг м⁻³. В рамках відбору зразків було відібрано тільки одну пару зразків вентиляції житлового приміщення і вентиляції готельно-ресторанного приміщення.

Вміст чотирьох тютюн-специфічних нітрозамінів – 4-N-нітрозонікотину, 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанону, N-нітрозозанатабіну і N-нітрозозанабазину – було визначено за допомогою відкачування зразків на Кембриджські фільтруючі подушки, просочені бісульфатом, з проведенням в подальшому аналізу за методом високоефективної рідинної хроматографії-МС у лабораторії, сертифікованій Акредитаційною службою Великої Британії (Hall Analytical, Манчестер, Велика Британія). Межі кількісного визначення кожного тютюн-специфічного нітрозаміну становили 0,1 мкг на один фільтр. За швидкості потоку до 1,5 л/хв⁻¹ межі кількісного визначення у повітрі кожного тютюн-специфічного нітрозаміну становили ~0,3 мкг/м³ для 240 зразків на хвилину. В рамках відбору зразків було відібрано тільки одну пару зразків вентиляції житлового приміщення і вентиляції готельно-ресторанного приміщення.

Якщо коротко, група досліджуваних хімічних речовин включала дев'ять речовин, визначених ВООЗ (Burns *et al.*, 2008) як ключові потенційні токсиканти, вміст яких у викидах вдихуваного сигаретного диму пропонується зменшити в обов'язковому порядку і про які необхідно звітувати. Такими речовинами є: 1,3-бутадієн, ацетальдегід, акролеїн, бенз[а]пірен, бензол, монооксид вуглецю, формальдегід, 4-N-нітрозонікотин і 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон.

2.2.5. Послідовність випробовувань

Випробування ПНТ1.0 і сигарети Т189 проводили двічі за всіх трьох умов вентиляції. Випробування сигарети D976 проводили лише за найнижчої інтенсивності вентиляції 1.2 АСН (тобто в умовах найвищої концентрації). Вимірювання тютюн-специфічних нітрозамінів і поліциклічних ароматичних вуглеводнів проводили виключно за умов найнижчої інтенсивності вентиляції (найвищої концентрації). Оцінки викидів тютюн-специфічних нітрозамінів і поліциклічних ароматичних вуглеводнів відносно твердих частинوک вказували на те, що ці аналіти навряд чи можна буде вимірювати протягом 4-годинного періоду відбору зразків, навіть сигаретного диму. Зразок гравіметричного фільтра було додано з метою піддавання в подальшому впливу сигарет, щоб усунути відмінності між значеннями маси, отриманими за допомогою методів вимірювання у режимі реального часу. Гравіметричний аналіз ПНТ1.0 і пустих проб повітря не проводився, оскільки прогнозовано вагу тари зразка (1-2 мкг) було неможливо виміряти з необхідною точністю.

П'ять тестових ситуацій, у кожній з яких зразки відбиралися протягом 4 годин, проводилися один раз на тиждень у три етапи відповідно до трьох умов вентиляції (Таблиця 2).

Сигарети завжди викурювалися останніми в кінці тижня, щоб мінімізувати залишкове забруднення, а вентиляція приміщення продовжувала працювати вночі та у вихідні дні, щоб видалити потенційні залишки забруднюючих речовин.

Загалом, чотири добровольці, які взяли участь у дослідженні, викурили 20 досліджуваних продуктів (в умовах житлового приміщення) або 32 досліджувані продукти (в умовах офісних і готельно-ресторанних приміщень) у послідовності, наведеній у Таблиці 3. Курців попросили зробити по вісім затяжок з інтервалом між затяжками у 30 секунд.

Добровольці, які взяли участь у дослідженні, споживали всі

продукти, сидячи на наданих їм

стілцях. В інший час добровольці, які взяли участь у дослідженні, могли вставати зі своїх стільців, але їх попросили не стояти в безпосередній близькості від обладнання для моніторингу, щоб звести до мінімуму вплив зовнішніх факторів. У разі необхідності учасникам надавалась одна 5-хвилинна перерва на відпочинок, про що модератор робив відповідний запис. Під час перерв їм заборонялося вживати будь-які тютюнові вироби або продукти для паріння.

2.3. Оцінка пари

2.3.1 Тканини і волосся:

Зразки тканин або волосся встановлювали у верхній частині експозиційної камери з відсіками. Дим сигарети або аерозоль стіку ПНТ1.0 затягувався у нижній відсік, що дозволяло утримати будь-які побічні викиди і забезпечувало їхнє змішування у верхньому відсіку. У цьому випадку, за відсутності курця, кожна затяжка вдихуваного диму спрямовувалась назад у нижню камеру. Цю функцію було розроблено з метою імітації найгірших можливих "побічних" викидів для об'єктів дослідження. Нижню камеру продемонстровано на Малюнку 4, а верхню камеру, заповнену зразками волосся, продемонстровано на Малюнку 5.

Для утворення аерозолу використовували модифіковані промислові курильні машини. Затяжки сигарет та ПНТ1.0 здійснювалися за інтенсивним методом прокурювання Міністерства охорони здоров'я Канади, згідно з яким дзвоноподібні затяжки об'ємом 55 мл і тривалістю 2 с робилися через кожні 30 с із 100 % блокуванням вентиляції для наявних у продажу контрольних сигарет, але без блокування вентиляції для ПНТ1.0 (Eaton *et al.*, 2017).

Було зроблено по чотири затяжки (тканина) або по вісім затяжок (волосся) для сигарет Т189 і D976, при цьому як вдихуваний, так і побічний дим або утворений аерозоль подавали у верхню експозиційну камеру. Було також використано третю досліджувану сигарету – еталонну сигарету 3R4F (Університет штату Кентуккі, Центр еталонних тютюнових виробів), оскільки цей еталонний продукт використовувався для підготовки членів комісії з оцінки запаху. Для дослідження запаху на тканині і волоссі в результаті використання ПНТ1.0 було зроблено вісім затяжок. В ході розробки і валідації попереднього методу було доведено, що чотири затяжки сигарети забезпечують оптимальний середній рівень для оцінки запаху між сигаретами, а тому цей підхід було використано й надалі. На відміну від сигарет у випадку з ПНТ1.0 було використано вісім затяжок, що відповідало повному використанню продукту і забезпечувало узгодженість його використання з іншими тестами. Таким чином, дані було перевірено на наявність значних відмінностей, а не на зменшення процентних часток.

Через тридцять секунд після останньої затяжки верхню експозиційну камеру повністю відсікали від нижньої камери утворення аерозолу, щоб дати аерозолу осісти на досліджуваний матеріал-підложку (тканина або волосся) протягом 60 хвилин.

Через шістьдесят хвилин після останньої затяжки зразки тканини та волосся витримували в герметично закритих скляних банках щонайменше протягом 30 хвилин, перш ніж члени комісії могли розпочати оцінку інтенсивності запаху сигаретного диму.

Добровольці, які увійшли до складу комісії з оцінки запаху, були відібрані заздалегідь і пройшли підготовку відповідно до стандарту ISO 8586-1, 2012, як це описано нижче. Спочатку, щоб визначити оптимальну кількість диму, яку повинні оцінити члени комісії, було встановлено залежність доза-реакція між кількістю побічного диму та інтенсивністю сенсорного сприйняття (подразнення і запаху). Поріг виявлення для методу "тканина в банці" було визначено шляхом приготування послідовних розведень 1-бутанолу стандартного зразка, який учасники дискусії оцінювали на наявність запаху тютюну і подразнення носу.

Таблиця 2

Тестові ситуації і порядок проведення випробувань

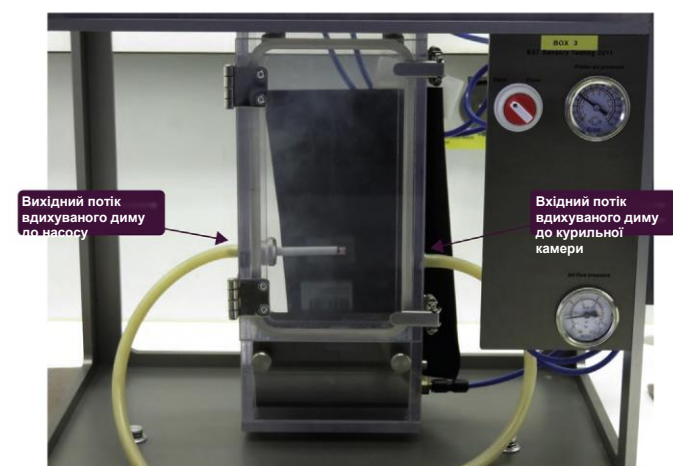
День випробувань	Умова випробувань
Ранок дня 1	Порожня кімната
Ранок дня 2	У кімнаті перебувають чотири курці і один модератор, але тютюнових виробів ніхто не вживає
Друга половина дня 2	Чотири курці використовують ПНТ1.0 в присутності одного модератора згідно з графіком, визначеним модератором
Ранок дня 3	У кімнаті перебувають чотири курці і один модератор, але тютюнових виробів ніхто не вживає
Друга половина дня 3	Чотири курці курять сигарети в присутності одного модератора згідно з графіком, визначеним модератором

Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну.

Таблиця 3
Графік використання продуктів.

Час сесії (ГГ:ХХ)	Житлові приміщення (1.20 АСН)		Офісні приміщення (2.16 АСН)		Готельні приміщення (7.68 АСН)	
	Члени комісії		Члени комісії		Члени комісії	
	1 і 3	2 і 4	1 і 3	1 і 4	1 і 3	2 і 4
00:00	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-
00:15	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета
00:30	-	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-
00:45	1 стік/сигарета	-	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета
01:00	-	1 стік/сигарета	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-
01:15	-	-	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета
01:30	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-
01:45	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета
02:00	-	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-
02:15	1 стік/сигарета	-	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета
02:30	-	1 стік/сигарета	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-
02:45	-	-	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета
03:00	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-
03:15	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета
03:30	-	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета	-
03:45	-	-	-	1 стік/сигарета	-	1 стік/сигарета
04:00	Кінець сесії		Кінець сесії		Кінець сесії	

Скорочення: АСН = кількість провітрювань на годину.



Малюнок 4. Курильна камера з трубками (50 см) для підключення ПНТ1.0 або наявної у продажу контрольної сигарети до курильної машини та пропускання вдихуваного аерозолу назад до камери генерації аерозолу.

Поріг виявлення було отримано у точці ймовірності з поправкою на ймовірність у 50%. Потім члени комісії пройшли підготовку з оцінки інтенсивності за допомогою масштабування співвідношення (оцінка величини) і стандартизованої процедури з використанням 1-бутанолу як еталону (фіксоване абсолютне значення). Після цього вони пройшли підготовку з проведення оцінки діапазону концентрацій побічного диму (еталонна сигарета 3R4F). Оптимальна концентрація побічного диму, яку необхідно оцінити, була визначена як середнє значення між виявленим і кінцевим граничним значенням.

Для цілей цього дослідження 21 член комісії, що пройшов відповідну підготовку, відкалібрував свою оцінку інтенсивності запаху, спочатку понюхавши еталонну банку зі стимулом (тканиною або волоссям), підданим впливу вдихуваного і побічного диму еталонної сигарети (3R4F), який отримав оцінку у 50 балів. В подальшому інтенсивність запаху аерозолу ПНТ/сигаретного диму оцінювалась відносно еталонної банки для кожного стимулу у парах (D976 і ПНТ1.0; T189 і ПНТ1.0; і T189 і D976) за допомогою методології масштабування оцінки величини.



Малюнок 5. Кучері волосся, розташовані в камері, готові до експозиції. Двадцять чотири кучері вимитого азійського волосся (Banbury Postiche Ltd., Банбері, Велика Британія) було розподілено по експозиційній камері у спосіб, згідно з яким вісім кучерів було розташовано на однаковій відстані через кожну з трьох полиць в експозиційній камері. Кожний кучер волосся важив приблизно 7 г і мав довжину близько 26 см.

2.3.2 Оцінка запаху на шкірі

Оцінка інтенсивності запаху сигаретного диму або аерозолу ПНТ1.0 на шкірі проводилася на попередньо вимитих руках користувачів, що споживали досліджувані продукти (D976, T189 і ПНТ1.0). Щонайменше сім добровольців, які брали участь у дослідженні, споживали досліджуваний продукт, використовуючи лише одну руку і здійснюючи вісім зтяжок з інтервалом 30 с між зтяжками. Інша рука залишалася чистою, щоб її можна було використовувати як контрольний зразок, і отримала оцінку у 0 балів. Продукт використовували за 15 хвилин до оцінки запаху. Потім максимум три з загальом 30 членів комісії оцінювали руку добровольця, що бере участь у дослідженні, на інтенсивність запаху залишкового диму або аерозолу порівняно з чистою рукою, використовуючи шкалу оцінювання від 0 до 10 балів, де 0 = немає запаху, а 10 = дуже висока інтенсивність запаху. Оцінки проводилися парами (D976 і ПНТ1.0; T189 і ПНТ1.0; і T189 і D976). Оцінка кожного продукту тривала максимум 30 хвилин.

2.4. Аналіз даних

Дані дослідження були розділені на пов'язані і не пов'язані з часом вимірювання, і опрацьовувалися у такий спосіб. Для вимірювань, пов'язаних з часом, дані спочатку були розділені на дані щодо оточуючого середовища і дані щодо приміщення (дані щодо оточуючого середовища були доступні тільки для вимірювань масових концентрацій твердих частинок і NO_x). Для вимірювань СО межі виявлення становили 1 частинку на мільйон. Лише для СО будь-які значення, нижчі за межі виявлення, було встановлено як половину меж виявлення (тобто 0,5 частинок на мільйон). Середні значення було отримано на основі даних про часову динаміку для всієї сесії тривалістю 4 години. Потім було створено описові статистичні дані по кожному продукту або сесії для кожної інтенсивності вентиляції (середнє, мінімальне, максимальне, середнє, стандартне відхилення і розмір вибірки).

Для даних, не пов'язаних з часом (хімія), з аналізу в першу чергу виключали випадки зі статусом "не виконано". Значення, нижчі за межі виявлення або межі кількісного визначення, були встановлені як відсутні, і для кожного продукту та сесії було виявлено технічні репліки. Після цього було створено описові статистичні дані по кожному продукту або сесії за кожної інтенсивності вентиляції (середнє, мінімальне, максимальне, середнє, стандартне відхилення і розмір вибірки). Отримані дані було використано для розрахунку процентної різниці між досліджуваним продуктом 1 (ПНТ1.0) і досліджуваним продуктом 2 (наявні у продажу сигарети Т189 і D976) у такий спосіб:

$$\% \text{ різниця (Досліджуваний продукт 1)} = 100 - 1 \frac{\text{Значення досліджуваного продукту 1}}{\text{Значення досліджуваного продукту 2}} \times 100$$

де значення кожного досліджуваного виробу було відкориговано на фонове значення його базового значення станом на той самий день.

3. Результати

3.1. Аналіз якості повітря у приміщенні

Короткий опис даних вимірювань щодо ПНТ1.0 і Т189 за трьох умов вентиляції в рамках дослідження якості повітря у приміщенні наведено в Таблиці 4. Базове значення, повідомлене для кожного аналізу, є рівнем, виміряним перед випробуванням ПНТ1.0. У Таблиці 5 наведено еквівалентні дані тільки для умов готельно-ресторанних приміщень з низькою інтенсивністю вентиляції для ПНТ1.0 і двох наявних у продажу сигарет. Для цілей статистичного аналізу не використовувалися значення, менші за межі виявлення або межі кількісного визначення.

3.1.1 Температура і відносна вологість

Під час дослідження якості повітря у приміщенні, у якому були присутні учасники дослідження, температура в приміщенні коливалася від 20,5 °C до 26,4 °C, а відносна вологість – від 25,1 % до 48,8 %. Обидва параметри мали тенденцію до зростання із збільшенням кількості осіб у приміщенні, як і можна було очікувати (дані не наведено).

3.1.2. CO₂

Як і очікувалося, концентрації CO₂ зростали через дихання осіб, присутніх у приміщенні під час проведення випробувань. Фонові рівні CO₂ у приблизно 400 частинок на мільйон зросли до середніх рівнів в межах приблизно 1600-1800 частинок на мільйон під час етапів випробувань з низькою інтенсивністю вентиляції і за присутності у кімнаті учасників дослідження, при цьому концентрація досягала пікового значення у приблизно 2500 частинок на мільйон. Іншою крайністю максимально високої вентиляції є те, що фонові рівні CO₂ у приблизно 400 частинок на мільйон зростали до середніх рівнів в межах приблизно 600-700 частинок на мільйон під час етапів випробувань за присутності у кімнаті учасників дослідження, при цьому концентрація досягала пікового значення у приблизно 830 частинок на мільйон (дані не наведено).

Таблиця 4

Рівні токсикантів у викидах в оточуюче середовище від ПНТ1.0 порівняно з наявною у продажу контрольною сигаретою (Т189).

Токсикант	Житлові приміщення (1.2 АСН)			Офісні приміщення (2.2 АСН)			Готельно-ресторанні приміщення (7.7 АСН)			% Зменшення	Примітки
	Базовий рівень	Т189	ПНТ1.0	Базовий рівень	Т189	ПНТ1.0	Базовий рівень	Т189	ПНТ1.0		
Леткі органічні сполуки (мкг·м ⁻³)											
1,3-бутадиєн	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Ізопрен	16	197	16	10	226	11	4	86	4	99,5	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Акрилонітрил	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Бензол	1	17	1	1	23	1		9	<1		ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Толуол	2	31	3	2	34	2	2	13	2	99,1	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Пропіленгліколь	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Акриламід	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Загальна кількість летких органічних сполук	101	321	49	78	372	70	39	120	21	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Загальна кількість летких органічних сполук, крім основних летких органічних сполук, пов'язаних з присутністю у приміщенні учасників дослідження	39	286	32	36	347	34	10	93	8	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Карбоніли (мкг·м ⁻³)											
Формальдегід	16	36	18	15	48	16	9	23	9	94,8	-
Ацетальдегід	5	100	10	7	140	16	3	42	6	93,7	-
Акролеїн	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Кротоновий альдегід	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	<2	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Інші (мкг·м ⁻³)											
Нікотин	2,4	58	0,3	0,6	54	1,4	<0,2	32,5	0,4	98,5	-
3-етенілпіридин	<0,1	9	<0,1	<0,1	11	<0,1	<0,1	5	<0,1		ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Тютюн-специфічні нітрозаміни ^a (мкг на фільтр)	<0,1	<0,1	<0,1	-	-	-	-	-	-	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Поліциклічні ароматичні вуглеводні ^b	<0,2	<0,2	<0,2	-	-	-	-	-	-	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення

Цитувати цю статтю, що готується до публікації, слід як "Фостер, М. та ін., Оцінка продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0." [Forster, M., et al., Assessment of novel tobacco heating product THP1.0.] Частина 4: Опис якості повітря у приміщенні і запаху, "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology] (2017), <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.017>

Гліцерин	<100	<100	<100	<44	<44	<44	<44	<44	<44	-	дим ≤ межі виявлення ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення ПНТ1.0 ≤ базового рівня
CO (частинок на мільйон)	<1	<1	<1	<1	1,5	<1	<1	<1	<1	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
NO (частинок на мільйон)	21	44	4	2	26	2	5	14	3	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
NO ₂ (частинок на мільйон)	9	10	8	8	12	8	13	16	12	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
NO _x (частинок на мільйон)	29	54	12	10	38	11	18	29	15	99,0	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
PM ₁ ^c	9,9	1251	7,1	2,4	1520	10,3	3,8	614	6,5	99,5	-
PM _{2,5} ^c	10,2	1251	7,4	2,6	1521	10,7	3,9	614	6,6	99,5	-
PM ₁₀ ^c	17,8	1257	12,8	5,0	1524	13,8	6,0	616	8,4	99,5	-
PM _{1.0} (рухливість) ^c	35	505	6	0,7	661	4,2	1,2	242	3,5	99,3	-
Кількість частинок (см ⁻³)	9,6E+03	2,0E+05	1,0E+04	9,9E+02	2,9E+05	8,5E+03	2,3E+03	1,4E+05	4,7E+03	98,4	-
MMD (нм)	597	231	210	150	225	164	143	218	180	-	-
Тверді частинки, виявлені гравіметричним методом	-	597	-	-	764	-	-	-	-	-	-

^a Тютюн-специфічні нітросаміни: 4-N-нітрозонорнікотин, 4-(метилнітросаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон, N-нітросоанатабін і N-нітросоанабазин.

^b Поліциклічні ароматичні вуглеводні: аценафтен, аценафтилен, антрацен, бензо(а)антрацен, бензо(а)пірен, бензо(б/к)флуорантен, бензо(гі)перилен, хризен, дибензо(ах)антрацен, флуорантен, флуорен, індено(123) -сд)пірен, нафталін, фенантрен, пірен.

^c значення рухливості PM₁ підтверджено як точні на основі гравіметричних даних в окремому експерименті. Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; АСН = провітрювань на годину; VOC = леткі органічні сполуки. CS = сигаретний дим; LOD = межа виявлення; TVOC = загальна кількість летких органічних сполук; TSNA = тютюн-специфічні нітросаміни; PAHs = поліциклічні ароматичні вуглеводні; PM = тверді частинки; MMD = масовий середній діаметр.

Таблиця 5

Рівні токсикантів у викидах в оточуюче середовище тютюнових виробів різних типів в умовах вентиляції житлових приміщень (1.2 АСН).

Токсикант	Базовий рівень	T189	D976	ПНТ1.0	% Зменшення	Примітки
Леткі органічні сполуки (мкг·м ⁻³)						
1,3-бутадиєн	<5	<5	<5	<5	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Ізопрен	17	191	255	16	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Акрилонітрил	<5	<5	<5	<5	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Бензол	1	16	21	1	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Толуол	2	29	32	3	98,9	-
Пропіленгліколь	<5	<5	<5	<5	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Акриламід	<5	<5	<5	<5	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Загальна кількість летких органічних сполук	174	373	362	49	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Загальна кількість летких органічних сполук, крім основних летких органічних сполук, пов'язаних з присутністю у приміщенні учасників дослідження	72	298	312	32	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Карбоніли (мкг·м ⁻³)						
Формальдегід	15,7	33,3	43,0	17,5	91,5	-
Ацетальдегід	8	100	118	10	98,0	-
Акролеїн	<2	<2	<2	<2	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Кротоновий альдегід	<2	<2	<2	<2	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Інші (мкг·м ⁻³)						
Нікотин	1,3	47,0	33,0	0,3	97	-
3-етенпіридин	0,2	9,1	7,8	<0,1	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
Тютюн-специфічні нітрозаміни ^a (мкг на фільтр)	<0,1	<0,1	-	<0,1	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Поліциклічні ароматичні вуглеводні ^b	<0,2	<0,2	-	<0,2	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
Гліцерин	<44	<44	<44	<44	-	ПНТ1.0 і сигаретний дим ≤ межі виявлення
СО (частинки на мільйон)	<1	<1	1,3	<1	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
NO (частинки на мільйон)	12	30	22	4	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
NO ₂ (частинки на мільйон)	9	12	11	8	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
NOX (частинки на мільйон)	20	42	33	12	-	ПНТ1.0 ≤ базового рівня
PM ₁ (розсіювання світла) ^c	10,6	1392	1529	7,1	-	-
PM _{2,5} (розсіювання світла)	10,8	1392	1536	7,4	-	-
PM ₁₀ (розсіювання світла)	17,0	1398	1541	12,8	-	-
PM _{1.0} (рухливість) ^c	23	510	572	6	-	-
Кількість частинок (см ⁻³)	7,4E+03	1,9E+05	2,4E+05	1,0E+04	98,5	-
MMD (нм)	-	234	227	210	-	-
Тверді частинки, виявлені гравіметричним методом	-	597	557	-	-	-

^a Тютюн-специфічні нітрозаміни: 4-N-нітрозонорнікотин, 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанон, N-нітрозонабатин і N-нітрозонабазин.

^b Поліциклічні ароматичні вуглеводні: аценафтен, аценафтилен, антрацен, бензо(а)антрацен, бензо(а)пірен, бензо(б/к)флуорантен, бензо(гі)перилен, хризен, дибензо(ах)антрацен, флуорантен, флуорен, індено(123)-сд)пірен, нафталін, фенантрен, пірен.

^c значення рухливості PM₁ підтверджено як точні на основі гравіметричних даних в окремому експерименті. Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; АСН = кількість провітрювань на годину; VOC = леткі органічні сполуки. CS = сигаретний дим; LOD = межа виявлення; TVOC = загальна кількість летких органічних сполук; TSNA = тютюн-специфічні нітрозаміни; PAHs = поліциклічні ароматичні вуглеводні; PM = тверді частинки; MMD = масовий середній діаметр.

3.1.3. CO

Під час жодного з випробувань не було виявлено значних рівнів СО (всі вимірювання продемонстрували результат <1 частинки на мільйон), за винятком коротких періодів часу (1-4 хв) під час проведення тестів сигарет на якість повітря у приміщенні. Цей висновок відображає загальні недоліки електрорухомих датчиків, які широко використовуються для цього вимірювання і в основі яких лежить поширена думка про те, що рівні впливу <1 частинки на мільйон не становлять фізіологічної або токсикологічної проблеми (ВООЗ, 1999 рік). У цьому випадку, щоб обчислити середні значення для даних з часовим розширенням, результати нижче межі виявлення було встановлено у розмірі половини значення меж виявлення, а середні значення було отримано на основі даних про часову динаміку щодо всієї 4-годинної сесії. Розраховані середні значення для 4-годинної сесії, які виявилися меншими за 1 частинку на мільйон, було повідомлено як нижчі за межі виявлення.

3.1.4. Оксиди азоту

У більшості випробувань концентрації NO₂ і, зокрема, оксиду азоту NO у приміщенні переважно відповідали концентраціям, виміряним ззовні (дані не наведено), але із затримкою в часі, пов'язаною зі інтенсивністю вентиляції у будівлі і випробувальному приміщенні. Винятком з цієї закономірності були випробування, що передбачали куріння сигарет, під час якого спостерігалось помітне підвищення концентрації NO у випробувальному приміщенні.

Відсутність СО та NO_x, що спостерігаються під час використання ПНТ1.0, відображає значно нижчі викиди маркерних сполук горіння (Eaton et al., 2017).

3.1.5. O₃

Через реакційність O₃ і вугільних фільтрів у системі механічної вентиляції, що подає повітря у випробувальне приміщення, у більшості тестів внутрішня концентрація озону у приміщенні мала тенденцію залишатися в діапазоні 2-10 частинок на мільярд, незважаючи на коливання рівнів O₃ поза межами приміщення. Аналізатор озону, який використовувався в цих тестах, вимірював концентрацію O₃ шляхом поглинання ультрафіолетового випромінювання за довжини хвилі приблизно 274 нм. Сигаретний дим містить багато хімічних сполук, деякі з яких також очевидно адсорбують ультрафіолетове випромінювання за тієї ж довжини хвилі. Це продемонстрували як "вимірювання" O₃, які, очевидно, спостерігалися під час випробувань, що включали куріння сигарет як у випробувальному приміщенні, так і на відкритому повітрі (оскільки стандартний аналізатор, який перемикався між головками стробоскопічного осцилографа у приміщенні і на вулиці, продовжував зазнавати впливу сигаретного диму). Тому було зроблено висновок, що підвищені показники O₃, отримані під час випробування сигарет на якість повітря у приміщенні, слід вважати недостовірними через перешкоди, створені димом з точки зору методології виявлення приладу, і ці дані не наводяться.

3.1.6. Леткі органічні сполуки

Стандарт BS ISO 16000-6:2011 визначає загальну кількість

летких органічних сполук як "суму летких органічних сполук, відібраних за допомогою Тепак ТА®, які вимиваються з адсорбенту між н-гексаном і н-гексадеканом включно на неполярну капілярну колонку, виявлену методом полум'яної іонізації (TVOC-FID) або МС (TVOC-MS), і кількість яких визначають шляхом конвертації загальної площі хроматограми в цьому аналітичному вікні у номінальну масу з використанням коефіцієнту хроматографічної реакції толуолу (толуольних еквівалентів)" (ISO, 2011a).

Було зазначено, що низка летких органічних сполук були силосанами та терпенами, джерелом яких, як було визначено, були учасники дослідження, що перебували у випробувальному приміщенні. Кількісно ці сполуки було визначено як толуол (толуольний еквівалент), і "загальну кількість летких органічних сполук, джерелом яких були учасники дослідження, що перебували у випробувальному приміщенні (толуольний еквівалент)" було віднято від загальної кількості летких органічних сполук з метою встановлення "загальної кількості летких органічних сполук без врахування основних летких органічних сполук, джерелом яких були учасники дослідження, що перебували у випробувальному приміщенні".

У зразках повітря, відібраних навколо ПНТ1.0, загальна кількість летких органічних сполук і наступних семи летких органічних сполук не перевищувала фонових рівнів, визначених у фонових зразках, відібраних у приміщенні: ізопрен, бензол і толуол, які піддавалися кількісному вимірюванню; і 1,3-бутадієн, акрилонітрил, акриламід і пропіленгліколь, частки яких були нижчими за межі виявлення.

На початку експерименту повітря у приміщенні було відносно чистим після того, як його пропустили через систему фільтрації, а концентрація загальної кількості летких органічних сполук була меншою за 5 мкг/м³. З часом у приміщенні, в якому перебували учасники дослідження, загальна кількість летких органічних сполук зростає (хоча й до концентрації, яка становила приблизно одну чверть від граничного значення, встановленого Будівельними нормами Великої Британії, або граничного значення BREEAM Неа 02 у 300 мкг/м³; BREEAM, 2011). Коли від значення загальної кількості летких органічних сполук відняли кількість летких органічних сполук, джерелом походження яких були учасники дослідження, присутні у приміщенні, збільшення вмісту загальної кількості летких органічних сполук було більш скромним. Під час випробування ПНТ1.0 на якість повітря у приміщенні загальна кількість летких органічних сполук знизилася, але концентрація "загальної кількості летких органічних сполук за вирахуванням летких органічних сполук, джерелом походження яких були учасники дослідження, присутні у приміщенні" залишилася приблизно на тому ж самому рівні. Таким чином, можна стверджувати, що використання ПНТ1.0 мало незначний вплив на загальну кількість летких органічних сполук. За результатами виходу сигарет, навпаки, було виявлено помітне збільшення загальної кількості летких органічних сполук до рівнів, що були близькими до граничного значення у 300 мкг/м³ або незначно перевищували його. Це збільшення було, головним чином, пов'язаним з підвищеними рівнями ізопрену, толуолу і бензолу.

3.1.7. Карбонільні сполуки

Рівні формальдегіду та ацетальдегіду в результаті використання ПНТ1.0 були вищими, ніж фонові рівні у приміщенні, але значно нижчими (на більше ніж 90 %) за рівні, визначені в результаті використання сигарет. У жодному зі зразків повітря не було виявлено ані акролеїну, ані крононого альдегіду. За найнижчої інтенсивності вентиляції концентрація формальдегіду залишалася стабільною на рівні 9-18 мкг/м³ під час фонових тестів і використання ПНТ1.0, і збільшувалася до 48 мкг/м³ під час використання сигарет. Концентрація ацетальдегіду коливалася від 3 до 8 мкг/м³ під час фонових вимірювань і зростала до максимуму 16 мкг/м³ під час використання ПНТ1.0 і приблизно 140 мкг/м³

³ під час використання сигарет.

3.1.8. Поліциклічні ароматичні вуглеводні

Концентрації 16 поліциклічних ароматичних вуглеводнів, включаючи бенз[а]пірен, були нижчими за межі виявлення (<0,2 мкг/м³) як для сигарети Т189, так і для ПНТ1.0.

3.1.9. Тютюн-специфічні нітрозаміни

Аналогічно, концентрації чотирьох тютюн-специфічних нітрозамінів були нижчими за межі виявлення (<0,1 мкг/м³) як для сигарети Т189, так і для ПНТ1.0.

3.1.10. Нікотин, 3-ЕП і гліцерин

Викиди нікотину в оточуюче середовище в результаті використання ПНТ1.0 були меншими на 97% порівняно з викидами сигарет. Концентрацію 3-ЕП у повітрі вдалося виміряти під час використання сигарет, але вона була нижчою за межі виявлення (<0,1 мкг/м³) під час використання ПНТ1.0. Концентрація гліцерину була нижчою за межі виявлення (<44 мкг/м³) як для сигарет, так і для ПНТ.

3.1.11. Маса частинок

Масу частинок вимірювали як за допомогою методу розсіювання світла (TSI DustTrak, робочий діапазон 300-10 000 Нм), який розбиває концентрацію аерозолу на кілька розумних категорій, включаючи PM₁, PM_{2.5}, PM₁₀, PM_{респирабельні}, і загальну масу, так і більш чутливої технології електричної рухливості (DMS500, робочий діапазон 5-1000 Нм), що ефективно виявляє PM₁. Масові концентрації аерозолу були значно меншими (> 99 %) у випадку ПНТ1.0 порівняно з наявними у продажу сигаретами за результатами застосування обох методів.

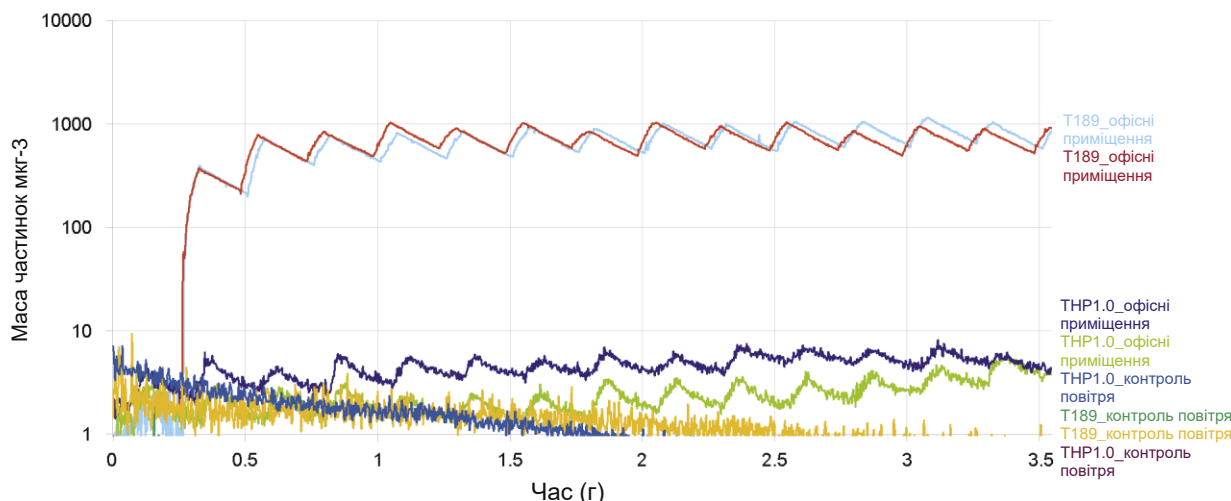
Проте за допомогою цих двох методів було отримано різні абсолютні значення маси для PM₁: за методом розсіювання світла було отримано значення, що в середньому у 2,5 рази перевищували значення, отримані за допомогою методу електричної рухливості. Було проведено кілька окремих аналізів сигаретного диму з використанням гравіметричних фільтрів, які підтвердили точність методу електричної рухливості у такий спосіб:

Маса за методом електричної рухливості = 0,89 x маса за гравіметричним методом (R² = 0,81)

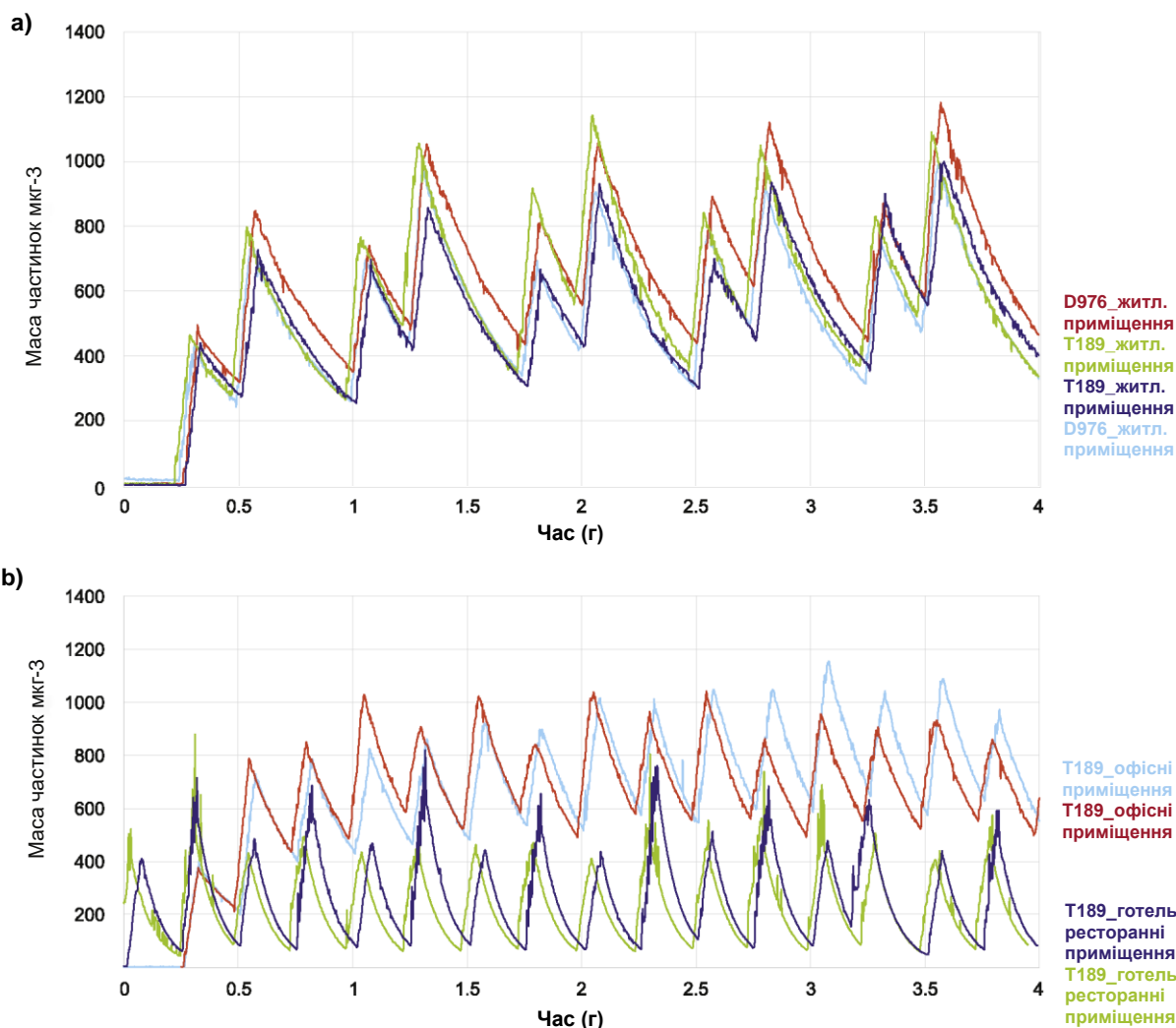
Маса за методом розсіювання світла = 2,30 x маса за гравіметричним методом (R² = -11,25)

Гравіметричні дані не вдалося отримати для продукту ПНТ1.0, оскільки прогнозована суха маса (< 1-2 мкг) 4-годинного зразка за інтенсивності вентиляції у 1,0 л/хв⁻¹ була надто малою для точного або правильного вимірювання шляхом зважування.

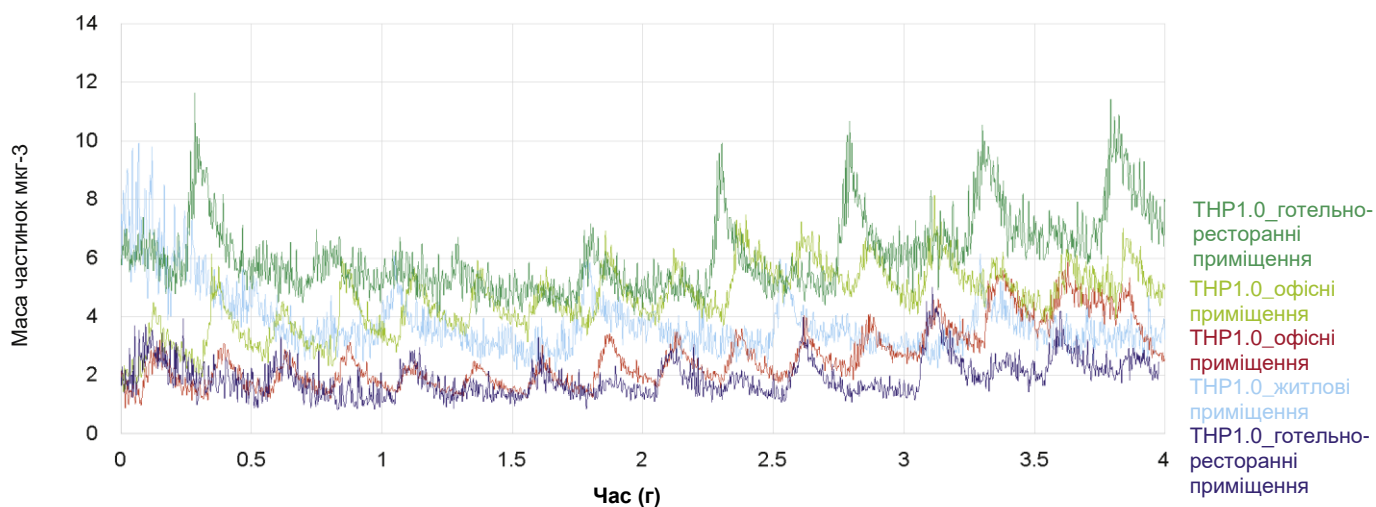
Графічний приклад залежності маси частинок (рухливості) від часу в рамках базових вимірювань аерозолу ПНТ1.0 і сигаретного диму Т189 в умовах вентиляції, що застосовуються до офісних приміщень, продемонстровано на Малюнку 6. На Малюнку 7 представлено кілька графіків часової залежності стосовно сигарет Т189 і D976 за різних умов вентиляції. Характерна зубчаста форма кривої свідчить про належне дотримання графіку куріння добровольцями, які взяли участь у дослідженні, і хороше змішування у приміщенні.



Малюнок 6. Логарифмічний графік даних про масу частинок для диму сигарети Т189, аерозолу ПНТ1.0 і базових даних в умовах вентиляції, які застосовуються до офісних приміщень (2,2 АСН). Різні кольори використовуються для розрізнення паралельних тестів. Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; АСН = кількість провітрювань на годину. (З тлумаченням кольорових позначень, які використовуються у легенді цього Малюнка, читач може ознайомитися в Інтернет-версії цієї статті.)



Малюнок 7. Графік маси частинок сигаретного диму за трьох різних умов навколишнього середовища. (а) Сигарети T189 і D976: Куріння 20 сигарет за 1,2 провітрювань на годину. (б) Сигарета T189: Куріння 32 сигарет за 2,2 і 7,7 провітрювань на годину. Різні кольори використовуються для розрізнення паралельних тестів. Скорочення: АСН = кількість провітрювань на годину. (З тлумаченням кольорових позначень, які використовуються у легенді цього Малюнка, читач може ознайомитися в Інтернет-версії цієї статті.)



Малюнок 8. Графік залежності нескоригованої маси частинок від часу для п'яти випробувань ПНТ1.0 на якість повітря у приміщенні за різної інтенсивності вентиляції. Середні ранкові фонові значення становили від 0,1 до 2,2 $\text{мг}/\text{м}^3$ за умов вентиляції, що застосовуються до офісних і готельно-ресторанних приміщень. Утворення частинок під впливом пари ПНТ1.0 відповідало графіку використання цього продукту добровольцями, які взяли участь у дослідженні, але виявилось набагато (на 99%) меншим, ніж під впливом сигаретного диму. Різні кольори використовуються для розрізнення паралельних тестів. Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну. (З тлумаченням кольорових позначень, які використовуються у легенді цього Малюнка, читач може ознайомитися в Інтернет-версії цієї статті.)

Послідовне накопичення і розкладання також вказує на те, що інтенсивність вентиляції залишалася незмінною протягом всього експерименту.

На Малюнку 8 наведено графік залежності твердих частинок від часу за результатами п'яти випробувань ПНТ1.0 на якість повітря у приміщенні в контексті початкових вимірювань. Можна побачити, що масові концентрації розташовані у такому ж самому порядку фонових рівнів і не перевищують рекомендовані норми щодо якості повітря у приміщенні та назовні.

3.1.12. Чисельна концентрація частинок

Кількість частинок у викидах аерозолі ПНТ1.0 виявилася меншою на 98% порівняно з сигаретним димом. Графічний приклад залежності чисельної концентрації частинок від часу за результатами початкових вимірювань аерозолі ПНТ1.0 і сигаретного диму Т189 в умовах вентиляції, що застосовуються до житлових приміщень, наведено на Малюнку 9. Логарифмічна шкала на Малюнку 9 демонструє характер викидів ПНТ1.0; активність спостерігається, але вона на два порядки є нижчою, ніж активність сигаретного диму.

3.1.13. Розмір частинок

Дані про масовий медіанний діаметр вказують на те, що аерозоль ПНТ1.0 і сигаретний дим утворювали частинки однакового розміру, зазвичай у діапазоні 150-250 Нм (тобто, респірабельні). Це стикється з утворенням конденсаційного аерозолі та, у випадку сигаретного диму, даними у довідковій літературі стосовно побічного диму. Діаметр мав тенденцію зменшуватися за зростання інтенсивності вентиляції (і, отже, за зростання рівня розведення). Графічний приклад залежності розміру частинок від часу за результатами вимірювань аерозолі ПНТ1.0 і сигаретного диму Т189 в умовах вентиляції, що застосовуються до житлових приміщень, наведено на Малюнку 10. Дані свідчать про те, що діаметр частинок мав тенденцію до повільного збільшення в періоді, коли концентрація знижувалася, тобто, іншими словами, коли у приміщенні не курили. Це стикється з процесами накопичення аерозолі (зіткненнями частинок): в момент утворення свіжого аерозолі менші за розміром первинні краплі зменшують медіанний діаметр.

Загалом, ці показники частинок вказують на те, що під час використання ПНТ1.0 аерозоль утворюється, проте його рівні у

приміщенні мають значно нижчі фонові значення, ніж викиди сигаретного диму. План цього дослідження не дозволяє розпізнати, чи є аерозоль, що утворюється ПНТ1.0, прямим викидом тютюнового стіку або аерозолі, який видихає користувач продукту, хоча й останній варіант вважається більш імовірним.

3.2. Порівняння запаху звичайних сигарет і ПНТ1.0

У першому тесті 21 член комісії, які пройшли підготовку з оцінки запаху, оцінювали зразки тканини або волосся, які піддавалися впливу або вдихуваного і побічного диму звичайних сигарет, або аерозолі ПНТ1.0, відносно запаху, що утворюється еталонною сигаретою (3R4F), який було оцінено в 50 балів.

В рамках другого тесту оцінювався запах на руці користувача, якою він торкався продукту, відносно руки користувача, якою він не торкався продукту. Оцінка здійснювалася за шкалою від 0 до 10 балів (Таблиця 6 і Малюнки 11 і 12)

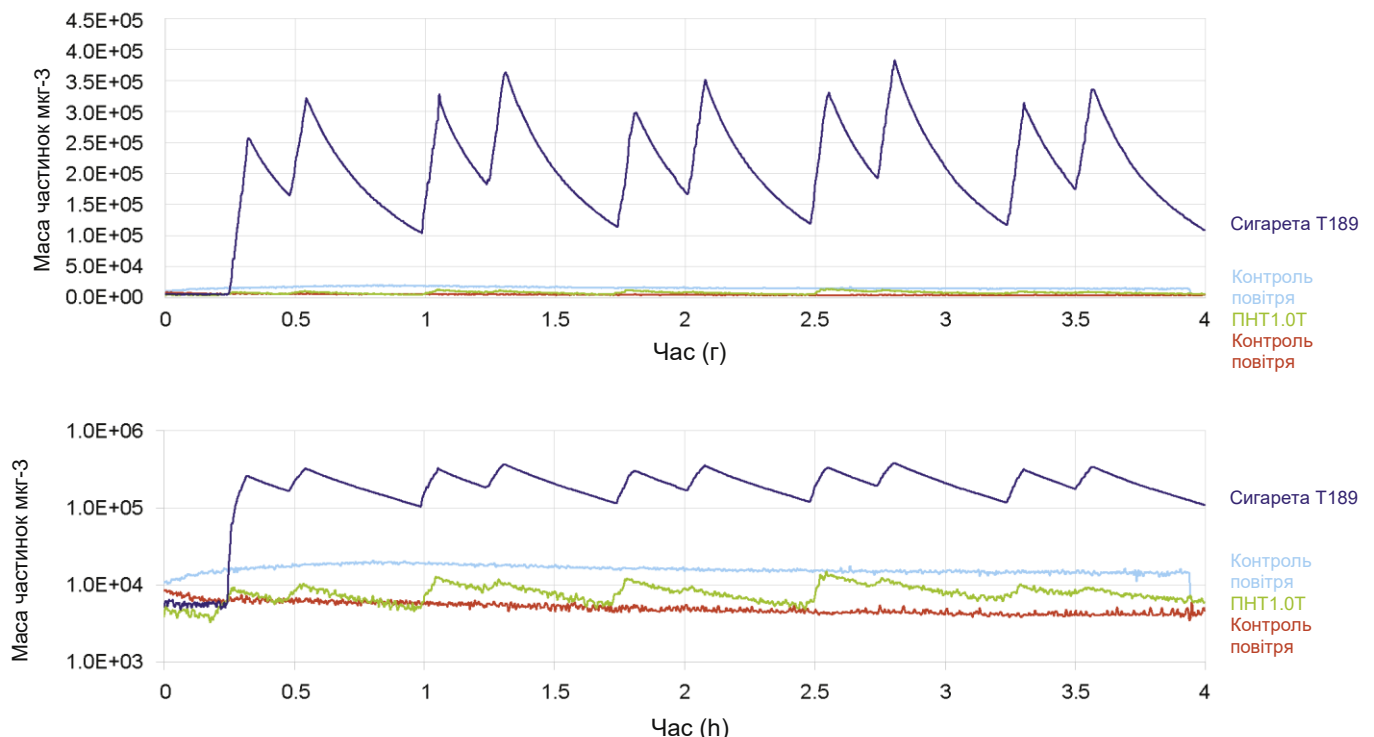
У всіх випадках (тобто тканина, волосся та шкіра) ПНТ1.0 продемонстрував набагато менший залишковий запах тютюнового диму, ніж звичайні сигарети. Не було суттєвої різниці між результатами випробування обох типів сигарет відносно тканини та волосся, проте результати відносно шкіри значно відрізнялися.

4. Обговорення отриманих результатів

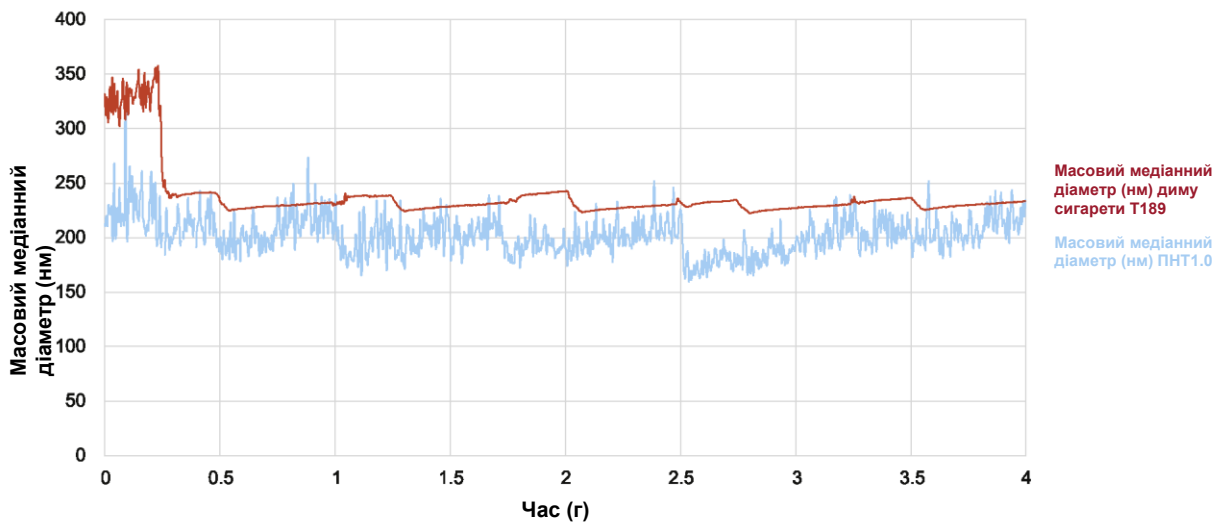
4.1. Якість повітря у приміщенні: викиди у навколишнє середовище

4.1.1 Хімічний склад

Хімічні сполуки, відібрані для вимірювання в цій роботі, відображають комбінацію відомих викидів тютюнового диму, включно з тими, про вплив яких на навколишнє середовище повідомлялося раніше, і ключових сполук, що представляють інтерес з точки зору токсикології (Burns et al., 2008). Вибір аналітів обґрунтовується поточними результатами щодо впливу сигаретного диму, які свідчать про перевищення фонових значень і вказують на те, що вміст зазначених аналітів дорівнював або перевищував рівні, про які раніше повідомлялося у дослідженнях, що проводилися в умовах навколишнього середовища, відносно більшості вимірюваних сполук.



Малюнок 9. Графік чисельної концентрації частинок (лінійний і логарифмічний) залежно від часу за результатами вимірювань фонових значень контролю повітря, ПНТ1.0 і сигаретного диму Т189 за 1,2 провітрювання приміщення на годину. Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; АСН = кількість провітрювань на годину.



Малюнок 10. Залежність масового медіанного діаметра частинок від часу за результатами вимірювань аерозолі ПНТ1.0 і диму сигарети Т189 за 1,2 провітрювання приміщення на годину; Дані щодо ПНТ1.0Т мають більше шумів через значно нижчу концентрацію частинок. Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; АСН = кількість провітрювань на годину; СС = сигаретний дим.

Таблиця 6
Показники інтенсивності запаху тютюну на тканині, волоссі та шкірі для ПНТ1.0 і сигарет Т189 і D976.

Номер тесту	Стимул	Код продукт	Кількість членів комісії	Джерело запаху		Р-величина (t-тест)
				Середнє значення	Стандартне відхилення	
1 ^a	Тканина	D976	21	54,5	13,3	<0,0001
		ПНТ1.0	21	3,3	4,3	
2 ^a	Тканина	T189	21	47,3	9,8	<0,0001
		ПНТ1.0	21	7,9	7,4	
3 ^a	Тканина	D976	21	42,6	15,6	0,4907
		T189	21	41,9	18,7	
4 ^a	Волосся	D976	21	50,0	8,4	<0,0001
		ПНТ1.0	21	9,1	14,9	
5 ^a	Волосся	T189	21	48,8	7,7	<0,0001
		ПНТ1.0	21	9,3	9,6	
6 ^a	Волосся	D976	21	41,2	18,4	0,4958
		T189	21	42,1	14,1	
7 ^b	Шкіра	D976	26	4,9	2,0	<0,0001
		ПНТ1.0	26	0,7	1,3	
8 ^b	Шкіра	T189	20	6,3	2,1	<0,0001
		ПНТ1.0	20	1,4	1,9	
9 ^b	Шкіра	D976	26	6,0	2,2	0,0002
		T189	26	4,2	2,5	

^a Парний t-тест виконували на основі середніх геометричних значень логарифмічно перетворених даних (шкала 0-100).

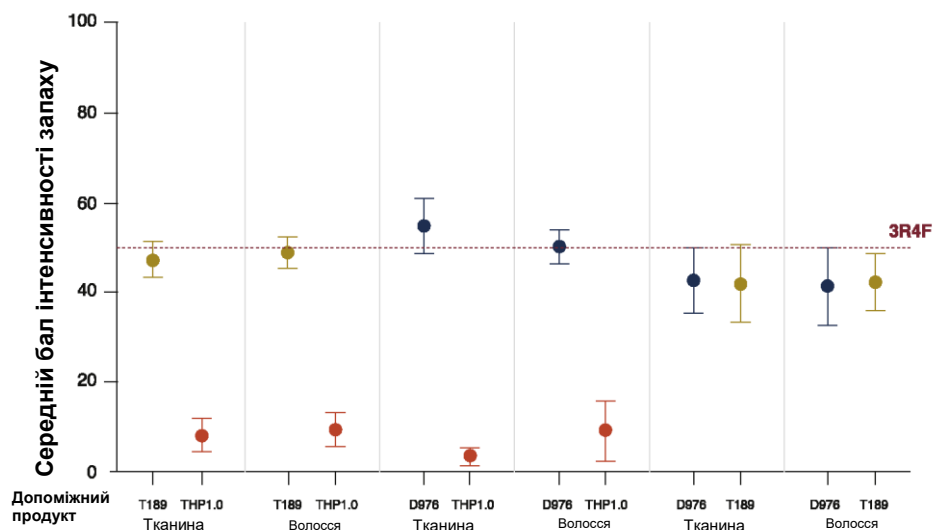
^b Парний t-тест на основі неперетворених даних від 0 до 10. Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну.

Слід відзначити, що гліцерин, поліциклічні ароматичні вуглеводні і тютюн-специфічні нітрозаміни не було виявлено ані у випадку ПНТ1.0, ані у випадку сигарет, що вказує на недоліки використовуваного матеріалу для відбирання зразків з точки зору його ємності.

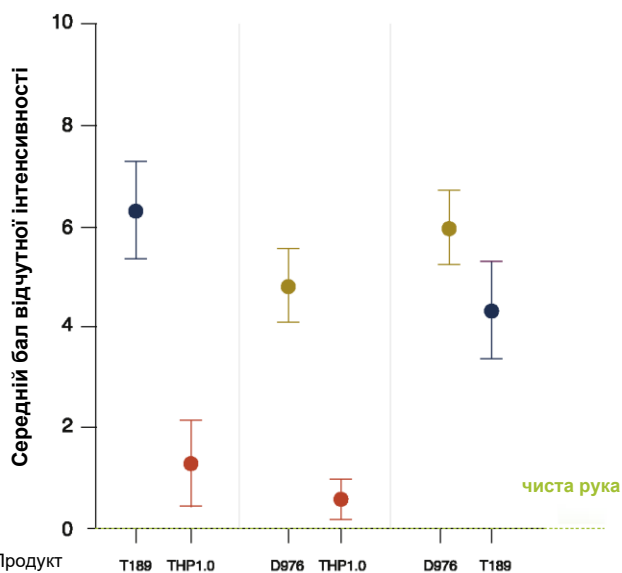
Вміст більшості виміряних сполук в аерозолі ПНТ1.0 був нижчим за межі виявлення або істотно не відрізнявся від фонових рівнів. Винятком становили нікотин, формальдегід, ацетальдегід, маса частинок і кількість частинок, концентрації яких перевищували фонові значення. Однак вміст цих аналітів був значно нижчим в аерозолі ПНТ1.0, ніж в димі наявних у продажу контрольних сигарет. Проте слід визнати, що виявлення і кількісне визначення певних обраних сполук були обмежені межами виявлення аналітичних методів, ємністю матеріалу для відбирання зразків і практичним обмеженням часу, під час якого добровольці, що взяли участь у дослідженні, піддавалися впливу, і рівнями впливу. Розрахункові зниження концентрацій можуть вимагати валідації нових аналітичних методів, хоча оцінки величини можуть також частково розраховуватися на основі відносних даних про вдихувані викиди (Forster et al., 2017).

Незважаючи на велику кількість досліджень якості повітря у приміщенні, які було проведено відносно електронних сигарет (наприклад, дослідження, рецензентами яких виступили Гесс та ін. [Hess et al.], 2016), існує дуже мало даних щодо якості повітря у приміщенні відносно ПНТ. Частково це пов'язано з тим, що кількість наявних у продажу продуктів ПНТ є меншою, і що вони з'явилися у продажу нещодавно на обмеженій кількості

ринків. Найбільш повним дослідженням є дослідження, оприлюднене Мітовою та ін. [Mitova et al.] (2016) після публікації рецензії, підготовленої Моттьє та ін. [Mottier et al.] (2016). Автори цього дослідження здійснили аналогічний відбір зразків системи для нагрівання тютюну 2.2 (СНТ2.2) і сигарет за різноманітних умов вентиляції. У цьому випадку СНТ2.2 за своєю конструкцією має інший принцип роботи, ніж ПНТ1.0. Тютюновий стік нагрівається до іншого діапазону температур, що не перевищує 350 °C (Smith et al., 2016). Результати цього дослідження свідчать про те, що під час використання СНТ2.2 концентрації тільки ацетальдегіду і нікотину перевищували фонові значення і сягали 5,1 мкг/м³ (ацетальдегід) і 1,81 мг/м³ (нікотин). Ці показники є більше ніж на 90% меншими порівняно з показниками, зафіксованими відносно сигаретного диму. Для порівняння, скориговані фонові значення відносно ПНТ1.0 у цьому дослідженні становили до 0,8 мкг/м³ для нікотину і до 9 мкг/м³ для ацетальдегіду, хоча у поточному дослідженні використовувалося більше продуктів.



Малюнок 11. Бали інтенсивності запаху тютюну на тканині і волоссі для ПНТ1.0 і сигарет Т189 і D976 порівняно з еталонною сигаретою 3R4F, яка отримала оцінку у 50 балів. Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну.



Малюнок 12. Бали інтенсивності запаху тютюну на шкірі для ПНТ1.0 і сигарет T189 і D976 порівняно з рукою користувача, якою він не торкався продукту, яка отримала оцінку у 0 балів. Скорочення: ПНТ = продукт для нагрівання тютюну.

Результати сигаретного диму в цьому дослідженні були порівнянними для різних рівнів впливу, але приблизно вдвічі перевищували (за годину викурювалося п'ять-вісім продуктів) результати, отримані в дослідженні Мітової та ін. [Mitova et al.] (2016) (за годину викурювалося три-чотири продукти). Результати вимірювання маси частинок у дослідженні Мітової та ін. були нижчими за межі виявлення у $14,7 \text{ мкг/м}^3$, що відповідає нашим значенням рухливості PM_{10} у $\leq 5 \text{ мкг/м}^3$, отриманим за допомогою значно точнішого методу вимірювання.

Трікер та ін. [Tricker et al.] (2009) порівняли аерозоль системи для куріння сигарет з електричним підігрівом (EHCSS) і дим звичайних сигарет у розрізі якості повітря у приміщенні, використовуючи подібні маркери в різних умовах вентиляції. Вони встановили, що концентрації 24 з 29 компонентів диму виявилися більше ніж на 90 % меншими в аерозолі системи для куріння сигарет з електричним підігрівом, а концентрації решти п'яти компонентів – на 80 % - 90 % (в середньому на $94 \pm 4 \%$); наприклад, концентрації PM_{10} , нікотину і ацетальдегіду виявилися меншими на 90 %, 97 % і 93 % відповідно. Фрост-Пінеда та ін. [Frost-Pineda et al.] (2008) також опублікували результати щодо концентрацій у навколишньому тютюновому димі відносно системи для куріння сигарет з електричним підігрівом, але менш вичерпно, ніж це зробили Трікер та ін. [Tricker et al.] (2009).

Пізніше Протано та ін. [Protano et al.] (2016) виміряли розмір і кількість частинок у діапазоні 5,6-560 Нм для СНТ iQOS™ (комерційна назва варіанту продукту СНТ2.2) порівняно зі звичайною сигаретою і змоделювали відкладення частинок у легенях. Вони не опублікували жодних результатів щодо абсолютних концентрацій, але відзначили, що концентрації частинок у сигаретах були вчетверо вищими, ніж у СНТ, при цьому частинки сигарет довше залишалися в атмосферному повітрі після припинення куріння. Швидку втрату нагрітих частинок тютюну пояснювали швидким накопиченням, яке могло розширити частинки за межі діапазону вимірювання у 560 Нм, але здається, що з такою ж самою ймовірністю це може бути пов'язано з втратами на випаровування, оскільки Мітова та ін. (2016) у своєму дослідженні описують склад вдихуваного диму аналогічного продукту СНТ2.2 як такий, що на 76 % складається з води, 10 % – з гліцерину і 3 % – з нікотину.

У своєму дуже обмеженому якісному односпектровому дослідженні, в якому було використано МС за методом реакції з переносом протону, О'Коннелл та ін. [O'Connell et al.] (2015b) стверджують, що побічні викиди летких органічних сполук СНТ були складнішими, ніж викиди електронної сигарети або інгалятора Nicorette™ (Johnson & Johnson, Нью-Брансвік, Нью-Джерсі, США), але менш складними, ніж побічний сигаретний

дим. На відміну від досліджень Мітової та ін. (2016) і Рупрехта та ін. [Ruprecht et al.] (2017) кількісна оцінка не проводилася.

Рупрехт та ін. (2017) провели більш широке аналітичне дослідження СНТ порівняно зі звичайною сигаретою, у якому двом або трьом добровольцям, які взяли участь у дослідженні, викурювали шість продуктів на годину у кімнаті об'ємом 48 м^3 за $1,54$ вентиляції повітря на годину. Вони дійшли висновку, що у випадках, коли їх можна було виявити, викиди СНТ були значно меншими, ніж викиди від сигарет. У їхньому дослідженні було вперше виявлено викиди чорного вуглецю і деяких металів, а також низки n -алканів, органічних кислот і левоглюкозану. Раніше визначені маркери включали масу частинок (зменшення на більше ніж 99 %), кількість частинок (зменшення на більше ніж 76 %), формальдегід (зменшення на 93 %), ацетальдегід (зменшення на 94 %) та акролеїн (зменшення на 97 %).

Підбиваючи підсумки можна сказати, що обмежені опубліковані результати щодо викидів ПНТ у навколишнє середовище та їхнього впливу на якість повітря у приміщенні загалом співпадають: немає науково підтверджених даних, які б свідчили про наявність побічних продуктів горіння, таких як CO або NO_x . Існують науково підтвержені дані, які свідчать про утворення певних дистильованих і термічних продуктів розкладання, а також аерозольних крапель, але у значно меншій кількості порівняно з димом звичайних сигарет. Більшість вимірюваних токсикантів тютюнового диму виявляють у концентраціях, що перебувають в межах фонових значень або є нижчими за межі виявлення відомих експериментальних систем.

Щоб зрозуміти, як камерні дослідження можуть бути пов'язані з реальними польовими умовами, корисно буде ознайомитися з опублікованими значеннями маси частинок і впливів нікотину в результаті куріння тютюну. Останнім часом публікувалося дуже мало даних. Це може бути наслідком впровадження обмежень на куріння у приміщеннях в багатьох юрисдикціях, що призвело до скорочення обсягу досліджень. Досить вичерпний огляд опублікованої сукупності результатів було проведено у 2000 році Дженкінсом та ін. [Jenkins et al.] (2000), які відзначили, що до даних слід підходити з обережністю через використання різноманітних методів з різною чутливістю та межами виявлення. Незважаючи на це, у переважній більшості досліджень, які проводились у житлових, офісних і готельно-ресторанних приміщеннях, повідомляється про середні значення $<100 \text{ мкг/м}^3$ для твердих частинок і $<10 \text{ мкг/м}^3$ для нікотину, втім відносно твердих частинок повідомлялося і про більш екстремальні значення до 1000 мкг/м^3 .

Зовсім нещодавно Міністерство охорони здоров'я Канади (2016) повідомило про середню концентрацію $\text{PM}_{2.5}$ у приміщенні в межах 15 мкг/м^3 у будинках, де живуть особи, які не курять, порівняно з 35 мкг/м^3 у будинках, де проживають курці. Разом з тим, у своєму дослідженні 28 німецьких готельно-ресторанних закладів, у яких було дозволено палити, Болте та ін. [Bolte та ін.] (2008) виявили, що середня концентрація нікотину у повітрі в ресторанах становила 15 мкг/м^3 , в барах – 31 мкг/м^3 , а в нічних клубах – 193 мкг/м^3 ; середня концентрація 3-ЕП перебувала в межах від 3 до 24 мкг/м^3 ; середня концентрація бензолу становила від 8 до 20 мкг/м^3 ; середня сумарна концентрація 16 поліциклічних ароматичних вуглеводнів (згідно з даними Агентства з охорони довкілля США) становила $215\text{-}375 \text{ нг/м}^3$. Середня масова концентрація $\text{PM}_{2.5}$ (гравіметрична) коливалася від 178 до 808 мкг/м^3 , а чисельна концентрація частинок від 120 000 до 210 000 частинок на см^3 .

Таким чином, за масової концентрації твердих частинок (гравіметричної) на рівні до 764 мкг/м^3 і концентрації нікотину на рівні 54 мкг/м^3 виміряні рівні впливу сигаретного диму в цьому дослідженні якості повітря у приміщенні свідчать про наявність впливу на більш інтенсивному кінці спектра.

Концентрації формальдегіду і ацетальдегіду також було відзначено як дещо збільшені порівняно з фоновими рівнями в цьому експерименті, при цьому концентрації формальдегіду викликають більшу стурбованість з точки зору токсикології. Відзначається, що як фонові значення, так і значення зростання концентрацій формальдегіду перебувають в межах широкого діапазону даних у довідковій літературі щодо впливу у приміщенні і назовні, що пов'язано з багатьма джерелами впливу, зокрема у приміщенні (Salthammer, 2013; Salthammer et al., 2010).

Дані про масу та кількість частинок у реальному часі, отримані за допомогою спектрометра рухливості з роздільною здатністю 10 с і високою чутливістю, містять корисну аналітичну інформацію. Спостережувана зубчаста форма кривої накопичення і розпаду сигаретного диму (Малюнок 6 і 7) була дуже однорідною, що вказує як на гарне змішування у приміщенні, так і на отримання добровольцями, які взяли участь у дослідженні, необхідної методології куріння. Висока чутливість також вказала на аналогічний характер утворення і розкладання викидів ПНТ1.0, хоча він і є на два порядки нижчим, ніж величина, зафіксована для сигаретного диму.

Спостерігаються аномалії з результатами щодо розсіювання світла, отриманими за допомогою приладу TSI DustTrak. Загалом, $\text{PM}_{10} = \text{PM}_{2.5} = \text{PM}_{10}$, що дозволяє стверджувати, що весь аерозоль є субмікронним; це стикнується з конденсаційними аерозолями та узгоджується з вимірюваннями масового медіанного діаметру $<300 \text{ Нм}$. Проте за допомогою методів розсіювання світла та електричної рухливості було отримано різні абсолютні значення маси PM_1 : за методом розсіювання світла було отримано значення, що в середньому у 2,5 рази перевищували значення, отримані за допомогою методу електричної рухливості. Як вже зазначалося вище, точність результатів, отриманих за допомогою методу електричної рухливості, було підтверджено шляхом проведення

низки аналізів сигаретного диму з використанням гравіметричних фільтрів.

Обидва методи мають визнаний феномен: інтенсивність розсіювання аерозолі швидко падає за діаметрів аерозолі, менших ніж довжина хвилі світла, і, в ідеалі, бажано проводити калібрування методу розсіювання світла порівняно з гравіметричним фільтром у випадку контрольованих камерних досліджень. Це може бути менш ефективним у випадку неконтрольованих польових досліджень в умовах реальних житлових, офісних та готельно-ресторанних приміщень, де можуть зустрічатися частинки різного розміру, а коефіцієнт калібрування, застосований для корекції одного кінця спектру розмірів, може вплинути на дані, що фіксуються стосовно інших розмірів.

Результати польових досліджень, проведених Дженкінсом та ін. [Jenkins et al.] (2004), свідчать про те, що пристрої TSI DustTrak можуть завищувати фактичні концентрації твердих частинок у 2,6-3,1 рази, залежно від того, де проводиться відбір зразків – у частині приміщення, де перебувають курці, або тій його частині, де перебувають особи, які не курять.

За результатами цього дослідження діаметри частинок сигаретного диму та аерозолі ПНТ1.0 становили $<300 \text{ Нм}$ масового медіанного діаметра за стандартного геометричного відхилення в межах 2,2-2,5. Розрахункові медіанні діаметри становили приблизно 110 Нм і 60 Нм для сигарет T189 і TNP1.0 відповідно; дані про сигаретний дим стикуються з раніше опублікованими даними (наприклад, у дослідженні Герена та ін. [Guerin et al.], 1987).

4.1.2. Стандарти якості повітря

Важливим чинником у розробці нових категорій систем доставки нікотину шляхом інгаляції є потенціал щодо зменшення шкоди. Частково це твердження було підтверджено для продуктів для паріння (McNeill et al., 2015; RCP, 2016), хоча інші дослідники залишаються більш обережними у своїх поглядах (Fernandez та ін., 2016). Що стосується сигаретного диму, то його вплив на навколишнє середовище було визначено різними регуляторними органами таким, що є небезпечним для здоров'я населення. Наприклад, у 2006 році Рада з питань ресурсів атмосфери штату Каліфорнія Управління з охорони довкілля США визначила навколишній тютюновий дим як токсичний забруднювач повітря та дійшла висновку, що через присутність у ньому канцерогенів не може бути жодної прийнятної межі якості повітря (Управління з охорони довкілля США, 1992; Рада з питань ресурсів атмосфери штату Каліфорнія).

Також зростає обізнаність про потенційний вплив забруднення повітря на здоров'я населення (ВООЗ, 2005; ВООЗ, 2016), зокрема, від інших джерел викидів продуктів горіння, і наразі ведеться значна діяльність щодо зменшення викидів та покращення якості повітря шляхом впровадження дедалі жорсткіших стандартів щодо якості повітря.

Незважаючи на те, що люди в розвинених країнах проводять більше 90% свого життя у приміщеннях, стандарти якості повітря у приміщеннях є відносно рідкісним і неоднорідним явищем. Найбільш комплексними є стандарти, які застосовуються до виробничих приміщень, але вони встановлені на відносно високому рівні і, як правило, не вважаються прийнятними для впливу на навколишнє середовище для населення в цілому.

Наприклад, Управління з питань охорони здоров'я і безпеки праці Великої Британії встановлює граничні рівні впливу в робочому середовищі для багатьох відповідних сполук, таких як пропіленгліколь ($474\,000 \text{ мкг/м}^3$), гліцерин ($10\,000 \text{ мкг/м}^3$), нікотин (500 мкг/м^3), формальдегід (2500 мкг/м^3), ацетальдегід ($37\,000 \text{ мкг/м}^3$), акролеїн (230 мкг/м^3), всі леткі органічні сполуки (300 мкг/м^3), акриламід (300 мкг/м^3), акрилонітрил (4400 мкг/м^3), бензол (3250 мкг/м^3), 1,3-бутадієн ($22\,000 \text{ мкг/м}^3$), CO_2 ($9\,150\,000 \text{ мкг/м}^3$), CO ($35\,000 \text{ мкг/м}^3$), закис азоту ($183\,000 \text{ мкг/м}^3$), толуол ($191\,000 \text{ мкг/м}^3$) і поліциклічні ароматичні вуглеводні (200 мкг/м^3) (Управління з питань охорони здоров'я і безпеки праці Великої Британії, 2011), але, як було зазначено вище, вони не завжди є прийнятними для населення в цілому. У Японії Японське товариство гігієни праці (2016) рекомендує використовувати

Граничні значення професійного впливу у якості контрольних значень з метою запобігання негативному впливу на здоров'я працівників, у тому числі внаслідок професійного впливу хімічних речовин. Відповідні сполуки включають ацетальдегід ($90\,000\text{ мкг/м}^3$) і формальдегід (120 мкг/м^3).

Всесвітня організація охорони здоров'я (2010) опублікувала рекомендації щодо повітря у приміщенні для бензолу (немає безпечних концентрацій), СО (8 годин впливу, $10\,000\text{ мкг/м}^3$; 24 години впливу, 7000 мкг/м^3), формальдегіду (30 хвилин впливу, 100 мкг/м^3 ; округлено в бік зменшення від концентрації, що не створює негативного впливу, на рівні 600 мкг/м^3 , поділеної на 5, з метою уникнення сенсорного подразнення), нафталіну (10 мкг/м^3 в середньому за рік), NO_2 (1 година в середньому, 200 мкг/м^3) і поліциклічних ароматичних вуглеводнів (немає безпечних концентрацій).

В рамках попереднього проекту "EU-індекс" високий пріоритет було відведено СО (8 годин впливу, $10\,000\text{ мкг/м}^3$), NO_2 ($<40\text{ мкг/м}^3$ в середньому на рік) і нафталіну (10 мкг/м^3) (Європейська Комісія, 2005); однак він поставив під сумнів, чи можна досягти граничних рівнів концентрації NO_2 через високу потужність газового обладнання. Для бензолу не було визначено безпечних концентрацій, проте в рамках дослідження було встановлено середню концентрацію у $4,2 \pm 3,2\text{ мкг/м}^3$ з 90-м процентилям $11,5 \pm 11,1\text{ мкг/м}^3$ і було зроблено висновок, що граничне значення у 10 мкг/м^3 може бути досягнуто.

Аналогічно, було висловлено стурбованість щодо впливів формальдегіду >1 $\text{мкг}/\text{м}^3$, при цьому впливи середньої концентрації і концентрації з 90-м процентилем становили 26 ± 6 $\text{мкг}/\text{м}^3$ та 59 ± 7 $\text{мкг}/\text{м}^3$ відповідно. Вторинний пріоритет було рекомендовано для ацетальдегіду (200 $\text{мкг}/\text{м}^3$) і формальдегіду (300 $\text{мкг}/\text{м}^3$).

Хоча їх і було розроблено переважно для тестування викидів летких органічних сполук з джерел у приміщеннях, Управління охорони здоров'я населення штату Каліфорнія (2017) розробило стандартний метод тестування з використанням камер зі штучним мікрокліматом. Цей метод містить рекомендації щодо хімічних речовин, включаючи ацетальдегід (70 $\text{мкг}/\text{м}^3$), бензол ($1,5$ $\text{мкг}/\text{м}^3$), формальдегід (9 $\text{мкг}/\text{м}^3$), нафталін ($4,5$ $\text{мкг}/\text{м}^3$) і толуол (150 $\text{мкг}/\text{м}^3$).

Міністерство охорони здоров'я Канади (2016) видало низку норм щодо якості повітря у приміщенні з рекомендованими граничними значеннями впливу, що включають граничні значення довготривалого впливу з точки зору проблем зі здоров'ям, які можуть виникнути внаслідок безперервного або регулярного впливу протягом кількох місяців або років, а також граничні значення короткострокового впливу з точки зору проблем зі здоров'ям, які можуть виникнути одразу після короткострокового впливу. Відповідні сполуки включали бензол (концентрації бензолу в повітрі у приміщенні повинні бути мінімальними), СО (24 години впливу, $11\,500$ $\text{мкг}/\text{м}^3$; 1 година впливу, $28\,600$ $\text{мкг}/\text{м}^3$), формальдегід (8 годин впливу, 50 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 1 година впливу, 123 $\text{мкг}/\text{м}^3$), $\text{PM}_{2,5}$ (концентрації $\text{PM}_{2,5}$ в повітрі у приміщенні повинні бути мінімальними, використовуйте витяжку [яка витягує повітря назовні] під час приготування їжі і не дозволяйте палити в приміщенні), нафталін (24 години впливу, 10 $\text{мкг}/\text{м}^3$), NO_2 (24 години, 20 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 1 година впливу, 170 $\text{мкг}/\text{м}^3$), O_3 (8 годин впливу, 40 $\text{мкг}/\text{м}^3$) і толуол (24 години впливу, 2300 $\text{мкг}/\text{м}^3$; 8 годин впливу, 15000 $\text{мкг}/\text{м}^3$). Було зазначено, що середні концентрації $\text{PM}_{2,5}$ становили <15 $\text{мкг}/\text{м}^3$ у житлових приміщеннях, де проживали особи, що не курять, і <35 $\text{мкг}/\text{м}^3$ у житлових приміщеннях, де проживали курці (Міністерство охорони здоров'я Канади, 2016).

З деякими нормами можна ознайомитися в стандартах якості зовнішнього повітря. Управління з охорони довкілля США (2015) рекомендує дотримуватися річної концентрації $\text{PM}_{2,5}$ на рівні 12 $\text{мкг}/\text{м}^3$ і річної концентрації NO_2 на рівні 57 $\text{мкг}/\text{м}^3$. Всесвітня організація охорони здоров'я (2016) рекомендує дотримуватися річної концентрації $\text{PM}_{2,5}$ на рівні 10 $\text{мкг}/\text{м}^3$, 24-годинної концентрації $\text{PM}_{2,5}$ на рівні 25 $\text{мкг}/\text{м}^3$, річної концентрації NO_2 на рівні 57 $\text{мкг}/\text{м}^3$ і 1-годинної концентрації NO_2 на рівні 200 $\text{мкг}/\text{м}^3$. Європейський Союз рекомендує дотримуватися таких концентрацій у зовнішньому повітрі: $\text{PM}_{2,5}$ - 25 $\text{мкг}/\text{м}^3$; NO_2 - 40 $\text{мкг}/\text{м}^3$; бензолу - 5 $\text{мкг}/\text{м}^3$ (Європейська Комісія, 2005). Міністерство охорони довкілля Японії (2014) пропонує такі норми концентрацій у зовнішньому повітрі: $\text{PM}_{2,5}$ - 15 $\text{мкг}/\text{м}^3$ на рік; 35 $\text{мкг}/\text{м}^3$ - щодня; NO_2 - 76 - 115 $\text{мкг}/\text{м}^3$; бензолу - 3 $\text{мкг}/\text{м}^3$. Спостерігається все більше зближення різноманітних рекомендованих значень.

У контексті цього дослідження варто відзначити, що короточасні концентрації токсикантів, які утворюються в результаті інтенсивного впливу сигаретного диму, перевищили деякі граничні значення тривалого впливу, наприклад, летких органічних сполук, бензолу, формальдегіду і $\text{PM}_{2,5}$. Навпаки, короточасні концентрації всіх вимірюваних викидів ПНТ1.0 виявилися такими, що не виходять за межі граничних значень тривалого впливу.

4.2. Зовнішнє повітря

ПНТ1.0 продемонстрував значно слабший залишковий запах тютюнового диму на всіх матеріалах-підложках, які використовувалися у дослідженні, ніж досліджувані сигарети. Між результатами випробування обох типів сигарет відносно тканини та волосся не було виявлено значних розбіжностей, у той час як результати відносно шкіри значно відрізнялися. Слід зазначити, що характер впливу у двох групах експериментів був

різним. Під час дослідження впливу на шкіру курець використовував сигарету або ПНТ1.0 в одній руці, яка у такий спосіб зазнавала впливу побічного аерозолу у період між затяжками і вихиуваного аерозолу, хоча й ненадовго. Відносно ПНТ1.0 можна очікувати на нижчий бал, оскільки він не спалює тютюн (Eaton et al., 2017) і, фактично, процес тління між затяжками не відбувається. Хімічний склад вихиуваного аерозолу ПНТ1.0 також є значно простішим, ніж хімічний склад сигаретного диму (Forster

et al., 2017); він має значно меншу пароподібну фазу, яка, як правило, викликає більшу частину подразнення, пов'язаного з викидами побічного сигаретного диму. Цікаво відзначити значну різницю, що спостерігалася у результатах випробувань двох сигарет стосовно запаху на шкірі, при цьому порядок інтенсивності був протилежним тому, що спостерігався під час парного тестування з ПНТ. Цілком можливо, що хімічний склад диму двох сигарет відрізнявся через те, що сигарета T189 містила тютюн американської мішки, а сигарета D976 містила мішку з тютюну сорту "Вірджинія".

Для дослідження залишкового запаху на тканині та волоссі димоутворюючий аерозоль отримували за допомогою машини, а зразки матеріалу-підложки піддавали комбінованому впливу вихиуваного і побічного аерозолу; у реальному житті більша частина вихиуваного диму затримується курцем, особливо це стосується низькомолекулярних сполук пароподібної фази, 90-95% яких затримуються в організмі курця (Baker and Dixon, 2006; Feng et al., 2007; Moldoveanu and St. Charles, 2007; St. Charles et al., 2013). Знову ж таки, можна очікувати на нижчий бал залишкового запаху для ПНТ1.0 через відсутність горіння, тління між затяжками і значно менші викиди вихиуваного аерозолу (Eaton et al., 2017; Forster et al., 2017).

Було розглянуто можливість вимірювання залишкового запаху в приміщенні, яке використовувалося для досліджень якості повітря у приміщенні, але це було визнано недоцільним як з логістичних, так і наукових міркувань. З експериментальної точки зору для цього знадобилася б додаткова незалежна група добровольців, оскільки група в приміщенні могла звикнути до будь-якого залишкового запаху. З наукової точки зору здається малоймовірним, що у приміщенні можна було б досягнути балансу з точки зору накопиченого диму (Piade et al., 1999) або послаблення концентрації навколишнього тютюнового диму.

5. Висновки

Якщо коротко, ПНТ1.0 має значно менший вплив на якість повітря у приміщенні, ніж звичайні горючі сигарети, завдяки значно слабшому характеру викидів як аерозольних часток, так і хімічних викидів в частині вимірюваних токсикантів.

У камерному дослідженні спостерігалася менша кількість викидів твердих частинок і хімічних речовин, при цьому показники маси і кількості частинок були більше ніж на 98-99 % меншими, ніж в сигаретному димі. Тверді частинки в аерозолі ПНТ1.0 і сигаретному димі мали аналогічні діаметри. Вміст більшості досліджуваних аналітів у парі ПНТ1.0 був меншим за межі виявлення або не перевищував фонові рівні. Концентрації аналітів, які можна було виміряти, а саме нікотину, ацетальдегіду та формальдегіду, були, як правило, більше ніж на 90 % нижчими порівняно з їхніми концентраціями в сигаретному димі. Ці дані узгоджуються з даними, отриманими щодо інших ПНТ. Викиди у навколишнє середовище від ПНТ1.0 відповідатимуть опублікованим нормам щодо якості повітря у приміщенні, таким як норми Всесвітньої організації охорони здоров'я (2010), а концентрації частинок у зовнішньому повітрі відповідатимуть нормам Всесвітньої організації охорони здоров'я (2016) у вигляді середньорічних граничних значень, встановлених для зовнішнього повітря, на рівні 10 мкг м^{-3} $\text{PM}_{2,5}$.

На завершення слід зазначити, що у цьому дослідженні було встановлено, що ПНТ1.0 має значно менший вплив на якість повітря у приміщенні, і що викиди від ПНТ1.0 мають значно слабкіший запах, ніж викиди від звичайних сигарет.

Конфлікт інтересів

Всі автори є співробітниками компанії "Бритіш Американ Тобакко" [British American Tobacco].

Документ про прозорість

З документом про прозорість, який стосується цієї статті, можна ознайомитися в мережі Інтернет за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.017>.

Список використаної літератури

ASTM, 2017. Стандартний метод випробування нікотину та 3-етенілпіридину у повітрі в приміщенні.

Оцінка продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 5: Лабораторна дозиметрична та цитотоксична оцінка

Томаш Яункі, Джейсон Адамсон^{*}, Сімон Сантоп'єтро, Аня Террі, Девід Торн, Демієн Брехіні, Крістофер Проктор, Маріанна Гаса [Tomasz Jaunky, Jason Adamson^{*}, Simone Santopietro, Anya Terry, David Thorne, Damien Breheny, Christopher Proctor, Marianna Gaça]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Американ Тобако" [British American Tobacco], Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія

[...]

АНОТАЦІЯ

Продукти для нагрівання тютюну (ПНТ) становлять підклас категорії нікотинових і тютюнових продуктів нового покоління, які, як правило, нагрівають тютюн до температур від 250 до 350°C, що запобігає утворенню багатьох шкідливих токсикантів в результаті горіння, які присутні у викидах звичайних сигарет. У цьому дослідженні ми оцінювали утворення аерозолів і цитотоксичність двох наявних у продажу ПНТ (ПНТ1.0 і СНТ) відносно тютюнового диму еталонних сигарет 3R4F з використанням адаптованої курильної машини Borgwaldt RM20S. Кількісне визначення нікотину у середовищі для культивування клітин, які було піддано впливу, продемонструвало доставку більших кількостей нікотину обома ПНТ порівняно з сигаретами. За результатами аналізу поглинання нейтрального червоного ПНТ продемонстрували меншу цитотоксичність в лабораторних умовах в епітеліальних клітинах бронхів людини H292 порівняно з впливом сигарет 3R4F на межі розподілу повітряного і рідинного середовищ ($p < 0,0001$). Обидва ПНТ продемонстрували статистично подібне зниження біологічної реакції, при цьому життєздатність клітин за звичайного розведення аерозолу виявилася на 87% більшою порівняно з еталонною сигаретою 3R4F (1:40, аерозоль:повітря). Подібна реакція спостерігалася під час побудування графіка на основі порівняння з нікотиним; статистично значима різниця між еталонною сигаретою 3R4F і ПНТ ($p < 0,0001$) і відсутність різниці між ПНТ ($p = 0,0186$). Це доклінічне біологічне лабораторне дослідження є частиною великого масиву результатів, мета яких полягає в тому, щоб допомогти оцінити безпеку і потенціал тютюнових продуктів нового покоління з точки зору зниження ризику порівняно з сигаретами за допомогою підходу, що ґрунтується на сукупності наукових даних.

© 2017 опубліковано Elsevier Inc.

Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 6: Порівняльне лабораторне дослідження з використанням сучасних скринінгових підходів

Марк Тейлор^a, Девід Торн^{a,*}, Тоні Карр^a, Демієн Брегені^a, Пол Уокер^a, Крістофер Проктор^a, Маріанна Гаса^a [Mark Taylor^a, David Thorne^{a,*}, Tony Carr^a, Damien Breheny^a, Paul Walker^b, Christopher Proctor^a, Marianna Gaça^a]

^a Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Американ Тобако" [British American Tobacco], Саутгемптон, Гемпшир, SO15 8TL, Велика Британія [Southampton, Hampshire, SO15 8TL, United Kingdom]

^b Cyprotex, Елдерлі Парк, Елдерлі, Чешир, SK10 4TG, Велика Британія [Alderley Park, Alderley, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom]

[...]

АНОТАЦІЯ

Куріння сигарет є основним фактором ризику багатьох порушень здоров'я. Новітні продукти для нагрівання тютюну (ПНТ) нагрівають тютюн, зменшуючи вплив багатьох шкідливих токсикантів, що містяться у викидах звичайних сигарет і утворюються в результаті горіння. Для обґрунтування результатів токсикологічної оцінки хімічних речовин і складних сумішей, включаючи сигаретний дим, було проведено лабораторні дослідження. Використання автоматизованих робототехнічних платформ для цілей токсикологічного скринінгу в лабораторних умовах доповнює традиційні підходи до проведення випробувань. Багатопараметричні кінцеві критерії оцінки токсичності та оксидативного стресу використовувалися для оцінки в лабораторних умовах біологічних реакцій в епітеліальних клітинах бронхів людини, викликаних впливом загальної кількості твердих частинок (ТРМ), присутніх в аерозолі двох наявних у продажу ПНТ і димі еталонного тютюнового виробу 3R4F. Аналіз гену-репортера на основі люциферази використовувався для оцінки транскрипційної активації елементу антиоксидантної реакції (ARE) у стабільно трансфікованих клітинах H292 після 6 і 24 годин впливу. Одночасний багатопараметричний аналіз використовувався для оцінки 10 багатопараметричних критеріїв оцінки нормальних епітеліальних клітин бронхів людини після 4 або 24 годин впливу. Загальна кількість твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F стимулювала значне збільшення активації ARE ($p < 0,005$) і помірну активність у клітинних аналізах HCS порівняно з ПНТ у порівняльних дозах. ПНТ продемонстрували незначну активність або відсутність будь-якої активності у всіх аналізах. Методи HCS можуть доповнити оцінки безпеки, оперативно надаючи інформацію на ранніх стадіях проектування і розробки продуктів.

© 2017 опубліковано Elsevier Inc.



"Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology]

домашня сторінка журналу: www.elsevier.com/locate/yrtph

Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 7:

Порівняльна токсикологічна оцінка в лабораторних умовах

Девід Торн^{*}, Демієн Брехіні, Крістофер Проктор, Маріанна Гаса [David Thorne^{*}, Damien Breheny, Christopher Proctor, Marianna Gasa]

Науково-дослідний центр компанії "British American Tobacco", Саутгемптон, Гемпшир, SO15 8TL, Велика Британія

[...]

АНОТАЦІЯ

Лабораторні дослідження широко використовуються для обґрунтування результатів токсикологічних оцінок хімічних речовин і складних сумішей, включаючи сигаретний дим. У цьому дослідженні загальний вміст твердих частинок і сукупності аерозолі в еталонній сигареті 3R4F Університету штату Кентуккі і двох наявних у продажу продуктах для нагрівання тютюну (ПНТ) оцінювали за допомогою лабораторних аналізів мутагенності, цитотоксичності та активності, що сприяє розвитку пухлин. В рамках аналізу було проведено оцінку мутагенності за допомогою тест-штамів *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537 і TA102 ± метаболічна активація (S9). Аналіз клітин мишачої лімфони використовувався з короткостроковим впливом у 3 години і тривалим впливом у 24 години. Тест на трансформацію клітин Bhas 42 було включено як лабораторну альтернативу для виявлення промоторів пухлин, а точне вимірювання цитотоксичності було забезпечено за допомогою аналізу життєздатності клітин за методом поглинання нейтрального червоного. Цей підхід також було доповнено тестом Еймса з тестерними штамми *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA97 і TA102 із застосуванням скороченої методології оцінки аерозолів. За результатами застосування всіх лабораторних методів було отримано чітку позитивну реакцію на сигаретний дим і, навпаки, негативну реакцію на аерозоль ПНТ у дозах, еквівалентних або вищих, ніж тестова матриця сигаретного диму. Результати вказують на незначну різницю між оціненими ПНТ, що дозволяє стверджувати про паритет між продуктами.

© 2017 Elsevier Inc. Всі права захищено.

1. Вступ

Куріння сигарет є основним фактором ризику багатьох порушень здоров'я, включаючи серцево-судинні захворювання, респіраторні захворювання та рак легенів (Stratton et al., 2001; US DHHS, 2014). Враховуючи ці наслідки, тютюнові компанії витратили багато років на дослідження технологій, сигарет і пристроїв зі зниженим впливом з метою обмеження впливу токсикантів на здоров'я осіб, які продовжують курити (Інститут медицини (2011)). Хімічний склад диму, що утворюється будь-яким продуктом або пристроєм, визначається вибором тютюнової мішки, дизайном та/або форматом, а також наявністю або відсутністю фільтра і його компонентів, таких як активоване вугілля та/або інші спеціальні адсорбційні матеріали. Новітні технології, спрямовані на зниження концентрацій токсикантів, включають використання заміників листового тютюну, які діють як розчинник тютюну (McAdam et al., 2001); розробку і вдосконалення конструкції, формату та спеціальних фільтрів сигарет (Bombick et al., 1997; Branton et al., 2011; Dittrich et al., 2014); промислово обробку тютюну перед виробництвом сигарет (Liu et al., 2011); агрономічні прийоми (Lewis et al., 2008); і розробку альтернативних продуктів, таких як електронні сигарети.

(електронні сигарети) та пристрої, що нагрівають, а не спалюють тютюн (Doolittle et al., 1990; Foy et al., 2004; Goniewicz et al., 2014; R. J. Reynolds Tobacco Company, 1988; Schaller et al., 2016; Smith et al., 1996, 2016).

Тютюнові і нікотинові продукти нового покоління (ПНП), такі як продукти для нагрівання тютюну (ПНТ) та електронні сигарети, зазнали значного розвитку протягом останніх років і набувають

все більшої популярності серед споживачів. Принцип роботи ПНТ полягає у нагріванні тютюнового стіку до температури близько 350°C, що значно нижче, ніж температура, за якої відбувається його горіння у сигаретах (>900 °C). За таких нижчих температур утворений аерозоль має менш складний хімічний склад порівняно зі звичайними сигаретами (Eaton et al., 2017; Forster et al., 2017; Schaller et al., 2016). Нещодавні дослідження продемонстрували, що ПНТ містять значно менше шкідливих компонентів порівняно з еталонною сигаретою 3R4F (Forster et al., 2017; R.J. Reynolds Tobacco Company 1988; Smith et al., 2016), а також продемонстрували меншу токсичність за результатами лабораторних тестів (Breheny et al., 2014; Schaller et al., 2016). З огляду на розвиток ПНП, необхідно оцінити ці нові продукти, щоб зрозуміти, чим вони відрізняються від звичайних тютюнових виробів.

В рамках стратегії оцінки потенційно зниженого впливу ПНП спочатку (у якості обережного підходу) можуть бути використані доклінічні випробування, включаючи хімічний аналіз і тестування на токсичність в лабораторних умовах (Liu et al., 2011; Murphy et al., 2017).

* Відповідний автор.

Адреса електронної пошти: David_Thorne@bat.com (Д. Торн).

Скорочення:

Bhas	аналіз трансформації клітин Bhas 42
DMEM	Середовище Ігла в модифікації Дульбекко
DMSO	диметилсульфоксид
GEF	фактор загальної оцінки
HCI	Інтенсивний метод прокурювання Міністерства охорони здоров'я Канади
HCI _m	Модифікований інтенсивний метод прокурювання Міністерства охорони здоров'я Канади
MEM	Модифіковане середовище Ігла
MLA	Тест на клітинах лімфоми мишей
OESP	Організація економічного співробітництва та розвитку
S9	система метаболічної активності печінки щурів
TPA	12-О-тетрадеканойлфорбол-13-ацетат
TPM	загальна кількість твердих частинок
ПНТ	Продукт для нагрівання тютюну
ПНТ1.0	Продукт для нагрівання тютюну, версія 1
СНТ	Система для нагрівання тютюну
3R4F	еталонна сигарета Університету штату Кентуккі

У якості доповнення до хімічного аналізу викидів (Eaton et al., 2017; Forster et al., 2017; Schaller et al., 2016) для цілей початкового скринінгу мутагенного та цитотоксичного потенціалу ПНП можна використовувати низку лабораторних тестів на токсичність (Murphy et al., 2017; Schaller et al., 2016). Було розроблено міжнародні рекомендації, які пропонують використовувати відповідну групу лабораторних тестів на мутагенність і канцерогенність для забезпечення узгодженості процедур випробувань з відповідними обраними аналізами в рамках оцінки ризику. Існує кілька рекомендацій, у тому числі рекомендації, розроблені Міжнародною конференцією з гармонізації (ICH 2011), Комітетом з питань мутагенності (COM 2011), Міністерством охорони здоров'я Канади (Health Canada, 2005) і Центром з питань співробітництва у сфері наукових досліджень тютюну (CORESTA, 2004). Якщо коротко, ці рекомендації пропонують використовувати i) аналіз мутагенності з використанням бактерій (тест Еймса на зворотні мутації) (Maron and Ames, 1983); ii) тест на цитогенетику/мутації на основі клітин ссавців (мікроядерний аналіз в лабораторних умовах) (Parry et al., 2002); iii) хромосомні аберації або тест на клітинах лімфоми мишей (MLA), (Hozier et al., 1981); i iv) аналіз на основі цитотоксичності. Тест на трансформацію клітин Bhas 42 часто використовується для доповнення методів тестування і доповнює підхід до тестування на канцерогенність в лабораторних умовах, що ґрунтується на сукупності наукових даних. Незважаючи на те, що тест на трансформацію клітин Bhas 42 не є визнаним тестом, що підлягає використанню у нормативних випробуваннях, Організація економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) випустила відповідний керівний документ (ОЕСР, 2016). Вважається, що цінність цього тесту полягає у його здатності виявляти негенотоксичні канцерогени і доповнювати стратегію випробувань, що ґрунтується на сукупності науково підтверджених даних.

Тести на поглинання нейтрального червоного, Еймса і на клітинах лімфоми мишей регулярно використовуються для оцінки загальної кількості твердих частинок у сигаретному димі і широко застосовуються (Andreoli et al., 2003). Реакції загальної кількості твердих частинок в сигаретному димі за результатами цих тестів були у всіх випадках позитивними внаслідок використання еталонних продуктів, призначених для тестування сигаретного диму (Combes et al., 2013; Crooks et al., 2013; Scott et al., 2013). Крім того, ці тести використовувалися у стратегії оцінки з метою порівняння традиційних горючих сигарет і продемонстрували значний потенціал (Combes et al., 2012). Крім того, ці методи та підходи використовувалися для оцінки генотоксичного та цитотоксичного потенціалу ПНП, включаючи

електронні сигарети та ПНТ (Azzopardi et al., 2016; Foy et al., 2004; Schaller et al., 2016; Thorne et al., 2016). Результати цих тестів продемонстрували, що реакція цих продуктів є або негативною, або дуже низькою порівняно з

тютюновим димом традиційних сигарет, що, як вбачається, стикається з меншим вмістом хімічних сполук і токсикантів, виявлених у вихідному аерозолі, порівняно з тютюновим димом.

У цьому дослідженні загальну кількість твердих частинок в еталонній сигареті Університету штату Кентуккі (3R4F) порівнювали з загальною кількістю твердих частинок, утвореною двома ПНТ, наявними у продажу в Японії: Продукт для нагрівання тютюну, версія 1 (ПНТ1.0), і система для нагрівання тютюну (СНТ). Тест на поглинання нейтрального червоного використовувався для оцінки гострої цитотоксичності; тест Еймса використовувався як міра мутагенності бактерій, а тест на клітинах лімфоми мишей використовувався у якості тесту на мутагенність ссавців і доповнювався тестом на трансформацію клітин Bhas 42. Щоб зробити ці дослідження ще повнішими, було проведено оцінку сукупності аерозолі всіх трьох продуктів за допомогою тесту Еймса і методу 35 мм агарової пластини.

2. Матеріали і методи

2.1. Хімічні речовини і реагенти

У зазначених випадках метаболічну активацію було забезпечено сумішшо алохлор-1254-індуційованого постмітохондріального супернатанту (S9) печінки щура (Moltox™, Бун, Північна Кароліна, США). Усі інші хімічні речовини було отримано від Sigma-Aldrich (Дорсет, Велика Британія), якщо не вказано інше.

2.2. Продукти

У цьому дослідженні було оцінено три продукти – еталонну сигарету (3R4F) і два наявних у продажу продукти для нагрівання тютюну: ПНТ1.0 і СНТ, країна походження: Японія. Огляд технічних характеристик трьох продуктів, що оцінюються в цьому дослідженні, наведено у Таблиці 1. З додатковою технічною інформацією про стіки і даними про хімічний склад викидів продукту ПНТ1.0 можна ознайомитися у дослідженні Ітона та ін. [Eaton et al.] (2017), а СНТ – у дослідженні Шалера та ін. [Schaller et al.] (2016).

2.3. Утворення загальної кількості твердих частинок

Для кожного продукту загальна кількість твердих частинок створювалась у порівнянний спосіб. Еталонні сигарети 3R4F і стіки для ПНТ піддавалися кондиціонуванню відповідно до стандарту Міжнародної організації зі стандартизації (ISO) 3402:1999 (ISO, 1999), а затяжки робилися за допомогою курільних машин Borgwaldt RM200A2 і Borgwaldt LM20X відповідно (Borgwaldt-KC, Гамбург, Німеччина). Для еталонної сигарети 3R4F було обрано інтенсивний метод прокурювання Міністерства охорони здоров'я Канади (об'єм затяжки: 55 мл, тривалість затяжки: 2 секунди, інтервал між затяжками: 30 секунд, 100 % блокування вентиляційних отворів; Офіційний метод Міністерства охорони здоров'я Канади Т-115 (HCI 1999)), а також модифікований Метод інтенсивного прокурювання (HCI_m) без блокування вентиляційних отворів, що неможливо у випадку ПНТ. Загальну кількість твердих частинок в обсязі до 150 мг було відібрано на 44 мм Кембриджські фільтруючі подушки (Whatman, Мейдстоун, Велика Британія), які зважували до та після куріння, щоб визначити масу відкладень матеріалу. Подушечки екстрагували диметилсульфоксидом (ДМСО) до кінцевої вихідної концентрації 24 мг/мл. Загальна кількість твердих частинок зберігалася в одноразових аликвотах за температури -80 °С.

Щодня протягом процесу утворення загальної кількості твердих частинок "партнерські" подушечки піддавалися впливу прокурювання/затяжок для всіх продуктів. Крім того, відповідно до умов ISO контрольний зразок відбирився з кожних 10 відібраних подушечок еталонної сигарети 3R4F. Партнерські та контрольні подушечки були направлені до відділу з питань низькомолекулярних препаратів компанії BioPharmaceutical CMC

Solutions (Covance, Харогейт, Велика Британія) для аналізу вмісту нікотину, води та гліцерину за допомогою GC-TCG та GC-FID.

Короткий опис характеристик загальної кількості твердих частинок тестового продукту наведено в Таблиці 2.

2.4. Вплив сукупності аерозолю.

Дві курильні машини Vitrocell VC 10 (Vitrocel Systemsl, Вальдкірх, Німеччина), серійні номери VC10/090610 і VC10/060614, використовувались для піддавання бактерій свіжоутворених аерозолів впливу тютюнового диму.

Таблиця 1
Огляд технічних характеристик продукту.

Параметр	Продукт		
	еталонна сигарета 3R4F ^a	ПНТ1.0 ^b	СНТ ^c
Продукт	Еталонна сигарета 3R4F для проведення наукових досліджень	Найновий у продажу ПНТ	Найновий у продажу ПНТ
Принцип утворення аерозолі	Горіння, дистиляція і конденсація	Дистиляція і конденсація	Дистиляція і конденсація
Температура аерозолізації (°C)	<900 ^d	<250	<350
Час куріння (хв)	5-8	4	6
Кількість затяжок	5-10	8	12
Режим прокурювання	Інтенсивний метод прокурювання Міністерства охорони здоров'я Канади ^e	Модифікований інтенсивний метод прокурювання Міністерства охорони здоров'я Канади (без блокування вентиляційних отворів)	Модифікований інтенсивний метод прокурювання Міністерства охорони здоров'я Канади (без блокування вентиляційних отворів)
Тип прокурювання	Дзвоноподібний	Дзвоноподібний	Дзвоноподібний

^a Roemer et al., 2012.

^b Eaton et al., 2017.

^c Smith et al., 2016.

^d Baker, 2006.

^e Офіційний метод Міністерства охорони здоров'я Канади Т-115 (об'єм затяжки: 55 мл, інтервал між затяжками: 30 с, тривалість затяжки: 2 с, 100 % блокування вентиляційних отворів).

Таблиця 2
Характеристики загальної кількості твердих частинок.^a

Продукт	Вміст гліцерину (мг/сиг)	Вміст нікотину (мг/сиг)	Вміст води (мг/сиг)	Вміст вільних від нікотину сухих твердих частинок (мг/сиг)
3R4F	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,1	12,0 ± 0,5	24,3 ± 0,8
ПНТ1.0	2,7 ± 0,2	0,4 ± 0,02	8,5 ± 0,6	6,0 ± 0,7
СНТ	3,6 ± 0,3	1,1 ± 0,04	15,9 ± 1,0	10,0 ± 0,6

Дані представляють собою середні значення (± стандартне відхилення).

Скорочення: NFDPM = сухі тверді частинки без нікотину.

^a Стандарт Міжнародної організації зі стандартизації 3402:1999 [ISO 1999].

Курильна машина VC10/090610 використовувалася для еталонної сигарети 3R4F, а курильна машина VC10/060614 – для ПНТ (ПНТ1.0 і СНТ) протягом всього дослідження з метою усунення перехресного аерозольного забруднення. У міжлабораторному дослідженні Адамсон та ін. [Adamson et al.] (2014) продемонстрували високу узгодженість результатів між шістьма незалежними машинами VC 10 (Gauge R&r 7,7 %). Тому використання двох систем у дослідженні, подібному до цього, не вважалося проблемою, і йому було надано перевагу перед перехресним аерозольним забрудненням. Розведення аерозолі у курильній машині VC 10 досягається шляхом змішування аерозолі в розчинному циліндрі за допомогою додавання перпендикулярного повітряного потоку, що утворює турбулентний однорідний потік аерозолі. Різні концентрації аерозолі досягаються шляхом збільшення або зменшення потоку розріджуючого повітря. Вакуум використовується для відбору зразків аерозолі (за допомогою від'ємного тиску) з розчинного циліндру в модуль, який приєднується безпосередньо під розчинним циліндром (Малюнок 1). Швидкість потоку розріджуючого повітря в цій системі підтримувалася за допомогою регуляторів витрати маси (Analyt-MTC GmbH, Мюльхайм, Німеччина).

Потрійні пластини з бактеріями піддавали впливу за допомогою модулів впливу Vitrocell AMES 4 з нержавіючої сталі. Висоту трубки всередині модуля було встановлено на рівні 2 мм над поверхнею агару. Були проведено оцінку потоків розріджуючого повітря за інтенсивності потоку 12, 8, 4 та 1 л/хв із фіксованим вакуумом 5,0 мл/хв/лунка. Пластини Еймса піддавали впливу розведеного диму сигарети 3R4F і аерозолів ПНТ протягом 24-180 хвилин. Час впливу було визначено на основі попередніх досліджень (Thorne et al., 2015; Thorne et al., 2016).

Курильну машину Vitrocell VC 10 було широко і докладно описано у численних дослідженнях з оцінки різноманітних аерозолів, включаючи сигаретний дим, окремі гази та аерозолі ПНТ та електронних сигарет (Breheny et al., 2014; Ishikawa et al., 2016; Majeed et al., 2014; Thorne et al., 2013, 2016).

2.5. Вимірювання маси відкладень твердих частинок під час впливу аерозолі

Щоб визначити умови впливу, в останньому положенні

модуля впливу Ames 4 з нержавіючої сталі було встановлено кварцові кристалічні мікроваги (QCM). Технологія, яка використовується у кварцових кристалічних мікровагах, зарекомендувала себе як життєздатний інструмент оцінювання дози (мг/см²) в природних умовах (Adamson et al., 2014; Adamson et al., 2016; Majeed et al., 2014).

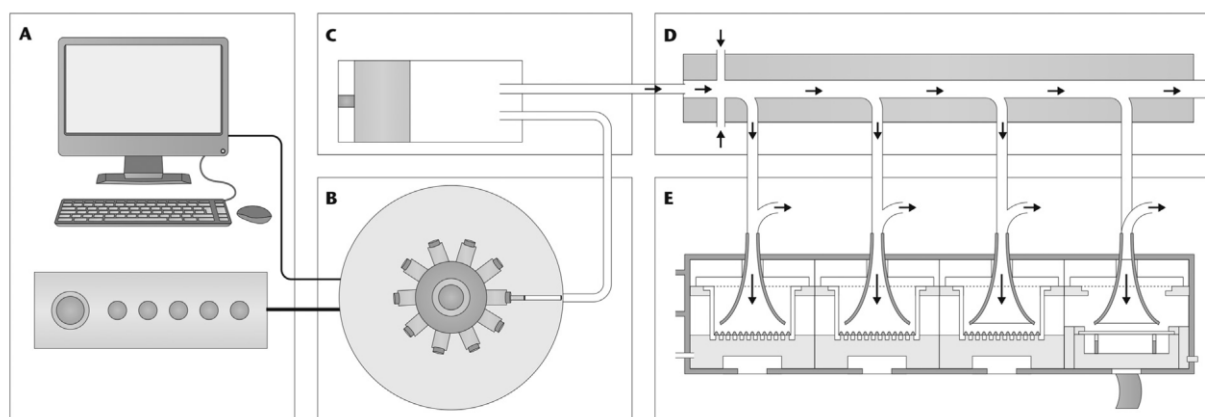
2.6. Біологічні методи

З коротким описом всіх використаних біологічних тестів можна ознайомитися в Таблиці 3 разом з ID їхніх протоколів або посиланнями на керівні документи/рекомендації ОЕСР щодо проведення випробувань. Хоча незалежну оцінку цитотоксичності було проведено у формі тесту на поглинання нейтрального червоного, тест Еймса, тест на клітинах лімфоми мишей і тест на трансформацію клітин Bhas мали свою власну оцінку цитотоксичності, оцінювану паралельно з кожним багатопараметричним критерієм. Всі лабораторні оцінки проводились відповідно до Належної лабораторної практики. Всі результати можна знайти в додаткових матеріалах.

2.7. Тест на поглинання нейтрального червоного (NRU).

Клітини фібробластів миші (Balb/c 3T3 Clone A31) було отримано з Європейської колекції клітинних культур. Всі тести ґрунтувались на опублікованих рекомендаціях Міжвідомчого координаційного комітету з валідації альтернативних методів (ICCVAM), публікація NIH № 07-4519 (ICCVAM, 2006). Клітини витримували в повному середовищі Ігла в модифікації Дульбекко (DMEM), доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки (FBS), 4 mM L-глутаміну та пеніциліну або стрептоміцину за температури 37 °C ± 1 °C у вологій атмосфері (5 % CO₂). Клітини регулярно перевіряли на зараження мікоплазмою.

Перш ніж піддати їх впливу, клітини висівали на 96-лункові культуральні пластини з концентрацією 1 x 10⁵ клітин/мл у 100 мл і витримували протягом 48 годин для створення напівзлитого моношару. Потім клітини промивали фосфатно-сольовим буферним розчином (PBS) і протягом 24 годин піддавали впливу восьми концентрацій, при цьому проводили шість паралельних тестів для кожної концентрації досліджуваного матеріалу, суспендованого в середовищі Ігла в модифікації Дульбекко, протягом чотирьох або більше незалежних експериментів.



Малюнок 1. Схематичне зображення курильної машини Vitrocell VC 10. (а) Програмне забезпечення та регулятор потоку повітря, (б) Курильна і витяжна шафа для створення аерозолу. (с) Поршень, який робить затяжку і доставляє аерозоль до системи розведення. (д) Розведення, транспортування і доставка аерозолу відбувається у системі розведення (циліндри). (е) Модуль впливу, який утримує зменшені 35 мм пластини Еймса з кварцовими кристалічними мікровагами, встановленими у положенні 4 всередині модуля. Малюнок адаптовано з дослідження Торна на ін. [Thorne et al.] (2013).

Таблиця 3
Короткий опис тестів, використаних в рамках біологічної лабораторної оцінки.

7	Технологія	Клітинна система/бактеріальна система	Метаболічна активація	Рекомендація/протокол
Цитотоксичність	Тест на поглинання нейтрального червоного.	Фібробласти миші BALB/c 3T3	Немає	ICCVAM (Публікація NIH № 07-4519)
Мутація	Тест на зворотну мутацію бактерій (Еймса) ^a	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535 TA1537 TA102	±S9 (попередня інкубація і вставлення пластини)	OECP 471
	Тест на зворотну мутацію бактерій (Еймса) ^b	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98 TA100 TA1535 TA97 TA102	+S9 (методологія 35мм поверхневого методу у зменшеному масштабі (35мм))	OECP 471 ^c
	Тест на клітинах лімфоми мишей (лабораторний аналіз генної мутації у локусі tk+/-)	Клітини лімфоми мишей L5178Y	±S9	OECP 490
Трансформація клітин (утворення пухлин)	Тест на трансформацію клітин Bhas 42 (протокол утворення пухлин)	Клітини фібробласту ембріона миші Bhas 42	Немає	Видані рекомендації OECP ^d

Скорочення: ICCVAM = Міжвідомчий координаційний комітет з валідації альтернативних методів; NIH = Національний інститут охорони здоров'я США.

^a Використовується загальна кількість твердих частинок.

^b Використовується сукупність аерозолу.

^c Адаптований метод.

^d Обговорюється.

Після 24-годинного впливу клітини промивали фосфатно-сольовим буферним розчином і на пластину (50 мг/мл) наносили 100 мкл розчину нейтрального червоного (NR) та інкубували протягом 3 годин. Поглинання нейтрального червоного зчитували за оптичної щільності 540 Нм (OD₅₄₀). Для кожної концентрації було розраховано кінцеве зниження токсичності (IC₅₀) на 50%. Якщо IC₅₀ не можна було розрахувати, досліджуваний продукт відносили до категорії "нецитотоксичних". До всіх оцінок було застосовано такі критерії прийнятності: для обробки контрольних зразків спостережувана варіабельність (коефіцієнт дисперсії) значень OD₅₄₀ повинна бути <15 %; обробка позитивних контрольних зразків (додецилсульфат натрію 100 мг/мл) повинна призводити до скорочення смертності клітин на більше ніж 50 % порівняно з контрольними зразками; середній OD контрольного розчинника має бути більше 0,2 (OD₅₄₀). Профілі токсичності були розраховані за допомогою Graphpad Prism (7) з проведенням аналізу кута зі змінними параметрами.

2.8. Умови культивування для проведення тесту на зворотну мутацію бактерій

Перед оптимізацією умов культивування кожен штам перевіряли на характеристики штаму та стійкість до антибіотиків (De Serres and Shelby, 1979; Maron and Ames, 1983). Якщо коротко, бактерії культивували за температури 37 ± 1 °C у безводному інкубаторі в рідкому живильному середовищі, що містить відповідні поживні речовини, які дозволяють отримати бактеріальну культуру зі

щільністю 10⁸-10⁹ клітин/мл за приблизно 10 годин. Обробку проводили протягом 6 годин інкубації.

2.9. Тест на зворотну мутацію бактерій з використанням загальної кількості твердих частинок

Для оцінки загальної кількості твердих частинок було використано п'ять тестерних штамів *S.typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA102) в умовах присутності та відсутності S9 відповідно до рекомендації OECP № 471 [OECP, 1997]. Відповідні позитивні контрольні зразки і контрольні розчинники було включено у всі тести. Для кожного тесту було використано принаймні вісім концентрацій загальної кількості твердих частинок на продукт. Для кожного штаму проводили незалежні повторні тести додавання пластин і попередньої інкубації.

2.10. Тест сукупності аерозолу на зворотну мутацію бактерій

Методологію Еймса, використана в цьому дослідженні, було модифіковано порівняно зі стандартною методологією 85 мм пластини і вже було описано раніше (Kilford et al., 2014; Thorne et al., 2015, 2016).

Сукупність аерозолу піддавалась впливу на 35 мм пластині зменшеного формату (Grenier Bio-One). Приблизно 2×10^7 клітин бактерій змішували з 75 мкл натрій-фосфатного буфера (pH 7,4) або 10 % суміші S9 і доповнювали 40 мкг/мл гістидину та 48,8 мкг/мл суміші біотину. Суспензію бактеріальних клітин засівали безпосередньо в агар Фогеля-Боннера за допомогою поверхневого методу і піддавали інкубації за температури 37 °C до висихання перед подачею в експозиційний модуль Vitrocell AMES 4.

Паралельні контрольні зразки (повітря, необроблений і позитивний) було включено до кожної експозиції. Контрольні зразки повітря піддавали впливу постійного потоку фільтрованого повітря (потік розріджуючого повітря 0,2 л/хв, 5,0 мл/хв/вакуум у лунці). Після експозиції пластини виймали з експозиційних модулів, опломбовували, перевертали і піддавали інкубації за температури 37 °C у темному приміщенні протягом 3 днів. Матеріал піддавали впливу сигаретного диму протягом часу тривалістю до 24 хвилин, а аерозолу ПНТ – до 3 годин. Для оцінки аерозолу було використано п'ять тестерних штамів *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA97 і TA102) за присутності і відсутності S9 відповідно до рекомендації ОЕСР № 471.

Для того, щоб збільшення кількості ревертантів можна було розглядати як мутагенну реакцію в тестах Еймса, збільшення повинно було бути статистично значущим ($p = 0,01$) за результатами тесту Даннетта [Dunnnett], а також бути пов'язаним з концентрацією і відтворюваним протягом двох або більше незалежних експериментів відповідно до рекомендації ОЕСР № 471.

Повну розбивку штамів і позитивних контрольних зразків, використаних як у тесті загальної кількості твердих частинок, так і в тесті сукупності аерозолу, наведено в Таблиці 4.

2.11. Тест на клітинах лімфоми мишей

Клітини лімфоми мишей (L5178Y tk+/-) було отримано від Wigoths Wellcome & Co, Дартфорд, Велика Британія. Усі випробування проводилися відповідно до рекомендації ОЕСР № 490 (ОЕСР, 2015). Загальну кількість твердих частинок, утворена всіма трьома продуктами, оцінювали за трьох умов тестування: протягом 3 годин з або без S9 і протягом 24 годин без S9. Культури клітин витримували в середовищі Меморіального інституту Розвелла Парка [Roswell Park Memorial Institute] (RPMI)-10 для клітинних культур (RPMI-1640, доповненому термоінактивованою кінською сироваткою [10 %] і пеніциліном або стрептоміцином) за температури 37 °C \pm 1 °C. Для цілей експозиції принаймні 1×10^7 клітин та/або 4×10^6 клітин для цілей експозиції протягом 3 годин і 24 годин поміщали у центрифужні пробірки (3 години) або культуральні колби (24 години) з додаванням тестового продукту, позитивного контрольного зразка або негативного контрольного зразка. Після періодів експозиції клітини центрифугували (200 г), промивали і переносили в колби для вирощеної живої тканини на період експресії. Для оцінки експресії L5178Y tk+/- культури утримували протягом 48 годин. Наприкінці періоду експресії клітини висівали для проведення оцінок життєздатності або мутації. В рамках кожної оцінки пластини піддавали інкубації протягом 2 тижнів за температури 37 °C \pm 1 °C у зволоженій атмосфері (5 % CO₂). Кількість лунок, що містять великі та малі колонії, оцінювали для всіх обробок, а також у випадках, коли сума будь-яких обробок перевищувала частоту мутацій (MF) контрольного розчинника і глобальний фактор оцінки (GEF). Результати відносили до категорії мутагенних, якщо виконувалися такі умови: Частота мутацій будь-якої досліджуваної концентрації перевищувала суму частоти мутацій контрольного розчинника і глобальний фактор оцінки або якщо лінійна тенденція була статистично значущою (за результатами аналізу лінійної відповідності).

2.12. Тест на трансформацію клітин Bhas 42

Клітини фібробластів миші Bhas 42 (отримані з Банку клітин Японії Центру безпеки харчових продуктів і лікарських засобів Науково-дослідного інституту Хатано, Очіай, Японія) культивували в модифікованому середовищі Ігла (MEM) (Gibco) з додаванням 5 % фетальної бичачої сироватки, 50 000 од.

пеніциліну і 50 мг стрептоміцину. За три дні до обробки клітини переносили в середовище Ігла в модифікації Дульбекко /F12 (Gibco) з додаванням 5 % фетальної бичачої сироватки. Перед початком тесту на утворення пухлин було проведено тест на зростання окремих клітин з метою виявлення тестових концентрацій, необхідних для тесту на утворення пухлин (концентрації, що призводять до життєздатності 50 % і вище).

Таблиця 4
Характеристики штаму, первинні дані і позитивні контрольні зразки.

Штам палячки мшачого тифу	Стойкість до антибіотиків	Плазміда	Мутація	Мутантний ген	Тестова матриця ^a	Обробка позитивних контрольних зразків		
						S9	Сполука	Кінцева концентрація 85 мм (мкг/пластина)
TA98 ^b	Ампіцилін	rKM101	Зсув рамки	Гістидин	Загальна кількість твердих частинок і	2-Нітрофлуорен	5	0,4
TA100 ^c	Ампіцилін	rKM101	Заміна пари нуклеотидів	Гістидин	Загальна кількість твердих частинок і сукупність	Бензо(a)пірен Азид натрію	10 2	0,8 1
TA1535 ^b	Немає	rKM101	Заміна пари нуклеотидів	Гістидин	Загальна кількість твердих частинок і сукупність	2-Аміноантрацен Азид натрію	5 2	0,4 0,8
TA1537 ^b	Немає	rKM101	Зсув рамки	Гістидин	Загальна кількість твердих частинок і сукупність	2-Аміноантрацен	5	0,8
TA97 ^d	Ампіцилін	rKM101	Заміна пари нуклеотидів	Гістидин	Загальна кількість твердих частинок і сукупність	9-Аміноакридин 2-Аміноантрацен	50 5	Дані відсутні Дані відсутні
TA102 ^e	Ампіцилін і тетрациклін	rKm101 rAQ1	Заміна пари нуклеотидів	Триптофан	Загальна кількість твердих частинок і сукупність	ICR-191 2-Аміноантрацен	Дані відсутні Дані відсутні	0,3 0,8
						Мітоміцин С 2-Аміноантрацен	0,2 20	1,0 3,2

Скорочення: ПРМ = загальна кількість твердих частинок; WA = сукупність аерозолі.

^a загальна кількість твердих частинок, що використовуються за методом посіву і попередньої інкубації з використанням 85 мм пластини, і сукупність аерозолі, що використовуються за поверхневим методом з 35 мм пластинною.

^b Національна колекція типових культур, Портон-Даун, Солсбері, Велика Британія.

^c Covance Laboratories Inc., USA.

^d Prof. Ailes' laboratory.

^e TA97 використовувався замість TA1537 за поверхневим методом у зменшеному форматі.

Тест на сприяння утворенню пухлин проводився у порядку, продемонстрованому на Малюнку 2, який було описано раніше (Weisensee et al., 2013). Якщо коротко, 14 000 клітин на лунку висівали та утримували на шести пластинах з лунками протягом 3 днів. Загалом використовували шість лунок на одну обробку. Клітини обробляли тестерними розчинами протягом 10 днів, які змінювали на свіже середовище обробки на 7 і 10 дні. На 14 день середовище обробки замінювали свіжим середовищем Ігла в модифікації Дульбекко/F12 із додаванням 10 % фетальної бичачої сироватки і залишали для інкубації ще на 7 днів, після чого клітини фіксували метанолом. Контрольний розчинник (диметилсульфоксид без загальної кількості твердих частинок) і позитивні контрольні зразки (12-О-тетрадеканоїлфорбол-13-ацетат (ТРА) у диметилсульфоксид, 50 нг/мл) обробляли у такий же спосіб. Результати тесту вважалися валідними, якщо реакція позитивного контрольного зразка була статистично значущою порівняно з контрольним розчинником ($p = 0,05$). Тест на зростання клітин проводили паралельно з кожним експериментом з промотором (ОЕСР, рекомендація № 251 (ОЕСР, 2016)). Загалом використовували три лунки на одну групу обробки. До результатів було застосовано односторонній дисперсійний аналіз із ретроспективним тестом Даннетта (рівень значущості встановлений на рівні $p = 0,05$). Групи обробки кожного досліджуваного продукту порівнювали з реакцією контрольного розчинника (диметилсульфоксиду).

2.13. Статистика та аналіз результатів

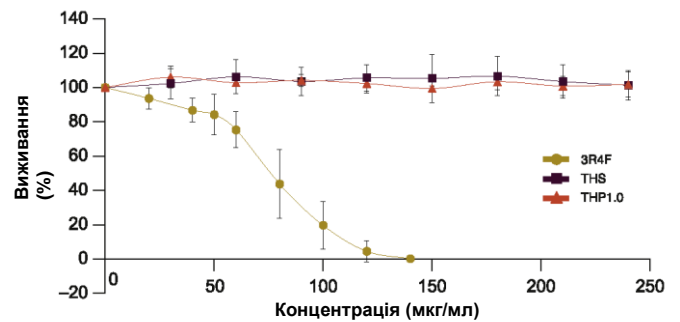
Всі аналізи було проведено відповідно до експериментального підходу, як це обговорювалося в кожному розділі. Дані представлено для кожного багатопараметричного критерію як середнє значення \pm стандартне відхилення ($\pm SD$).

3. Результати

3.1. Тест на поглинання нейтрального червоного

На Малюнку 3 продемонстровано реакції на загальну кількість твердих частинок з боку всіх продуктів у рамках тесту на поглинання нейтрального червоного після піддавання впливу у концентрації до 240 мг/мл.

Загальна кількість твердих частинок еталонної сигарети 3R4F продемонструвала дозозалежне зниження життєздатності за допомогою тесту на цитотоксичність на основі поглинання нейтрального червоного Valb/c 3T3 у дозах від 20 до 140 мг/мл. Повна клітинна смерть спостерігалася за концентрації 140 мг/мл з розрахунковим значенням IC_{50} на рівні 81,2 мг/мл. Реакція на дозу у всіх п'яти незалежних експериментах була схожою ($R^2 = 0,93$). Жоден з ПНТ (ПНТ1.0 або СНТ) не продемонстрував зниження життєздатності за жодної з досліджених концентрацій ПНТ включно по максимально можливу дозу у 240 мг/мл. Відповідно до критеріїв оцінки, будь-який досліджуваний продукт, для якого рівень зниження життєздатності становив менше ніж принаймні 50%, не вважався цитотоксичним.



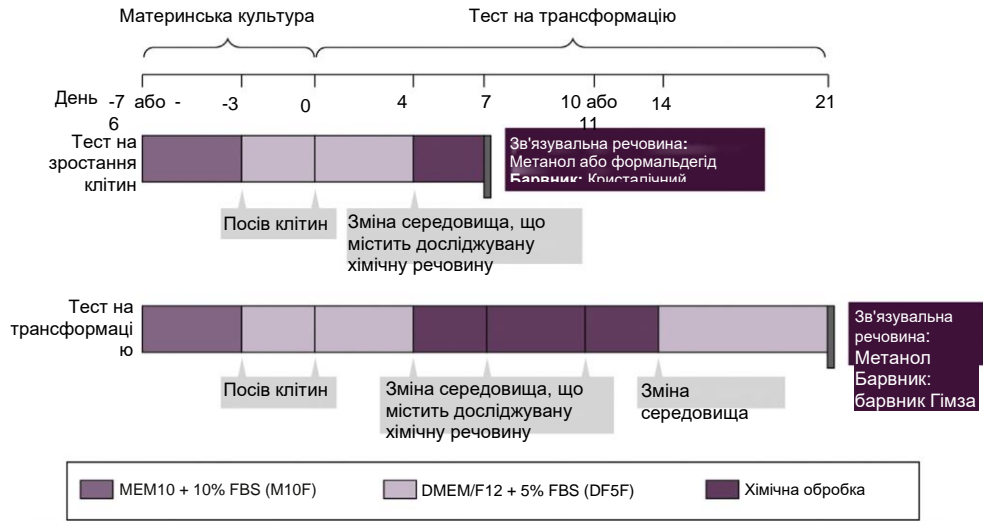
Малюнок 3. Гостра цитотоксичність у тесті на поглинання нейтрального червоного з використанням VALB/c 3T3s. Позитивна цитотоксична реакція спостерігалася відносно диму еталонної сигарети 3R4F, у той час як обидва ПНТ продемонстрували нецитотоксичні реакції.

3.2. Тест Еймса на зворотні мутації бактерій з використанням загальної кількості твердих частинок

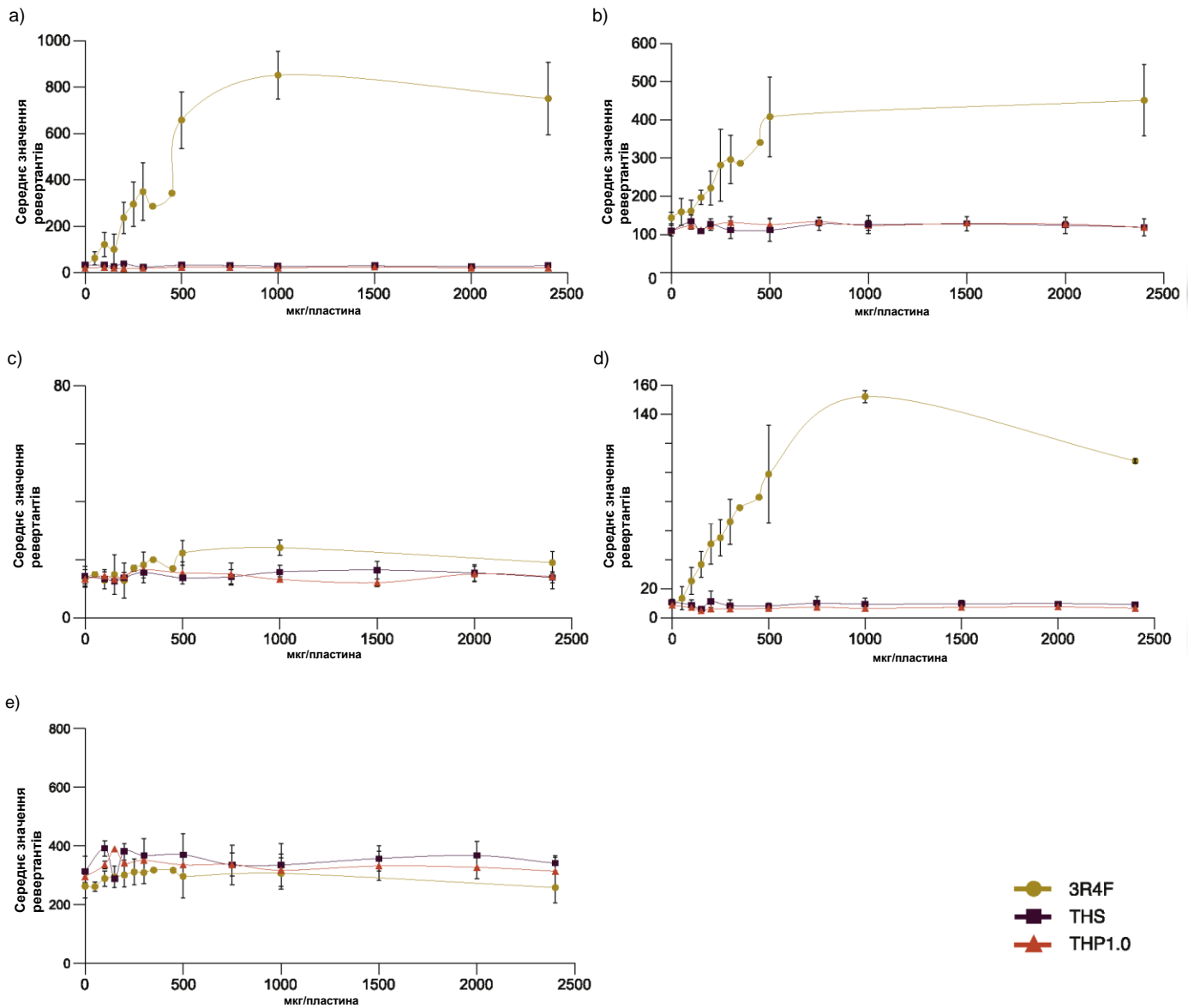
На Малюнку 4 продемонстровано реакції, отримані за результатами тесту Еймса на загальну кількість твердих частинок відносно всіх продуктів виключно за наявності метаболічної активації (дані, отримані за відсутності метаболічної активації, можна знайти в додатковому матеріалі).

Після обробок зразків загальної кількості твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F спостерігалася пов'язане з концентрацією та відтворюване збільшення кількості ревертантів, яке було статистично значущим на рівні 1 % за результатами аналізу за допомогою тесту Даннетта. Збільшення було очевидним у штамів TA98, TA100 і TA1537 за наявності S9. Менше збільшення спостерігалася у штамів TA98 і TA100 за відсутності S9. Ці збільшення вказують на те, що загальна кількість твердих частинок в димі еталонної сигарети 3R4F має мутагенну активність у цих штамів за наявності S9 і штамів TA98 і TA100 за відсутності S9. Статистично значущі збільшення ($p = 0,01$ у тесті Даннетта) спостерігалися в інших штамів за різних умов обробки та у різних експериментах. Однак ці збільшення не були відтворюваними у всіх випадках обробки та не були пов'язані з концентрацією, а тому не розглядалися як прояв мутагенної активності досліджуваного продукту.

Загалом ознаки токсичності (потоншення фонового бактеріального газону або зменшення кількості бактерій) під час обробки загальної кількості твердих частинок в димі еталонної сигарети 3R4F спостерігалися за найвищих концентрацій у всіх штамів за відсутності S9 та певною мірою за присутності S9. Мутагенна реакція згасала за найвищих концентрацій (загальна кількість твердих частинок 2400 мг/пластина) у штамів TA98, TA100 і TA1537 за наявності S9, що було додатковою ознакою токсичності.



Малюнок 2. Схематичне зображення тесту на зростання клітин і протоколу тесту на трансформацію промотора, використаних в цьому дослідженні. [Керівний документ ОЕСР 2016] Скорочення: MEM = модифіковане середовище Ігла. DMEM = середовище Ігла в модифікації Дульбекко.



Малюнок 4. Зворотні мутації з використанням тесту Еймса у штамах (а) TA98, (б) TA100, (с) TA1535, (д) TA1537 та (е) TA102 за наявності метаболічної активації для всіх трьох продуктів, що досліджувалися у розрізі реакції на загальну кількість твердих частинок. Мутагенну реакцію можна спостерігати для сигаретного диму у TA98, TA100 і TA1537 ($p = 0,01$). Обидва ПНТ було визнано немутагенними за всіх умов випробування.

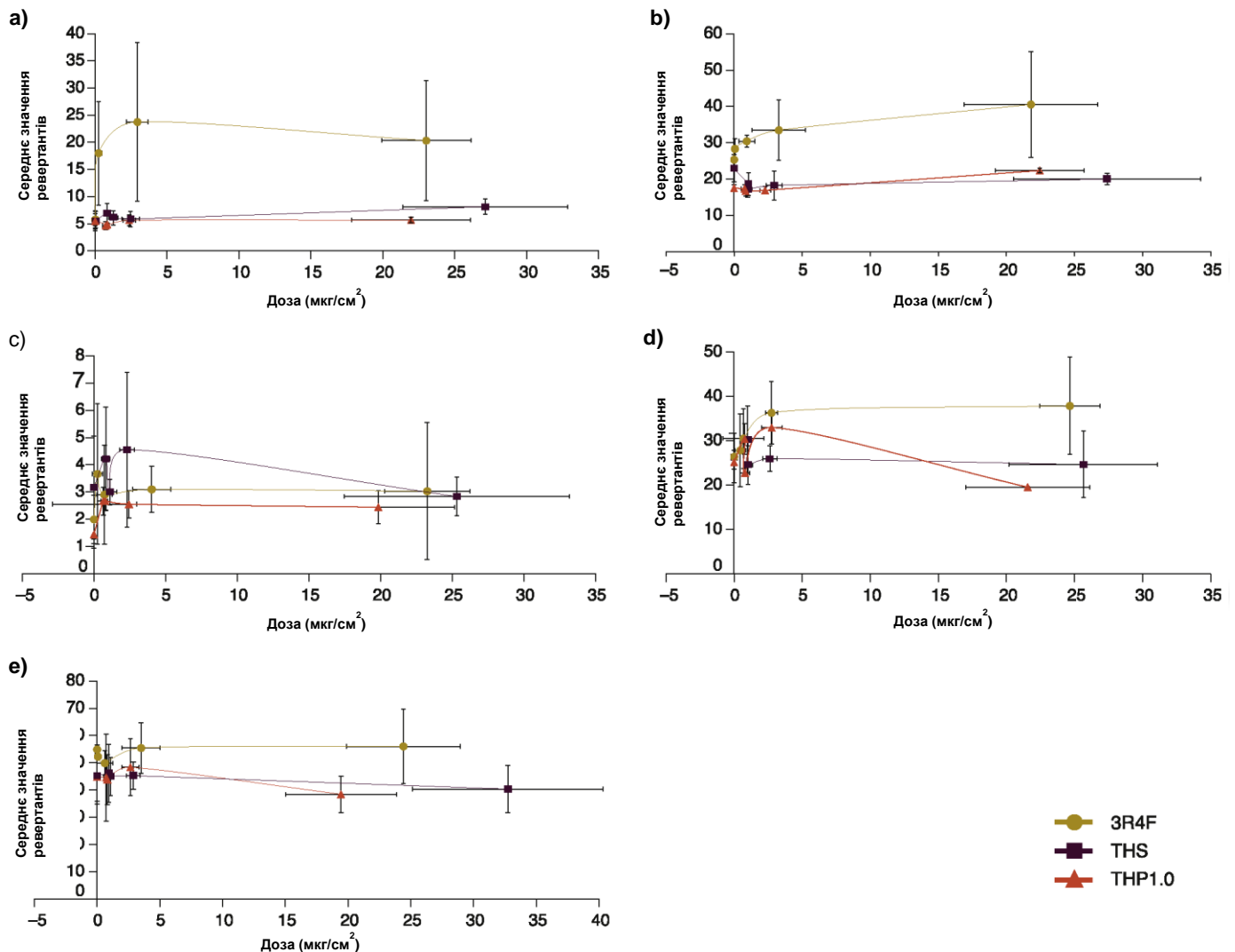
Відносно жодного з двох досліджуваних ПНТ не було виявлено жодних переконливих доказів токсичності або мутагенності загальної кількості твердих частинок.

Результати свідчать про те, що за наявності метаболічної активації загальна кількість твердих частинок в димі еталонної сигарети 3R4F є мутагенною у тестерних штаммах TA98, TA100 і TA1537. Дані були відтворюваними, чутливими до дози і значущими у випадку застосування тесту Даннета для $p = 0,01$. Навпаки, сигаретний дим було визнано немутагенним у тестерних штаммах TA1535, TA1537 і TA102 за відсутності метаболічної активації. Загальну кількість твердих частинок в аерозолі обох ПНТ – ПНТ1.0 і СНТ – було визнано немутагенною у всіх штаммах за наявності та відсутності метаболічної активації. Не спостерігалось значного відтворюваного або чутливого до дози збільшення, яке перевищувало б рівень контрольного розчинника у всіх умовах випробування. Не спостерігалось жодної різниці між двома наявними у продажу ПНТ, при цьому жоден продукт не відрізнявся від необробленого контрольного зразка.

3.3. Тест на зворотну мутацію бактерій з використанням сукупності аерозолі

На Малюнку 5 продемонстровано реакції на сукупність аерозолі, що утворюється всіма продуктами за наявності метаболічної активації, отримані за результатами тесту Еймса, .

Тестерні штами *S. typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA97 і TA102 використовували в умовах метаболічної активації для оцінки сукупності аерозолі, що утворюється еталонною сигаретою 3R4F та обома ПНТ, застосовуючи поверхневий метод з використанням зменшеної 35-мм пластини, який було описано раніше (Kilford et al., 2014); Thorne et al., 2015, 2016). Дим еталонної сигарети 3R4F було визнано позитивним у тестерних штаммах TA98 і TA100 вже через 24 хвилини за найвищої концентрації досліджуваного аерозолі, що дорівнювала потоку повітря 1 л/хв. Розведення аерозолів диму еталонної сигарети 3R4F з інтенсивністю 12, 8, 4 та 1 л/хв використовувалися одночасно з контрольними зразками повітря та необробленими контрольними зразками. Масу відкладень ($\text{мкг}/\text{см}^2$) використовували для оцінки дози в реакційній суміші в експозиційному модулі. Дані ревертантів представлено залежно від дози з метою екстраполявання з історичними дослідженнями сукупності аерозолі, а не відповідно до принципу довільного розведення (л/хв). У тестерних штаммах TA98 і TA100 позитивна реакція спостерігалася за 2,9 і 3,3 $\text{мкг}/\text{см}^2$, що відповідає впливу протягом 24 хв за інтенсивності 4 л/хв. Потоншення фонового газону спостерігалось у всіх штамів за інтенсивності 1 л/хв після піддавання впливу протягом 24 хв.



Малюнок 5. Зворотні мутації з використанням тесту Еймса у штамах (a) TA98, (b) TA100, (c) TA1535, (d) TA97 та (e) TA102 за наявності метаболічної активації для всіх трьох продуктів, що досліджувалися у розрізі реакції на сукупність аерозолі. Мутагенну реакцію можна спостерігати у випадку сигаретного диму TA98 і TA100 ($p = 0,01$). Обидва ПНТ було визнано немутагенними за всіх умов випробування.

Навпаки, ані ПНТ1.0, ані СНТ не продемонстрували позитивної реакції після безперервного піддавання впливу аерозолі протягом 3 годин за будь-якої концентрації аерозолі та з дозами до 40 мкг/см² маси відкладень. Зростання спостерігалось відносно TA97 після піддавання впливу аерозолі еталонної сигарети 3R4F, але вони недостатньо узгоджувалися з результатами між незалежними експериментами, щоб вважатися справді позитивною реакцією.

3.4. Тест на клітинах лімфоми мишей

На Малюнку 6 продемонстровано реакції на загальну кількість твердих частинок, отримані за результатами тесту на клітинах лімфоми мишей відносно всіх продуктів у трьох умовах випробування за наявності і відсутності метаболічної активації після піддавання впливу протягом 3 годин і 24 годин.

Загальні кількості твердих частинок, утворені трьома продуктами, було досліджено в рамках тесту на клітинах лімфоми мишей з використанням L5178Y tk⁺/- за трьох умов випробування та у восьми концентраціях, 3 години ± S9 та 24 години -S9 [рекомендація ОЕСР № 490]. Загальна кількість твердих частинок в димі еталонної сигарети 3R4F викликала значне збільшення частоти мутацій за результатами оцінки всіх трьох умов обробки аж до токсичних концентрацій. Збільшення частоти мутацій, що перевищували глобальний фактор оцінки (126 мутантів на 10⁶ життєздатних клітин), спостерігалось за >90 мкг/мл після 3 год обробки S9, за >120 мкг/мл після 3 год обробки S9 і за >40 мкг/мл після 24 год обробки h -S9 зі статистично значущими лінійними тенденціями ($p < 0,001$), які спостерігалися за всіх трьох умов

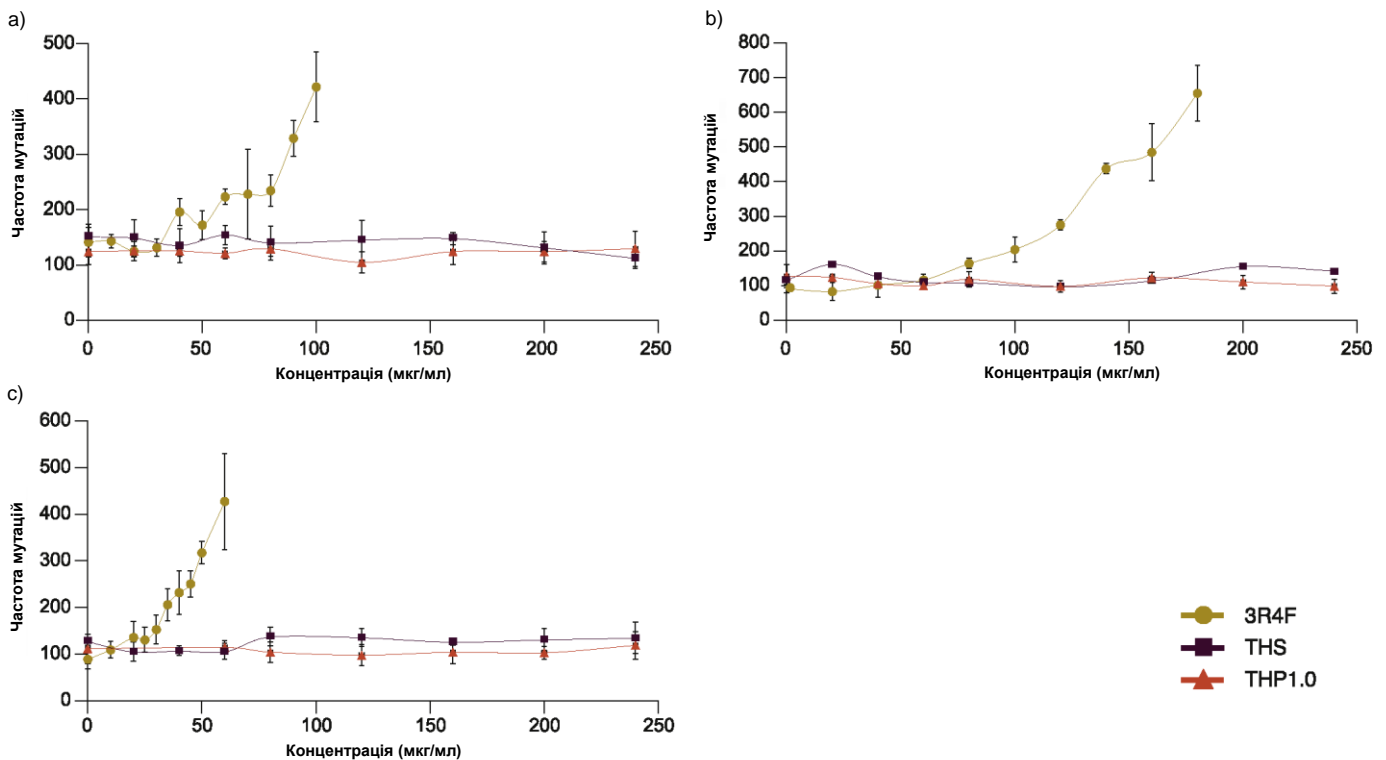
обробки. Токсичність, спричинену загальною кількістю твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F, оцінювалася за допомогою відносного загального зростання (RTG) у 3-годинному протоколі за 100 мкг/мл, за відсутності S9, і 180 мкг/мл, за наявності S9, в результаті чого відносне загальне зростання сягнуло 12 % і 10 % відповідно. Згідно з результатами аналізу, найвища концентрація у 24-годинному протоколі – 60 мкг/мл – призвела до відносного загального зростання на рівні 11 %.

Загальні кількості твердих частинок, утворені обома ПНТ, не перевищували глобального фактору оцінки за жодної з умов обробки. Не спостерігалось значного відтвореного або чутливого до дози збільшення, яке перевищувало б рівень контрольного розчинника у всіх умовах випробування. Не спостерігалось жодної різниці між ПНТ, при цьому жоден продукт не відрізнявся від контрольного зразка та не перевищував глобального фактору оцінки. СНТ продемонструвала реакцію у 3-годинному протоколі - S9 за 60 мкг/мл, але ця реакція не була ані чутливою до дози, ані лінійною, при цьому вона не вважалася значущою з біологічної точки зору. Обидва ПНТ було визнано немутагенними за умов випробування. Значення відносного загального зростання для обох продуктів ПНТ не опускалися нижче 63 % і 65 % у 24-годинному протоколі -S9 для ПНТ1.0 і СНТ відповідно за максимальної досліджуваної концентрації у 240 мкг/мл. За результатами використання 3-годинного протоколу -S9 за найвищої дози у 240 мкг/мл відносне загальне зростання спостерігалось на рівні 75 % і 80 % для ПНТ1.0 і СНТ відповідно. У 3-годинному протоколі + S9 спостерігалися значення

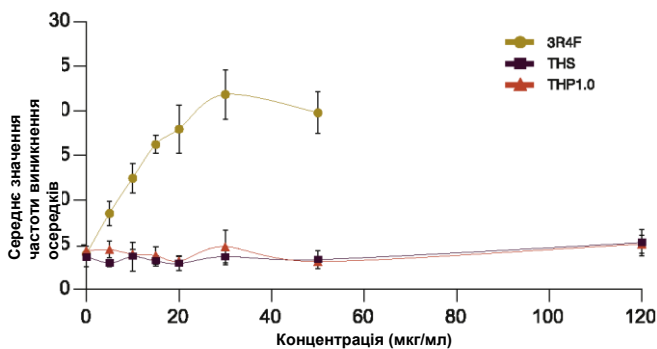
відносного загального зростання на рівні 86 % і 72 % для ПНТ1.0 і СНТ відповідно за найвищої дози у 240 мкг/мл.

3.5. Тест на трансформацію клітин Bhas 42

На Малюнку 7 продемонстровано реакції, отримані за результатами тесту Bhas на загальну кількість твердих частинок, що утворюється всіма продуктами.



Малюнок 6. Частоти мутацій у випадку тесту на клітинах лімфоми мишей за (а) 3 год -S9, (б) 3 год + S9, (с) 24 год -S9. Мутагенну реакцію стосовно загальної кількості твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F можна спостерігати за всіх умов обробки. Загальні кількості твердих частинок ПНТ1.0 і СНТ не були мутагенними за жодних умов тестування та не перевищували глобальний коригувальний коефіцієнт (126 мутантів на 10^6 життєздатних клітин).



Малюнок 7. Вплив загальної кількості твердих частинок, утворених еталонною сигаретою 3R4F і двома ПНТ, з точки зору промоції пухлин в лабораторних умовах в рамках тесту на трансформацію клітин Bhas 42. Еталонна сигарета 3R4F викликала реакцію, залежну від концентрації, і продемонструвала позитивні реакції у всіх досліджуваних концентраціях, у той час як реакції обох ПНТ у цьому тесті були негативними.

Тест на трансформацію клітин було застосовано з використанням протоколу промоції для оцінки загальної кількості твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F і двох наявних у продажу ПНТ. Попередню оцінку діапазону концентрацій було проведено з використанням концентрацій твердих частинок, утворених обома ПНТ, у розмірі 1,2-120 мкг/мл. Раніше вже було продемонстровано, що загальна кількість твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F здебільшого має прийнятні рівні токсичності за концентрацій до 120 мкг/мл у протоколі попереднього тесту на токсичність, а тому їх в цьому дослідженні не тестували. СНТ не була токсичною за максимальної концентрації, а ПНТ1.0 викликав токсичність виключно в межах 10%. Для протоколу промоції і проведення паралельного тесту на цитотоксичність було обрано концентрації загальної кількості твердих частинок у розмірі 5-120 мкг/мл. Загальна кількість твердих частинок еталонної сигарети 3R4F викликала позитивну залежність доза-реакція від 5 до 50 мкг/мл. За найвищої концентрації (120 мкг/мл) клітинні пласти були неповними через токсичність. Загальну кількість твердих частинок, утворену еталонною сигаретою 3R4F, було визначено як позитивну в ході виконання тесту (кількість трансформованих

осередків значно зростала у принаймні двох послідовних концентраціях). Загальна кількість твердих частинок в димі еталонної сигарети 3R4F стимулювала появу значно більшої кількості осередків, ніж обробка контрольних зразків в концентраціях 5 мкг/мл і вище (тест Даннетта, $P < 0,001$). Навпаки, загальна активність, яка спостерігалася після впливу загальної кількості твердих частинок в аерозолі ПНТ1.0 і СНТ, не відрізнялася суттєво від будь-якої дози контрольного розчинника (диметилсульфоксиду). Паралельний аналіз росту клітин продемонстрував, що загальна кількість твердих частинок в аерозолі ПНТ була менш токсичною. За найвищої концентрації (120 мкг/мл) середні значення життєздатності становили $73,1 \pm 7,5\%$ і $71,4 \pm 11,0\%$ відповідно. Ці результати були порівнянними з максимальною селективною концентрацією загальної кількості твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F, яка мала відповідну середню життєздатність $73,9 \pm 6,4\%$. Обробка ПФА позитивного контрольного зразка призвела до значного збільшення трансформованих осередків у всіх експериментах.

3.6. Короткий опис результатів

У Таблиці 5 наведено короткий опис і класифікацію результатів, отриманих відносно всіх трьох продуктів. Із всіма неопрацьованими результатами стосовно кожного продукту можна ознайомитися у додаткових даних, розбитих на групи за типом тесту та умовами обробки.

4. Обговорення отриманих результатів

У цьому дослідженні було вивчено генотоксичний потенціал двох ПНТ (ПНТ1.0 і СНТ) порівняно з еталонним продуктом 3R4F Університету штату Кентуккі. Для оцінки цитотоксичності продуктів в цьому дослідженні використовувався тест на поглинання нейтрального червоного; тест на зворотну мутацію бактерій (Еймса), тест на мутацію гена L5178Y tk+/- (тест на клітинах лімфоми мишей); тест на трансформацію клітин Bhas 42 використовувався для оцінки генотоксичності. Тест на клітинах лімфоми мишей використовувався замість мікроядерного тесту в лабораторних умовах як міра генотоксичності ссавців.

Таблиця 5

Короткий опис результатів

Умова обробки	Тест на поглинання нейтрального червоного ^a	Тест Еймса ^b	Тест Еймса ^c	Тест на клітинах лімфони мишей ^d		Bhas ^e	
	Загальна кількість твердих частинок	Загальна кількість твердих частинок	Сукупність аерозолу	Загальна кількість твердих частинок	3 год -S9	3 год + S9	24 год -S9
3R4F ^f	+	+	+	+	+	+	+
		(TA98, TA100)	(TA98, TA100, TA1537)	(TA98, TA100)			
ПНТ1.0	-	-	-	-	-	-	-
СНТ	-	-	-	-	-	-	-

Скорочення: NRU = тест на поглинання нейтрального червоного; TPM = загальна кількість твердих частинок; WA = сукупність аерозолу; MLA = тест на клітинах лімфони мишей; + = спостережувана позитивна реакція; - = реакції не спостерігається; ПНТ = продукт для нагрівання тютюну; СНТ = система для нагрівання тютюну.

^a Випробувано в концентрації до 240 мкг/мл протягом 24 годин.

^b Випробувано в концентрації до 2400 мкг/пластина шляхом внесення на пластину та інкубації протягом 72 годин.

^c Випробувано на еквівалентну дозу за допомогою технології мікроваг з кристалами кварцу (мкг/см²).

^d Випробувано в концентрації до 240 мкг/мл з метаболічною активацією та без неї за трьох умов обробки (протягом 3 годин з та без S9 і протягом 24 годин без S9).

^e Випробувано в концентрації до 120 мкг/мл протягом 10 днів.

^f Відповідні тестерні штами *Salmonella typhimurium* наведено у квадратних дужках.

Відносно тесту на трансформацію клітин Bhas 42 було видано рекомендації ОЕСР (ОЕСР, 2016) і його було використано з метою доповнити стратегію випробування з точки зору прогнозування канцерогенного потенціалу за допомогою протоколу промоції. На додаток до тестерних матриць загальної кількості твердих частинок, сукупність аерозолу також оцінювали за допомогою тесту Еймса. Результати всіх лабораторних методів було проаналізовано у їхній сукупності за підходом, що ґрунтується на сукупності наукових даних.

У цьому дослідженні гостру цитотоксичність оцінювали за допомогою протоколу поглинання нейтрального червоного Міжвідомчого координаційного комітету з валідації альтернативних методів BALB/c 3T3 (ICCVAM, 2006). Загальна кількість твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F виявилася цитотоксичною у діапазоні концентрацій від 20 до 140 мкг/мл. Концентрація IC₅₀ сягнула 81,2 мкг/мл. Ані ПНТ1.0, ані СНТ не продемонстрували зниження життєздатності, що виходить за межі контрольного зразка, при цьому IC₅₀ для цих продуктів неможливо були визначити навіть за максимально можливої дози у 240 мкг/мл. Таким чином, згідно з умовами випробування, які було застосовано в цьому дослідженні, ПНТ1.0 і СНТ було віднесено до категорії нецитотоксичних продуктів після того, як їм не вдалося досягти значення IC₅₀ відповідно до рекомендацій протоколу.

Штами *S. typhimurium* TA98, TA100, TA97, TA1535, TA1537 і TA102 були використані для оцінки мутагенного потенціалу загальних кількостей твердих частинок, утворених ПНТ і еталонною сигаретою 3R4F (ОЕСР, 1997). Загальна кількість твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F продемонструвала позитивну мутагенну реакцію у тестерних штаммах TA98, TA100 і TA1537 за наявності метаболічної активації у діапазоні доз від 50 до 2400 мкг/пластина. За відсутності метаболічної активації було встановлено, що штами TA98 і TA100 продемонстрували позитивні мутації у якості реакції на загальну кількість твердих частинок в димі еталонної сигарети 3R4F. Реакції за відсутності метаболічної активації спостерігалися в тому ж самому діапазоні, але в цілому були нижчими за кількістю ревертантів, ніж ті, що спостерігалися за наявності S9. Загальна кількість твердих частинок у димі еталонної сигарети не викликала зворотних мутацій за жодної з умов тестування в штаммах TA1535 і TA102 за наявності або відсутності метаболічної активації. ПНТ1.0 і СНТ не викликали жодних мутацій, вищих за необроблені фонові контрольні зразки, у жодному штамі за наявності або відсутності метаболічної активації, навіть за максимальної дози 2400 мкг/пластину.

Реакції, які спостерігалися за наявності і відсутності метаболічної активності з еталонною сигаретою 3R4F, узгоджуються з раніше повідомленими результатами щодо загальної кількості твердих частинок в тому сенсі, що всі без виключення TA98, TA100 і TA1537 вважалися позитивними за

наявності метаболічної активації, у той час як TA1535 і TA102 були негативними (Combes et al., 2012, 2013; Schaller et al., 2016). Тест Еймса раніше використовувався для оцінки мутагенної активності ПНТ (Schaller et al., 2016), за результатами якої було повідомлено про аналогічні реакції. У своєму дослідженні Фуа та ін. [Fou et al.] (2004) оцінювали мутагенну активність вже застарілої версії технології нагрівання тютюну—Eclipse—у тестерному штамі TA98 і встановили, що мутагенність була значно нижчою, ніж у звичайних тютюнових виробів. Автори обох досліджень дійшли таких висновків, що й автори цього дослідження, згідно з якими технології нагрівання тютюну є беззаперечно менш мутагенними порівняно з тютюновим димом. Щоб доповнити підходи до проведення випробувань, було застосовано методи сукупності аерозолу з використанням модифікованої методології Еймса у штаммах TA98, TA100, TA1535, TA97 і TA102 за наявності метаболічної активності. Цей підхід дозволив провести оцінку свіжоутвореного аерозолу, переваги якої полягають в тому, що досліджуваний аерозоль не затримується та не зазнає істотних змін, і є більш репрезентативною тестерною матрицею, призначеною для використання людиною (Thorne and Adamson 2013; Thorne et al., 2016; Xiang et al., 2014). Крім того, підходи, що стосуються аерозолу, ґрунтуються на взаємодії між компонентами пароподібної фази і дисперсної фази, коли методи затримування можуть пропускати одну або обидві фази. Сукупність аерозолу, утвореного еталонною сигаретою 3R4F, була визнана мутагенною у штаммах TA98 і TA100, спостережуваних у концентраціях від 3 мкг/см², що підтвердило результати оцінок загальної кількості твердих частинок. Навпаки, досліджувані ПНТ – ПНТ1.0 і СНТ – продемонстрували негативну реакцію у всіх штаммах під час оцінки в концентраціях до 20-40 мкг/см². В іншому дослідженні Ішікава та ін. [Ishikawa et al.] (2016) оцінювали прототип ПНТ шляхом проведення тесту Еймса для аерозолу за порівнянних умов і дійшли висновку, що він має нижчий індекс мутагенної активності порівняно з димом традиційних тютюнових виробів. За допомогою модифікованого тесту Еймса Брегені та ін. [Breheny et al. (2017b)] також встановили, що сукупність аерозолу, який утворюється ПНТ, має нижчий мутагенний потенціал порівняно з сукупністю диму еталонної сигарети 3R4F. Ці результати, отримані за допомогою аналогічного модифікованого тесту Еймса, узгоджуються з результатами, отриманими в цьому дослідженні, в тому сенсі, що ПНТ1.0 і СНТ не виявилися мутагенними порівняно з мутагенним характером горючого традиційного еталонного продукту.

У цьому дослідженні було додатково проаналізовано мутації за допомогою тесту на клітинах лімфони мишей на основі клітин L5178Y з мутацією tk[±]. Загальну кількість твердих частинок, утворену всіма продуктами, оцінювали за трьох умов випробування: протягом 3 годин з метаболічною активацією або без неї і протягом 24 годин без метаболічної активації. За всіх

трьох умов випробування загальна кількість твердих частинок еталонної сигарети 3R4F викликала позитивну лінійну залежність доза-реакція від 35 до 180 мкг/мл (залежно від умов випробування). І навпаки, ані ПНТ1.0, ані СНТ не викликали реакції, що перевищує глобальний фактор оцінки за будь-яких дозах, що оцінювалися у дослідження. Шаллер та ін. [Schaller et al.] (2016) також провели випробування СНТ за допомогою тесту на клітинах лімфоми мишей і отримали позитивну реакцію за наявності метаболічної активації (3 години) і мінливу реакцію за її відсутності (3 і 24 години). У нашому дослідженні жоден з пристроїв не продемонстрував позитивної реакції в умовах, в яких проводилась оцінка, незалежно від обробки S9. Слід зазначити, що Шаллер та ін. [Schaller et al.] (2016) у своєму дослідженні виявили мутагенність у діапазоні 10-20 % відносного загального зростання. У нашому дослідженні не було отримано такі самі рівні токсичності через узгодженість дози загальної кількості твердих частинок із горючим еталонним продуктом. Може знадобитися провести додаткове випробування з використанням більш високих доз, щоб повністю оцінити мутагенну здатність цих пристроїв для уникнення звітування про хибні негативні результати. Проте порівняно з загальною кількістю твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F ані ПНТ1.0, ані СНТ за еквівалентних доз не викликали частоти мутацій вище глобального фактору оцінки за всіх умов випробування. Незалежно від рівня токсичності, порівняно з димом еталонної сигарети 3R4F загальна кількість твердих частинок в аерозолі СНТ і ПНТ1.0 була не тільки значно меншою – її також було визнано немутагенною.

Зрештою, для обґрунтування застосування підходу, що ґрунтується на вагомості доказів, у цьому дослідженні також було використано тест на трансформацію клітин Bhas 42, який виявляє активність, що сприяє розвитку пухлини. Тест Bhas сьогодні не визнається у жодній стратегії випробувань, схваленій регуляторними органами, наприклад, рекомендаціях, виданих Національним інститутом охорони здоров'я, СОМ і Міністерством охорони здоров'я Канади. Проте нещодавно було опубліковано рекомендації ОЕСР (ОЕСР, 2016). Тому в цьому дослідженні, щоб доповнити методологію випробувань, було використано тест на трансформацію клітин Bhas 42 із застосуванням протоколу промоції з метою прогнозування канцерогенного потенціалу. Цей тест раніше застосовувався до сигаретного диму (Weisensee et al., 2013) і ПНТ (Breheny et al., 2017a) з високим рівнем чутливості і точності. Було виявлено, що загальна кількість твердих частинок в димі еталонної сигарети викликає збільшення кількості осередків типу III залежно від дози, при цьому утворення осередків посилюється до 20 разів за помірно токсичних концентрацій (5e60 мг/мл) порівняно з контрольними зразками (Weisensee et al., 2013). Крім того, результати дослідження, в якому оцінювалась активність гібридного продукту для нагрівання тютюну з точки зору промоції пухлин порівняно з сигаретами 3R4F, продемонстрували, що загальна кількість твердих частинок в димі еталонної сигарети 3R4F викликає значно більшу кількість осередків, ніж обробка контрольного зразка за концентрацій 15 мг/мл і вище, у той час як гібридний ПНТ продемонстрував негативні реакції за всіх досліджуваних концентрацій (Breheny et al., 2017b). У цьому дослідженні вплив загальної кількості твердих частинок у димі сигарет 3R4F викликає реакцію, залежну від концентрації, і був визнаний таким, що сприяє розвитку пухлини. Ані ПНТ1.0, ані СНТ не продемонстрували позитивної відповіді за результатами тесту в умовах випробувань з концентрацією до 120 мг/мл досліджуваного продукту. Найвищу концентрацію загальної кількості твердих частинок було обмежено кількістю розчинника (диметилсульфоксиду), яку можна застосовувати до системи аналізу. Традиційні екстракти загальної кількості твердих частинок можуть містити до 1% диметилсульфоксиду за максимальних доз 240 мг/мл. Враховуючи відсутність історичних даних про тест на трансформацію клітин Bhas 42, максимальну дозу було обмежено рекомендованими граничними значеннями у 0,5%, що дорівнювало максимальній дозі у 120 мг/мл. Під час майбутніх досліджень буде оцінено вплив більших концентрацій диметилсульфоксиду на трансформацію осередків для отримання більш концентрованої максимальної дози.

Всі оцінені багатопараметричні критерії підтверджують, що в лабораторних умовах біологічний і токсикологічний вплив аерозолі ПНТ1.0 є меншим порівняно з димом еталонної сигарети 3R4F. Фактично, обидва ПНТ (ПНТ1.0 і СНТ) не викликали біологічної реакції за жодних умов випробування. За результатами порівняльного аналізу вміст дев'яти ключових токсикантів у парі ПНТ1.0 виявився значно меншим, ніж у димі еталонної сигарети 3R4F (Eaton et al., 2017; Forster et al., 2017). Наприклад, вміст СО, пов'язаного з процесами горіння, виявився меншим. Вміст ацетальдегіду і формальдегіду був значно меншим у зв'язку з розкладанням цукрів, які додаються або природно містяться в листовому тютюні (Polat et al., 2016a; Polat et al., 2016b; Roemer et al., 2012; Varhegyi et al., 2010). Вміст летких органічних сполук, таких як акролеїн, бензол і 1,3-бутадиєн, виявився меншим або був нижчим за рівень виявлення. Ці хімічні речовини можуть утворюватися у кілька способів, але зазвичай це відбувається в результаті піролізу і неповного згоряння тютюну (Piade et al., 2013). Вміст бензо[а]пірену, N-нітрозонікотину (NNN) і 4-(метилнітрозаміно)-1-(3-піридил)-1-бутанону (NNK), які присутні у сушеному листовому тютюні звичайних сигарет і утворюються в процесі сушки листового тютюну, також виявився значно меншим (Eaton et al., 2017). Поліциклічний ароматичний вуглеводень бензо[а]пірен також може утворюватися в результаті неповного згоряння органічного рослинного матеріалу, зазвичай за температури 300–600 °С. Вважається, що піросинтез NNN і

NNK у запаленій сигареті включає реакції, які відбуваються за температури вище 240 °С (Rodgman and Green, 2014), а тому зниження вмісту цих хімічних речовин не є дивним, враховуючи, що температура під час використання ПНТ1.0 не перевищує 250°C (Eaton et al., 2017). Зменшення вмісту цих компонентів у викидах ПНТ може призвести до зменшення рівня токсичності в лабораторних умовах порівняно з димом еталонної сигарети 3R4F.

5. Висновки

Загалом, за підходу, що ґрунтується на сукупності наукових даних, дим еталонної сигарети 3R4F продемонстрував значні позитивні реакції у всіх випробуваннях. В дозах, еквівалентних дозам сигаретного диму, аерозоль наявних у продажу ПНТ1.0 і СНТ не викликав позитивної реакції за жодним оцінюваним багатопараметричним критерієм, незважаючи на відповідні позитивні та негативні реакції контрольних зразків, що підтверджують результати оцінок. Обидва ПНТ продемонстрували еквівалентну негативну реакцію у всіх системах випробувань і протоколах, що свідчить про принаймні паритет між пристроями. Майбутні стратегії випробувань повинні досліджувати ці ПНП у дозах, які значно перевищують дози впливу тютюнового диму, щоб переконатися, що отримані в цьому дослідженні результати достовірно відображають фактичну біологічну активність в лабораторних умовах. Проте це дослідження чітко продемонструвало, що ПНТ мають значно меншу токсикологічну активність в лабораторних умовах в еквівалентних дозах порівняно з сигаретним димом за результатами застосування методів, що ґрунтуються на загальній кількості твердих частинок і сукупності аерозолі.

Декларація інтересів

Всі автори є співробітниками компанії "Бритіш Американ Тобакко" [British American Tobacco]. Вся експериментальна робота фінансувалась компанією "Бритіш Американ Тобакко". Компанія "Ковенс Лабораторіз" [Covance Laboratories] (Харрогейт, Велика Британія) створювала загальну кількість твердих частинок і проводила тести Еймса, тести на клітинах лімфоми мишей і тести на поглинання нейтрального червоного. Компанія "Байорілайенс" [BioReliance] (США) проводила тести Bhas.

Внесок авторів

Девід Торн [David Thorne], Демієн Брехіні [Damien Breheny] та Маріанна Гаса [Marianna Gaca] розробили і виписали дослідження. Крістофер Проктор [Christopher Proctor] керував програмою дослідження. Всі автори затвердили остаточну версію.

Подяка

Автори хотіли б подякувати керівникам дослідження та експертам з наукових питань компаній "Covance" та "BioReliance" Луїзі Гартман, Марку Баллантайн, Мелу Лойду, Джоан Кілфорд, Майклу Холлінґу, Адаму Сеймуру, Стівену МакЕнані і Камалі Пент [Louise Hartman, Mark Ballantyne, Mel Loyd, Joanne Kilford, Michael Hollings, Adam Seymour, Stephen McEnaney and Kamala Pant] відповідно за проведення і виконання дослідження.

Додаток А. Додаткові дані

З додатковими даними, які стосуються цієї статті, можна ознайомитися за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.08.017>.

Документ про прозорість

З документом про прозорість, який стосується цієї статті, можна ознайомитися в мережі Інтернет за посиланням <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.08.017>.

Список використаної літератури

Оцінка продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 8: Дослідження з метою вивчення топографії затяжок, впливу концентрацій на ротову порожнину і споживання користувачами у Японії

Джоді Джі, Крішна Прасад*, Сандра Слейфорд, Адам Грей, Кетрін Нотер, Ентоні Каннінгем, Елені Мавропулу, Крістофер Проктор [Jodie Gee, Krishna Prasad*, Sandra Slayford, Adam Gray, Kathryn Nother, Anthony Cunningham, Eleni Mavropoulou, Christopher Proctor]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Американ Тобакко" [British American Tobacco], Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Hampshire SO15 8TL, UK]

[...]

АНОТАЦІЯ

В Японії провели дослідження в чотирьох групах з метою вивчення топографії затяжок, впливу концентрацій на ротову порожнину і середнього щоденного споживання споживачами продуктів для нагрівання тютюну (ПНТ): ПНТ1.0(Т); ТНР1.0(М), з ментолом і система для нагрівання тютюну (СНТ). Також було досліджено ступінь блокування губами вентиляційних отворів під час використання ПНТ1.0(Т). Групи 1, 2 і 4 склалися з курців, а група 3 включала осіб, які регулярно споживають ПНТ. Особи, що курили сигарети без ментолу, в яких вміст сухих твердих частинок без нікотину становив 7-8 мг згідно зі стандартами ISO, під час використання ПНТ робили затяжки, об'єм яких в середньому був більшим за об'єм затяжок, які вони робили під час куріння звичайних сигарет, проте кількість затяжок та їхня тривалість були аналогічними. Рівень впливу сухих твердих частинок без нікотину і нікотину на ротову порожнину був значно нижчим під час використання ПНТ ніж під час використання звичайних сигарет. Подібні тенденції спостерігалися серед осіб, що курили сигарети з ментолом, в яких вміст сухих твердих частинок без нікотину становив 7-8 мг згідно зі стандартами ISO. Вони вживали сигарети з ментолом і ПНТ1.0(М). Особи, які регулярно використовують наявну у продажу СНТ, продемонстрували подібний характер затяжок, незалежно від того, чи використовували вони СНТ або ПНТ1.0(Т), за винятком середнього об'єму затяжок, який виявився меншим у користувачів ПНТ1.0(Т). Під час використання ПНТ1.0(Т) курці не блокували вентиляційні отвори. Результати топографії затяжок відповідають режиму роботи курильної машини, який було використано для отримання даних про викиди токсикантів і проведення токсикологічних тестів в лабораторних умовах.

© 2017 опубліковано Elsevier Inc.

Оцінка продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 9: Визначення місця продуктів нового покоління у спектрі викидів порівняно з сигаретами за допомогою доклінічних аналізів в рамках проведення оцінки

Джеймс Мерфі*, Чуан Лю, Кевін МакАдам, Маріанна Гаса, Крішна Прасад, Оскар Камачо, Джон Макофі, Крістофер Проктор [James Murphy*, Chuan Liu, Kevin McAdam, Marianna Gaça, Krishna Prasad, Oscar Camacho, John McAughey, Christopher Proctor]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Американ Тобакко" [British American Tobacco], Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія

[...]

АНОТАЦІЯ

У цій серії з дев'яти наукових праць описано роботу і доклінічну оцінку продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Цей останній документ узгоджує дані доклінічної оцінки ПНТ1.0 з даними інших продуктів нового покоління відносно сигаретного диму.

Спектр ризиків, пов'язаних з тютюном і нікотиним – це принцип, згідно з яким здійснюється класифікація продуктів відповідно до їхньої потенційної шкоди, при цьому сигарети мають найбільше граничне значення ризику, а нікотинозамісна терапія – найменше граничне значення. Дані, отримані під час доклінічних досліджень відносно ПНТ1.0 і низки продуктів нового покоління (ПНП), можуть сформувати певне початкове уявлення про потенційну оцінку цих продуктів з точки зору ризиків, проте важливо враховувати, що дані таких досліджень є обмеженими і не можуть враховувати кілька важливих аспектів ризику, таких як особливості довгострокового використання продукту.

У кожному з досліджень реакції на викиди ПНТ1.0 були значно меншими порівняно з сигаретним димом. Крім того, реакції на ПНТ1.0 були дуже схожими на реакції на інші ПНП. Порівняння результатів чітко продемонструвало, що викиди всіх ПНП були значно нижчими, ніж викиди сигарет, і були приблизно однаковими.

Ці результати свідчать про те, що ПНТ1.0 може бути продуктом з потенційно зниженим ризиком порівняно з сигаретами, хоча для обґрунтування цього потенціалу необхідно буде провести додаткові дослідження з метою оцінки впливу і характеру зниження індивідуального і колективного ризику.

© 2017 опубліковано Elsevier Inc.

Результати оцінки токсикогеноміки на основі РНК-секвенування в лабораторних умовах вказують на знижений біологічний вплив продуктів для нагрівання тютюну порівняно з сигаретним ДИМОМ

Лінсі Е. Хасвелл, Сара Корк, Іван Веррастро, Ендрю Бакстер, Аніша Банерджі, Джейсон Адамсон, Томаш Яункі, Крістофер Проктор, Маріанна Гаца та Еммануель Міне [Linsey E. Haswell, Sarah Corke, Ivan Verrastro, Andrew Baxter, Anisha Banerjee, Jason Adamson, Tomasz Jaunky, Christopher Proctor, Marianna Gaça & Emmanuel Minet]

Низка нормативних тестів, які використовуються для оцінки ризику новітніх тютюнових продуктів, таких як продукти для нагрівання тютюну (ПНТ), має певні недоліки, включаючи упередженість щодо апікального багатопараметричного критерію і обмежену інформацію про спосіб дії. Це стимулює зміну парадигми в бік більш цілісних підходів системної біології. У цьому дослідженні ми використовували РНК-секвенування для порівняння транскриптомних змін після гострого впливу на 3D тканину дихальних шляхів аерозолів, що утворюються двома наявними у продажу ПНТ і еталонною сигаретою 3R4F. 2809 РНК було диференційовано експресовано для піддавання впливу еталонної сигарети 3R4F і 115 і 2 РНК для двох ПНТ ($pFDR < 0,05$, $FC > 1,5$) відповідно. Взаємозв'язок між виявленими особливостями РНК та онтологіями генів було нанесено на карту, що відображає сильний зв'язок з реакцією на стрес, метаболізмом ксенобіотиків і спорідненими термінами ХОЗЛ у випадку еталонної сигарети 3R4F. У випадку аерозолі ПНТ, навпаки, було знайдено менше онтологій. "Реакція на поранення" була широко поширеним, спорідненим терміном ХОЗЛ, який надмірно застосовувався у випадку обох ПНТ, але мав меншу значимість. Кількісна оцінка панелі цитокінів після піддавання впливу підтвердила прозапальну дію сигаретного диму, але не аерозолі ПНТ. Таким чином, ПНТ мають менший вплив на експресію генів порівняно з еталонною сигаретою 3R4F.

Контрольоване дослідження за участю здорових суб'єктів у Японії

Натан Гейл, бакалавр¹; Майк Мак'юен, кандидат медичних наук¹; Елісон С. Елдрідж¹; Ян М. Фірон, кандидат медичних наук²; Ніл Шервуд, кандидат медичних наук³; Едвард Боуен, кандидат медичних наук⁴; Саймон МакДермотт, бакалавр⁵; Емма Холмз, магістр⁵; Ендрю Хедж, магістр⁵; Стюарт Хоссак, бакалавр⁵; Луїза Уейкеншоу, кандидат медичних наук⁴; Джеймс Глю, бакалавр⁵; Оскар М. Камачо, кандидат медичних наук¹; Грем Ерінгтон, бакалавр¹; Джон МакОгі, магістр¹; Джеймс Мерфі, кандидат медичних наук¹; Чуан Лю, кандидат медичних наук¹; Крістофер Дж. Проктор, кандидат медичних наук¹ [Nathan Gale BSc¹, Mike McEwan PhD¹, Alison C. Eldridge¹, Ian M. Fearon PhD², Neil Sherwood PhD³, Edward Bowen PhD⁴, Simon McDermott BA⁵, Emma Holmes MSc⁵, Andrew Hedge MSc⁵, Stuart Hossack BSc⁵, Louise Wakenshaw PhD⁴, James Glew BA⁵, Oscar M. Camacho MSc¹, Graham Errington MBA¹, John McAughey MSc¹, James Murphy PhD¹, Chuan Liu PhD¹, Christopher J. Proctor PhD¹]

¹British American Tobacco (Investments) Limited, Науково-дослідний центр, Саутгемптон, Велика Британія; ²Celerion, Inc, Белфаст, UK; ³Neil Sherwood Consulting, Коміні, Швейцарія; ⁴Early Clinical Services Medical Writing, Global Medical and Regulatory Writing, Covance Clinical Research Unit Limited, Лідс, Велика Британія; ⁵Early Clinical Development, Covance Clinical and Periapproval Services Limited, Лідс, Велика Британія

Відповідний автор: Натан Гейл [Nathan Gale], "British American Tobacco (Investments) Limited", Науково-дослідний центр, Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Hampshire SO15 8TL, UK] Телефон: 44-(0)2380-58809; E-mail: nathan_gale@bat.com

Анотація

Загальна інформація: Куріння є основною причиною багатьох хвороб людини, включаючи захворювання легень, серцево-судинні захворювання та рак. Розвиток захворювань спричиняється переважно впливом компонентів сигаретного диму, багато з яких є відомими токсикантами. У якості потенційного засобу зниження ризиків від вживання тютюну шляхом зменшення такого впливу курцям було запропоновано перейти на споживання тютюнових виробів з модифікованим ризиком (M RTP).

Методи: у цьому рандомізованому, контрольованому дослідженні проводилася оцінка потенційного зниження біомаркерів впливу токсикантів у разі переходу від куріння горючих сигарет до використання новітнього (gloTM/ПНТ1.0) або наявного на ринку конкурентного (iQOS/СНТ) продукту для нагрівання тютюну (ПНТ). Сто вісімдесят японських курців курили горючі сигарети протягом 2-денного базового періоду. Після цього їх у випадковому порядку поділили на групи, які або продовжували курити сигарети, або переходили на вживання варіантів продукту gloTM з ментолом або без ментолу, або варіанту продукту iQOS без ментолу, або повністю відмовлялися від споживання нікотинних і тютюнових виробів на 5 днів. Для аналізу біомаркерів впливу було відібрано фонові і пострандомізаційні (через 24 години) зразки сечі. Окис вуглецю вимірювали щодня у видихуваному повітрі (eCO).

Результати: На 5-й день після переходу вміст біомаркерів впливу (за винятком нікотину) і eCO в сечі значно зменшився ($p < 0,05$) в середньому на 20,9 % - 92,1 % порівняно з фоновими рівнями у всіх групах, які використовували продукти gloTM або iQOS, або відмовились від споживання тютюну. За результатами порівняння між групами було встановлено, що у багатьох випадках зниження вмісту зазначених речовин в групах, які використовували продукт gloTM, було подібним ($p > 0,05$) до рівнів, зафіксованих у групах, які відмовилися від споживання тютюнових виробів.

Висновки: Використання gloTM або iQOS протягом 5 днів призвело до зменшення впливу токсикантів диму у спосіб, який можна порівняти із відмовою від вживання тютюну. ПНТ — це тютюнові продукти із зниженим впливом на здоров'я, які потенційно можуть стати тютюновими виробами з модифікованим ризиком.

[...]

Наслідки: Це клінічне дослідження демонструє, що перехід від куріння горючих сигарет до використання продуктів для нагрівання тютюну призводив до значного зменшення впливу токсикантів на організм курців. У багатьох випадках зменшення впливу токсикантів сягало такого ж самого рівня, що й у групі курців, які повністю відмовились від куріння. Це може вказувати на те, що ці продукти можуть стати тютюновими продуктами із зниженим впливом та/або ризиком у разі їхнього використання курцями, які повністю відмовились від споживання сигарет.

Реєстрація клінічних випробувань: ISRCTN14301360 та UMIN000024988.

Твердофазна мікроекстракція у вільному просторі у поєднанні з всебічною двовимірною газовою хроматографією та часопротітною мас-спектрометрією для аналізу аерозолу, що утворюється продуктом для нагрівання тютюну[^]

Бенджамін Саваріар^a, Радослав Лізак^a, Міхал Брокл^b, Кріс Райт^b, Чуан Лю^b, Жан-Франсуа Фокант^a, [Benjamin Savareear^a, Radoslaw Lizak^a, Michał Brokl^b, Chris Wright^b, Chuan Liu^b, Jean-Francois Focant^{a,*}]

^a Центр аналітичних досліджень і технологій (CART), Льєжський університет, Бельгія

^b Науково-дослідний центр "Бритіш Американ Тобакко" [British American Tobacco], Саутгемптон, Велика Британія

[...]

АНОТАЦІЯ

Для встановлення летких сполук, що входять до складу фазової фракції твердих частинок аерозолу, що утворюється продуктами для нагрівання тютюну (ПНТ), було розроблено та оптимізовано метод, що включає твердофазну мікроекстракцію (HS-SPME) у вільному просторі і всебічну двовимірну газову хроматографію у поєднанні з часопротітною мас-спектрометрією (GC x GC-TOFMS). Три типи волокон твердофазної мікроекстракції було досліджено з точки зору екстрагуючої здатності і точності вимірювань. Дивінілбензол полідиметилсилоксан виявився найбільш ефективним покриттям для цих вимірювань. Для оптимізації умов екстракції використовувався центральний композиційний план експерименту. Якісний і напівкількісний аналіз вільного простору над аерозольним конденсатом ПНТ проводився з використанням оптимізованих умов екстракції. Напівкількісний аналіз виявлених компонентів проводили за припущення, що їхні відносні коефіцієнти реакції на найближчий внутрішній стандарт (t_R) дорівнюють 1. За допомогою спектральних даних щодо маси після деконволюції (подібність бібліотеки та зворотний збіг >750) та лінійних індексів утримування (вікно збігу ± 15 одиниць індексу) 205 пікових значень було віднесено на рахунок окремих сполук, про присутність 82 з яких (включаючи 43 речовини, про присутність яких в тютюні вже було відомо раніше) в тютюновому аерозолі раніше було невідомо. Основна летка фракція вільного простору містила кетони, спирти, альдегіди, аліциклічні вуглеводні, алкени та алкани. Цей метод також було застосовано для порівняння летких сполук дисперсної фази складу аерозолу ПНТ з димом еталонної сигарети, в результаті якого було встановлено, що ПНТ утворює менш складну за своїм складом хімічну суміш. Цей новий метод продемонстрував високу ефективність і точність площі і кількості піків леткої фракції дисперсної фази аерозолу як ПНТ, так і еталонних сигарет.

© 2017 Elsevier B.V. Всі права захищено.

Експериментальний метод дослідження викидів нагрітого тютюну за температури 100-200°C

Марк Форстер, Чуан Лю*, Мартін Дж. Дюк, Кевін Дж. МакАдам і Крістофер Дж. Проктор [Mark Forster, Chuan Liu*, Martin G Duke, Kevin G McAdam and Christopher J Proctor]

Анотація

Загальна інформація: Викиди сигаретного диму утворюються переважно в результаті реакцій дистиляції, піролізу та горіння під час спалювання тютюну. Деякі дослідження продемонстрували, що нагрівання тютюну до температур, нижчих за температури піролізу і горіння, може зменшити вміст або запобігти утворенню деяких токсичних речовин, які містяться в сигаретному димі. У цьому дослідженні ми розробили настільну трубчасту піч, яка нагріває тютюн до температур від 100 до 200°C, і систематично вивчали вплив температур нагрівання на певні сполуки газоподібної та аерозолеподібної фаз, використовуючи протокол прокурювання ISO.

Результати: З-поміж досліджуваних хімічних сполук кількісному визначенню піддавалися сім токсикантів (нікотин, монооксид вуглецю, ацетальдегід, кротоновий альдегід, формальдегід, NNN і NNK), але не за всіх досліджуваних температур. Загалом, спостерігалася тенденція до збільшення вмісту сполук із зростанням температур. Досліджувані окис вуглецю та альдегіди становили початкові продукти термічного розпаду компонентів тютюну. Згідно з результатами вимірювань, вода виявилася найбільшим (за вмістом) компонентом у загальній кількості зібраної аерозолеподібної фази і, як вбачається, виділялася переважно в результаті випаровування; характеристики вивільнення нікотину узгоджувалися з розривом зв'язків та випаровуванням. Було зроблено висновок, що визначений вміст NNK і NNN є результатом перенесення з тютюнової мішки в результаті випаровування.

Висновки Отримані результати вказують на практичну корисність цього інструменту з точки зору дослідження процесу утворення токсикантів за низьких температур і викидів нагрітого тютюну. Нікотин і деякі сполуки сигаретного диму виділялися з тютюнової мішки в результаті випаровування або початкового термічного розкладання за температури від 100 до 200 °C .

Термічні характеристики певних ароматизаторів і добавок в умовах імітації горіння сигарет і нагрівання тютюну, Зс. Чегені^{a,*}, Й. Божи^a, З. Себастьян^a, М. Блажо^a, Е. Якаб^a, Е. Барта-Райнай^a, М. Форстер^b, Дж. Нікол^b, К.Г. МакАдам^b, К. Люб^b [Zs. Czégény^{a,*}, J. Bozi^a, Z. Sebestyén^a, M. Blazsó^a, E. Jakab^a, E. Barta-Rajnai^a, M. Forster^b, J. Nicol^b, K.G. McAdam^b, C. Liu^b]

^a Інститут матеріалів і хімії навколишнього середовища, Дослідницький центр природничих наук, Угорська академія наук, Magyar Tudósok Körútja 2, 1117, Будапешт, Угорщина

^b Глобальний науково-дослідний центр, Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, 15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Southampton 15 8TL, UK]

[...]

АНОТАЦІЯ

Для оцінки поведінки певних ароматичних сполук в умовах нагрівання тютюну за низьких температур (300 °C) пропонується використати експериментальний метод піролізної газової хроматографії/мас-спектрометрії (Py-GC/MS). Поведінку п'яти ароматичних сполук (цитронелол, ментол, винна кислота, корична кислота та гваякол) під час теплових навантажень вивчали в умовах, що імітували низькотемпературне нагрівання тютюну за температури 300 °C, і порівнювали з результатами, отриманими за допомогою моделювання умов горіння сигарет за температури до 900 °C. Було також досліджено вплив атмосфери кисню та азоту на характер теплопередачі і термічного розпаду.

Було встановлено чотири ароматичні високолеткі сполуки (цитронелол, ментол, корична кислота та гваякол), які також випаровувалися великою мірою (88-100 %) під час низько- та високотемпературних експериментів. Гваякол виявився найбільш стабільною сполукою в умовах випробування; було зафіксовано його розкладання тільки в межах 0,3 % за температури 900°C в окислювальній атмосфері. Реакції термічного розкладання були значно меншими в умовах низькотемпературного нагрівання, ніж за високотемпературного піролізу і модельованого горіння сигарет. Цитронелол і корична кислота утворили близько 1,5 % продуктів розкладання, а ментол – 0,8 %. Загалом реакції дегідратування були більш вираженими в окислювальній атмосфері, тоді як ароматизація була значною в атмосфері азоту та за високих температур. В окисній атмосфері утворилося більше оксо-сполук і менша кількість ароматичних вуглеводнів.

З винної кислотою відбувалися інші типи реакцій через її низьку леткість. Значне утворення легких карбонових кислот спостерігалось за низької температури. Крім оксидів вуглецю і води в азотній і окисній атмосферах також утворювалися циклічні сполуки. Для пояснення цих спостережень пропонується розглянути міжмолекулярні реакції. За високих температур продукти піролізу винної кислоти були такими ж, що й за низьких температур, але в окисній атмосфері утворювалося більше карбонових кислот і менше альдегідів, ніж в суто азотній атмосфері.

Ці результати вказують на те, що термічна стабільність ароматичної сполуки сильно залежить від точної термічної історії (температура нагрівання, тривалість нагрівання і газова атмосфера), впливу якої вони піддаються. Отримана інформація буде цікавою для вивчення термічних характеристик цих та інших ароматичних сполук, що використовуються у продуктах для нагрівання тютюну.

© 2016 Автори. Опубліковано Elsevier B.V. Ця стаття перебуває у вільному доступі по ліцензії CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Оцінка ароматизаторів, які можуть використовуватися у продукті для нагрівання тютюну:

Хімічний аналіз, мутагенність в лабораторних умовах, генотоксичність, цитотоксичність та активність, що сприяє розвитку пухлин, в лабораторних умовах

Ян Крукс^{*}, Луїза Нілсон, Кен Скотт, Лорна Рейнольдс, Тобі Оке, Марк Форстер, Клайв Мередіт, Кевін МакАдам, Кріс Проктор [Ian Crooks^{*}, Louise Neilson, Ken Scott, Lorna Reynolds, Tobi Oke, Mark Forster, Clive Meredith, Kevin McAdam, Chris Proctor]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Амрікан Тобако Інвестментс Лтд." [British American Tobacco Investments Ltd.], Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, Гемпшир, SO15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Southampton, Hampshire SO15 8TL, UK]

[...]

АНОТАЦІЯ

Ми розробили новітній продукт для нагрівання тютюну (ПНТ), який нагріває тютюн для вивільнення нікотину і аерозольних компонентів, таких як гліцерин і леткі сполуки тютюну, з тютюнового стіку (Neostik). В результаті нагрівання тютюну утворюється аерозоль, який порівняно з сигаретним димом містить значно менше токсикантів, що виникають в результаті горіння. Це дослідження було проведено, щоб визначити, чи призводить додавання потенційних ароматизаторів у ПНТ до збільшення вмісту токсичних речовин у викидах або змін у реакціях в лабораторних умовах. Вміст вимірюваних токсикантів виявився аналогічним у викидах стіків Neostik з ароматизаторами і без ароматизаторів і був значно нижчим порівняно з викидами еталонної сигарети 3R4F. За результатами проведення тесту Еймса або тесту на клітинах лімфоми мишей не було виявлено мутагенності стіків Neo. Обидва варіанти продукту Neostik продемонстрували слабку генотоксичну реакцію в лабораторних умовах за результатами мікроядерного тесту з використанням клітин V79, яка виявилась меншою за реакцію еталонної сигарети 3R4F. Вони не виказали потенціалу щодо промоції пухлин за результатами тесту на трансформацію клітин Bhas 42, і не виявилися цитотоксичними за результатами тесту на поглинання нейтрального червоного. Еталонна сигарета 3R4F викликала токсичні реакції за результатами всіх тестів за значно нижчих концентрацій. Додавання ароматизаторів до досліджуваного продукту Neostik не призвело до змін у хімічних характеристиках викидів ПНТ або змін у реакціях в лабораторних умовах порівняно з продуктом Neostik, що не містив ароматизаторів.

Низька температура нагрівання досліджуваних ПНТ призвела до зниження концентрації і кількості вимірюваних токсикантів у викидах порівняно з еталонними сигаретами 3R4F. Додавання до продукту Neostik ароматизаторів, термічне розкладання яких відбувається за температури горіння сигарет, не призвело до збільшення базової реакції викидів ПНТ, що також підтверджується результатами лабораторного дослідження. Реакцій на загальну кількість твердих частинок, що містяться в аерозолі продуктів Neostiks з ароматизаторами і без ароматизаторів, в лабораторних умовах за результатами тесту Еймса, тесту на трансформацію клітин Vhas 42 і тесту на поглинання нейтрального червоного виявлено не було, а за результатами мікроядерного аналізу вони були набагато слабкішими порівняно з реакціями на загальну кількість твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F.

Короткий огляд наукової літератури щодо продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0

ТОРН Девід, БРЕХІНІ Даміан, ГАКА Маріанна, ЛЮ Чуань*, МЕРФІ Джеймс,

ПРОКТОР Кріс [THORNE David, BREHENY Damian, GACA Marianna, LIU Chuan*, MURPHY James, PROCTOR Chris]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Американ Тобакко" [British American Tobacco], Ріджентс Парк Роуд, Мілбрук, Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Millbrook, Southampton SO15 8TL, UK]

Анотація: У цьому дослідженні описується новітній продукт для нагрівання тютюну (ТНР1.0), який нагріває тютюн до температури нижче 245 °С. Продукт було розроблено у спосіб, що дозволяє уникнути горіння тютюну, при цьому він нагріває тютюн, у результаті чого утворюється аерозоль, що вивільняє нікотин, леткі сполуки тютюну і гліцерин. Нещодавно було опубліковано низку доклінічних досліджень ПНТ1.0. У цьому міні-огляді коротко описано головні висновки і висвітлено напрямки подальших досліджень. Ключові результати є такими: 1) Аерозоль продукту ПНТ1.0 утворюється переважно шляхом випаровування і дистиляції, а не в результаті горіння чи піролізу. Запропоновано процедуру валідації, яка може бути використана для перевірки характеристик продукту ПНТ в тій частині, у якій він нагріває, а не спалює тютюн. 2) Вміст токсикантів, включених до кількох переліків токсикантів, запропонованих до регулювання, у викидах ПНТ1.0 є значно меншим, ніж у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F. 3) За допомогою загальної кількості твердих частинок і сукупності аерозолю, що утворюються еталонною сигаретою 3R4F і продуктом ПНТ1.0, в лабораторних умовах було встановлено, що мутагенність, цитотоксичність і активність, яка сприяє розвитку пухлин, були значно нижчими у продукту ПНТ1.0. 4) В ході дослідження топографії затяжок, проведеного в Японії, було встановлено, що рівень впливу на ротову порожнину і середньодобове споживання продуктів японськими споживачами, які користуються продуктом ПНТ1.0, були значно нижчими у випадку використання ПНТ1.0. 5) Під час споживчого дослідження не було виявлено випадків блокування вентиляційних отворів губами користувачів під час використання ПНТ1.0. Ці результати є частиною значного обсягу науково підтверджених даних, необхідних для оцінки потенціалу ПНТ1.0 з точки зору зниження шкоди.

Ключові слова: Продукт для нагрівання тютюну; ПНТ1.0; Викид; Якість повітря у приміщенні; Лабораторна оцінка; Доклінічне дослідження

Вступ

ПНТ1.0 є одним з новітніх продуктів для нагрівання тютюну, наявних у продажу. Він являє собою продукт для нагрівання що живиться від акумулятора і використовується з тютюновими стіками. На відміну від двох інших наявних у продажу продуктів для нагрівання тютюну (iQOS і Eclipse), ПНТ1.0 не був предметом систематичних наукових досліджень. У цьому міні-огляді ми наводимо певні ключові висновки, зроблені щодо цього продукту, які були опубліковані нещодавно і стосуються його конструкції, вимірювання викидів аерозолю і лабораторної токсикологічної оцінки.

1 Конструкція і робота ПНТ1.0

Принцип, закладений у конструкції продукту ПНТ1.0, описано у дослідженні Ітона та ін. [Eaton et al.]^[1] ПНТ1.0 складається з двох функціональних частин: електронного портативного пристрою з нагрівальною камерою і спеціально розробленого тютюнового стіка, який працює із нагрівальним елементом. Електронний нагрівальний пристрій (Малюнок 1) містить літій-іонну акумуляторну батарею і трубку резистивного нагрівання, яка, у свою чергу, складається з двох нагрівальних сегментів, які працюють за окремою температурною програмою. Ємність акумулятора дозволяє зробити не менше 30 сесій на одному заряді. Тютюновий стік формату "superslim" має довжину 82 мм, при цьому довжина тютюнової секції становить 42 мм. Користувач вставляє тютюновий стік у нагрівальну камеру і після натискання на кнопку активації нагрівальна камера нагріває тютюновий стік до температури нижче 245 °С протягом 3,5 хвилин. У тютюновому стіку використовується мішка з тютюну сорту "Вірджинія". Він піддається обробці за допомогою технології

відновлення паперу і містить близько 14,5% гліцерину, що є основним аерозольним засобом. Загальна маса тютюнового матеріалу становить близько 260 мг.

Температура тютюну вимірюється і повідомляється під час здійснення затяжки [1]. Наприклад, з Малюнку 2 вбачається, що в Точці 1 температура швидко зростає в момент нагрівання. Кожна затяжка призводить до значного зниження температури, що є характерною рисою, яка відрізняє цей продукт від сигарети, що горить. Приблизно через 100 с температура тютюнової секції опускається до менше ніж 200 °С і залишається на цій позначці протягом решти циклу нагрівання.

Отримано: 21 вересня 2017 року; переглянуто: 23 жовтня 2017 року; схвалено: 10 листопада 2017 року.

* **Відповідний автор.** Адреса електронної пошти:

Chuan_Liu@bat.com

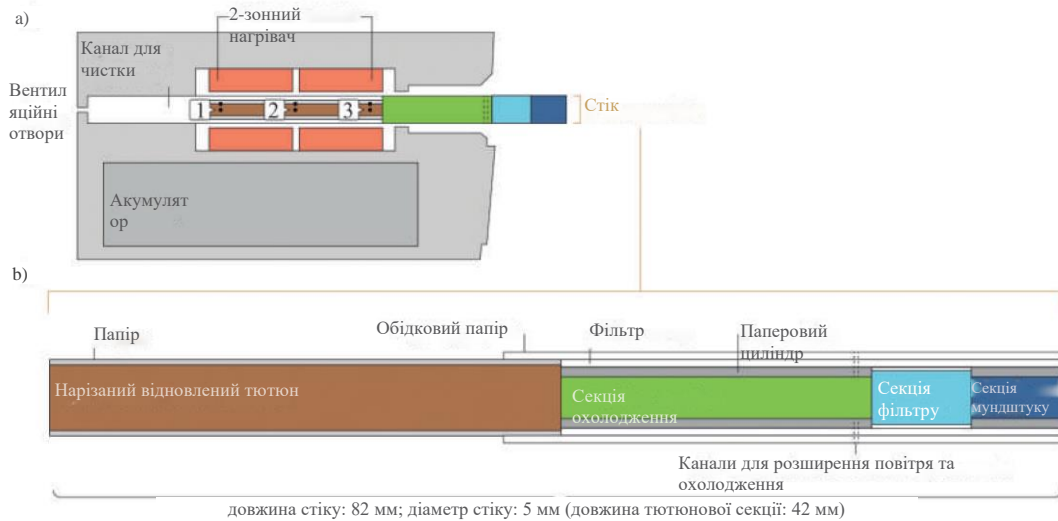
(C. Liu).

Декларація інтересів: 10.16135/j.issn1002-0861.2017.0565

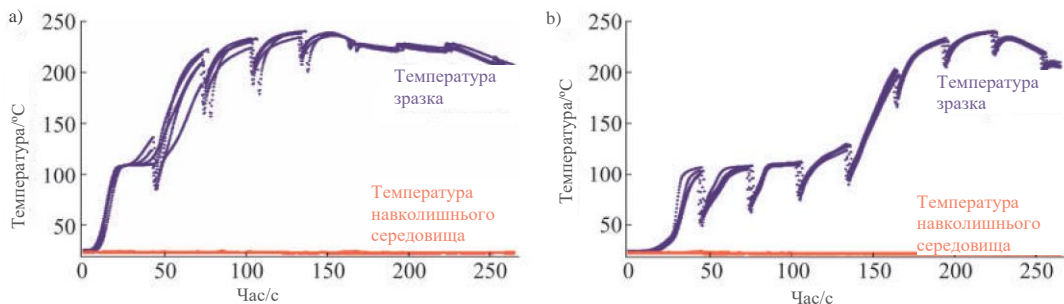
Цитувати цю статтю, що готується до публікації, слід як "Фостер, М. та ін., Оцінка продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0." [Forster, M., et al., Assessment of novel tobacco heating product THP1.0.] Частина 4: Опис якості повітря у приміщенні і запаху, "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology] (2017), <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.09.017>

У другій секції тютюнового стіку (Точка 3) температура перевищує 200°C лише протягом останніх чотирьох зтяжок. Максимальна температура, впливу якої зазнають обидві секції тютюнового стіку, є меншою за максимальну

температуру нагрівача. Не було отримано жодних наукових даних, які б підтверджували самостійне вивільнення енергії (або самостійне займання/затухання), яке мало б місце у випадку горіння тютюну. Додаткову інформацію про теплофізику ПНТ1.0 можна знайти в цьому дослідженні^[1].



Малюнок 1. Схематичне зображення пристрою ПНТ1.0 (а) і тютюнового стіку (б).



Малюнок 2. Температурні профілі термопар у двох точках всередині тютюнового стіку під час здійснення зтяжок за допомогою курильної машини об'ємом 55 мл і тривалістю 2 с через кожні 30 с. (а) Точка 1; (б) Точка 3.

2 Викиди аерозолі: ПНТ1.0 порівняно з еталонною сигаретою 3R4F

Комплексний аналіз викидів аерозолі описано в окремому дослідженні^[2]. Аналіти, що вимірюються в цьому дослідженні, складаються з переліків особливо небезпечних сполук, які запропоновано включити до предмету регулювання тютюнових виробів^[3-7], додаткових речовин, визначених за результатами попереднього аналізу аерозолів продуктів для паріння, і ймовірних продуктів термічного розкладання гліцерину^[8]. Аналітичні методи, використані випробувальною лабораторією, ґрунтуються на методах аналізу сигаретного диму Міністерства охорони здоров'я Канади і сертифіковані відповідно до стандарту ISO/IEC 17025:2005^[9] для всіх зареєстрованих компонентів вдихуваного сигаретного диму і вдихуваних аерозолів продуктів для паріння. Методи не було акредитовано для викидів ПНТ, але випробувальна лабораторія провела додаткову перевірку для встановлення сумісності з аерозольною матрицею ПНТ1.0.

Приклад хімічного складу аерозолі ПНТ1.0 у цьому дослідженні наведено у Таблиці 1. Значне зменшення кількості цих сполук, що утворюються в результаті горіння (акролеїн, 1,3-бутанієн) і реакцій розкладання цукру (ацетальдегід, формальдегід) свідчить про те, що основний механізм нагрівання тютюну значно знижує вміст токсичних компонентів тютюну порівняно з вдихуванним сигаретним димом. Для деяких речовин результати були нижчими за межу кількісного визначення або межу виявлення методу, що свідчить про те, що застосування до цього нового класу тютюнових виробів деяких аналітичних методів, які є похідними методів дослідження сигаретного диму, може бути обмеженим^[21]. У цьому документі описано ряд інших наслідків ПНТ1.0 з точки зору хімічного складу аерозолі.

Крім рівня викидів, що утворюються курильною машиною, споживачів і регуляторів цікавлять також такі гострі питання, як вплив використання ПНТ1.0 на якість повітря у приміщенні.

Таблиця 1. Вміст 9 компонентів тютюнового диму згідно з переліком TobReg у вдихуваному димі еталонної сигарети 3R4F і викидах ПНТ1.0 в перерахунку на один стік/сигарету.

Параметр	Одиниця виміру	ПНТ1.0(T)		ПНТ1.0(M)		
		3R4F	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету	%Red ⁿ в перерахунку на стік/сигарету	Середнє значення в перерахунку на стік/сигарету
1,3-бутадієн	мкг	108	нижче межі виявлення (0,029)	>99,9	нижче межі виявлення (0,029)	>99,9
Ацетальдегід	мкг	2200	111	95,0	115	94,8
Акролеїн	мкг	157	2,22	98,6	2,50	98,4
Бензол	мкг	78,6	Не піддається кількісному визначенню (0,056)	>99,9	Не піддається кількісному визначенню (0,056)	>99,9
Бензо[а]пірен	нг	12,9	Не піддається кількісному визначенню (0,354)	97,7	0,356	97,2
Окис вуглецю	мг	32,0	Не піддається кількісному визначенню (0,223)	99,8	Не піддається кількісному визначенню (0,223)	99,6
Формальдегід	мкг	54,10	3,29	93,9	3,51	93,5
4-(N-нітрозометиламіно)-1-(3-піридил)-1-бутанон (NNK)	нг	281	6,61	97,7	5,32	98,1
Нітрозонорнікотин (NNN)	нг	263	24,7	90,6	19,1	92,8
Середнє значення				97,0		97,1

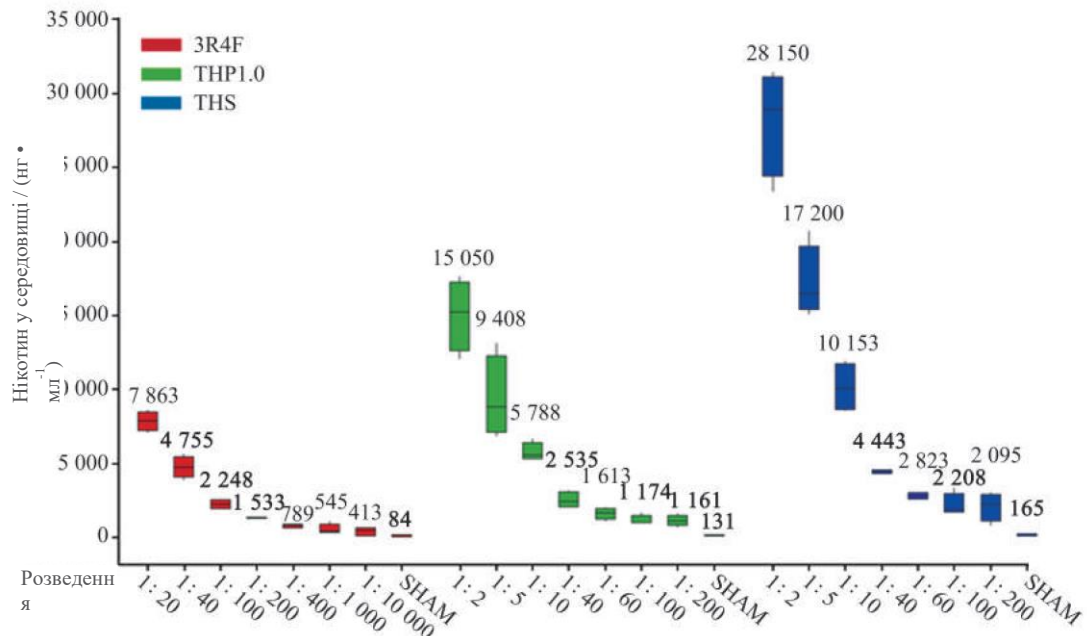
Значення розраховано для кожного аналізу з використанням результатів паралельного тесту (N = 5).

BDL: Нижче межі виявлення (LOD); NQ: не піддається кількісному визначенню (нижче межі кількісного визначення LOQ).

Було опубліковано результати окремого дослідження, проведеного з використанням контрольованого внутрішнього середовища. У дослідженні було описано метод і результати порівняння ПНТ1.0 з використанням компараторів наявних у продажу сигарет [10]. Результати, отримані за допомогою низки хімічних і фізичних індикаторів аерозолі, вказують на те, що ПНТ1.0 має значно менший вплив на якість повітря у приміщенні, ніж звичайні горючі сигарети, в однаковому контрольованому середовищі завдяки значно слабшому характеру викидів як аерозольних частинок, так і хімічних викидів ПНТ1.0. Результати вимірювання розміру аерозольних частинок на ПНТ1.0 у цьому дослідженні свідчать про те, що розподіл аерозольних частинок є респірабельним.

3 Лабораторна дозиметрична та цитотоксична оцінка

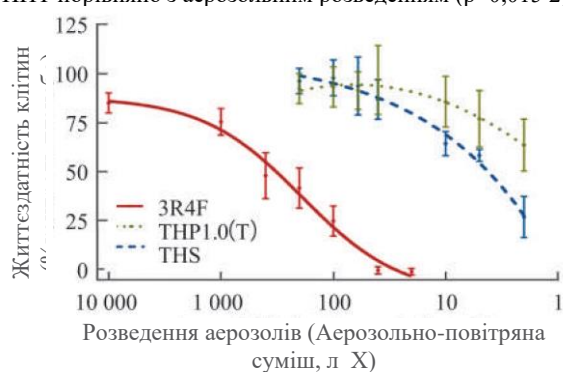
Адекватна лабораторна дозиметрія є основоположною умовою достовірної лабораторної оцінки новітнього продукту, такого як ПНТ1.0, оскільки значно відмінний хімічний склад аерозолі може спричинити переважне випаровування і конденсацію компонентів аерозолі і, відповідно, створити хибне уявлення про ситуацію в місці впливу в лабораторії [11]. У дослідженні, проведеному Джонкі та ін. [Jaunky et al.] [11], нікотин використовується як маркерна сполука для оцінки дозиметрії. Приклад цього наведено на Малюнку 3 у вигляді коробкової діаграми концентрації нікотину у клітинному середовищі після 1 години впливу на клітини.



Малюнок 3. Концентрація нікотину в середовищі клітинної культури після впливу аерозолу, що відображає контрольоване дозування аерозолу з трьох різних тютюнових виробів.

Виконується сім розведень аерозолів у діапазоні від 1:20 до 1:10 000 (аерозоль:повітря, v:v) для еталонної сигарети 3R4F і від 1:2 до 1:200 (ті самі 7 розведень) для ПНТ1.0. У дослідженні у якості компаратора також використовується інший наявний у продажу продукт для нагрівання тютюну (СНТ). Результати підтверджують, що лабораторна дозиметрична система, яка використовується в дослідженні, здатна доставляти аерозоль з ПНТ1.0 в діапазоні контрольованих доз [11].

Поглинання нейтрального червоного в результаті контрольованої аерозольної дозиметрії, що визначається життєздатністю бронхіальних епітеліальних клітин NCI-H292 після 1-годинного впливу низки аерозольних розведень трьох досліджуваних продуктів, наведено на Малюнку 4 у якості прикладу, що відображає статистичну різницю в біологічній реакції між 3 продуктами ($p < 0,0001$) і відсутність різниці між двома ПНТ порівняно з аерозольним розведенням ($p = 0,0152$).

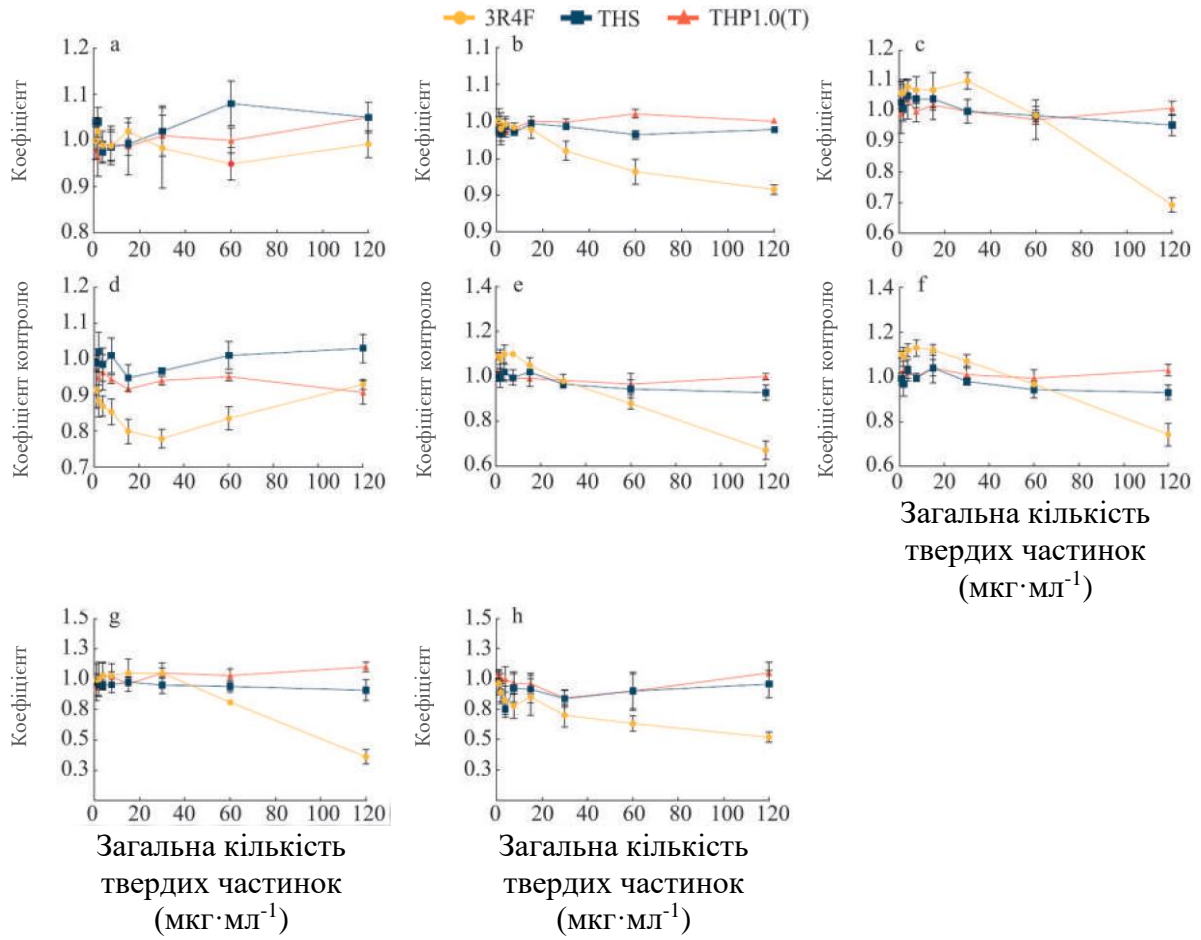


Малюнок 4. Життєздатність клітин легеневого епітелію H292 після 1-годинного впливу низки розведень трьох досліджуваних продуктів, визначена за допомогою тесту на поглинання нейтрального червоного. Планки похибки

слугують стандартними відхиленнями для паралельних тестів за однакового розведення, а тип підбору кривої, що застосовується до даних, є нелінійною регресією.

4 Багатопараметрична оцінка токсичності та оксидативного стресу для ПНТ1.0

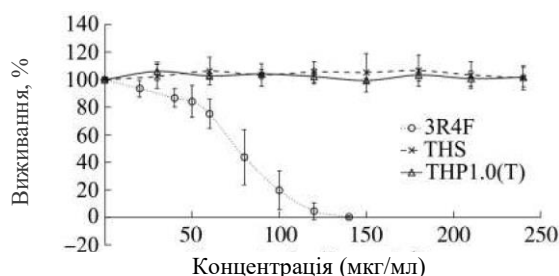
У дослідженні, проведеному Тейлором та ін. [Taylor et al.]^[12], вплив загальної кількості твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F і ПНТ1.0 досліджували за допомогою одночасних багатопараметричних аналізів за, загалом, 10 багатопараметричними критеріями, які оцінювалися за допомогою серійних розведень за експозиції тривалістю 4 і 24 годин. Результати свідчать про те, що вплив загальної кількості твердих частинок, які містяться в димі еталонної сигарети 3R4F, на клітини бронхіального епітелію протягом короткого 4-годинного впливу викликає помірне зниження клітинної доступності антиоксиданту глутатіону, утворення АФК та АТФ, порушення потенціалу мітохондріальної мембрани, зменшення розміру клітинного ядра і структури ДНК у поєднанні з підвищеною частотою пошкодження ДНК. Ці реакції є помірними, при цьому більшість впливів виникає за більш високих доз загальної кількості твердих частинок (80-120 мкг/мл). Ці реакції вказують на початкові реакції клітин на оксидативний стрес, що виникають, скоріше за все, в результаті утворення проміжних продуктів вищих оксидів, які можуть виснажити/окислити глутатіон і спричинити окисне пошкодження мітохондрій або порушити ланцюг перенесення електронів. Навпаки, вплив загальної кількості твердих частинок, які містяться в аерозолі ПНТ1.0, не викликає позитивного сигналу багатопараметричних критеріїв HCS, що оцінюються в цьому дослідженні (див., у якості прикладу, Малюнок 5).



Малюнок 5. Методи одночасного багатопараметричного аналізу; активація багатопараметричних критеріїв здоров'я клітин після 4-годинного впливу 3R4F, ПНТ1.0 або СНТ. (а) Кількість клітин, (б) Розмір ядра, (с) Структура ДНК, (д) Маса мітохондрій, (е) Потенціал мітохондріальної мембрани, (ф) Утворення АФК, (г) Вміст глутатіону, (г) Клітинний АТФ.

Ці аналізи є розширеними інструментами лабораторної оцінки, які є корисними в рамках оцінки будь-якого токсикологічного впливу аерозолі ПНТ1.0, що проводиться за методом, який ґрунтується на сукупності науково підтверджених даних.

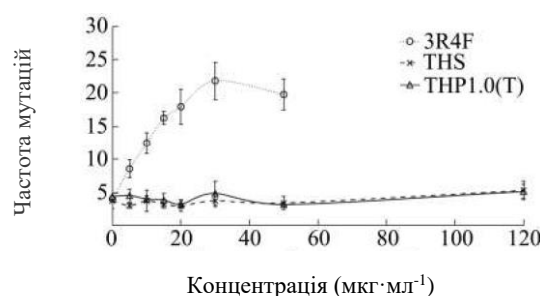
У дослідженні Торна та ін. [Thorne et al]. [13] для порівняння сигаретного диму та аерозолі ПНТ1.0 використовуються тести на цитотоксичність, мутагенність та активність, що сприяє розвитку пухлин. Гостра цитотоксичність оцінюється за допомогою протоколу поглинання нейтрального червоного фібробластами миші BALB/с 3Т3 Міжвідомчого координаційного комітету з валідації альтернативних методів (див. приклад, наведений на Малюнку 6). Як можна побачити, загальна кількість твердих частинок в димі еталонної сигарети 3R4F є цитотоксичною в діапазоні 20-140 мкг/мл, у той час як загальна кількість твердих частинок в аерозолі ПНТ1.0 не демонструє зниження життєздатності нижче рівня, який спостерігається у контрольних зразків, а ІС50 не вдалося визначити навіть за максимально можливої дози у 240 мкг/мл. Таким чином, в умовах випробувань ПНТ1.0 можна віднести до категорії продуктів, що не є цитотоксичними.



Мал. 6 Гостра цитотоксичність у тесті на поглинання нейтрального червоного з використанням BALB/с 3Т3s. Позитивна цитотоксична реакція спостерігалася у випадку диму еталонної сигарети 3R4F, у той час як ПНТ1.0 не продемонстрував цитотоксичної реакції.

Тест на трансформацію клітин Bhas 42 можна використовувати для прогнозування канцерогенного потенціалу. Один з таких прикладів, взятий з дослідження Торна та ін. [Thorne et al.] [13], наведено на Малюнку 7. Вплив загальної кількості твердих частинок у димі еталонної сигарети 3R4F викликає реакцію, залежну від концентрації, і вважається таким, що сприяє розвитку пухлин. Для порівняння, ПНТ1.0 не призводить

до позитивної реакції за результатами тесту з концентрацією до 120 мкг/мл.



Малюнок 7. Вплив загальної кількості твердих частинок в димі еталонної сигарети 3R4F і парі ПНТ1.0 на утворення пухлин в лабораторних умовах за результатами тесту на трансформацію клітин Bhas 42.

5 Топографія затяжок і вплив на ротову порожнину серед японських користувачів

У випадку новітніх тютюнових виробів, таких як продукт ПНТ1.0, вимірювання топографії затяжок є важливими з точки зору оцінки поведінки споживача під час здійснення затяжок в умовах, максимально наближених до реальних умов використання. Середні значення загального об'єму затяжки, середній об'єм затяжки, її тривалість, кількість затяжок та інтервал між ними, опубліковані у статті Джі та ін. [Gee et al.] [14], наведено в Таблиці 2. Можна помітити, що різні групи учасників роблять затяжки іншого об'єму під час використання ПНТ1.0 порівняно зі звичайною сигаретою, яку вони використовують (сигарета T189). Інтервали між затяжками є значно коротшими у випадку використання ПНТ1.0 порівняно з сигаретами. Інша група (група 2) демонструє аналогічну поведінку, що характеризується більшим середнім об'ємом затяжок і коротшим інтервалом між ними під час споживання ментолового варіанту ПНТ1.0 порівняно з ментоловою сигаретою, яку вони використовують (сигарета M322). Необхідно провести додаткові дослідження, щоб з'ясувати, чи віддасть більша група користувачів перевагу ПНТ1.0 за результатами більш тривалого періоду використання.

У своєму дослідженні Джі та ін. [Gee et al.] [14] збирають використані мундштуки ПНТ1.0 і аналізують їх за допомогою розчину нінгідрину.

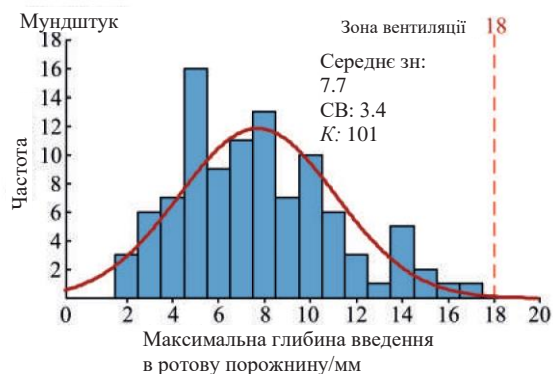
Таблиця 2. Порівняння топографії затяжок.

Продукт	Група користувачів	Загальний об'єм затяжки/мл		Середній об'єм затяжки/мл		Кількість затяжок/ n		Середня тривалість затяжки/ с		Середній інтервал між затяжками/ с	
		Середнє значення ± СВ	Бал за результатами тесту Тьюкі [Туреччина]*	Середнє значення ± СВ	Бал за результатами тесту Тьюкі*	Середнє значення ± СВ	Бал за результатами тесту Тьюкі*	Середнє значення ± СВ	Бал за результатами тесту Тьюкі*	Середнє значення ± СВ	Бал за результатами тесту Тьюкі*
T189	1	489,0±177,7	b	48,9±14,8	b	10,7±5,0	a	1,8±0,6	a	9,7±3,4	a
ПНТ1.0(T)		736,4±415,8	a	66,7±23,7	a	10,9±5,6	a	1,8±0,6	a	7,4±2,7	b
СНТ		668,1±322,6	ab	63,5±20,3	a	10,3±3,6	a	1,8±0,6	a	8,3±3,0	b
M322	2	493,7±192,4	a	51,1±16,0	b	10,0±3,7	a	2,0±0,5	a	9,9±3,4	a
ПНТ1.0(M)		618,2±389,6	a	62,2±32,8	a	10,0±4,5	a	1,8±0,5	a	8,1±3,0	b
ПНТ1.0(T)	3	773,5±545,7	a	60,9±24,8	a	12,3±7,3	a	1,8±0,7	a	7,7±3,9	a
СНТ		588,0±360,0	a	55,1±23,9	b	10,8±5,1	a	1,8±0,7	a	8,6±3,1	a

* Однакова літера вказує на відсутність статистичної різниці (p>0,05) у групах користувачів; СВ – стандартне відхилення.

Із загальною кількістю зібраних 104 мундштуків 3 зразки було позначено як непереконаливі, а решта зразків не демонструють ознак блокування вентиляційних отворів. Вентиляційні отвори на тютюнових стіках, призначених для використання з продуктом ПНТ1.0, розташовані на відстані 18 мм від мундштука.

З Малюнку 8 вбачається, що середня максимальна глибина введення в ротову порожнину становить (7,7 ± 3,4) мм, а максимальна глибина введення в ротову порожнину, що спостерігалася за результатами аналізу всіх зразків, становить 17 мм (Малюнок 8).



Малюнок 8. Розподіл глибин введення в ротову порожнину під час використання ПНТ1.0.

6 Короткий опис результатів

У цьому міні-огляді літературних даних ми коротко опишемо опубліковані результати досліджень продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Ці дослідження підтверджують, що основним механізмом утворення аерозолу продуктом ПНТ1.0 є дистиляція і випаровування, і що процес горіння є дуже незначним або відсутнім. Порівняно з вдихуваним димом еталонної сигарети 3R4F вміст токсикантів у викидах ПНТ1.0 є значно меншим у всіх хімічних класах. Низка токсикологічних реакцій, продемонстрованих аерозолем продукту ПНТ1.0 за результатами нормативних лабораторних тестів, демонструє статистично значущу знижену біологічну реакцію порівняно з сигаретним димом. Топографія зтяжок і ступінь блокування губами під час використання ПНТ1.0 не вказують на блокування вхідних вентиляційних отворів тютюнових стіків, що використовуються з продуктом ПНТ1.0, губами споживачів. Результати топографії зтяжок відповідають режиму роботи курильної машини, який було використано для отримання даних про викиди токсикантів і проведення токсикологічних тестів в лабораторних умовах. Необхідно провести додаткові дослідження, щоб повністю оцінити потенціал ПНТ1.0 як продукту, альтернативного курінню сигарет, з точки зору зниження ризику.

Список використаної літератури

- [1] Ітон Д., Джакай Б, Форстер М. та ін. [Eaton D, Jaka J, Forster M, et al.] Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 2: Конструкція, робота і термофізичні характеристики продукту [J]. "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology], 2017 Декларация інтересів: 10.1016/j.yrtph.2017.09.009.
- [2] Форстер М. Фібелькорн С. Юртері С та ін. [Forster M, Fiebelkorn S, Yurteri C, et al.] Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 3: Комплексний опис хімічних властивостей шкідливих і потенційно шкідливих викидів аерозолу [J] "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and

- Pharmacology], 2017 Декларация інтересів: 10.1016/j.yrtph.2017.10.006.
- [3] Гоффманн Д., Гоффманн І [Hoffmann D, Hoffmann I.], "Сигарета, що змінюється" [The changing cigarette], 1950-1995 [J]. "Журнал токсикології і санітарного стану довкілля" [Journal of Toxicology and Environmental Health], 1997, 50(4): 307-364.
- [4] Всесвітня організація охорони здоров'я. Робоча група з питань оцінки канцерогенних ризиків людини Міжнародної асоціації дослідження раку [R]. Ліон, Франція: Міжнародна асоціація дослідження раку, 2004.
- [5] Бернс Д.М., Дібінг Е., Грей Н. та ін. [Burns D M, Dybing E, Gray N, et al.] Обов'язкове зниження вмісту токсикантів в сигаретному димі: опис пропозиції Робочої групи ВООЗ з регулювання тютюнових виробів (TobReg) [J]. "Боротьба проти тютюну" [Tobacco Control], 2008, 17(2): 132-141.
- [6] Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США. Шкідливі та потенційно шкідливі компоненти тютюнових виробів і тютюнового диму: затверджений перелік [EВ/OL]. (2012 - 04)[2016 - 10 - 24]. [http://www.fda.gov/downloads/Tobacco Products/ Guidance Compliance Regulatory Information/ UCM297981.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Tobacco%20Products/Guidance%20Compliance%20Regulatory%20Information/UCM297981.pdf).
- [7] Управління санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США. Визнання тютюнових виробів такими, що підпадають під дію Федерального закону США "Про харчові продукти, ліки і косметичні засоби" із змінами, внесеними Законом "Про попередження куріння в сім'ї і боротьбу проти тютюну"; Заборони на продаж і дистрибуцію тютюнових виробів, а також тексти обов'язкових медичних попереджень для тютюнових виробів [EВ/OL]. (2016-10-05)[2017-03-30]. [http://federalregister.gov/a/ 2016-10685](http://federalregister.gov/a/2016-10685).
- [8] Маргхем Дж., МакАдам К., Форстер М. та ін. [Margham J, McAdam K, Forster M, et al.] Хімічний склад аерозолу електронної сигарети: кількісне порівняння з сигаретним димом [J]. "Хімічні дослідження в токсикології" [Chemical Research in Toxicology], 2016, 29(10): 16621678.
- [9] ISO/IEC 17025: 2005. "Загальні вимоги до компетентності випробувальних і каліброваних лабораторій[S]"
- [10] Форстер М., МакАфі Дж., Прасад К. та ін. [Forster M, McAughey J, Prasad K, et al.] Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 4: Опис якості і запаху повітря у приміщенні [J] "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology], 2017 Декларация інтересів: 10.1016/j.yrtph.2017.09.017.
- [11] Джонкі Т., Адамсон Дж., Сантопетро С. та ін. [Jaunky T, Adamson J, Santopietro S, et al.] Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 5: Лабораторна дозиметрична та цитотоксична оцінка [J] "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology], 2017 Декларация інтересів: 10.1016/j.yrtph.2017.09.016.
- [12] Тейлор М., Торн Д., Карп Т. та ін. [Taylor M, Thorne D, Carr T, et al.] Оцінка новітнього

- продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 6: Порівняльне лабораторне дослідження з використанням сучасних скринінгових підходів [J]. "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology], 2017 Декларація інтересів: 10.1016/j.yrtph.2017.08.016.
- [13] Торн Д., Бріхіні Д., Проктор К. та ін. [Thorne D, Breheny D, Proctor C, et al.] Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 7: порівняльна лабораторна токсикологічна оцінка [J]. "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology], 2017 Декларація інтересів: 10.1016/j.yrtph.2017.08.017.
- [14] Джі Дж., Прасад К., Слейфорд С. та ін. [Gee J, Prasad K, Slayford S, et al.] Оцінка новітнього продукту для нагрівання тютюну ПНТ1.0. Частина 8: Дослідження з метою вивчення топографії затяжок, впливу на ротову порожнину і споживання користувачами у Японії [J]. "Регуляторна токсикологія і фармакологія" [Regulatory Toxicology and Pharmacology], 2017 Декларація інтересів: 0.1016/j.yrtph.2017.08.005.

Термоокислювальна деградація ароматичних сполук в умовах імітації нагрівання тютюнового виробу

М. Блазо^{a,*}, Б. Бабінські^a, Зс. Чегені^a, Е. Барта-Райная^a, З. Себастьєн^a, Э. Джакаб^a, Дж. Нікол^b, К. Лю^c, К. МакАдам^c [M. Blazsó^{a,*}, B. Babinszki^a, Zs. Czégény^a, E. Barta-Rajnai^a, Z. Sebestyén^a, E. Jakab^a, J. Nicol^b, C. Liu^c, K. McAdam^c]

^a Інститут матеріалів і хімії навколишнього середовища, Дослідницький центр природничих наук, Угорська академія наук, Magyar Tudósok Körútja 2, 1117, Будапешт, Угорщина

^b JTN Consulting Limited, 272 Бат Стріт, Глазго, Шотландія, G2 4JR, Велика Британія [272 Bath Street, Glasgow, Scotland, G2 4JR, UK]

^c Глобальний науково-дослідний центр компанії "Бритіш Американ Тобакко" [British American Tobacco], Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, 15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Southampton 15 8TL, UK]

АНОТАЦІЯ

[...]

Модифікований метод піролізної газової хроматографії/мас-спектрометрії використовувався для оцінки термоокислювальної деградації 34 ароматичних сполук, що містять ароматичні субодиниці, у 9 % кисню/91 % азоту за температури 300 °С та ізотермічної витримки тривалістю 5 хвилин. Цей комплекс параметрів піролізу використовувався для імітації нагрітих тютюнових виробів. Основними типами реакцій цих ароматичних сполук за зазначених умов були відносно м'яке окислення і термічне ділення, які призвели до утворення бензальдегіду та інших альдегідів, кетонів і стиrolу. Згідно з оцінками, максимальний вміст цих продуктів становив близько 10 % у випадках, коли молекулярна структура і реакційна здатність сполуки були сприйнятливими до окислення або розриву зв'язків. Щоб пояснити утворення виявлених продуктів, було запропоновано репрезентативні схеми реакцій. Результати підтвердили, що стиrolовий компонент, присутній в деяких ароматичних сполуках, не розкладався до стиrolу в застосованих умовах, а навпаки – стиrol утворювався з фенілоцтової кислоти та фенілетилових ефірів шляхом термічного розщеплення за температури 300 °С.

Генотоксикологічна оцінка продукту для нагрівання тютюну відносно сигаретного диму за допомогою проведення лабораторного мікроядерного аналізу

Девід Торн, Джеймс Уїтуел, Джулі Клементс, Пол Уолкер, Демієн Бріхіні, Маріанна Гаса [David Thorne ^{a,*}, James Whitwell ^b, Julie Clements ^b, Paul Walker ^c, Damien Breheny ^a, Marianna Gasa^a]

^a Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Америкн Тобакко" [British American Tobacco], Саутгемтон, Гемпшир, SO15 8TL, Велика Британія

^b Covance Laboratories Ltd., Отлі Роуд, Харрогейт, Норт Йоркшир, HG3 1PY, Велика Британія [Otley Road, Harrogate, North Yorkshire HG3 1PY, UK]

^c Cyprotex Discovery, Елдерлі Парк, Елдерлі, Чешир, SK10 4TG, Велика Британія [Alderley Park, Alderley, Cheshire, SK10 4TG, United Kingdom]

АНОТАЦІЯ

[...]

Результати лабораторних досліджень підтверджують результати токсикологічної оцінки хімічних речовин і складних сполук, включаючи сигаретний дим, а також новітніх тютюнових виробів і нікотинових продуктів, які включають продукти для нагрівання тютюну (ПНТ). Ці нові умови вимагають швидкого випробування, високої пропускної здатності і відповідних лабораторних досліджень для підтримки інновацій і розробки продуктів.

У цьому дослідженні загальна кількість твердих частинок в аерозолі наявного у продажу ПНТ і димі еталонної сигарети 3R4F була визначена за допомогою двох мікроядерних методів і, згідно з оцінками, становила до 500 мкг/мл. Клітини V79 і ТК6 оцінювали за допомогою стандартних методів механічної оцінки ОЕСР 487, у той час як клітини ЯКХ оцінювали за допомогою сучасних автоматизованих методів багатопараметричного аналізу (Cellomics ArrayScan® VTI).

Клітини V79 продемонстрували найбільш послідовну реакцію за всіх трьох умов обробки, що викликало чітку позитивну генотоксичну реакцію. Клітини ТК6 людини продемонстрували тільки реакцію, що залежала від дози, що свідчить про слабо-позитивну реакцію. Клітини ЯКХ продемонстрували позитивну реакцію на загальну кількість твердих частинок з використанням тривалих (24 години) умов -S9. Так само всі три клітинні лінії продемонстрували негативну реакцію на загальну кількість твердих частинок в аерозолі ПНТ у концентраціях до 500 мкг/мл.

На завершення, загальна кількість твердих частинок, що містяться в аерозолі ПНТ, не призвела до утворення мікроядер у кількості, вищій за рівні контрольних зразків навіть у дозах, які значно перевищували дози, що піддавалися випробуванню з використанням диму еталонної сигарети (у більшості випадків йдеться про дози, які до 10 разів перевищували дозу, яка доставлялася, порівняно з сигаретним димом). Це дослідження підтверджує думку, яка стає все більше поширеною, про те, що ПНТ є менш небезпечними, ніж звичайні сигарети, і що для цілей розробки продуктів і прийняття рішень можуть використовуватися методи скринінгу 21-го століття у якості потенційного першого скринінгу перед більш традиційними оцінками.

Оцінка результатів лабораторного тесту на міграцію клітин ендотелію високої пропускної здатності для оцінки продуктів доставки нікотину та тютюну

Емма Бішоп*, Демієн Брехіні, Кетрін Гьюїтт, Марк Тейлор, Томаш Яункі, Оскар М. Камачо, Девід Торн, Маріанна Гаца [Emma Bishop*, Damien Breheny, Katherine Hewitt, Mark Taylor, Tomasz Jaunky, Oscar M. Camacho, David Thorne, Marianna Gaça]

Науково-дослідний центр компанії "Бритіш Американ Тобакко"[British American Tobacco], Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія

[...]

[...]

АНОТАЦІЯ

Міграція клітин ендотелію є критично важливим процесом для підтримки здорових кровоносних судин. Повідомляється, що порушення міграції ендотелію пов'язано з розвитком серцево-судинних захворювань. У цьому дослідженні ми описуємо розробку 96-лункового лабораторного аналізу міграції ендотелію з метою проведення порівняльної токсикологічної оцінки новітнього ПНТ відносно сигаретного диму, що дозволить регуляторним органам оперативно ухвалювати інформовані рішення.

Рівномірні подряпини в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини, що зливаються, було створено за допомогою 96-контактного пристрою для створення ран і піддано впливу диму еталонної сигарети 3R4F або водних екстрактів ПНТ. Міграцію ендотелію документували протягом 24 годин, а швидкість загоювання рани розраховували з використанням середньої відносної щільності рани, а не швидкості міграції, як повідомлялося раніше. Цей параметр, що самономалізується, враховує початковий розмір рани, який встановлюється шляхом порівняння щільності подряпини із зовнішньою областю в кожен момент часу. Крім того, було визначено критерії прийнятності ширини рани для підвищення чутливості аналізу.

Дослідження зразків диму еталонної сигарети 3R4F і водних екстрактів ПНТ було проведено за порівнянних концентрацій нікотину. Зразки диму еталонної сигарети 3R4F продемонстрували значну цитотоксичність і пригнічення функції загоєння ран, у той час як водні екстракти ПНТ не продемонстрували жодної реакції за жодним багатопараметричним критерієм. Цей 96-лунковий аналіз міграції ендотелію був достатньо чутливим, щоб розрізнити досліджувані горючі сигарети і ПНТ.

Зміни в біомаркерах впливу під час переходу від споживання звичайних сигарет до споживання Продукту для нагрівання тютюну glo: Рандомізоване контрольоване амбулаторне дослідження

Натан Гейл, бакалавр; Майк Мак'юен, кандидат медичних наук; Оскар М. Камачо, магістр; Джордж Гарді, магістр; Джеймс Мерфі, кандидат медичних наук; Крістофер Дж. Проктор, кандидат медичних наук [Nathan Gale BSc, Mike McEwan PhD, Oscar M. Camacho MSc, George Hardie MSc, James Murphy PhD, Christopher J. Proctor PhD¹]

Компанія "British American Tobacco (Investments) Limited", Науково-дослідний центр, Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія

Відповідний автор: Натан Гейл [Nathan Gale], бакалавр "British American Tobacco (Investments) Limited", Науково-дослідний центр, Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Hampshire SO15 8TL, UK] Телефон: +44 (0)2380-588091; E-mail: nathan_gale@bat.com

Анотація

Вступ: Продукти для нагрівання тютюну (ПНТ) утворюють менше токсикантів за результатами прокурювання з використанням курильної машини порівняно з вмістом токсикантів у звичайних сигаретах. Під час використання цих продуктів користувачі можуть зазнавати впливу меншої кількості твердих частинок і небезпечних та потенційно небезпечних сполук порівняно з курінням сигарет.

Цілі і методи: У цьому рандомізованому, контрольованому дослідженні проводилася оцінка потенційного зниження біомаркерів впливу токсикантів, які містяться в сигаретному димі, у разі переходу від куріння сигарет до використання ПНТ glo у натуралістичних, амбулаторних умовах. Контрольні групи включають курців, які утримуються від куріння сигарет, і осіб, які ніколи не курили. В рамках оцінки висхідного стану за 24 години до початку дослідження було відібрано зразки сечі і точкові зразки крові для аналізу біомаркерів впливу. Також було виміряно вміст оксиду вуглецю у видихуваному повітрі. У якості маркера дотримання суб'єктами умови щодо відмови від куріння горючих сигарет було використано N-(2-ціаноетил) валін (CEVal). Контрольні обстеження суб'єктів проводяться з періодичними інтервалами протягом 360 днів. Дані, подані у цій статті, відображають результати планового проміжного аналізу, проведеного на 90-й день дослідження.

Результати: В осіб, які продовжували курити, біомаркери впливу на 90-й день дослідження залишились стабільними і не змінилися порівняно з фоновим рівнем (станом на 1-й день дослідження). Як в популяціях аналізу, проведеного відповідно до протоколу, так і в популяціях, сумісних із CEVal, зниження біомаркерів впливу спостерігалось у суб'єктів, які переходили на використання glo або продовжували утримуватися від куріння. Це зниження було статистично значущим для низки біомаркерів впливу у суб'єктів, які переходили на споживання продукту glo, порівняно з суб'єктами, які продовжували курити. Крім того, в обох популяціях зниження біомаркерів впливу, що спостерігалось у суб'єктів, які перейшли на використання продукту glo, було порівняним із зниженнями, які спостерігалися після відмови від куріння, а також було на рівні, подібному до рівня, який спостерігався у суб'єктів, які ніколи не курили.

Висновки: glo — це тютюновий продукт зі зниженим впливом.

Наслідки: В основі цього клінічного дослідження лежить 5-денне камерне дослідження, яке демонструє, що перехід від куріння горючих сигарет до використання продукту для нагрівання тютюну glo в натуралістичних амбулаторних умовах призводить до значного зменшення впливу токсикантів на організм курців. Для більшості досліджених біомаркерів впливу це зниження було таким самим, що й у контрольній групі курців, які припинили курити сигарети, або навіть відповідало рівням, які спостерігалися в осіб, які ніколи не курили. Це свідчить про те, що glo є продуктом зі зниженим впливом і може розглядатися як продукт із потенційно зниженим ризиком у разі його використання курцями, що повністю відмовляються від споживання сигарет.

Ресстрація клінічних випробувань: ISRCTN81075760.

Лабораторна мутагенність екстрактів газоподібної фази ароматизованих та не ароматизованих виробів з тютюну, що нагрівається

Тео Ле Годек, Ян Крукс*, Кен Скотт, Клайв Мередіт [Theo Le Godec, Ian Crooks*, Ken Scott, Clive Meredith]

"British American Tobacco (Investments) Ltd.", Ріджентс Парк Роуд, Саутгемптон, SO15 8TL, Велика Британія [Regents Park Road, Southampton, SO15 8TL, United Kingdom]

[...]

АНОТАЦІЯ

Мутагенний і генотоксичний потенціал виробів з тютюну, що нагрівається (ВТН), вже досліджувався з використанням дисперсної фази і про нього вже повідомлявся раніше. Це дослідження було розроблено, щоб доповнити лабораторну оцінку виробів з тютюну, що нагрівається, і визначити, чи змінить додавання потенційних ароматизаторів лабораторну реакцію шляхом тестування іншої фази аерозолі – пароподібної. Зразки газоподібної фази як ароматизованих, так і неароматизованих стіків Neostik, не продемонстрували жодних ознак мутагенної активності за результатами тесту Еймса, але викликали мутагенну реакцію за результатами тесту на клітинах лімфоми мишей. Проте ці реакції були значно меншими, ніж реакції еталонної сигарети 3R4F. Результати продемонстрували, що викиди газоподібної фази цього виробу з тютюну, що нагрівається, не викликали нових якісних або кількісних мутагенних ризиків порівняно з еталонною сигаретою 3R4F, яка оцінювалася за допомогою тесту Еймса (нових чутливих штамів виявлено не було) і тесту на клітинах лімфоми мишей (незначна мутагенна реакція), відповідно. Статистичний порівняльний аналіз реакцій продемонстрував, що додавання ароматизаторів, які можуть термічно розкладатися в умовах використання, не призвело до збільшення базових реакцій стіку Neostik без ароматизатора в лабораторних умовах.