

prof. dr hab. JADWIGA A. SZYMAŃSKA
dr BARBARA FRYDRYCH
dr ELŻBIETA BRUCHAJZER
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
90-151 Łódź
ul. Jana Muszyńskiego 1

Nikotyna

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 0,5 mg/m³

NDSCh: –

NDSP: –

Sk – substancja wchłania się przez skórę

Ft – substancja fetotoksyczna

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 25.03.2003

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 1.07.2005

Słowa kluczowe: nikotyna, toksyczność, NDS.

Key words: nicotine, toxicity, MAC-value.

Nikotyna jest bezbarwną, bezwoną i oleistą cieczą otrzymywaną z liści tytoniu przez destylację z parą wodną w środowisku zasadowym i ekstrakcją eterem. Największe zużycie nikotyny jest związane z produkcją wyrobów tytoniowych, a także z produkcją środków, których zażywanie ma na celu odzwyczajenie się od palenia. Nikotyna jest składnikiem niektórych pestycydów. Narażenie zawodowe na nikotynę możliwe jest przy produkcji i suszeniu tytoniu. Zatrucia śmiertelne zdarzały się w latach 20. i 30. XX w. w trakcie opryskiwania roślin preparatami z nikotyną. Obecnie w Polsce tylko 8 osób było narażonych na nikotynę o stężeniu w powietrzu przekraczającym wartość NDS, tj. 0,5 mg/m³ (dane z 2002 r.).

Do śmiertelnego zatrucia zawodowego nikotyną dochodzi bardzo rzadko. Objawami ostrego zatrucia małymi dawkami nikotyny są: pobudzenie oddechu, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, biegunka, częstoskurcz, wzrost ciśnienia krwi oraz pocenie i ślinienie się. Po dużych dawkach nikotyny stwierdzono ponadto pieczenie w jamie ustnej, gardle i żołądka. Później następowało wyczerpanie, drgawki, osłabienie czynności oddechowej, zaburzenie rytmu serca oraz zaburzenia koordynacji ruchowej i śpiączka. Śmierć może wtedy nastąpić w czasie od 5 min do 4 h.

* Wartość normatywna nikotyny została zweryfikowana przez Międzyresortową Komisję ds. Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynników Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy, która wnioskuje o pozostawienie dotychczasowej wartości NDS nikotyny oraz nieustalenie wartości NDSCh związku w wykazie wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na kwiecień 2007 r.).

Metodę oznaczania stężeń nikotyny w powietrzu stanowiska pracy opublikowano w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2003, nr 4(38) oraz zamieszczono w normie PN-86/Z-04170/02.

Zatrucia przewlekłe nikotyną prowadzą do zaburzeń układu krążenia. Zmiany naczyniowe sprzyjają powstawaniu dusznicy bolesnej oraz zawałom serca, a także powodują: osłabienie pamięci, zwolnienie procesów psychicznych i koordynacji myśli, brak energii oraz ogólne wyczerpanie. Obserwuje się również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Nikotyna jest związkami, który powoduje uzależnienie fizyczne i psychiczne.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych epidemiologicznych dotyczących zawodowego narażenia na nikotynę w postaci czystej.

Nikotyna jest substancją o dużej toksyczności ostrej dla zwierząt – po podaniu dożołądkowym wartość DL_{50} mieści się w granicach $3,34 \div 188$ mg/kg masy ciała.

Informacje na temat toksyczności nikotyny wskazują na jej wielokierunkowe działanie. Narażenie drogą pokarmową szczurów na dawkę 1 mg/kg/dzień nikotynę przez 9 dni nie spowodowało żadnych zmian. Podobnie żadnych skutków nie zanotowano po podawaniu nikotyny szczurom w dawce 1,14 mg/kg/dzień przez 34 tygodnie. Dawka czterokrotnie większa powodowała wzrost aktywności niektórych enzymów w sercu szczurów narażonych przez 34 tygodnie. Podobna dawka podawana przez 9 dni wywoływała zmiany w zapisie EEG. Narażenie szczurów na nikotynę w dawce 3,5 mg/kg/dzień przez 90 dni oraz na nikotynę w dawce 12,5 mg/kg/dzień przez 28 dni (dawka skumulowana wynosiła odpowiednio: 315 lub 350 mg/kg) powodowało u zwierząt zaburzenia w gospodarce lipidowej i węglowodanowej. Z obserwacji zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia po podaniu dożołądkowym nikotyny można przyjąć za wartość NOAEL dawkę 1,14 mg/kg/dzień, a za wartość LOAEL dawkę 4,56 mg/kg/dzień.

Nikotyna nie wykazuje działania mutagennego, ale jest jednak genotoksyczna (wymiana chromatyd siostrzanych i aberracje chromosomowe) oraz fetotoksyczna.

Udowodnione działanie rakotwórcze wykazują nitrozoaminy – związki powstające w wyniku palenia się tytoniu (NNN i NNK).

Nikotyna dobrze wchłania się przez drogi oddechowe, przewód pokarmowy i skórę. Największe stężenia nikotyny stwierdzono w mózgu, nerkach, błonie śluzowej żołądka, rdzeniu nadnerczy, błonie śluzowej nosa i śliniankach. Nikotyna wiąże się z białkami osocza w $5 \div 20\%$ i przenika przez łożysko oraz do mleka matek karmiących. W trakcie metabolizmu nikotyna może ulegać: C-oksydacji, demetylacji połączonej z C-oksydacją, N-oksydacji oraz N-metylacji. Jej głównymi metabolitami są: kotynina i nikotyno-1'-N-tlenek. Nikotyna i jej metabolity są szybko wydalane przez nerki.

Mechanizm działania nikotyny jest wypadkową aktywacji cholinergicznym receptorów nikotynowych powodujących pobudzenie komórek nerwowych i desensytyzacji powodującej zablokowanie przewodnictwa sympatycznego. Działania obwodowe wywołane małymi dawkami nikotyny są wynikiem pobudzenia zwojów autonomicznych i obwodowych receptorów czuciowych, głównie w sercu i płucach. Pobudzenie tych receptorów wywołuje częstoskurcz, zwiększenie wyrzutu serca, wzrost ciśnienia tętniczego, zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i pocenie się.

Najbardziej rozpowszechnionym wśród ludzi przykładem działania łącznego nikotyny z innymi związkami jest palenie papierosów, w których – oprócz nikotyny – znajdują się setki innych substancji. Jednocześnie narażeniu szczurów na nikotynę i etanol towarzyszyło znaczące zmniejszenie ich płodności oraz zaburzenie reakcji immunologicznych u potomstwa. Nikotyna nasila hepatotoksyczne działanie CCl_4 .

Na podstawie danych literaturowych przyjęto dawkę 1,14 mg/kg/dzień (po której nie zaobserwowano żadnych szkodliwych skutków) za wartość NOAEL nikotyny, zaś dawkę 4,56 mg/kg/dzień – za jej wartość LOAEL

Po analizie danych literaturowych i wykonanych obliczeniach pozostano przy obowiązującej w Polsce wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) nikotyny wynoszącej $0,5$ mg/m³ z oznaczeniami związku literami „Sk” i „Ft”.

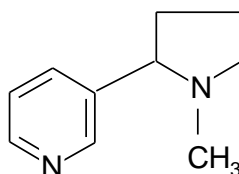
W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji uzasadniających wyznaczenie dla nikotyny wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh).

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka nikotyny (ACGIH 2001; Patty's... 2001; HSDB 2003; ICSC: 0519 1997; Sax's... 2000; Poradnik... 1974; *Welzbacher* 1998; The Merck... 2001):

- nazwa zwyczajowa niktyna
- nazwa chemiczna nicotine
- wzór sumaryczny $C_{10}H_{14}N_2$
- wzór strukturalny



- numer CAS 54-11-5
- numer UN/NA 1654
- numer RTECS QS 5250000
- EU EINECS/ELINCS 200-193-3
- numer indeksowy 614-001-00-4
- synonimy: 1-metylo-2(3-pirydylo)pirolidyna, 3-(1-metylo-2-pirolidynylo)pirydyna, 3-(*N*-metylopirolidyl)pirydyna, 3-pirydylo-*N*-me-tylopirolidyna, beta-pirydylo-alfa-*N*-metylopirolidyna, DL-tetrahydronikotyryna, (S)-3-(1-metylopirolidyn-2-ylo)pirydyna, 1-3-(1-metylo-2-pirolilo)pirydyna, 1-nikotyna i 3-(tetrahydro-1-metylopirolilo-2-yl)pirydyna
- preparaty handlowe: Black Leaf 40, Coswell No 597, Destruoxol Orchid Spray, Emo-nik, ENT 3424, Flux MAAG, Fumetobac, Habitrol, Mach-Nic, Niagara P.A. Dust, Nicocide, Nicobate, Nicoderm CQ, Nicodust, Nico-fume, Nicotine-liquid, Nicotine-solid, Nicotine-alkaloid, L-Nicotine, S-Nicotine, Nicopatch, Nicotinell, Ortho N-4 dust, Ortho N-5 dust, RCRA Waste Number P075, Tendust, Tabazur i XL All Insecticide.

Klasyfikacja i oznakowanie nikotyny są zgodne z rozporządzeniem ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. DzU nr 201, poz. 1674: T⁺ – produkt bardzo toksyczny; N – produkt niebezpieczny dla środowiska; R 25 – działa toksycznie po połknięciu; R 27 – działa bardzo toksycznie w kontakcie ze skórą; R 51/53 – działa toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym.

Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne nikotyny (ACGIH 2001; Patty's... 2001; HSDB 2003; ICSC: 0519 1997; Sax's... 2000; Poradnik... 1974; *Welzbacher* 1998; The Merck... 2001):

– wygląd	higroskopijna, oleista ciecz, bezbarwna lub bladożółta, ciemniejąca na powietrzu i w świetle, o ostrym, palącym smaku; substancja czysta jest prawie bez zapachu, po ogrzaniu czuć słaby zapach ryb (pirydyny)
– masa cząsteczkowa	162,23
– próg zapachu	czysta nikotyna jest bezwonna, ale za próg zapachu przyjmuje się zwykle stężenie w roztworze wodnym równe $3 \cdot 10^{-3} \text{ g/dm}^3$ (po ogrzaniu), (HSDB 2003)
– temperatura wrzenia	247 °C (760 mmHg; ciśn. 1013 hPa)
– temperatura topnienia	-80 °C
– temperatura zapłonu	95 °C
– temperatura samozapłonu	240 °C
– gęstość względna (masa właściwa) d_4^{20}	1,0092 ÷ 1,0097 (woda = 1, w temp. 20 °C)
– gęstość par	5,61 (powietrze = 1)
– prężność par:	0,00566 kPa (0,056 mbar, 0,0425 torr) w temp. 20 °C (<i>Welzbacher</i> 1998; Patty's... 2001); 0,015 kPa (0,15 mbar) w temp. 30 °C (<i>Welzbacher</i> 1998); 0,036 kPa (0,36 mbar) w temp. 50 °C (<i>Welzbacher</i> 1998); 0,133 kPa (1 mmHg, 133 Pa) w temp. 62 °C (Patty's... 2001; Sax's... 2000; HSDB 2003; ICPS, 0519 1997)
– granice wybuchowości:	dolna – 0,7% obj.; górna – 4% obj.
– współczynnik podziału oktanol/woda	Log P = 1,17
– rozpuszczalność w wodzie	miesza się w każdym stosunku z wodą w temp. do 60 °C (Poradnik... 1974; The Merck... 2001)
– rozpuszcza się w:	alkoholu etylowym, eterze etylowym, chloroformie, benzenie, olejach i nafcie
– współczynniki przeliczeniowe w warunkach normalnych (w temp. 25 °C, ciśn. 3101,3 kPa):	1 ppm = 6,64 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,15 ppm (Patty's... 2001).

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Nikotyna w połączeniach naturalnych z kwasami jabłkowym i cytrynowym występuje w liściach tytoniu szlachetnego (*Nicotiana tabacum*) i tytoniu bakun (machorki, *Nicotiana rustica*) o stężeniach 2 ÷ 8% (*Hayes* 1982; *Tso* 1972). Nikotyne wyodrębnia się przez destylację z parą wodną liści tytoniu w środowisku zasadowym i ekstrakcję eterem. Nikotyna jest produkowana także w postaci soli kwasów, np.: salicylowego, siarkowego i diwinowego (*Lewin* 1993).

Preparaty nikotyny w postaci aerozolu zawierają zwykle 0,05 ÷ 0,06% substancji czystej, zaś w postaci pyłu – 1 ÷ 2% (Kirk-Othmer... 1977).

Nikotyna jest składnikiem niektórych pestycydów. Zawierają one zwykle około 1% nikotyny, ale mogą występować w postaci koncentratów 40-procentowych. Nikotyna i jej sole, głównie siarczan nikotyny, są stosowane jako insektycydy (Hayes 1982). Jednak w ostatnich dwudziestu latach ze względu na dużą toksyczność ta postać nikotyny jest stosowana w coraz mniejszym stopniu. W latach 60. XX wieku około 500 t nikotyny stosowano w USA w środkach ochrony roślin. W 1984 r. USA importowały nikotynę w ilości 220 t (HSDB 2003).

Nikotyna była związkiem stosowanym czasami u dzikich zwierząt jako środek uspokajający (Hayes 1982; Feurt i in. 1958).

Największe zużycie nikotyny jest związane z produkcją wyrobów tytoniowych, które zawierają jej zwykle 1 ÷ 2% (Tso 1990; Dean 1998). Papieros zawiera 15 ÷ 20 mg nikotyny, cygaro 15 ÷ 40 mg, zaś tytoń do fajek 4,6 ÷ 32 mg/g proszku (Dean 1998). W ciągu ostatnich 10 lat zmniejsza się stężenie nikotyny w wyrobach tytoniowych (Tso 1990). Obecnie przeciętny papieros zawiera około 0,8 g tytoniu i 9 ÷ 17 mg nikotyny, z których palacz wchłania około 10% (Farmakologia... 2001).

Nikotyna jest stosowana także do produkcji środków, których zażywanie ma na celu odzwyczajenie się od palenia. Guma do żucia (Nicorette, nikotyna z poliakrylanami) zawiera 2,5 mg nikotyny/g *vehiculum*, zaś plastry – 7 ÷ 52,5 mg (Dean 1998).

Narażenie zawodowe na nikotynę jest możliwe podczas wdychania jej pyłu przy produkcji i suszeniu tytoniu oraz przez narażenie skóry na roztwory nikotyny lub wywar z tytoniu. Zatrucia śmiertelne nikotyną u ludzi zdarzały się przy opryskiwaniu roślin preparatami z nikotyną (Łazariew 1954). W NIOSH (cyt. za HSDB 2003) podano, że w USA na nikotynę było narażonych 4737 robotników, w tym 861 kobiet.

Z informacji uzyskanych w Instytucie Medycyny Pracy w Łodzi wynika, że w czasie wykonanych pomiarów w 2000 r. w przemyśle polskim tylko 8 osób było narażonych na stężenia nikotyny w powietrzu przekraczające wartość NDS (0,5 mg/m³). Przypadek ten zanotowano w woj. mazowieckim w przetwórstwie środków spożywczych i napojów (Dawydzik i in. 2002).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucia ostre u ludzi

Najwięcej przypadków zatruc ostrych nikotyną notowano w latach 20. i 30. XX w., co było związane z częstym stosowaniem insektycydów zawierających nikotynę (głównie z 40-procentowym koncentratem siarczanu nikotyny), (ACGIH 2001; HSDB 2003). W latach 1930-1935 w USA stwierdzono nawet 288 przypadków śmiertelnych (Saxena, Scheman 1985). W tym też czasie ustalono dawkę śmiertelną nikotyny dla człowieka po podaniu dożołądkowym, która wynosiła 30 ÷ 60 mg, czyli 0,5 ÷ 1 mg/kg m.c. Zdarzały się jednak przypadki przeżycia po spożyciu 2, a nawet 4 g nikotyny (Franke, Thomas 1936). Dawka toksyczna nikotyny to 20 mg (Dutkiewicz 1968).

Większość przypadków śmiertelnych wystąpiła w ciągu kilku pierwszych minut od narażenia na nikotynę. Była ona wynikiem zapaści, zatrzymania oddechu i reakcji kuraropodobnej na przeponę i mięśnie międzyżebrowe (ACGIH 2001). Śmierć poprzedzał krótki okres pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego (drżenia, drgawki toniczno-kloniczne), a

następnie jego upośledzenie, któremu towarzyszyły: osłabienie mięśni, dezorientacja (stany splątania), omdlenia, zwężenie źrenic, spadek ciśnienia tętniczego krwi i śpiączka (*Haddad, Winchester* 1983; *Feurt* i in. 1958). Jeżeli pacjent przeżył 0,5 ÷ 4 h po zatruciu, to wracał do pełnego zdrowia (*Patty's...* 2001; *ACGIH* 2001).

Wyniki badań pośmiertnych po ostrym zatruciu nikotyną wykazywały powiększenie prawej strony serca, umiarkowany obrzęk płuc, krwotoczny nieżyt żołądka, zastój krwi w większości narządów wewnętrznych, obrzęk mózgu i znaczne przekrwienie nerek (*ACGIH* 2001).

Obecnie śmiertelne zatrucia zawodowe nikotyną są bardzo rzadkie. Jest to częściowo związane z mniejszym jej wykorzystaniem jako insektycydu. Zatrucia nikotyną w środowisku pracy zdarzają się u pracowników zatrudnionych przy ekstrakcji nikotyny z liści tytoniu oraz przy zbiorach tytoniu (*Lopukhnova* i in. 1971).

Absorpcja nikotyny przez nieuszkodzoną skórę i układowe objawy zatrucia mogą wystąpić u pracowników pracujących przy produkcji i pracy z insektycydami, np. po rozlaniu ciekłej nikotyny (*ACGIH* 2001; *Haddad, Winchester* 1983). Stwierdzono, że wolny alkaloid przenika przez skórę szybciej niż jego sole mocnych kwasów (*ACGIH* 2001).

Objawami ostrego zatrucia małymi dawkami nikotyny (wchłoniętymi przez skórę czy wdychanie dymu papierosowego lub aerozoli owadobójczych) są: przyspieszenie oddechu, nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, biegunka, częstoskurcz, podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi oraz pocenie się i ślinotok. Po stopniowym ustąpieniu tych objawów następuje okres osłabienia. Po dużych dawkach nikotyny (zażytych doustnie lub wchłoniętych przez skórę) stwierdzono początkowo występujące pieczenie w jamie ustnej, gardle i żołądka, po którym wystąpiły wyżej wymienione objawy. Później następowało wyczerpanie, drgawki, osłabienie czynności oddechowej, zaburzenie rytmu serca, zaburzenia koordynacji ruchowej i śpiączka. Śmierć może wtedy wystąpić w czasie od 5 min do 4 h (*Dreisbach, Robertson* 1995; *Haddad, Winchester* 1983; *ACGIH* 2001).

Działanie toksyczne nikotyny badano na ochotnikach, którym podawano dożylnie 2 mg diwinianu nikotyny. Dawka ta odpowiadała 0,6 mg czystej nikotyny. Zaobserwowano wtedy objawy działania toksycznego o stopniu nasilenia od niewielkiego do umiarkowanego. Były to: nudności, wzrost częstości akcji serca, przyspieszenie oddechu i podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi. Dożylne podanie ochotnikom 3 mg czystej nikotyny, oprócz wcześniej wymienionych objawów, powodowało także pobudzenie psychoruchowe. Podobne skutki (nudności, wymioty, biegunki, bóle oraz zawroty głowy i pobudzenie) notowano u pracowników zawodowo narażonych na nikotynę. W dostępnym piśmiennictwie nie było jednak informacji o wielkości stężeń nikotyny, które te objawy wywoływały (*ACGIH* 2001).

Osobną grupą narażoną na ostre działanie nikotyny są dzieci. W ich przypadku najczęściej zagrożenie jest spowodowane niedostateczną opieką ze strony dorosłych. *Woolf* i in. (1997) obserwowali 36 dzieci w wieku średnio 3 lat narażonych na nikotynę przez skórę (plastry) lub dożołądkowo (guma do żucia czy połknięcie plastrów). U 14 dzieci (39%) zanotowano objawy gastryczne (nudności, wymioty, biegunki i bóle brzucha), osłabienie, zawroty głowy oraz miejscowe wysypki. Objawy te były przejściowe. Dwoje dzieci hospitalizowano przez noc. Wszystkie powróciły do pełnego zdrowia.

Toksyczność nikotyny po powtarzanym narażeniu ludzi

Dane o toksyczności nikotyny po wielokrotnym podawaniu pochodzą z obserwacji przeprowadzonych na 24 niepalących ochotnikach, którym przez 2 tygodnie aplikowano plastry z nikotyną (*van Dijk* i in. 1998). Ochotnikom podawano rosnące dawki nikotyny: przez pierwsze 2 dni – 5 mg/dobę, w ciągu 3. i 4. dnia – po 10 mg/dobę, a przez ostatnie

10 dni – 15 mg/dobę. W czasie trwania eksperymentu zanotowano takie objawy – od niewielkiego do umiarkowanego stopnia nasilenia, jak: nudności, wymioty, bóle i zawroty głowy, pocenie się, podrażnienie skóry w miejscu przyklejenia plastra i niestrawność. Po 1, 2, 3 i 6 tygodniach od narażenia ochotnikom pobierano krew, wykonywano badania hematologiczne, biochemiczne i izolowano komórki jednojądrzaste. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ciśnienia tętniczego, wartości wskaźników biochemicznych (białko całkowite, albumina, AspAT, AlAT, alkaliczna fosfataza, bilirubina i kreatynina) oraz hematologicznych (hemoglobina, hematokryt, MCV, MCHC, MHC, erytrocyty, leukocyty, trombocyty i eozynofile). Zanotowano jednak znaczące zahamowanie interleukiny 2 (IL-2 po 2 tygodniach podawania nikotyny. Malala także produkcja IL-10 i TNF- α (czynnik martwicy nowotworów), (*van Dijk* i in. 1998).

Wielokrotne narażenie na nikotyne, głównie dermalne, występuje w czasie uprawy i zbioru tytoniu (*Ballard* i in. 1995; *Haddad, Winchester* 1983). Według danych US Department of Agriculture/Kentucky Department of Agriculture w 1992 r. narażonych w ten sposób było 4696 robotników rolnych, zaś w USA – około 150 000 osób. Wynikiem tego narażenia jest „*green tobacco sickness*” (GTS; „choroba zielonego tytoniu”). *Ballard* i in. (1995) zbadali 47 przypadków tej choroby (w tym 13% stanowiły kobiety). Głównymi objawami było: osłabienie (u 100% osób), nudności (98%), wymioty (91%), zawroty głowy (91%), skurcze jelit (70%), ból głowy (60%) i trudności w oddychaniu (60%). Średni czas, po którym zaczęły pojawiać się te objawy, to 10 h pracy (od 3 do 17 h). Objawy utrzymywały się zwykle przez 1 dzień. Wszyscy pracownicy otrzymywali leki przeciwwymiotne, 35 osób (74%) otrzymywało dożylnie płyny, 12 osób (26%) było hospitalizowanych od 1 do 2 dni, a 2 osoby (4%) wymagały intensywnego leczenia (hipotensja i bradykardia).

Hurt i in. (1998) przeprowadzili eksperyment, w którym przez 8 tygodni podawali palaczom (którzy chcieli porzucić nałóg) nikotyne w spray’u (aerozolu). Przez 1. tydzień przyjęli oni po 15 dawek, a przez następne – 10 ÷ 12, a w 7. i 8. tygodniu – 7 ÷ 9 dawek dziennie. Każda dawka to około 0,5 mg nikotyny (stosowano maksymalnie 1 ÷ 2 mg/h). Objawy działania toksycznego zanotowano tylko w 1. tygodniu. Stwierdzono: katar, kaszel, podrażnienie błon śluzowych nosa oraz gardła, łzawienie i kichanie.

Obserwacje kliniczne. Zatrucia przewlekłe u ludzi

Z danych na temat zawartości tytoniu w papierosach (15 ÷ 20 mg) oraz wartości dawki śmiertelnej dla człowieka (około 30 ÷ 60 mg, czyli 0,4 ÷ 0,9 mg/kg m.c, tj. 2 ÷ 3 krople) wynika, że dawka śmiertelna jest zawarta w 2 ÷ 3 g tytoniu (w 2 ÷ 3 papierosach). Tytoń jest jednak mniej toksyczny niż należałoby oczekiwać, ponieważ w czasie palenia papierosów większość nikotyny ulega rozkładowi (*Dreisbach, Robertson* 1995). W czasie palenia cygara absorbowane przez palacza jest 1 ÷ 4,5 mg nikotyny (ACGIH 2001).

Palenie tytoniu może być przyczyną niewydolności wieńcowej oraz może zwiększać zapadalność na nowotwory jamy ustnej, pęcherza moczowego i dróg oddechowych, za co odpowiedzialne są nitrozoaminy (np. N⁷-nitrozonornikotyna), WWA, tlenek węgla i inne związki obecne w tytoniu i dymie papierosowym (*Dreisbach, Robertson* 1995; ACGIH 2001).

Zatrucia przewlekłe nikotyne prowadzą do zaburzeń układu krążenia. Nikotyne powoduje wzrost ciśnienia tętniczego krwi, gorsze ukrwienie naczyń i przyspiesza procesy miażdżycowe w naczyniach krwionośnych. Zmiany naczyniowe sprzyjają powstawaniu dusznicy bolesnej oraz zawałom serca. Obserwuje się też inne objawy przewlekłych zatruc nikotyne: osłabienie pamięci, zwolnienie procesów psychicznych i koordynacji myśli, brak

energii i ogólne wyczerpanie. Występują również zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Nikotyna powoduje wzmożone wydzielanie soku żołądkowego i spastyczne skurcze mięśni gładkich jelit i dróg żółciowych (*Dutkiewicz* 1968). Nikotyna jest związkami, który powoduje uzależnienie fizyczne i psychiczne (*Maisto* i in. 2000; *Farmakologia...* 2001).

Z obserwacji poczynionych w miejscach pracy przez *Muramatsu* i in. (1987) wynika, że w biurach, w których wypalano dziennie 28 ÷ 48 papierosów, stężenie nikotyny w powietrzu wynosiło 31,5 ÷ 43,2 µg/m³. Bierny palacz wchłaniał do 50 µg nikotyny/h (0,05 papierosa/h). Podobnie byli narażeni podróżni w pociągach i samolotach, gdzie stężenie nikotyny w powietrzu wynosiło odpowiednio: 48,6 lub 28,8 µg/m³, co odpowiadało „wypaleniu” przez osobę niepalącą 0,023 lub 0,014 papierosa/h. Przy założeniu, że wentylacja płuc dorosłego człowieka wynosi 10 dm³/min, bierny palacz przyjmuje 0,6 ÷ 30 µg nikotyny/h (*Guerin, Buchanan* 1988). Dzielne narażenie na duże stężenia nikotyny (powyżej 310 µg/dzień) u biernych palaczy odpowiada wypaleniu 0,31 papierosa (*Muramatsu* i in. 1987).

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych epidemiologicznych dotyczących zawodowego narażenia na nikotynę w postaci czystej.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra i przedłużona

Nikotyna jest substancją o dużej toksyczności ostrej. Miarą tej toksyczności jest wartość DL₅₀, która dla tej substancji mieści się w granicach 3,34 ÷ 188 mg/kg masy ciała po podaniu dożołądkowym (tab. 1.). Według klasyfikacji działania toksycznego substancji chemicznej nikotyna należy do II klasy toksyczności.

Nikotyna podana jednorazowo, dożylnie w dawkach 0,23 ÷ 0,84 mg/kg powodowała napady drgawek u szczurów, myszy i psów. U psów po dożylnym podaniu nikotyny w dawce 1,5 mg/kg obserwowano wymioty oraz przemijające pobudzenia, a następnie depresję i porażenie ośrodkowego układu nerwowego, autonomicznych zwojów nerwowych i zakończeń nerwowych mięśni szkieletowych. Padnięcie zwierząt następowało w czasie do 5 min (*Ray* i in. 1999).

Skutkiem jednorazowego, dootrzewnowego podania samcom szczurów nikotyny w dawce 1 mg/kg była reakcja ze strony układu immunologicznego, polegająca na zahamowaniu proliferacji limfocytów T. Dodatkowym skutkiem działania nikotyny, jaki odnotowali *Singh* i in. (2000) w tym eksperymencie, był podniesiony poziom kortykosteronu w surowicy. Autorzy eksperymentu uważali, że przy narażeniu ostrym zmiany regulacji proliferacji limfocytów T zależą od układu podwzgórze-przysadka-nadnercza.

Skutki jednorazowego, podskórnego podania nikotyny w dawkach 0,2 mg/kg lub 0,4 mg/kg oceniano na samcach szczurów. Na podstawie wyników przeprowadzonych badań stwierdzono, że obie dawki nikotyny hamują bezruch szczurów w teście pływania, natomiast podanie nikotyny w dawce 0,4 mg/kg dodatkowo zmniejszyło aktywność lokomocyjną szczurów. *Tizabi* i in. (1999) uważają, że nikotyna wywiera działanie antydepresyjne.

Tabela 1.**Wartości dawek letalnych nikotyny dla zwierząt doświadczalnych**

Gatunek Zwierząt	Droga podania	DL ₅₀ , mg/kg	Piśmiennictwo	
Szczur	dożołądkowa	188	HSDB 2003; Sax's... 2000	
		50 ÷ 60	HSDB 2003	
		53	ACGIH 2001	
	dootrzewnowa	50	Sax's... 2000	
		30	HSDB 2003	
		14,6	Handbook... 1991	
		5,9	Sax's... 2000	
	podskórna	25	HSDB 2003; Sax's... 2000	
		37 ÷ 47	Handbook... 1991	
		2,8	Handbook... 1991	
	dożylna	1,0	HSDB 2003	
		dermalna	285	Handbook... 1991
140			HSDB 2003; Sax's... 2000	
Mysz	dożołądkowa	24	HSDB 2003; Handbook... 1991	
		3,34	Sax's... 2000	
	dootrzewnowa	3,3	ACGIH 2001	
		11,0	Handbook.. 1991	
		5,9	Sax's... 2000	
		podskórna	16	Handbook... 1991
			dożylna	0,55
Królik	podskórna	0,3	Sax's... 2000	
		50	Sax's... 2000	
	dożylnie	20	Handbook... 1991	
Świnka morska	podskórna	6,25	Handbook... 1991	
		40	Handbook... 1991	

Toksyczność podprzewlekła i przewlekła

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach, którym nikotynę podawano wielokrotnie, zamieszczono w tabeli 2.

Skutki inhalacyjnego narażenia na nikotynę badano na samicach szczurów (które są wg badaczy bardziej wrażliwe na nowotwory płuc). Zwierzęta były narażane na nikotynę o stężeniu średnio 501 µg/m³ 20 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 2 lata. Wynikiem tak przeprowadzonego narażenia było: zmniejszenie przyrostu masy ciała, brak zmian makro- i mikroskopowych w płucach, częstość występowania miażdżycy oraz guzów różnych narządów porównywalna z częstością występowania w grupie kontrolnej oraz brak wzrostu padnięć zwierząt (*Waldum* i in. 1996).

Wilson, DeEds (1936) podawali szczurom nikotynę wraz z pożywieniem przez okres 300 dni. Wykazali oni, że spożycie powyżej 1,2 mg/kg (60 ppm) nikotyny hamowało wzrost szczurów, natomiast spożycie nikotyny w dawce ponad 10 mg/kg (500 ppm) prowadziło do padnięcia zwierząt.

Skutkiem 9-dniowego narażenia szczurzych noworodków (obu płci) na nikotynę podawaną wraz z dietą w dawce 0,1 lub 0,4 mg/kg/dzień (od 4. do 12. dnia życia) były zmiany w zapisie EEG – zahamowanie (silniejsze po większej dawce nikotyny) odpowiedzi hipokampu na bodźce. Autorzy tego eksperymentu nie odnotowali zaburzeń przyrostu masy ciała narażanych zwierząt (Ehlers i in. 1997).

Tabela 2.

Skutki działania toksycznego nikotyny u zwierząt doświadczalnych

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie/dawka nikotyny	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur Mysz Pies	jednorazowe podanie dożyłne	0,23 ÷ 0,84 mg/kg	napady drgawek	Ray i in. 1991
Pies	jednorazowe podanie dootrzewnowe	1,5 mg/kg	wymioty, porażenie OUN, śmierć	Singh i in. 2000
Szczur		1 mg/kg	zahamowanie proliferacji limfocytów T	
Szczur	jednorazowe podanie podskórne	0,2 mg/kg 0,4 mg/kg	podwyższony poziom kortykosteronu w surowicy działanie antydepresyjne nikotyny zmniejszona aktywność lokomocyjna	Tizabi i in. 1999
Narażenie inhalacyjne				
Szczur (samice)	20 h/dzień 5 dni/tydzień 2 lata	501 µg/m ³ ± 151	zmniejszony przyrost masy ciała bez zmian makro- i mikroskopowych płuc	Waldum i in. 1996
Narażenie drogą pokarmową				
Szczur (noworodki obu płci)	9 dni (pasza)	0,1 mg/kg/dzień	bez zmian przyrostu masy ciała	Ehlers i in. 1997
Szczur (samce)	28 dni (woda pitna)	4,0 mg/kg/dzień	w badaniu EEG zahamowanie elektrofizjologicznej odpowiedzi na bodźce	Chowdhury i in. 1995
		12,5 mg/kg/dzień	zmniejszony przyrost masy ciała spadek masy trzustki spadek stężenia glukozy i insuliny w surowicy wzrost stężenia amylazy w trzustce obecność wakuoli w cytoplazmie komórek trzustki	

cd. tab. 2.

Gatunek zwierząt	Czas narażenia	Stężenie/dawka nikotyny	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur (samce)	90 dni (podanie dożołądkowe)	3,5 mg/kg	wzrost stężenia w surowicy całkowitego cholesterolu fosfolipidów i trójglicerydów wzrost poziomu VLDL i LDL w surowicy zmniejszona aktywność lipazy i acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej w surowicy	<i>Ashakumary, Vijayammal</i> 1997
Szczur	238 dni (34 tygodnie) (woda pitna)	1,14 mg/kg/dzień 4,56 mg/kg/dzień	bez zmian zwiększona aktywność dehydrogenazy izocytrynianowej i β -glukuronidazy w komórkach mięśnia sercowego	<i>Wenzel, Richards</i> 1970
Szczur	300 dni (pasza)	1,2 mg/kg/dzień 10 mg/kg/dzień	brak przyrostu masy ciała padnięcie zwierząt	ACGIH 2001
Narażenie drogą podskórną				
Szczur (samce)	5 dni	1,2 mg/kg/dzień	zwiększenie stężenia kotyniny w surowicy zahamowanie proliferacji limfocytów T zmniejszenie zdolności mobilizowania jonów Ca^{2+} przez limfocyty T	<i>Kalra i in.</i> 2002
Szczur (samce)	7 dni	2 mg/kg/dzień	bez zmian w stężeniu cholesterolu, T_4 , T_3 i TSH w surowicy	<i>Colzani i in.</i> 1998
Szczur (samce)	14 dni	0,4 mg/kg	działanie antydepresyjne	<i>Tizabi i in.</i> 1999
Szczur (samce)	14 dni	0,7 mg/kg/dzień 1,5 mg/kg/dzień	działanie antydepresyjne	<i>Semba i in.</i> 1998
Szczur (samce)	21 dni	0,5 mg/kg/dzień	odpowieź mózgu podobna jak po podaniu innych środków stymulujących, np. kofeiny i pseudoefedryny	<i>Bozarth i in.</i> 1998
Szczur (obu płci)	21 dni	12 mg/kg/dzień	zmniejszony przyrost masy ciała zmniejszone łaknienie	<i>Faraday i in.</i> 2001
Szczur (samce)	21 dni	1 mg/kg/dzień	zahamowanie proliferacji limfoc. T zwiększenie stężenia kortykosteronu w surowicy	<i>Singh i in.</i> 2000
Szczur (samce)	od 3. do 4. tygodni	1 mg/kg/dzień	zmniejszenie poziomu jonów Ca^{2+} w limfocytach T i B	<i>Geng i in.</i> 1995

Wenzel i Richards (1970) podawali szczurom nikotynę wraz z wodą pitną w dawce 1,14 lub 4,56 mg/kg/dzień przez 34 tygodnie. Odnotowali oni po większej dawce wzrost aktywności dehydrogenazy izocytrynianowej i β -glukuronidazy w komórkach mięśnia sercowego szczurów.

Chowdhury i in. (1995) oceniali – na podstawie takich parametrów, jak: przyrost masy ciała, masa trzustki, stężenie glukozy i insuliny w surowicy oraz poziom amylazy w komórkach trzustki, a także wyników badań histopatologicznych tego narządu – wpływ nikotyny (rozpuszczonej w wodzie pitnej) w dawce 12,5 mg/kg/dzień na samce szczurów w narażeniu 28-dniowym. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że nikotyna spowodowała uszkodzenie trzustki, którego wynikiem było zahamowanie sekrecji enzymów trzustkowych.

Ashakumary i Nijayammal (1997) oceniali wpływ nikotyny na gospodarkę lipidową. Badania przeprowadzili na samcach szczurów, którym nikotynę podawano dożołądkowo w dawce 3,5 mg/kg masy ciała przez 90 dni. Zaobserwowali oni wzrost stężenia całkowitego cholesterolu, fosfolipidów i triglicerydów w surowicy, podwyższony poziom VLDL i LDL w surowicy oraz obniżoną aktywność lipazy i acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej w surowicy.

Kalra i in. (2002) narażali szczury (samce) drogą podskórną na nikotynę w dawce 0,03 mg/kg/ 40 ÷ 50 razy dziennie przez 5 dni, uzyskując średnią dawkę 1,2 mg/kg/dzień. Oceniano wpływ nikotyny na proliferację limfocytów T, poziom wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} oraz poziom kotyniny we krwi. W wyniku tak przeprowadzonego eksperymentu stwierdzono: wysoki poziom kotyniny w surowicy, uszkodzenie zdolności limfocytów T do mobilizacji jonów Ca^{2+} (warunek niezbędny do podziału komórek w cyklu komórkowym) i zahamowanie proliferacji limfocytów T.

W 7-dniowym eksperymencie przeprowadzonym na samcach szczurów nikotynę podawano podskórną w dawce 2 mg/kg/dzień. Na podstawie pomiaru poziomu monojodotyrozyny, diiodotyrozyny, T_3 i T_4 w komórkach tarczycy, aktywności T_3 , T_4 i TSH w surowicy oceniano funkcjonowanie tarczycy. Badane parametry nie ulegały zmianie (Colzani i in. 1998).

Antydepresyjne działanie nikotyny stwierdzono w badaniach na szczurach, którym nikotynę podawano podskórną w dawce 0,4 mg/kg/dzień przez 14 dni (Tizabi i in. 1999) oraz w dawkach 0,75 lub 1,5 mg/kg/dzień (Semba i in. 1998).

Ocenę wpływu nikotyny na komórki mózgowe przeprowadzono na samcach szczurów, którym podskórną podawano nikotynę w dawce 0,5 mg/kg/dzień przez 21 dni. Stwierdzono, że nikotyna ułatwiała stymulację mózgu, a obserwowane skutki były podobne do działania innych związków określanych jako średniopsyoaktywne, np. kofeiny (Bozarth i in. 1998).

Nikotynę podawano drogą podskórną szczurom obu płci w dawce 12 mg/kg/dzień przez 21 dni. W doświadczeniu oceniano wskaźniki behawioralne (ruchliwość, aktywność pionową i poziomą) oraz wpływ nikotyny na przyrost masy ciała i łaknienie. Jedyne odnotowane u zwierząt zmiany dotyczyły zahamowania przyrostu masy ciała oraz zmniejszenia łaknienia (Faraday i in. 2001).

Lau i in. (1990) przeprowadzili eksperyment, w którym samcom szczurów wszczepiono podskórną tabletki zawierające: 0 (placebo – grupa kontrolna); 5; 15 lub 50 mg nikotyny. Implanty te uwalniały nikotynę w ilości odpowiednio: 9,9; 29,8 lub 99,8 μ g/hę przez 3 tygodnie. Wynikiem tak przeprowadzonego eksperymentu były zmiany czynności wydzielniczej trzustki, które objawiały się wzrostem aktywności enzymów proteolitycznych (trypsyny i chymotrypsyny). Badanie histopatologiczne trzustki wykazało obecność w cytoplazmie komórek licznych wakuoli.

Singh i in. (2000) oceniali wpływ podskórnego podania nikotyny samcom szczurów na układ immunologiczny. Nikotyna podawana była w dawce 1 mg/kg/dzień przez 21 dni. Autorzy eksperymentu stwierdzili, że wielokrotne narażenie na nikotynę powodowało zahamowanie proliferacji limfocytów T.

Geng i in. (1995) w przeprowadzonym przez siebie doświadczeniu wykazali, że nikotyna jest silnym czynnikiem immunosupresyjnym. Doświadczenia przeprowadzono na samcach szczurów, którym podskórnym (za pomocą implantu) podawano nikotynę w dawce 330 µg/zwierzę/dzień (około 1 mg/kg) przez okres 3 ÷ 4 tygodni. Stymulacja antygenowa limfocytów T powoduje ich proliferację i przejście fazy G₀ w S i G₂/M w cyklu komórkowym. Narażenie na nikotynę powodowało znaczący spadek liczby komórek w fazie S i G₂/M. Wykazano również, że nikotyna hamuje wzrost wewnątrzkomórkowego poziomu Ca²⁺ w limfocytach T i B.

Na podstawie wyników badań toksyczności nikotyny prowadzonych na zwierzętach (głównie szczurach) wykazano, że nikotyna wpływa przede wszystkim na ośrodkowy układ nerwowy oraz powoduje zaburzenia w gospodarce lipidowej i węglowodanowej.

ODLEGŁE SKUTKI DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Działanie mutagenne i genotoksyczne

Aktywność mutagenną nikotyny badano na szczepach testowych *Salmonella typhimurium*: TA 97, TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 z dodatkiem lub bez dodatku aktywatora – frakcji S9 wątroby szczura (tab. 3). Po żadnej ze stosowanych dawek wynoszących 62,5 ÷ 5000 µg/płytkę nie stwierdzono mutagennego działania nikotyny (*Brams* i in. 1987; *Mizusaki* i in. 1977; *Doolittle* i in. 1995; *Kier* i in. 1986; *McCann* i in. 1975). Aktywność mutagenną nikotyny stwierdzili *Guerzoni* i in. (1976) w czasie testów wykonanych z wykorzystaniem komórek drożdży *Saccharomyces cerevisiae*.

Zdolność nikotyny do wywołania wzrostu częstości wymiany chromatyd siostrzanych badano w warunkach *in vitro* na komórkach jajnika chomika chińskiego i na embrionie króliczym (tab. 4). W doświadczeniach wykonanych przez *Doolittle'a* i in. (1995), w których stosowano nikotynę o stężeniach do 1000 µg/ml, nie zaobserwowano wzrostu częstości wymiany chromatyd siostrzanych w komórkach jajnika chomika chińskiego. Wzrost częstości wymiany chromatyd siostrzanych zanotowali również *Trivedi* i in. (1990; 1993) oraz *Riebe* i *Westphal* (1983). Z dostępnych danych literaturowych wynika, że stosowali oni duże dawki nikotyny.

Nikotyna wywoływała również aberracje chromosomowe w doświadczeniach w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Dane dotyczące eksperymentów w warunkach *in vitro* odnoszą się do dużych (bliżej niesprecyzowanych) stężeń nikotyny działających na komórki jajnika chomika chińskiego (*Trivedi* i in. 1990; 1993; *Balling*, *Beier* 1985). Doświadczenia przeprowadzane w warunkach *in vivo* wykonano u myszy, którym podawano nikotynę w dawce 1,25 mg/kg m.c., zaś aberracje chromosomowe oceniano w komórkach szpiku kostnego (*Sen*, *Sharma* 1991). We wszystkich tych przypadkach stwierdzono pozytywny wynik testu.

Tabela 3.**Wyniki badań mutagenności nikotyny**

Rodzaj testu	Organizm	Gatunek/szczep/typ	Stężenia nikotyny	Wynik	Piśmienictwo
Mutacje powrotne	bakterie	<i>Salmonella typhimurium</i> TA 97, TA 98, TA 100	100 ÷ 5000 µg/płytkę	- (-S9) - (+S9)	<i>Brams</i> i in. 1987
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98	odpowiadające stężonemu tytoniowi	- (+S9)	<i>Mizusaki</i> i in. 1977
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	62,5 ÷ 1000 µg/płytkę	- (-S9) - (+S9)	<i>Doolittle</i> i in. 1995
		<i>Salmonella typhimurium</i> TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538	brak danych	-	<i>Kier</i> i in. 1986; <i>McCann</i> i in. 1975
	drożdże	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	100 ppm	+	<i>Guerzoni</i> i in. 1976

– wynik ujemny; + wynik dodatni; (-S9) brak aktywacji (brak dodatku frakcji S9 wątroby szczura); (+S9) aktywacja (dodanie frakcji S9 wątroby szczura).

Aberracji chromosomowych nie stwierdzono jednak w doświadczeniach wykorzystujących grzyby pleśni chlebowej (*Brockman* i in. 1984) oraz wykonanych na króliczych embrionach (*Trivedi* i in. 1990; *Balling, Beier* 1985).

Nikotyna powodowała zahamowanie syntezy DNA w badaniach w warunkach in vitro z wykorzystaniem komórek jajnika chomika chińskiego oraz embrionu królika (*Trivedi* i in. 1990; *Balling, Beier* 1985). Powodowała także inhibicję proliferacji w hodowlach leukocytów ssaków (*Konno* i in. 1986). Na podstawie oceny atypowego wzrostu i złośliwej transformacji komórek płuc chomika chińskiego oraz testu dominujących mutacji letalnych wynika, że nikotyna nie wykazuje takiego działania (*Hemsworth* 1978; *Leuchtenberg* i in. 1976).

Na podstawie przytoczonych danych stwierdzono, że nikotyna nie wykazuje działania mutagennego na testowych szczepach *Salmonella typhimurium* (tab. 3). Jej działanie genotoksyczne jest jednak udokumentowane dość dobrze (tab. 4).

Rakowicz-Szulczyńska i in. (1995) przeprowadzili badania w warunkach in vitro z użyciem hodowli komórek nowotworowych SiHa. Dodawana do hodowli komórek nikotyna o stężeniach 0,05 ÷ 0,25% hamowała wzrost komórek nowotworowych, a o stężeniu powyżej 0,5% podczas 24-godzinnej inkubacji nasilała apoptozę i cytolizę komórek.

Tabela 4.

Wyniki badań genotoksyczności nikotyny

Rodzaj testu	Gatunek zwierząt		Dawka/ stężenie nikotyny	Wynik	Piśmiennictwo
Wymiana chromatyd siostrzanych	chomik chiński	komórki jajnika in vitro	duże (niesprecyzowane)	+	<i>Riebe, Westphal</i> 1983
		komórki jajnika	wszystkie stosowane dawki (niesprecyzowane dokładnie)	+	<i>Trivedi</i> i in. 1990; 1993
		komórki jajnika in vitro	0 ÷ 1000 µg/ml	-	<i>Doolittle</i> i in. 1995
	królik	embrion		-	<i>Trivedi</i> i in. 1990; <i>Balling, Beier</i> 1985
Aberracje chromosomowe	chomik chiński	komórki jajnika in vitro	duże dawki (odpowiadające zuciu tytoniu)	+	<i>Trivedi</i> i in. 1990; 1993; <i>Balling, Beier</i> 1985
	mysz	komórki szpiku kostnego, in vivo	1,25 mg/kg m.c.	+	<i>Sen, Sharma</i> 1991
	królik	embrion	brak danych	-	<i>Trivedi</i> i in. 1990; <i>Balling, Beier</i> 1985
Aberracje chromosomowe, aneuploidalność	grzyb pleśni chlebowej		brak danych	-	<i>Brockman</i> i in. 1984
Zahamowanie syntezy DNA	chomik chiński	komórki jajnika in vitro	brak danych	+	<i>Trivedi</i> i in. 1990; <i>Balling, Beier</i> 1985
	królik	embrion	brak danych	+	
Inhibicja proliferacji	ssaki	hodowle komórek (leukocyty)	brak danych	+	<i>Konno</i> i in. 1986
Test dominujących skutków letalnych	mysz	in vivo	brak danych	-	<i>Hemsworth</i> 1978
Atypowy wzrost lub złośliwa transformacja	chomik chiński	komórki płuc, in vitro	nikotyna o stężeniu odpowiadającym paleniu papierosów	-	<i>Leuchtenberg</i> i in. 1976

Działanie rakotwórcze

Na podstawie danych medycznych wykazano, że palenie papierosów jest obarczone dużym ryzykiem powstania wielu nowotworów: ust, krtani, przełyku, płuc, trzustki, nerek, wątroby oraz pęcherza moczowego. Istnieje kilka teorii na temat mechanizmu powstawania nowotworów pod wpływem nikotyny.

Podczas 5-dniowej inkubacji hodowli komórek z nikotyną zaobserwowano znaczący wzrost stężenia czynników odpowiedzialnych za wzrost (proliferyację) i apoptozę komórek (*Tumor necrosis factor*, *Transforming growth factor*) w cytoplazmie i chromatynie. Wewnątrzkomórkowa kumulacja tych czynników pod wpływem nikotyny może prowadzić do niekontrolowanego wzrostu oraz zmian nowotworowych. Autorzy pracy stwierdzili, że zastosowane przez nich w doświadczeniu stężenie 0,1-procentowe nikotyny znacznie przewyższa stężenia nikotyny oznaczane we krwi u osób palących. Uważają oni jednak, że nawet minimalny wpływ na czynniki wzrostu komórki może znacząco wpływać na ich proliferację (*Rakowicz-Szulczyńska i in. 1995*).

Wright i in. (1993), na podstawie wyników badań wykonywanych w warunkach *in vitro*, wykazali również, że nikotyna przez zahamowanie procesu apoptozy może przyczyniać się do powstania nowotworów. Proces apoptozy komórek jest ważnym mechanizmem obronnym organizmu przed nowotworzeniem. Do badań użyto ludzkich komórek chłoniakowych. Stwierdzono, że podczas inkubacji komórek z nikotyną o stężeniu 0,1 mM zostaje zahamowany proces apoptozy indukowanej przez TNF, a o stężeniu 1,0 mM zostaje on całkowicie zniesiony. Wykazano również, że nikotyna hamuje apoptozę indukowaną przez inne czynniki, np.: promieniowanie UV, jony wapnia czy chemioterapię.

Na podstawie danych z piśmiennictwa nie można wykluczyć, że nikotyna przyczynia się do inicjowania procesu nowotworzenia. Proces ten jest związany z różnymi mechanizmami działania, a końcowym etapem jest powstanie nowotworu, jednak nie zostało to potwierdzone wystarczającą liczbą dowodów.

Działanie embriotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

W dostępnym piśmiennictwie na temat skutków działania nikotyny wiele danych dotyczy narażenia płodowego. Badania takie były prowadzone na różnych gatunkach zwierząt oraz w różnym okresie trwania ciąży (tab. 5).

Tabela 5.

Skutki działania embriotoksycznego, fetotoksycznego i teratogennego nikotyny

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka nikotyny	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur	pokarmowa	2,4 mg/kg/dzień	cała ciąża	podwyższony poziom hormonu luteinizującego w surowicy	HSDB 2003
Szczur	podskórna	2 mg/kg/dzień	cała ciąża	bez zmian masy ciała ciężarnych samic, rozmiaru miotu i masy urodzeniowejnegatywny wpływ na intelekt potomstwa	<i>Levin i in. 1993</i>

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka nikotyny	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Szczur	podskórna	6 mg/kg/ dzień	4. ÷ 20. dzień ciąży	zmniejszenie masy ciała ciężarnych samic, zmniejszenie masy ciała noworodków	ACGIH 2001
Szczur	podskórna	6 mg/kg/ dzień	4. ÷ 20. dzień ciąży	immunosupresja (zahamowanie proliferacji limfocytów T)	<i>Basta</i> i in. 2000
Szczur	brak danych	0,25 lub 1,0 mg/kg/dzień	okres ciąży i laktacji	zahamowanie procesów glikogenolizy i glikolizy w tkance płucnej	HSDB 2003
Szczur	brak danych	1,0 mg/kg/ dzień	okres laktacji	zmiany podobne, ale o słabszej sile	
Szczur	brak danych	1,0 mg/kg/ dzień	cała ciąża	zmniejszenie liczby pneumocytów typu I, zwiększenie liczby pneumocytów typu II o nieprawidłowej morfologii	<i>Lambers</i> i in. 1996.
Szczur	brak danych	3 mg/kg	pierwsze 8 dni trwania ciąży	zmniejszenie masy urodzeniowej noworodków	HSDB 2003
Szczur	brak danych	4,0 mg/kg/dzień	4. ÷ 20. dzień ciąży	zmniejszenie masy ciała ciężarnych samic	<i>Cutler</i> i in. 1996
Mysz	podskórna	0,5 mg/kg/ dzień	cała ciąża	zmniejszenie masy urodzeniowej płodów	
				bez zmiany masy ciała	<i>Ajarem, Ahmad</i> 1998
				opóźnienie czasu otwarcia oczu i pojawienia się sierści	
				opóźniony refleks	
				zmniejszona aktywność lokomocyjna	
Mysz	podskórna	900; 1800; 2700 µg/kg	1., 2., 3. trymest ciąży	wzrost śmiertelności okołoporodowej	<i>Nasrat</i> i in. 1986
				skrócenie czasu ciąży (po większych dawkach)	
Mysz	podskórna	2,7 mg/kg/ dzień	2. i 3. trymest ciąży	skrócenie czasu trwania ciąży	ACGIH 2001
Mysz	brak danych	25 mg/kg/dzień	9. ÷ 11. dzień ciąży	działanie teratogenne (rozszczep podniebienia, deformacje szkieletu)	HSDB 2003

cd. tab. 5.

Gatunek zwierząt	Droga narażenia	Dawka nikotyny	Czas narażenia	Objawy	Piśmiennictwo
Królik	brak danych	20 mg/kg/ dzień	5-krotne w okresie ciąży	deformacje płodów	HSDB 2003
Owca	domięśniowo	10 mg	od 20. dnia ciąży	wzrost oporu naczyniowego w mózgu	<i>Lambers</i> i in. 1996
Małpa	podskórna	1,5 mg/kg/dzień	26. ÷ 126. dzień ciąży	zmniejszenie masy i objętości płuc uszkodzenie funkcji płuc (zmniejszony wskaźnik objętości wydechowej FEV _{0,2} i natężonej pojemności życiowej FVC, zwiększony opór dróg oddechowych)	<i>Sekhon</i> 2001
Małpa	podskórna	1,5 mg/kg/dzień	26. ÷ 120. dzień ciąży	zmniejszenie masy nadnerczy i masy trzustki	<i>Grove</i> i in. 2001

Narażenie ciężarnych samic myszy na nikotynę podawaną podskórnie w dawce 2,7 mg/kg/dzień w 2. i 3. trymestrze ciąży powodowało skrócenie długości trwania ciąży. Natomiast szczury narażone w okresie płodowym na 6 mg/kg/dzień nikotyny między 4. a 20. dniem ciąży miały zmniejszoną masę urodzeniową i osłabiony rozwój mózgu (ACGIH 2001).

Narażenie ciężarnych samic szczurów na nikotynę w dawce 3 mg/kg podczas pierwszych 8 dni ciąży powodowało znaczne zmniejszenie masy urodzeniowej potomstwa. Autorzy sugerują, że tak „skuteczne” działanie nikotyny już w pierwszym tygodniu trwania ciąży może wpływać na zaburzenie późniejszych stadiów wzrostu (HSDB 2003).

Nikotyna w dawce 25 mg/kg podawana ciężarnym myszom między 9. ÷ 11. dniem trwania ciąży powodowała opóźnienie kostnienia szkieletu i rozszczep podniebienia (brak informacji o częstości występowania tego zjawiska w grupie kontrolnej), (HSDB 2003).

Zmiany określane przez autorów pracy jako deformacje płodów obserwowano u potomstwa królików, których matki były narażane na nikotynę 5-krotnie w czasie trwania ciąży w dawce 20 mg/kg (brak informacji o sposobie dawkowania i drodze podania), (HSDB 2003).

Narażenie na nikotynę (0,25 lub 1 mg/kg/dzień, droga podania niesprecyzowana) prowadzone w okresie ciąży i laktacji na szczurach spowodowało zaburzenia w metabolizmie glukozy w tkance płucnej, któremu towarzyszyło zahamowanie glikogenolizy i glikolizy. Skrócenie czasu narażenia na nikotynę tylko do okresu laktacji zmniejszyło nasilenie tych zmian. Po zakończeniu narażenia na nikotynę obserwowane wcześniej zmiany ustępowały (HSDB 2003).

Podanie ciężarnym samicom szczurów nikotyny (z wodą pitną) w dawce około 2,4 mg/kg w czasie trwania ciąży i w czasie laktacji (do 20. dnia życia potomstwa) wywołało znamienny wzrost stężenia hormonu luteinizującego w surowicy noworodków (HSDB 2003).

Sekhon i in. (2001) przeprowadzili doświadczenie na małpach, które narażano na nikotynę podawaną podskórnie w dawce 1,5 mg/kg/dzień między 26. ÷ 160. dniem ciąży. U noworodków (przyżyciowo) wykonano szereg testów określających czynność płuc, a po

pobrańiu wycinka z tego narządu wykonano badania morfologiczne. W wyniku tak przeprowadzonego eksperymentu stwierdzono: zmniejszenie natężonej objętości wydechowej FEV_{0,2} (23%), zmniejszenie współczynnika FEV_{0,2}/FVC (11%), wzrost oporu dróg oddechowych oraz zmniejszenie masy i objętości płuc.

U potomstwa małych narażonych na nikotynę podskórnie w dawce 1,5 mg/kg/dzień między 26. a 160. dniem ciąży zanotowano znaczący spadek masy nadnerczy i trzustki. Poziom kortyzolu i insuliny w wodach płodowych przez cały okres narażenia był znacząco zmniejszony (Grove i in. 2001).

Basta i in. (2000) podawali ciężarnym samicom szczurów podskórnie nikotynę w dawce 6 mg/kg/dzień przez okres 17 dni ciąży (między 4. a 20. dniem). Odnotowali oni u potomstwa (badanie krwi in vitro) silne działanie immunosupresyjne nikotyny (zahamowanie proliferacji limfocytów T), które nie ustępowało nawet po indukcji LPS (lipololisacharyd).

Nasrat i in. (1986) podzielili ciężarne samice myszy na 3 grupy w zależności od czasu trwania ciąży: 1. ÷ 6. dzień, 7 ÷ 13. dzień i od 13. dnia do końca ciąży. Wszystkie te grupy zwierząt były narażone na nikotynę podawaną podskórnie dwa razy dziennie (po pół dawki rano i wieczorem) w dawkach: 900; 1800 lub 2700 µg/kg. Zdaniem autorów dawki te odpowiadają dawkom nikotyny po wypaleniu odpowiednio: 10, 20 lub 30 papierosów dziennie. Jedynym objawem narażenia na nikotynę w 1. trymestrze była zwiększona śmiertelność okołoporodowa. Narażenie na nikotynę w pozostałych okresach ciąży (2. i 3. trymestr) znacznie zwiększało śmiertelność okołoporodową oraz, wraz ze wzrostem dawki nikotyny – znacząco skracało czas ciąży.

Ciężarne myszy narażano na nikotynę w dawce 0,5 mg/kg. Stwierdzono, że nikotyna nie powoduje zmniejszenia masy ciała, natomiast wydłuża wiek noworodków do momentu otwarcia szpary powiekowej i pojawienia się sierści. Na podstawie wyników badania wskaźników behawioralnych, wykazano zmniejszenie aktywności lokomocyjnej oraz znaczne zahamowanie refleksu (Ajarem, Ahmad 1998).

Levin i in. (1993) przeprowadzili badania na ciężarnych szczurach, którym podawano podskórnie nikotynę w dawce 2 mg/kg/dzień. Narażenie to nie spowodowało zaburzenia przyrostu masy ciała matek, liczebności miotu oraz masy urodzeniowej potomstwa. Stwierdzono natomiast zmiany w układzie kostnym.

Wynikiem płodowego narażenia szczurów na nikotynę w dawce 1 mg/kg/dzień było uszkodzenie płuc noworodków. Zmiany obserwowane w tym narządzie manifestowały się zmniejszeniem liczby pneumocytów typu I w powiązaniu ze wzrostem liczby pneumocytów typu II, ale o nieprawidłowej morfologii (Lambers, Clark 1996).

Domięśniowe podanie nikotyny w dawce 10 mg ciężarnym owcom (począwszy od 20. dnia ciąży) spowodowało zmiany w mózgowym przepływie krwi. Zanotowano również między 130. a 140. dniem ciąży wzrost oporu naczyniowego wyliczony na podstawie pomiaru ciśnienia (Lambers, Clark 1996).

Cutler i in. (1996) oceniali wpływ nikotyny podawanej podskórnie ciężarnym samicom szczurów w dawce 4 mg/kg/dzień między 4. a 20. dniem ciąży. Wynikiem takiego narażenia był spadek masy ciała matek oraz zmniejszenie masy urodzeniowej noworodka.

Nikotyna podawana ciężarnym samicom (szczury, myszy, małpy) wywierała negatywny wpływ na potomstwo. Obserwowano u płodów zmniejszenie masy urodzeniowej w zależności od: czasu narażenia matek, dawki i drogi podania, a także zmiany w tkance płucnej, zaburzenia gospodarki węglowodanowej oraz wzrost śmiertelności okołoporodowej i wad rozwojowych kośćca.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

Nikotyna dobrze wchłania się przez błony śluzowe jamy ustnej, przez drogi oddechowe, przewód pokarmowy i skórę (*Hardman* i in. 1996; *Maisto* i in. 2000). Najszybciej jest absorbowana przez płuca, a nieco wolniej przez błonę śluzową nosa i jamy ustnej (przy paleniu cygar lub fajki) i nosa. Znaczny wpływ na wydajność wchłaniania nikotyny ma medium, w którym się ona znajduje (np. dym) – im bardziej zasadowe medium (np. dym z cygara lub fajki), tym łatwiejsza absorpcja, podczas gdy wchłanianie soli nikotyny i mocnych kwasów nie jest całkowite (*Maisto* i in. 2000; HSDB 2003).

Po naniesieniu alkaloidu nikotyny na nieuszkodzoną skórę psów w ciągu 1 h wchłonęło się 7% dawki, zaś przez skórę uszkodzoną – 16% (*Clarke* i in. 1981).

Rozmieszczenie

W badaniach wykonanych na zwierzętach (myszach, szczurach, kotach i królikach) stwierdzono, że już po 5 min po dożylnym podaniu nikotyny w mózgu zwierząt pojawiało się do 8% nikotyny. Największe jej stężenie zanotowano w tylnej i przyśrodkowej części kory, śródmózgowiu, wzgórzu wzrokowym i podwzgórzu. Średnie stężenia nikotyny notowano w mózdzku, czołowej i czołowo-ciemiennowej części kory, a najmniejsze w hipokampie i opuszce węchowej (*Broussolle* i in. 1989). Znaczne ilości nikotyny stwierdzono również w nerkach (14% podanej dawki), błonie śluzowej żołądka, rdzeniu nadnerczy, błonie śluzowej nosa i gruczołach ślinowych (śliniankach), (ACGIH 1991; 2001; *Tsujimoto* i in. 1975).

Rozmieszczenie [³H]-nikotyny w tkankach psów i małąp badano po dożylnym podaniu związku w małych dawkach: 100 lub 500 µg/kg (*Tsujimoto* i in. 1975). Po podaniu nikotyny w dawce 100 µg/kg stwierdzono, że substancja bardzo szybko przechodziła do tkanek. Już po kilku minutach zanotowano jej duże stężenie w rdzeniu nadnerczy i korze mózgowej. Wynosiło ono odpowiednio 961 lub 505 ng/g mokrej tkanki u psów oraz 1163 lub 310 ng/g u małąp. Stężenia nikotyny w śledzionie, rdzeniu nadnerczy, nerkach i trzustce były duże u obu gatunków. Stężenie nikotyny w różnych obszarach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) małąp było znacząco mniejsze niż u psów. Stężenie nikotyny w mięśniach szkieletowych małąp było prawie 2 razy większe niż u psów. Po 30 min od iniekcji związku stosunkowo duże stężenia nikotyny notowano w: nerkach, błonie śluzowej żołądka i jelit oraz śliniankach. Małe stężenia nikotyny znaleziono w tkance tłuszczowej (10 ÷ 38 ng/g mokrej tkanki) u obu gatunków. Wcześniejsze (o 30 min), dożylnie podanie fenobarbitalu (w dawce 30 mg/kg) zmniejszyło stężenie nikotyny w OUN i rdzeniu nadnerczy u psów (*Tsujimoto* i in. 1975).

Nikotyna wiąże się z białkami osocza w 5 ÷ 20%. Objętość dystrybucji wynosi $V_d = 1 \text{ dm}^3/\text{kg m.c.}$ (*Szajewski* i in. 2000). Zdaniem *Woolfa* i in. (1996) we krwi palaczy stwierdza się obecność nikotyny o stężeniach 3 ÷ 63 ng/ml, a kotyniny – 20 ÷ 700 ng/ml. W innych źródłach podano, że stężenie nikotyny we krwi palaczy wynosi 10 ÷ 300 ng/ml (0,01 ÷ 0,3 µg/ml), stężenie toksyczne wynosi 10 000 ng/ml (10 µg/ml), zaś stężenie śmiertelne średnio 25 000 ng/ml (25 µg/ml, zakres: od 5 do 53 µg/ml) (*Bogdanik* 1988).

Na podstawie wyników doświadczeń na zwierzętach oraz danych pochodzących od ludzi wiadomo, że nikotyna przenika przez łożysko i do mleka matek karmiących, a jej stężenie w łożysku dochodzi do 2,6-krotnego poziomu notowanego w surowicy kobiet palących papierosy (*American...* 1997; *Goodman...* 1996; ACGIH 2001).

Metabolizm

Szlaki metaboliczne nikotyny w tkankach ssaków

Na podstawie wyników wielu badań biochemicznych i immunochemicznych ustalono podstawowe szlaki przemian, którym podlega nikotyna (Nakayama i in. 1988). Do badań używano najczęściej: hepatocytów, skrawków wątroby i innych tkanek, oczyszczonej lub nieoczyszczonej frakcji mikrosomalnej, które inkubowano ze znakowaną [¹⁴C]-nikotyną. Otrzymane wyniki umożliwiły wykazanie, że nikotyna może ulegać co najmniej czterem typom reakcji: a) C-oksydacji, b) demetylacji połączonej z C-oksydacją, c) N-oksydacji oraz d) N-metylacji (Szarejka, Kwiatkowska 1997).

Przemiany nikotyny w wyniku utleniania atomów węgla w pierścieniu piroolidynowym (C-oksydacja) prowadzą do powstania głównych metabolitów, którymi są: 5'-hydroksynikotyna, kotynina, kwas 3-pirydylooctowy i *trans*-3'-hydroksykotynina. Po podaniu psom, myszom i ludziom znakowanej nikotyny stwierdzono obecność wszystkich metabolitów pośrednich (występujących na drodze przemian od nikotyny do kwasu 3-pirydylooctowego) w moczu. Ilości innych metabolitów wydalanych z moczem są jednak znikome w porównaniu z ilością wydalanej kotyniny. Proces powstawania kotyniny można podzielić na dwa etapy: 1) hydroksylację nikotyny przez enzymy mikrosomalne do 5'-hydroksynikotyny oraz 2) utlenienie powstałej 5'-hydroksynikotyny (tzw. jonu iminowego) do kotyniny z udziałem cytozolowej oksydazy aldehydowej.

W moczu ludzi, psów, szczurów, myszy, królików i kotów, którym podawano nikotynę lub kotyninę, identyfikowano (oprócz produktów C-oksydacji) także związki powstające podczas demetylacji – normikotynę i demetylokotyninę. Wyniki badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro* pozwalają przypuszczać, że szlak metaboliczny nikotyny przebiega z udziałem wątrobowych enzymów mikrosomalnych, chociaż nie zostało to jeszcze wystarczająco udokumentowane.

W wyniku N-oksydacji nikotyny powstaje *trans*-S,S(-)nikotyno-1'-N-tlenek oraz *cis*-R,S(-)nikotyno-1'-tlenek. Stosunek ilościowy dwóch tworzonych izomerów jest zależny od gatunku i rodzaju tkanki. Obecność nikotyno-1'-N-tlenku stwierdzono w moczu ludzi, królików i kotów. Na podstawie wyników otrzymanych z doświadczeń przeprowadzonych w warunkach *in vitro* i *in vivo* zauważono, że nikotyno-1'-N-tlenek wykazuje zdolność powtórnego przekształcania się do nikotyny.

N-Metylacja pierścienia pirydynowego jest najmniej poznanym szlakiem metabolicznym nikotyny. Po podaniu nikotyny śwince morskiej w moczu stwierdzono obecność jonów R-N-metylokotyninowego i R-N-metylonornikotynowego. Oba te związki mogą przekształcać się w N'-tlenki.

Główne drogi metaboliczne nikotyny u człowieka

Wykazano, na podstawie wyników doświadczeń z hepatocytami ludzkimi pochodzącymi z biopsji, że głównymi metabolitami nikotyny są kotynina i nikotyno-1'-N-tlenek. Nikotyna była najintensywniej metabolizowana przez hepatocyty pochodzące od ludzi palących, najslabiej – od niepalących, a średnio metabolizowana – od byłych palaczy. Wyniki badań pozwoliły wykazać, że palenie papierosów wzmacnia intensywność przemian nikotyny. Uważa się, że intensywność przemian nikotyny może zależeć także od płci (Szajerka, Kwiatkowska 1997).

W metabolizm nikotyny u człowieka są zaangażowane nieswoiste monoooksygenazy, w ich skład wchodzi cytochromy P-450. Utlenianie nikotyny w ludzkich hepatocytach

zachodzi z udziałem cytochromów P-450: 2A6, 2B6 i 2D6. Największą aktywnością wyróżnia się cytochrom P-450 2A6. W wyniku utleniania nikotyny powstaje jon nikotyno-delta-1'5'-iminowy, który jest szybko utleniany przez oksydazę aldehydową do kotyniny. Tworzenie jonu iminowego jest zależne od wcześniej przyjmowanych leków (np. barbituranów). Tworzenie kotyniny zależy głównie od ilości NADPH w środowisku (Szajerka, Kwiatkowska 1997).

Na podstawie wyników badań klinicznych wykazano znaczne podwyższenie stosunku kotyniny do nikotyno-*N*-tlenku (w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej) w moczu palaczy chorych na raka pęcherza moczowego, piersi, jajnika, płuc i prostaty. U chorych tych stwierdzono zmniejszoną aktywność monooksygenaz współpracujących z FAD, z jednocześnie dużym stężeniem cytochromu P-450 2A6. U niektórych ludzi stwierdzono też wadę genetyczną, która uniemożliwia *C*-oksydację nikotyny (Szajerka, Kwiatkowska 1997).

Wydalanie

Eliminacja nikotyny z osocza u ludzi jest dwufazowa. Półokres zaniku związku $T_{1/2}$ wynosi 30 min (Foreign... 1975). Natomiast nikotyna i jej metabolity są szybko wydalane przez nerki. Wydalenie to zależy od objętości i pH moczu – zmniejsza się wraz z alkalizacją moczu i rośnie ze wzrostem jego objętości (Goldman... 1996; Foreign... 1975). Kinetyka wydalania nikotyny jest zależna od dawki: 4 ÷ 12% jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem ludzi i psów po małych dawkach, a po dawce dużej (48 mg/kg) prawie 30% dawki. Całkowita eliminacja u szczurów następuje po 16 h, a u psów – po 36 h (ACGIH 1991; 2001).

U ludzi 80 ÷ 90% dawki nikotyny wydalają się w postaci metabolitów z moczem. Głównymi wydalaniem związkami są: kotynina, nikotyno-1'-*N*-tlenek i *trans*-3'-hydroksykotynina. Udział procentowy poszczególnych metabolitów jest trudny do oceny ze względu na duże różnice w materiale biologicznym pochodzącym zwykle od ludzi palących z różną intensywnością i różne papierosy. Przeciętny palacz (wypalający około 20 papierosów w ciągu 24 h) wydalają z moczem średnio 1,39 mg kotyniny i 0,56 mg nikotyno-*N*-tlenku na dobę (Szajerka, Kwiatkowska 1997).

Mniej istotnymi drogami eliminacji nikotyny z organizmu są: ślina, pot i mleko kobiet karmiących (Maisto i in. 2000). Wydalenie nikotyny ze śliną jest specyficzne u psów i małp (Foreign... 1975). Stężenie nikotyny w mleku jest 2,9-krotnie większe niż w osoczu matek. Mleko nałogowych palaczek może zawierać 0,5 mg nikotyny/dm³ (American...1997; Goldman... 1996; ACGIH 2001).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Na poziomie komórkowym nikotyna działa na cholinergiczne receptory nikotynowe (mózgowe nAChR), otwiera kanał jonowy i wywołuje pobudzenie neuronów. Podobne działanie występuje w zwojach autonomicznych i złączu nerwowo-mięśniowym. Nikotyna powoduje nie tylko aktywację receptora, lecz także jego desensytyzację, która może być ważnym elementem w jej działaniu, ponieważ skutki wywoływane przez określoną dawkę zanikają wraz z długotrwałym narażeniem na jej działanie. Ogólne działanie nikotyny jest wypadkową aktywacji cholinergicznych receptorów nikotynowych powodujących pobudzenie komórek nerwowych i desensytyzacji prowadzącej do zablokowania przekazywania sympatycznego (Farmakologia... 2001).

Na poziomie rdzenia kręgowego nikotyna hamuje odruchy rdzeniowe, wywołując rozkurcz mięśni szkieletowych. Wyższe czynności mózgu, które odzwierciedla subiektywnie oceniany stan czuwania lub charakterystyka zapisu EEG, mogą być pod wpływem nikotyny zmieniane w obu kierunkach. Zależy to od wielkości jej dawki i sposobu zażywania. Wydaje się, że małe dawki nikotyny pobudzają, a duże hamują OUN (Farmakologia... 2001).

Działania obwodowe wywołane małymi dawkami nikotyny są wynikiem pobudzenia zwojów autonomicznych i obwodowych receptorów czuciowych, głównie w sercu i płucach. Pobudzenie tych receptorów wywołuje różne odruchy autonomiczne, powodując częstoskurcz, zwiększenie wyrzutu serca, wzrost ciśnienia tętniczego, zmniejszenie perystaltyki przewodu pokarmowego i pocenie się. W działaniu na układ sercowo-naczyniowy bierze udział także uwalnianie adrenaliny i noradrenaliny z rdzenia nadnerczy. Uwalnianie hormonu antydiuretycznego (ADH) z tylnej części przysadki mózgowej zmniejsza wydalanie moczu. Wzrasta również stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy, najprawdopodobniej na skutek pobudzenia układu współczulnego i wydzielania adrenaliny (Farmakologia... 2001).

W łożysku kobiet znaleziono bardzo wiele adduktów DNA będących wynikiem kowalencyjnego wiązania różnych pochodnych benzopirenu i *N*-nitrozoamin do DNA. U ludzi ich obecność zauważono także w białych ciałkach krwi i tkance płucnej palaczy. Addukty obecne w łożysku i innych tkankach palących matek i ich płodów mogą inicjować złośliwienie łagodnych zmian lub inne szkodliwe skutki u matek lub ich potomków. Problem ten dotyczy także kobiet ciężarnych biernie palących (*Szarejka, Kwiatkowska 1997*).

Oprócz niewątpliwego powiązania z procesem nowotworzenia, nikotyna i jej pochodne wpływają niekorzystnie na organizm ludzki. Nikotyna wywiera szkodliwy wpływ na błonę śluzową żołądka, wywołując zaburzenia gastryczne. Związek ten wzmacnia działanie silnie drażniących czynników gastrycznych, a osłabia działanie czynników osłaniających. Nikotyna powoduje wzrost: sekrecji kwasu solnego i pepsyny, czynności motorycznej żołądka, refluksu dwunastniczo-żołądkowego, ryzyka infekcji *Helicobacter pylori*, stężenia wolnych rodników, stężenia czynnika aktywującego płytki krwi oraz tworzenia śródbłonka i sekrecji wazopresyny. Ponadto nikotyna osłabia terapeutyczne działanie antagonistów receptora H₂ oraz zmniejsza: syntezę prostaglandyn, przepływ krwi w śluzówce żołądka, wydzielanie śluzu oraz wydzielanie naskórkowego czynnika wzrostu (*Szarejka, Kwiatkowska 1997*).

Nikotyna może wpływać niekorzystnie na niektóre funkcje neutrofilii. W neutrofilach pochodzących z komórek płuc i ust palaczy stwierdzono (zależne od dawki): supresję chemotaksji i fagocytozy, wzrost degranulacji i wzrost tworzenia eikozanoidów. Uważa się również, że samoistna rozedma płuc palaczy jest skutkiem zmiany funkcji neutrofilii (*Szarejka, Kwiatkowska 1997*).

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

Najbardziej rozpowszechnionym wśród ludzi przykładem działania łącznego nikotyny z innymi związkami jest palenie papierosów, w których – oprócz nikotyny – znajdują się setki innych substancji.

Na podstawie wyników wielu badań, a także licznych obserwacji wiadomo, że palenie w czasie ciąży powoduje wzrost liczby spontanicznych poronień (3 ÷ 8% przypadków ciąży), urodzenia noworodków z małą masą urodzeniową (11 ÷ 21%) oraz przypadki śmierci niemowląt z powodu ciężkich uszkodzeń (3 ÷ 8%). Znacznie częściej (2,2- ÷ 8,4-krotnie)

może wystąpić zespół nagłej śmierci niemowląt (*sudden infant death syndrom, SIDS*), za którą może być odpowiedzialne m.in. niedotlenienie organizmu spowodowane wzrostem stężenia tlenu węgla we krwi matki i płodu (*Haustein 1999*). Palenie papierosów przez matki w czasie ciąży może powodować także: przedwczesne odklejenie się łożyska, wzrost śmiertelności dzieci, przedwczesny poród, pojawienie się spontanicznych deformacji płodu (występujące 2,3-krotnie częściej niż u płodów matek niepalących) oraz wystąpienie (1,7 razy częściej) spontanicznych poronień (*Haustein 1999*).

Najczęstszymi defektami rozwojowymi płodów są: rozszczep szczęki, podniebienia i wargi, które występują 3- ÷ 11-krotnie częściej u noworodków matek palących niż u niepalących, wrodzony ubytek przedniej ściany brzusznej (2 razy częściej) oraz wielotorbielowatość nerek (1,22 razy częściej). Można także spotkać się z większą liczbą przypadków przedwcześnie zarośniętych szwów czaszki (*Haustein 1999*).

Istotną rolę w wystąpieniu skutków teratogennych odgrywa tlenek węgla. U płodów matek palących może on być odpowiedzialny za nieprawidłowy rozwój kresomózgowia (dysgeneza), brak lub zniekształcenie kończyn, krótkogłowie, mnogie przykurcze kończyn, niedorozwój płuc, wodogłowie i nieprawidłowości w rozwoju ucha (*Haustein 1999*).

Nikotyna zawarta w tytoniu może być prekursorem powstawania nitrozoamin NNK i NNN, które mogą powodować powstawanie nowotworów. Dzielne spożycie nikotyny zawartej w 10 g tytoniu pociąga za sobą narażenie na około 20 ÷ 30 mg NNN i 5 ÷ 6 mg NNK w ciągu roku, co odpowiada narażeniu na 50 ÷ 80 g czystej nikotyny. Palenie papierosów i narażenie na NNN i NNK może powodować nowotwory ust, krtani i płuc w połączeniu z nowotworami przełyku, trzustki, nerek i pęcherza moczowego. Wzrasta również ryzyko wystąpienia nowotworów jamy nosowej i wątroby. Oprócz tego rakotwórcze metabolity nikotyny (NNN i NNK) wykazują działanie genotoksyczne (*Hoffmann i in. 1985*).

Jednoczesnemu narażeniu szczurów na nikotynę i etanol towarzyszyło znaczące zmniejszenie ich płodności, skracał się też całkowity czas ich zdolności reprodukcyjnych. Ulegały również nasileniu reakcje zapalne, o czym świadczył wzrost liczby leukocytów i limfocytów we krwi (*Riesenfeld, Oliva 1987*).

Prenatalne narażenie na nikotynę i etanol może zaburzać reakcje immunologiczne u potomstwa. Po narażeniu szczurów na nikotynę (podanie podskórne, 6 mg/kg/dzień, między 4. a 20. dniem ciąży) oraz etanol (roztwór 15-procentowy w wodzie, między 10. a 20. dniem ciąży) stwierdzono u potomstwa (pomiar wykonano w: 9., 15., 22., 29., 64. i 86. dniu życia) zmniejszenie zdolności proliferacyjnych komórek T i B (*Basta i in. 2000*).

Bachtell i Ryabinin (2001) stwierdzili, że nikotyna (w dawce 0,5 mg/kg podana dootrzewnowo) zmniejsza pobudzenie nerwowe obserwowane po podaniu etanolu myszom (podanie dootrzewnowe w dawce 2,4 g/kg).

Wong i in. (1986), badając skutki przewlekłego i ostrego narażenia szczurów na nikotynę i etanol, oceniali: wpływ nikotyny na wywołane etanolem owrzodzenia przewodu pokarmowego, skład śluzu ściany żołądka i sekrecję kwasów żołądkowych. Podawanie dożołądkowe etanolu (40%, 10 ml/kg) powodowało zmniejszenie ilości śluzu ściany żołądka i wywoływało owrzodzenie błony śluzowej żołądka. Dziesięciodniowe podawanie nikotyny (15 lub 25 µg/ml wody pitnej) nasilało te objawy i zmieniało skład śluzu. Nikotyna wzmagala też aktywność wydzielanej w żołądku histaminy i uwrażliwiała na nią żołądek. Jednorazowe podanie nikotyny (dożołądkowo 2 lub 4 mg/kg), ochraniało śluzówkę przewodu pokarmowego szczurów przed owrzodzeniami wywołanymi etanolem. Nie jest jednak poznany w tym przypadku mechanizm działania i związek z histaminą.

Jednorazowe podanie nikotyny i etanolu powodowało wzrost poziomu glukozy, mocznika i kwasu moczowego we krwi, wzrost aktywności AspAT i AlAT we krwi oraz spadek triglicerydów i białka całkowitego (*Bekairi i in.* 1987).

Yuen i in. (1995) badali wpływ na wątrobę łącznego podawania nikotyny i tetrachlorku węgla. Doświadczenie wykonano na szczurach, którym podawano przez 10 dni nikotynę o stężeniach $54 \div 108 \mu\text{mol/l}$ ($8,76 \div 17,52 \text{ mg/l}$), co odpowiadało przewlekłemu paleniu papierosów, zaś CCl_4 – jednorazowo, podskórnie w dawce 6 g/kg. Stwierdzono, że nikotyna nasila hepatotoksyczne działanie CCl_4 u szczurów. Skutek ten był jeszcze bardziej widoczny u ciężarnych samic.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Z tabeli 1. wynika, że medialne dawki letalne nikotyny różnią się w zależności od gatunku zwierząt oraz drogi podania. Po podaniu dożołądkowym wartość DL_{50} mieści się w granicach $50 \div 60 \text{ mg/kg}$ u szczurów i $3,3 \div 24 \text{ mg/kg}$ u myszy.

Informacje na temat nikotyny wskazują na jej wielokierunkowe działanie. Autorzy prezentowanych badań za skutek działania nikotyny przyjmują głównie zmniejszenie przyrostu masy ciała, ale również zaburzenia w gospodarce lipidowej i wodorowęglanowej. Prześledzenie jednak zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia jest trudne ze względu na różne drogi podania nikotyny i różny czas narażenia. Narażenie drogą pokarmową szczurów (noworodki) na nikotynę w dawce 1 mg/kg/dzień przez 9 dni nie powodowało żadnych zmian. Podobnie żadnych skutków nie zanotowano po podawaniu przez 34 tygodnie nikotyny szczurom w dawce 1,14 mg/kg/dzień. Dawka czterokrotnie większa (4,56 mg/kg/dzień) powodowała wzrost aktywności niektórych enzymów (dehydrogenazy izocytrynianowej i β -glukuronidazy) w sercu dorosłych szczurów narażanych przez 34 tygodnie. Dawka podobna (4 mg/kg/dzień) podawana przez 9 dni szczurzym noworodkom wywoływała zmiany w zapisie EEG. Narażenie szczurów przez 90 dni na nikotynę w dawce 3,5 mg/kg/dzień oraz przez 28 dni w dawce 12,5 mg/kg/dzień (dawka skumulowana wynosiła odpowiednio: 315 i 350 mg/kg) powodowały zaburzenia w gospodarce lipidowej i wodorowęglanowej (tab. 2).

Z obserwacji zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia po podaniu dożołądkowym można przyjąć dawkę 1,14 mg/kg/dzień nikotyny za wartość NOAEL, a dawkę 4,56 mg/kg/dzień za wartość LOAEL.

Do wyznaczenia wartości NDS najbardziej wiarygodne są wyniki doświadczeń wykonanych w warunkach narażenia inhalacyjnego. Jednak dane dotyczące przewlekłego narażenia inhalacyjnego szczurów na nikotynę pochodzą tylko z jednego eksperymentu i odnoszą się tylko do jednego stężenia równego $501 \mu\text{g/m}^3$ (bez zmian w płucach), co uniemożliwia ocenę zależności skutków działania toksycznego od wielkości narażenia.

W doświadczeniach prowadzonych na ciężarnych samicach szczurów, którym nikotynę podawano w dawkach $0,25 \div 6 \text{ mg/kg/dzień}$, stwierdzano zwykle zmniejszoną masę ciała matek oraz noworodków. U potomstwa zaobserwowano także zaburzenia przemiany glukozy i działanie immunosupresyjne (tab. 5).

Poważniejsze skutki niekorzystnego działania nikotyny na płód stwierdzono u myszy. Po narażeniu ciężarnych samic na nikotynę w dawkach $0,5 \div 25 \text{ mg/kg/dzień}$ zanotowano skrócenie okresu trwania ciąży, wzrost śmiertelności okołoporodowej i działanie teratogenne (*Ajarem, Ahmad* 1998; *Nasrat i in.* 1986; ACGIH 2001; HSDB 2003), (tab. 5).

**NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU
NA STANOWISKACH PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE
W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)**

Istniejące wartości NDS i ich podstawy

Wartość najwyższych dopuszczalnych stężeń nikotyny w powietrzu (NDS) i najwyższych dopuszczalnych stężeń chwilowych (NDSCh) przedstawiono w tabeli 6. W dostępnym piśmiennictwie znaleziono dane o wartościach NDS pochodzących tylko z państw Unii Europejskiej i Stanów Zjednoczonych. Wszystkie te państwa przyjęły wartość NDS równą 0,5 mg/m³. Tylko w Polsce obowiązuje również wartość NDSCh nikotyny równa 1,5 mg/m³.

Tabela 6.

Wartości dopuszczalnych stężeń nikotyny przyjęte w różnych państwach (ACGIH 2000; 2006; Rozporządzenie... z dn. 29.11.2002 r.; Dyrektywa 91/322 UE; HSDB 2003; ICSC: 0519, 1997; Sax's... 2000; *Welzbacher* 1998)

Państwo/organizacja/ instytucja	Wartość NDS		Wartość NDSCh	
	mg/m ³	ppm	mg/m ³	ppm
Niemcy (2006)	nie ustalono, skin	–	–	–
Polska (1998)	0,5 Ft, Sk	–	1,5	–
Belgia	0,5 skin	–	–	–
Republika Czeska	0,5	–	2,5	–
Finlandia	0,5 skin	–	1,5	–
Irlandia	0,5 skin	–	1,5	–
Holandia (2006)	0,5 skin	0,07	–	–
Norwegia	0,5 skin	–	–	–
Wielka Brytania	0,5 skin	–	1,5	–
Hiszpania	0,5 skin	–	–	–
Unia Europejska (dyrektywa 2006/15/WE)	0,5	–	–	–
USA:				
– ACGIH (1986, usunięto wartość STEL)	0,5 skin	–	–	–
– OSHA	0,5 skin	–	–	–
– NIOSH	0,5 skin	–	–	–

skin, Sk – substancja wchłania się przez skórę; Ft – substancja działa toksycznie na płód.

W ACGIH (2001) za podstawę do wyznaczenia wartości TWA nikotyny przyjęto wyniki badań *Wenzela i Richardsa* (1970), które przeprowadzono na szczurach narażonych na nikotynę w dawkach 1,14 lub 4,56 mg/kg/dzień przez 34 tygodnie.

Podstawy proponowanej wartości NDS

Na podstawie przedstawionych w niniejszym opracowaniu wyników badań działania toksycznego nikotyny można stwierdzić, że związek ten wykazuje działanie układowe na ośrodkowy układ nerwowy oraz zaburza gospodarkę lipidową i węglowodanową.

Podstawą do obliczenia wartości NDS były eksperymenty wykonane na szczurach narażanych (podanie dożołądkowe) na nikotynę przez 34 tygodnie. Na podstawie danych literaturowych przyjęto za wartość NOAEL dawkę 1,14 mg/kg/dzień, po której nie zaobserwowano żadnych szkodliwych skutków, zaś za wartość LOAEL – dawkę 4,56 mg/kg/dzień.

Dzienniej dawce nikotyny, którą otrzymywały szczury (1,14 mg/kg), odpowiada dawka całkowita u człowieka dorosłego (o masie ciała 70 kg):

$$1,14 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg} = 79,8 \text{ mg.}$$

Dzieląc tę wartość przez 10 m^3 , co odpowiada wentylacji płuc w czasie 8 h pracy, otrzymujemy:

$$\frac{79,8 \text{ mg}}{10 \text{ m}^3} = 7,98 \text{ mg/m}^3.$$

W celu obliczenia wartości NDS nikotyny dla człowieka, należy wprowadzić wartości odpowiednich współczynników niepewności do wzoru:

$$\text{NDS} = \frac{7,98 \text{ mg/m}^3}{A \cdot B \cdot C \cdot E} = \frac{7,98 \text{ mg/m}^3}{2 \cdot 2 \cdot 2 \cdot 2} = 0,497 \text{ mg/m}^3,$$

w którym:

- $A = 2$, współczynnik związany z różnicami wrażliwości osobniczej u ludzi
- $B = 2$, współczynnik dotyczący różnic międzygatunkowych i drogi podania
- $C = 2$, współczynnik dotyczący przejścia z badań krótkoterminowych do przewlekłych
- $D = 1$, zastosowanie wartości NOAEL
- $E = 2$, współczynnik modyfikacyjny (dotyczy oceny kompletności danych oraz potencjalnych skutków odległych).

Wyliczona wartość NDS nikotyny znajduje potwierdzenie w dwuletnim eksperymencie inhalacyjnym prowadzonym na szczurach, które były narażane na nikotynę o stężeniu $501 \mu\text{g/m}^3$ ($0,501 \text{ mg/m}^3$) przez 20 h dziennie, 5 dni w tygodniu. Narażenie to nie wywołało żadnych zmian makro- i mikroskopowych płuc, a zaobserwowano jedynie zmniejszony przyrost masy ciała szczurów.

Po analizie danych literaturowych i wykonanych obliczeniach postanowiono nie zmieniać obowiązującej w Polsce wartości NDS nikotyny równej $0,5 \text{ mg/m}^3$.

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji uzasadniających wyznaczenie wartości NDS_{Ch}. Nikotynę oznakowano dodatkowo literami „Sk”, co oznacza, że substancja wchłania się przez skórę oraz literami „Ft”, co oznacza, że substancja działa toksycznie na płód.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE ORAZ PRZECIWWSKAZANIA DO ZATRUDNIENIA

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ sercowo-naczyniowy, oddechowy i ośrodkowy układ nerwowy,

Badania pomocnicze: zdjęcie RTG klatki piersiowej, spirometria, EKG, lipidogram (cholesterol całkowity, HDL i LDL), stężenie glukozy w surowicy oraz badanie ogólne moczu.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ sercowo-naczyniowy, oddechowy i ośrodkowy układ nerwowy, a w zależności od wskazań badanie laryngologiczne.

Badania pomocnicze: zdjęcie RTG klatki piersiowej w zależności od wskazań, spirometria w zależności od wskazań, EKG, lipidogram (cholesterol całkowity, HDL i LDL), stężenie glukozy w surowicy oraz badanie ogólne moczu.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 4 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ sercowo-naczyniowy, oddechowy, ośrodkowy układ nerwowy, badanie laryngologiczne, a w zależności od wskazań badania pomocnicze: zdjęcie RTG klatki piersiowej w zależności od wskazań, spirometria w zależności od wskazań, EKG, lipidogram (cholesterol całkowity, HDL i LDL), stężenie glukozy w surowicy oraz badanie ogólne moczu.

Narządy (układy) krytyczne

Ośrodkowy układ nerwowy, układ sercowo-naczyniowy i układ oddechowy.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Zaawansowana miażdżyca tętnic, przewlekła choroba wieńcowa z nawracającymi zaostrzeniami oraz przewlekłe choroby ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego i ciąża.

U w a g a

Substancja wchłania się przez skórę.

Wymienione przeciwwskazania lekarskie dotyczą kandydatów do pracy. O przeciwwskazaniach w przebiegu trwania zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i czas trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia i zaawansowania zmian chorobowych.

Nikotyna przyczynia się do inicjowania procesów nowotworzenia. Palenie papierosów i narażenie na nikotynę może zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów o różnej lokalizacji. W badaniu podmiotowym, podczas badań profilaktycznych, należy uwzględnić wywiad w kierunku palenia papierosów.

PIŚMIENNICTWO

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (1991) Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. 6. ed., vol. I, II, III. Cincinnati 1081 [cyt. za: HSDB 2003].

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2000). Based on the documentation of the Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. TLVs and BEIs.

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001) Nicotine.

Ajarem J.S., Ahmad M. (1998) Prenatal nicotine exposure modifies behavior of mice through early development. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 59 (2), 313-318.

American hospital formulary service – drug information 97(1997) [Red.] G.K. McEvoy Bethesda. American Society of Health-System Pharmacists. Inc. 1051 [cyt. za: HSDB 2003].

Ashakumary L., Vijayammal P.L. (1997) Effect of nicotine on lipoprotein metabolism in rats. *Lipids.* 32 (3), 311-315.

Bachtell R.K., Ryabinin A.E. (2001) Interactive effects of nicotine and alcohol co-administration on expression of inducible transcription factors in mouse brain. *Neuroscience* 103(4), 941-954.

Ballard T. i in. (1995) Green tobacco sickness: occupational nicotine poisoning in tobacco workers. *Arch. Environ. Health* 50(5), 384-389.

Balling R., Beier H.M. (1985) Direct effects of nicotine on rabbit preimplantation embryos. *Toxicology* 34, 309-313 [cyt. za: Patty's... 2001].

Basta P.V. i in. (2000) Gestation nicotine exposure alone or in combination with ethanol down-modulates offspring immune function. *Int. J. Immunopharmacol.* 22, 159-169.

Bekairi A.M. i in. (1987) Studies on ethanol and/or nicotine induced acute changes in the levels of plasma amino acids and other biological parameters of male Wistar rats. *Alcohol. Drug Res.* 7(5-6), 471-479 [cyt. za: HSDB 2003].

Patty's Toxicology. Alkylpyridines and miscellaneous organic nitrogen compounds. Nicotine (2001). 5. ed., Vol. 4, Wiley Inc., New York 1226-1232.

Bogdanik T. (1988) Toksykologia kliniczna. Warszawa, PZWL.

Bozarth M.A., Pudiak C.M., KuoLee R. (1998) Effect of chronic nicotine on brain stimulation reward. I effect of daily injections. *Behav. Brain Res.* 96, 185-188.

Brams A. i in. (1987) A comparative study, with 40 chemicals, of the efficiency of the Salmonella assay and the SOS Chromotest (kit procedure). *Toxicol. Lett.* 38(1-2), 123-133 [cyt. za: Patty's... 2001; HSDB 2003].

Brockman H.E. i in. (1984) Mutation tests in *Neurospora crassa*: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. *Mutat. Res.* 133, 87-134 [cyt. za: HSDB 2003].

Broussolle E.P. i in. (1989) In vivo specific binding of [3H]-1-nicotine in the mouse brain. *Life Sci.* 44(16), 1123-1132 [cyt. za: HSDB 2003].

Chowdhury P. i in. (1995) Structural and functional changes of rat exocrine pancreas exposed to nicotine. *Int. J. Pancreatol.* 18 (3), 257-264.

Clarke M.L., Harvey D.G., Humphreys D.J. (1981) Veterinary toxicology. 2. ed. London, Bailliere Tindall, 144 [cyt. za: HSDB 2003].

Colzani R. i in. (1998) The effect of nicotine on thyroid function in rats. *Metabolism* 47 (2), 154-157.

Cutler A.R. i in. (1996) Prenatal cocaine and/or nicotine exposure in rats: preliminary findings on long-term cognitive outcome and genital development at birth. *Neurotoxicol. Teratol.* 18 (6), 635-643.

Dawydzik L. i in. (2002) Opracowanie w ujęciu tabelarycznym danych o narażeniu zawodowym nadzorowanym przez Inspektora Sanitarnego w zakładach pracy w 2002 r. Ekspertyza wykonana na zlecenie Głównego Inspektora Sanitarnego. Łódź, Instytut Medycyny Pracy.

Dean B.S. (1998) Nicotine. [W:] *Encyclopedia of toxicology*. Vol. 2 (F-P). San Diego, Wexler P., Academic Press, 417-418.

Doolittle D.J. i in. (1995) The genotoxic potential of nicotine and its major metabolites. *Mutat. Res.* 344 (3-4), 95-102 [cyt. za: HSDB 2003].

Dreisbach R.H., Robertson W.O. (1995) Tytoń i nikotyna. [W:] *Vademecum zatruc.* Zapobieganie, rozpoznanie i postępowanie 148-149. Warszawa, WZWL.

Dutkiewicz T. (1968) Chemia toksykologiczna. Podręcznik dla studentów farmacji. Warszawa, PZWL 232-234.

Dyrektywa Rady 67/548/EWG wraz z późniejszymi zmianami (do 28 ATP włącznie).

Dyrektywa UE 91/322 z 29 maja 1991 r. w sprawie wartości dopuszczalnych dotyczących narażenia zawodowego. Commission Directive 1991/332/EC.

Ehlers C.L. i in. (1997) Effects of neonatal exposure to nicotine on electrophysiological parameters in adult rats. *Pharm. Biochem. Behav.* 58 (3), 713-720.

Faraday M.M., Elliott B.M., Grunberg N.E. (2001) Adult vs. adolescent rats differ in biobehavioral responses to chronic nicotine administration. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 70 (4), 475-489.

Farmakologia kliniczna (2001) [Red.] H.P. Rang i in. Lublin, Wydawnictwo Czelej 613-618.

Feurt S.D. i in. (1958) Pharmacology and toxicology of nicotine with special reference to species variation. *Science* 127, 1054 [cyt. za: Patty's... 2001].

Foreign compound metabolism in mammals (1975) Vol. 3. London, The Chemical Society 156- 270 [cyt. za: HSDB 2003].

Franke F.E., Thomas J.E. (1936) The treatment of acute nicotine poisoning. JAMA 106, 507 [cyt. za: *Haddad, Winchester* 1983].

Geng Y. i in. (1995) Effects of nicotine on the immune response. I. Chronic exposure to nicotine impairs antigen receptor-mediated signal transduction in lymphocytes. Toxicol. Appl. Pharmacol. 135 (2), 268-278.

Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (1996) [Red.] J.G. Hardman i in. 9. ed., New York, McGraw-Hill, 192 [cyt. za: HSDB 2003].

Grove K.L. i in. (2001) Chronic maternal nicotine exposure alters neuronal systems in the arcuate nucleus that regulate feeding behavior in the newborn Rhesus macaque. 86 (11), 5421-5426.

Guerin M.R., Buchanan M.V. (1988) Environmental exposure to N-aryl compounds. Carcinog. Mutagen. Respons. Aromat. Amines Nitroarenes. Proc. Int. Conf. Carcinogenes 3, 37-45 [cyt. za: HSDB 2003].

Guerzoni M.E., DelCupolo L., Ponti I. (1976) Riv. Sci. Tecnol. Alimenti. Nutr. Um. 6, 161 [cyt. za: *Pattys...* 2001].

Haddad L.M., Winchester J.F. (1983) Clinical management of poisoning and drug overdose. Philadelphia, W.B. Saunders Company 512-515.

Haustein K.O. (1999) Cigarette smoking, nicotine and pregnancy. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 37(9), 417-427.

Hayes W.J. (1982) Pesticides studies in man. Baltimore, Williams & Wilkins, 86-91.

Handbook of pesticide toxicology (1991) [Red.] W.J. Hayes. Vol. 2. New York, Academic Press, 603-608.

Hemsworth B.N. (1978) IRCS Med. Sci. Libr. Compend. 6, 461-472 [cyt. za: *Patty's...* 2001].

Hoffmann D., Lavoie E.J., Hecht S.S. (1985) Nicotine: a precursor for carcinogens. Cancer Lett. 26, 67-75.

HSDB, Hazardous Substances Data Bank (2003) Bethesda, National Library of Medicine.

Hurt R.D. i in. (1998) Nicotine nasal spray for smoking cessation: pattern of use, side effects, relief of withdrawal symptoms, and cotinine levels. Mayo Clin. Proc. 73, 118-125.

ICSC: 0519: Nicotine (1997) IPCS, International Programme on Chemical Safety, CEC.

Kalra R. i in. (2002) Chronic self-administration of nicotine in rats impairs T cell responsiveness. Pharmacol. Exp. Ther. 302 (3), 205-209.

Kier L.D. i in. (1986) The *Salmonella typhimurium*/mammalian microsomal assay: a report of the U.S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutata. Res. 168, 69-240 [cyt. za: HSDB 2003].

Kirk Othmer Encyclopedia of chemical technology (1977) 3. ed. Vol. 126. New York, Wiley 1978-1984, V 13, 423 [cyt. za: HSDB 2003].

Konno S., Chiao J.W., Wu J.M. (1986) Cancer Lett. 33, 91 [cyt. za: *Patty's...* 2001].

Lambers D.S., Clark K.E. (1996) The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. 20 (2), 115-126.

Lau P.P. i in. (1990) Dynamic changes of pancreatic structure and function in rats treated chronically with nicotine. Toxicol. Appl. Pharmacol. 104 (3), 457-465.

Łazariew N.W. (1954) Szkodliwe substancje w przemyśle. T. I. Związki organiczne. Warszawa, Państwowe Wydawnictwa Techniczne 508-510.

Leuchtenberger C. i in. (1976) Collof. ICNRS 52, 73 [cyt. za: *Patty's...* 2001].

Levin E.D. i in. (1993) Prenatal nicotine exposure and cognitive performance in rats. 15 (4), 251-260.

Lopukhova K.A., Rogailin V.I., Kystaubaeva K.S. (1971) Vopr. Gig. Tr. Prof. Zabol. Mater. Nauch. Konf., 229. [cyt. za: Patty's... 2001].

Maisto S.A., Galizio M., Connors G.J. (2000) Narkotyki: zażywanie i nadużywanie. Warszawa, Katolicka Fundacja Pomocy Osobom Uzależnionym i Dzieciom „Karan” 141-166.

McCann J. i in. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: assay of 300 chemicals. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 5135-5139 [cyt. za: HSDB 2003].

Mizusaki S. i in. (1977) Relation between chemical constituents of tobacco and mutagenic activity of cigarette smoke condensate. Mutat. Res. 48, 319 [cyt. za: Patty's... 2001].

Muramatsu M. i in. (1987) Estimation of personal exposure to ambient nicotine in daily environment. Int. Arch. Occup. Environ. Health 59(6), 545-550 [cyt. za: HSDB].

Nakayama H. (1988) Nicotine metabolism in mammals. Drug. Metab. Drug Interact. 6(2), 95-122 [cyt. za: Szajerka, Kwiatkowska 1997].

Nasrat H.A., Al-Hachim G.M., Mahmood F.A. (1986) Perinatal effects of nicotine. Biol. Neonate. 49, 8-14.

NIOSH (NOES Survey 1981-1983) [cyt. za: HSDB 2003].

Patty's Toxicology. Akylypyridines and miscellaneous organic nitrogen compounds. Nicotine (2001) [Red.] E. Bingham i in. 5ed.. Vol. 4. New York, Wiley 1226-1232.

Poradnik fizykochemiczny (1974) Praca zbiorowa. 2. ed. Warszawa, Wydawnictwa Naukowo-Techniczne.

Rakowocz-Sulczynska E.M., McIntosh D.G., Smith M. (1994) Growth factor-mediated mechanisms of nicotine-dependent carcinogenesis. Carcinogenesis 15 (9), 1839-1846.

Ray D.E. (1991) Pesticides derived from plants and other organisms. [W:] Handbook of pesticide toxicology. Vol. 2. New York, Academic Press 603-608.

Riebe M., Westphal K. (1983) Studies on the induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells by various tobacco alkaloids. Mutat. Res. 124(3-4), 281-286 [cyt. za: HSDB 2003].

Riesenfeld A., Oliva H. (1987) Acta Anal. 128(1), 45-50 [cyt. za HSDB 2003].

Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 3 lipca 2002 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem. Załącznik. DzU nr 129, poz. 1110.

Rozporządzenie ministra pracy i polityki socjalnej z dnia 29.11.2002 r. w sprawie najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy. DzU nr 217, poz. 1833.

Saxena K., Scheman A. (1985) Suicide plan by nicotine poisoning: a review of nicotine toxicity. Vet. Hum. Toxicol. 27(6), 495-497 [cyt. za: Patty's... 2001].

Sax's dangerous properties of industrial materials. Nicotine 2637 (2000) [Red.] R.J. Lewis. 10 ed. New York, Wiley. Inc.

Sekhon H.S. i in. (2001) Prenatal nicotine exposure alters pulmonary function in newborn Rhesus monkeys. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 164 (6), 989-994.

Semba J. i in. (1998) Antidepressantlike effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. Biol. Psychiatry. 43, 389-391.

Sen S., Sharma A. (1991) Inhibition of clastogenic effects of nicotine by chlorophyllin in mice bone marrow cells *in vivo*. Phytother. Res. 5, 130-133 [cyt. za: HSDB 2003].

Singh S.P. i in. (2000) Acute and chronic nicotine exposures modulate the immune system through different pathways. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 164 (1), 65-72.

Szajewski J., Feldman R., Glińska-Serwin M. (2000) Leksykon ostrych zatruc. Nikotyna. Warszawa, PZWL 324-325.

Szarejka G., Kwiatkowska D. (1997) Metabolizm nikotyny – mechanizm i kliniczne efekty toksycznego działania. *Post. Hig. Med. Dośw.* 51(1), 23-38.

The Merck Index. En encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. (2001) [Red.] S. Budavari 13 ed. New York, Merck & Co., Inc., Whitehouse Station.

Tizabi Y. i in. (1999) Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression. *Psychopharmacology* 142, 193-199.

Trivedi A.H., Dave B.J., Adhvaryu S.C. (1993) Genotoxic effects of nicotine in combination with arecoline on CHO cells. *Cancer Lett.* 74(1-2), 105-110 [cyt. za: HSDB 2003].

Trivedi A.H., Dave B.J., Adhvaryu S.G. (1990) Assessment of genotoxicity of nicotine employing *in vitro* mammalian test system. *Cancer Lett.* 54(1-2), 89-94 [cyt. za: Patty's... 2001].

Tso T.C. (1972) Physiology and biochemistry of tobacco plants. Dowden, Hutchinson & Ross, Stroudsburg, PA. [cyt. za: Patty's... 2001].

Tso T.C. (1990) Production, physiology, and biochemistry of tobacco plants. Institute of International Development and Education in Agriculture and Life Sciences, Beltsville, MD [cyt. za: Patty's... 2001].

Tsujimoto A. i in. (1975) Tissue distribution of [³H]nicotine in dogs and rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 32, 21-31.

van Dijk A.P.M. i in. (1998) Transdermal nicotine inhibits interleukin 2 synthesis by mononuclear cells derived from healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Invest.* 28, 664-671.

Waldum H.L. i in. (1996) Long-term effects of inhaled nicotine. *Life Sciences* 58 (16), 1339-1346.

Welzbacher U. (1998) Niebezpieczne substancje – praktyczny poradnik. Nikotyna. Warszawa, Wyd. Informacji Zawodowej.

Wenzel D.G., Richards M.H. (1970) Effects of chronic nicotine acute hypoxia and their interactions on myocardial enzymes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16, 656-667.

Wilson R.H., DeEds E. (1936) Chronic nicotine toxicity. I. Feeding of nicotine sulfate, tannate, and bentonite. *J. Int. Hyg. Toxicol.* 18, 553-564 [cyt. za: ACGIH 2001].

Wong S.H., Ogle C.W., Cho C.H. (1986) The influence of chronic or acute nicotine pre-treatment on ethanol – induced gastric ulceration in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 38, 537-540.

Wolf A. i in. (1997) Childhood poisoning involving transdermal nicotine patches. *Pediatrics* 99(5), 724.

Wolf A. i in. (1996) Self-poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. *Clin. Toxicol.* 34(6), 691-698.

Wright S.C. i in. (1993) Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion. *Faseb. J.* 7 (11), 1045-1051.

Yuen S.T. i in. (1995) The effect of nicotine and its inretaction with carbon tetrachloride in the rat liver. *Pharmacol. Toxicol.* 77, 225-230.

Nicotine

Abstract

Nicotine is an oily, colourless and odourless liquid obtained from leaves of tobacco plants. The most widespread use of nicotine is in tobacco as well as in remedies for nicotine abuse. Nicotine is a component of certain pesticides. Occupational exposure to nicotine is possible during its production and the tobacco drying process. To date only 8 people have been exposed in Poland to nicotine concentration in the air exceeding the TWA value which is 0.5 mg/m^3 (data from 2002).

Deadly occupational nicotine intoxication is very rare. The symptoms of severe nicotine intoxication with its small doses are: increased breath stimulation, nausea, vomiting, headache and vertigo, diarrhea, tachycardia, high blood pressure as well as sweating and excessive saliva production. After the administration of high doses of nicotine the following symptoms occurred: burning sensations in the oral cavity, throat and stomach, fatigue, palpitations, weakening of the respiratory functions, disturbances of cardiac rhythm, dizziness, weakness, lack of coordination and coma. Death can then occur within 5 minutes up to 4 hours.

Chronic nicotine intoxication leads to disturbances in the circulatory system. Vascular changes may lead to angina pectoris and heart attacks; they also cause: a weakening of memory, a slowdown of physical processes and thought coordination, lack of energy and exhaustion. Disturbances in the digestive system may also occur. Nicotine causes both physical and mental abuse. No epidemiological data was found concerning occupational exposure to nicotine in pure form.

Nicotine is a substance of high acute toxicity to animals. After intragastrical administration the LD_{50} value is between $3.34 \div 188 \text{ mg/kg}$ of body weight.

Information concerning toxicity of nicotine indicates its multidirectional influence. Exposure of rats at oral doses (1 mg/kg/day , 9 days or 1.14 mg/kg/day , 34 weeks) caused no changes. When fourfold higher doses were administered to rats, after 34 weeks they caused an increase in the activity of certain enzymes in the heart, and the EEG changed after 9 days. Exposure to nicotine for 28 and 90 days (the accumulated dose was 350 or 315 mg/kg respectively) caused a disturbances in lipid and carbohydrate metabolism.

Nicotine has no mutagenic potential, yet it is genotoxic (sister chromatid exchanges and chromosomal aberrations) as well as fetotoxic.

Nitrosoamines (compounds produced due to tobacco smoking) have proved to show carcinogenic potential.

Nicotine is well absorbed via respiratory tracts, the alimentary canal and the skin. The highest concentrations were detected in the brain, kidneys, stomach mucosa, adrenal medulla, nasal mucosa and salivary glands. Nicotine binds with plasma proteins in $5 \div 20\%$. It penetrates through placenta and gets to the milk of nursing mothers. During metabolism nicotine can undergo: C-oxidation, demethylation with z C-oxidation, N-oxidation and N-methylation. Nicotine's core metabolites are: cotinine and nicotine-1'-N-oxide. Nicotine and its metabolites are rapidly discharged by the kidneys.

Smoking cigarettes is the most common example of nicotine activity together with many other compounds. In addition to nicotine, they include hundreds of other substances. Rats simultaneously exposed to ethanol and nicotine have shown impaired fertility and disturbance of immunological reactions occurred in the offspring. Nicotine increases the hepatotoxic activeness of CCl_4 .

Basing on the literature data 1.14 mg/kg/day has been accepted as a NOAEL value of nicotine (no negative results have been observed) whereas 4.56 mg/kg/day has been taken as its LOAEL value.

After an analysis of published data and after conducting necessary calculations the MAC of nicotine in Poland remains unchanged: 0.5 mg/m^3 with 'Sk' and 'Ft' compound symbols.