

Poszerzone streszczenie w języku polskim

1.1. Wprowadzenie

Palenie tytoniu od wielu dekad pozostaje jedną z głównych przyczyn przedwczesnych zgonów na świecie. Statystyki wskazują, że nałóg ten odpowiada za śmierć ponad 8 milionów ludzi rocznie [1]. Dym papierosowy zawiera tysiące toksycznych związków, przez co palacze żyją średnio o około 10 lat krócej niż osoby niepalące [2]. Wobec powszechnej świadomości szkodliwości palenia, w ostatnich latach coraz większą popularnością cieszą się elektroniczne papierosy (tzw. e-papierosy) – urządzenia, które dostarczają nikotynę w formie aerozolu bez procesu spalania tytoniu. Reklamowane jako potencjalnie mniej szkodliwa alternatywa dla tradycyjnych papierosów, e-papierosy budzą nadzieje części palaczy na ograniczenie szkód zdrowotnych związanych z nałogiem. Jednocześnie jednak pojawiają się obawy i kontrowersje dotyczące ich bezpieczeństwa i długofalowego wpływu na organizm [3]. Papierosy elektroniczne są urządzeniami podgrzewającymi roztwory zawierające w swoim składzie nikotynę i drogą wziewną dostarczającą ją do organizmu. W języku polskim przyjęło się powszechne używanie terminologii “palenia e-papierosów”, “palacze e-papierosów”; pamiętając o powyższej definicji, na potrzeby płynności językowej w niniejszej rozprawie te terminy mogą być wykorzystywane zamiennie i nie wynikają z braku wiedzy doktorantki.

W Polsce szacuje się, że około jedna czwarta dorosłych wciąż pali tradycyjne papierosy, jednocześnie kilka procent tej grupy Polaków deklaruje regularne używanie e-papierosów [4]. Szczególnie niepokojąca wydaje się popularność tych produktów wśród młodzieży. Z badań *Global Youth Tobacco Survey* wynika, że choć liczba nieletnich palaczy papierosów w Polsce na przestrzeni ostatnich lat zmniejszyła się, to jednocześnie znaczna część młodych ludzi eksperymentowała z e-papierosami [5]. Podobne trendy obserwuje się w innych krajach – na przykład w Stanach Zjednoczonych w 2018 roku odsetek użytkowników e-papierosów wśród uczniów szkół średnich przekraczał 20% [6]. Rosnąca dostępność atrakcyjnych smakowo wkładów nikotynowych oraz agresywny marketing przyczyniły się do faktu, że e-papierosy stały się modnym gadżetem w grupie nastolatków i tzw. młodych dorosłych. Najnowszym zjawiskiem jest gwałtowny wzrost popularności jednorazowych e-papierosów typu „disposable”, co można zaobserwować również na polskim rynku [7].

Szkodliwy wpływ palenia papierosów na zdrowie został jednoznacznie potwierdzony w badaniach epidemiologicznych i doświadczalnych. Tradycyjne papierosy przyczyniają się do rozwoju licznych schorzeń wielonarządowych, a palenie uznaje się za najważniejszą możliwą do uniknięcia przyczynę zgonów przedwczesnych [1, 2]. Palenie tytoniu jest główną przyczyną raka płuc – szacuje się, że 80–90% przypadków tego nowotworu jest związanych z ekspozycją na dym tytoniowy – a ponadto zwiększa ryzyko rozwoju wielu innych nowotworów, w tym jamy ustnej, gardła, przełyku, krtani, trzustki, pęcherza moczowego oraz nerek [2, 16]. Długotrwałe palenie prowadzi także do chorób układu oddechowego, takich jak przewlekłe zapalenie oskrzeli czy rozedma płuc, które składają się na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). U palaczy częściej występuje również astma oskrzelowa, nasilają się jej objawy, a także obserwuje się wyższą częstość infekcji dróg oddechowych, takich jak zapalenie płuc [2, 9]. Ponadto substancje zawarte w dymie tytoniowym, w tym tlenek węgla i nikotyna, uszkadzają układ krążenia, zwiększając ryzyko

miażdżycy naczyń, choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu – i to już przy wypalaniu zaledwie kilku papierosów dziennie [2, 8]. Palenie tytoniu wpływa także na rozwój innych schorzeń: sprzyja powstawaniu choroby wrzodowej żołądka, zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 oraz przewlekłych chorób zapalnych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów. U kobiet palących częściej dochodzi do powikłań ciążowych, w tym do niskiej masy urodzeniowej noworodków, natomiast u mężczyzn częściej obserwuje się zaburzenia erekcji i obniżenie płodności [8, 9]. Na negatywne konsekwencje narażone są nie tylko osoby czynnie palące, ale też ludzie w ich otoczeniu. Biernie palenie, czyli wdychanie dymu papierosowego przez osoby niepalące, również powoduje szereg chorób (w tym choroby serca, nowotwory płuc) i odpowiada za około 1,2 miliona zgonów rocznie na świecie [1]. Jak stwierdzono w raporcie amerykańskiego *Surgeon General*, nie istnieje bezpieczny poziom ekspozycji na dym tytoniowy – nawet krótka ekspozycja może wywoływać uszkodzenia biologiczne prowadzące do chorób [10]. Z tego względu eliminacja dymu tytoniowego z otoczenia pozostaje kluczowym celem zdrowia publicznego.

Fundamentalna różnica między tradycyjnym papierosem a e-papierosem polega na sposobie uwalniania nikotyny. W papierosie tytoniowym spalany jest susz tytoniowy, w wyniku czego powstaje dym zawierający tysiące związków chemicznych. Z kolei w e-papierosie płynny roztwór (tzw. e-liquid, zwykle na bazie glikolu propylenowego i gliceryny) jest podgrzewany elektrycznie, tworząc aerozol inhalowany przez użytkownika. Dym tytoniowy zawiera ponad 7000 różnych substancji chemicznych, z których około 70 ma udowodnione działanie rakotwórcze [11, 12]. Do kluczowych składników należą m.in. nikotyna – alkaloid odpowiedzialny za działanie uzależniające tytoniu oraz pobudzanie układu nerwowego [13]. Sama nikotyna nie jest czynnikiem rakotwórczym, ale przyczynia się do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, między innymi przez przyspieszenie akcji serca i wzrost ciśnienia oraz do powstawania uzależnienia. Kolejnym istotnym składnikiem są substancje smoliste – lepka mieszanina związków powstających podczas spalania, zawierająca między innymi wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) i nitrozoaminy, spośród których wiele, jak na przykład benzo[a]piren, ma działanie rakotwórcze [12, 14]. W dymie obecny jest także tlenek węgla – toksyczny gaz powstający w wyniku niecałkowitego spalania, który po wchłonięciu do krwi wiąże hemoglobinę, zmniejszając dotlenienie tkanek i przyczyniając się do rozwoju miażdżycy oraz chorób serca oraz spadku kondycji fizycznej. Do tego dochodzą drażniące i toksyczne gazy, takie jak formaldehyd, cyjanowodór, amoniak i tlenki azotu, które uszkodzają błony śluzowe dróg oddechowych i upośledzają mechanizmy obronne płuc [8, 14]. Dym papierosowy zawiera również metale ciężkie, takie jak kadm, ołów, arsen czy chrom, które kumulują się w organizmie i mogą powodować uszkodzenia narządów oraz wykazywać działanie rakotwórcze [12, 14]. Dodatkowo obecne są drobne cząstki stałe – sadza i cząstki popiołu o średnicy poniżej 2.5 μm (PM_{2.5}), które wnikają głęboko do dróg oddechowych, powodując przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny w płucach [15].

W przypadku aerozolu z e-papierosa, jego skład jest znacznie mniej złożony niż dym papierosowy i pozbawiony wielu typowych dla spalania toksyn, jednak również nie jest obojętny dla zdrowia. Zawiera on nikotynę, która w płynach do e-papierosów występuje w różnych stężeniach (np. 3–24 mg/mL, a w jednorazowych e-papierosach nawet powyżej 20 mg/mL). Aerozol nikotynowy z e-papierosa dostarcza tego alkaloidu w ilościach zbliżonych do papierosa tradycyjnego, co wystarcza do wywołania i podtrzymania uzależnienia [16, 17]. Glikol propylenowy i gliceryna roślinna, stanowiące bazę liquidu po podgrzaniu tworzą widoczny aerozol (tzw. „chmurę”). Same w sobie uchodzą za stosunkowo bezpieczne do inhalacji krótkotrwałej, choć w wysokiej temperaturze mogą ulegać częściowemu rozkładowi do drażniących aldehydów. Substancje zapachowo-smakowe dodawane do płynów (np. owocowe, miętowe, deserowe), to związki dopuszczone do spożycia,

jednak ich wpływ na drogi oddechowe po podgrzaniu i inhalacji jest w dużej mierze nieznany. W aerozolu wykrywane są także toksyczne związki karbonylowe, takie jak formaldehyd, acetaldehyd i akroleina, których stężenie jest zwykle kilkudziesięciokrotnie niższe niż w dymie z papierosa, choć ich ilość może wzrastać przy wyższych ustawieniach mocy grzałki i intensywnym użytkowaniu (tzw. „dry puff”) [19-21]. W aerozolu z e-papierosów stwierdzono także śladowe ilości niektórych związków rakotwórczych, takich jak nitrozoaminy nikotynowe czy akrylonitryl, jednak ich poziomy są istotnie niższe niż w dymie papierosowym [19, 22]. Badania wykazały również obecność metali ciężkich i cząstek metalicznych, pochodzących z grzałek i metalowych elementów urządzenia, takich jak ołów, chrom, nikiel, cyna czy mangan – ich stężenia mogą przekraczać poziomy spotykane w powietrzu atmosferycznym [23, 24]. Długotrwała inhalacja tych metali może skutkować uszkodzeniem tkanki płucnej i ich odkładaniem się w narządach. Gęsta chmura aerozolu może znacząco zwiększać stężenie cząstek $PM_{2.5}$ w pomieszczeniach, co budzi pytania o konsekwencje dla osób postronnych [15, 25]. Dodatkowym potencjalnym zagrożeniem są związki, takie jak diacetyl, występujące w niektórych aromatach (np. maślanych czy waniliowych), które mogą powodować poważne uszkodzenia oskrzelików (tzw. popcorn lung) przy przewlekłej inhalacji. Diacetyl był wykrywany w płynach i aerozolu niektórych e-papierosów aromatyzowanych, a choć jego stężenie w e-papierosach jest zwykle niższe niż w dymie papierosowym, jego obecność stanowi potencjalne zagrożenie dla użytkowników [26].

Podsumowując, w porównaniu z dymem tytoniowym, aerozol z e-papierosów zawiera znacznie mniej wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych, tlenku węgla czy nitrozoamin, co oznacza mniejszą ekspozycję na wiele klasycznych czynników rakotwórczych i toksycznych [18, 19, 27]. Jest to istotny argument zwolenników e-papierosów, sugerujących ich obniżoną szkodliwość. Z drugiej strony, e-papierosy nie dostarczają wyłącznie „czystej” nikotyny – użytkownik wdycha mieszaninę związków chemicznych, z których część (choć w niższych dawkach niż w papierosach tradycyjnych), również może wywierać negatywny wpływ na organizm. Ponadto skład aerozolu silnie zależy od konstrukcji urządzenia i sposobu używania – intensywne zaciąganie się przy wysokiej temperaturze grzałki może znacząco zwiększyć ilość szkodliwych produktów termicznego rozkładu liquidu [20, 21]. W następnych sekcjach omówiono, jakie skutki zdrowotne wynikają z narażenia na powyższe substancje podczas aktywnego i biernego palenia oraz użytkowania e-papierosów.

Choć e-papierosy są obecne na rynku od stosunkowo niedawna (masowa sprzedaż ruszyła w drugiej połowie lat 2000), naukowcy zgromadzili już sporo danych na temat ich wpływu na ludzki organizm. Wielu użytkowników e-papierosów zgłasza podrażnienie dróg oddechowych, przewlekły kaszel, nasiloną chrypkę czy świszczący oddech. Badania ankietowe i kliniczne potwierdzają, że osoby używające e-papierosów częściej doświadczają takich objawów w porównaniu z osobami ich nieużywającymi [28, 29]. W 2019 roku uwagę świata zwróciła seria ostrych przypadków uszkodzenia płuc określanego jako EVALI (e-cigarette or vaping product use associated lung injury). W USA odnotowano ponad 2800 hospitalizacji z powodu ciężkiego uszkodzenia płuc, związanego z używaniem e-papierosów, z czego kilkadziesiąt zakończyło się zgonem pacjenta [20]. Dochodzenie wykazało, że większość tych przypadków wiązała się z inhalowaniem nielegalnych płynów zawierających THC i olej octanowy witaminy E, jednak sam fakt wystąpienia EVALI uwiarygodnił potencjał e-papierosów do wywoływania ostrych, zagrażających życiu powikłań płucnych. Istnieją również dowody, że aerozol nikotynowy może niekorzystnie wpływać na drogi oddechowe: eksperymenty laboratoryjne wykazały, że narażenie komórek nabłonka płuc na działanie kondensatu z e-papierosów powoduje uszkodzenia DNA oraz upośledza mechanizmy naprawcze materiału genetycznego [30]. Może to sprzyjać inicjacji procesu nowotworowego. Rzeczywiście, w badaniu na modelu zwierzęcym wykazano, że długoterminowe inhalowanie nikotynowego aerozolu przez myszy

skutkowało rozwojem zmian nowotworowych w płucach tych zwierząt [31]. Ponadto e-papierosy wydają się wywoływać odpowiedź zapalną w układzie oddechowym – stwierdzono zwiększoną produkcję cytokin prozapalnych w komórkach nabłonka oskrzeli eksponowanych na aerozol, utrzymującą się nawet po zaprzestaniu ekspozycji [32]. W badaniu kohortowym wśród młodych dorosłych w USA zaobserwowano, że rozpoczęcie używania e-papierosów istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia przewlekłych objawów ze strony układu oddechowego (takich jak świszczący oddech, przewlekły kaszel) nawet u osób, które wcześniej nie paliły tradycyjnych papierosów [33]. Dane te każą przypuszczać, że regularne użytkowanie e-papierosów może prowadzić do podobnych problemów pulmonologicznych, jakie znamy u palaczy tytoniu, choć mechanizmy mogą być częściowo odmienne.

Pojawienie się e-papierosów wywołało dyskusję na temat ich roli w zdrowiu publicznym. Zgodnie z koncepcją redukcji szkód (harm reduction), jeśli niektórym palaczom nie udaje się całkowicie zaprzestać używania nikotyny, to przestawienie się z konwencjonalnych papierosów na mniej szkodliwe źródło nikotyny mogłoby przynieść korzyści w postaci zmniejszenia częstości chorób odtytoniowych [34]. E-papierosy dostarczają nikotynę bez większości toksyn, powstających przy spalaniu tytoniu, zatem teoretycznie powinny być mniej niebezpieczne dla zdrowia niż papierosy. Rzeczywiście, badania wykazały, że osoby, które całkowicie zastąpiły papierosy tradycyjne elektronicznymi, mają istotnie niższe stężenia biomarkerów narażenia na substancje smoliste i karcinogeny (np. NNAL – metabolit nitrozoamin tytoniowych) w porównaniu z osobami kontynuującymi palenie zwykłych papierosów [17]. W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem palaczy afroamerykańskich i latynoskich stwierdzono, że przejście na e-papierosy typu POD (Personalized On Demand) z dopełnianymi wkładami nikotynowymi, przez kilka tygodni skutkowało znacznym obniżeniem poziomu toksycznych związków w organizmie, w porównaniu z grupą nadal palącą tytoń [17]. Ponadto niektóre badania sugerują, że e-papierosy mogą pomagać w rzuceniu nałogu tytoniowego. W Anglii zaobserwowano zależność czasową: wzrost popularności e-papierosów w populacji korelował ze zwiększeniem odsetka podejmowanych prób rzucenia palenia oraz ze wzrostem skuteczności tych prób, co może wskazywać, że część palaczy z powodzeniem zerwała z nałogiem dzięki alternatywie w postaci e-papierosów [35]. Również metaanalizy randomizowanych badań klinicznych dostarczają pewnych dowodów skuteczności – w przeglądzie z 2018 roku wykazano, że używanie e-papierosów z nikotyną wiązało się z wyższym odsetkiem osób abstynentnych od palenia tytoniu po 6–12 miesiącach, w porównaniu z grupami kontrolnymi (np. stosującymi placebo lub inne metody) [36]. Już wcześniejsze analizy (m.in. Cochrane z 2014 r.) odnotowały, że e-papierosy mogą pomóc części palaczy ograniczyć lub czasowo odstawić papierosy, choć podkreślano niewielką liczbę badań i konieczność dalszych dowodów [37].

Z drugiej strony, wielu ekspertów zwraca uwagę na potencjalne zagrożenia związane z promowaniem e-papierosów jako środka pomocniczego w rzucaniu palenia. Przede wszystkim, część badań obserwacyjnych sugeruje, że palacze korzystający równolegle z e-papierosów wcale nie rzucają nałogu częściej niż ci, którzy ich nie używają – a niektóre analizy wręcz wskazywały na niższy wskaźnik rzucenia palenia wśród użytkowników e-papierosów, w porównaniu z nieużywającymi (być może dlatego, że e-papieros pozwala im podtrzymać nałóg nikotynowy) [38]. Podwójne używanie (dual use) może dawać palaczom złudne poczucie ograniczania szkód, podczas gdy nadal są oni narażeni na toksyny z papierosów, jedynie uzupełnione o ekspozycję na aerozol z e-papierosa [39]. Ponadto istnieje obawa, że łatwa dostępność e-papierosów może zniweczyć wieloletnie wysiłki denormalizacji palenia – młode pokolenie, które w większym stopniu sięga po e-papierosy, może w przyszłości częściowo przejść na palenie tradycyjne lub pozostać dożywotnio uzależnione od nikotyny w jakiegokolwiek formie [40]. Ten efekt „furtki” (gateway effect), budzi duży

niepokój: według wspomnianej metaanalizy nastolatki używające e-papierosów mają kilka razy większe ryzyko, że w ciągu kolejnych lat sięgną po zwykłe papierosy [40]. Z punktu widzenia zdrowia publicznego zyski netto z e-papierosów mogą więc zostać zrównoważone lub nawet przeważone przez straty, jeśli dojdzie do masowego uzależnienia od nikotyny nowych grup ludzi, którzy w przeciwnym razie nie zostaliby palaczami.

Renomowane instytucje analizujące problem wydały ostrożne rekomendacje. *Raport Narodowej Akademii Nauk, Inżynierii i Medycyny USA (NASEM)* z 2018 r. stwierdził, że e-papierosy są zdecydowanie mniej narażające na szkodliwe substancje niż papierosy tradycyjne, co sugeruje potencjalnie mniejsze ryzyko dla indywidualnego użytkownika, który przestawi się całkowicie z palenia na używanie elektronicznej alternatywy. Jednocześnie jednak raport podkreślił silne dowody na to, że e-papierosy zwiększają ryzyko rozpoczęcia palenia tytoniu wśród młodzieży i młodych dorosłych, a dowody na ich skuteczność w trwałym rzuceniu palenia są umiarkowane [41]. Innymi słowy, bilans wpływu e-papierosów na zdrowie publiczne zależy od tego, na ile pomogą one obecnym palaczom zerwać z nałogiem, a na ile przyczynią się do uzależnienia nowych użytkowników. Modele symulacyjne dają rozbieżne wyniki – np. jedna z analiz oszacowała, że wprowadzenie e-papierosów może ostatecznie zwiększyć liczbę zgonów z powodu palenia, jeśli weźmie się pod uwagę wpływ na inicjację palenia przez młodych ludzi [42], podczas gdy inne modelowanie wskazuje na możliwość zmniejszenia szkód pod warunkiem minimalizacji rozpowszechnienia e-papierosów wśród niepalących i młodzieży [43].

Biorąc pod uwagę zarówno jednoznaczną szkodliwość palenia tytoniu, jak i niepewność co do długofalowych skutków używania e-papierosów, władze zdrowotne na świecie podejmują różnorodne działania regulacyjne i profilaktyczne. W zakresie tradycyjnych wyrobów tytoniowych, większość krajów wprowadziła sprawdzone interwencje: zakazy palenia w miejscach publicznych, wysokie opodatkowanie papierosów, ograniczenia reklam i sprzedaży czy kampanie edukacyjne. Te klasyczne rozwiązania przynoszą wymierne efekty – przykładowo podwyższenie akcyzy i tym samym ceny papierosów jest uznawane za jedno z najbardziej skutecznych narzędzi redukcji palenia na poziomie populacji [44]. Ważną kwestią okazał się także dostęp młodzieży do papierosów: w wielu krajach podniesiono minimalny wiek legalnej sprzedaży wyrobów tytoniowych do 21 lat. Analizy przeprowadzone w USA przez Instytut Medycyny oszacowały, że takie posunięcie (tzw. *Tobacco 21*) powinno istotnie zmniejszyć liczbę palaczy wśród młodych dorosłych oraz zredukować palenie w całej populacji [45]. Badania sondażowe wskazują, że większość społeczeństwa popiera podniesienie wieku sprzedaży wyrobów tytoniowych, dostrzegając w tym działaniu szansę na ochronę młodzieży przed nałogiem [46].

Regulacje dotyczące e-papierosów w wielu aspektach dopiero kształtują się. W Unii Europejskiej wprowadzono m.in. ograniczenie maksymalnego stężenia nikotyny w płynach do e-papierosów (20 mg/mL) oraz objęto te produkty zakazem sprzedaży nieletnim, analogicznie do papierosów tradycyjnych. W Polsce od 2016 r. obowiązuje zakaz sprzedaży e-papierosów osobom poniżej 18. roku życia, zakaz ich reklamowania oraz zakaz używania w miejscach publicznych objętych wcześniej ustawą antynikotynową (np. w szkołach, urzędach, środkach transportu publicznego). Mimo to egzekwowanie tych przepisów bywa wyzwaniem – badania wskazują, że część użytkowników używa e-papierosów w przestrzeniach publicznych pomimo obowiązujących zakazów, a kontrola tego zjawiska jest utrudniona z uwagi na dyskretniejszy charakter e-papierosów (brak dymu, mniejszy zapach) [47]. W odpowiedzi na rosnącą liczbę młodych użytkowników, niektóre kraje (np. USA, Kanada) wprowadziły dodatkowe restrykcje, takie jak zakaz sprzedaży płynów o atrakcyjnych smakach (uznając, że to głównie smaki przyciągają młodzież).

Wśród ekspertów pojawiają się głosy, że przyszłościowo należałoby rozważyć całkowite wycofanie ze sprzedaży zarówno papierosów tradycyjnych, jak i alternatywnych produktów nikotynowych. Argumentuje się, że nie ma uzasadnienia dla utrzymywania na rynku skrajnie szkodliwego produktu (papierosów), jeśli istniałyby dostępne formy nikotyny o mniejszym ryzyku – jednak z drugiej strony, dopuszczenie ich bez ograniczeń mogłoby prowadzić do wspomnianych nowych zagrożeń [48]. Z pewnością polityka wobec nikotyny musi balansować między dwoma celami: maksymalną ochroną osób niepalących i młodzieży przed uzależnieniem, a pomocą uzależnionym palaczom w zmniejszeniu szkód lub rzuceniu nałogu. W wielu krajach, w tym w Polsce, wpływy z podatków i akcyzy od sprzedaży wyrobów nikotynowych, w tym papierosów elektronicznych, stanowią istotną część dochodów budżetu państwa. Z tego względu wprowadzenie całkowitego zakazu ich sprzedaży jest obecnie nierealne, a realną możliwością pozostaje jedynie podwyższenie stawek akcyzy lub innych obciążeń podatkowych.

Poza regulacjami prawnymi, kluczowe są działania edukacyjne i medyczne. Personel ochrony zdrowia odgrywa istotną rolę w motywowaniu palaczy do podjęcia prób zerwania z nałogiem oraz w informowaniu o ryzyku związanym z różnymi formami konsumpcji nikotyny. Badania pokazują, że prosta interwencja lekarza – zalecenie rzucenia palenia i poinformowanie o dostępnych formach wsparcia – istotnie zwiększa odsetek osób podejmujących próbę zerwania z nałogiem [49]. Palacze powinni być zachęcani do korzystania ze sprawdzonych metod leczenia uzależnienia od tytoniu: poradnictwa behawioralnego, terapii wspierających (np. infolinie, aplikacje mobilne) oraz farmakoterapii. Dostępne leki, takie jak nikotynowa terapia zastępcza (NRT) w postaci plastrów, gum czy pastylek, czy też leki na receptę (wareniklina, bupropion), podwajają szanse skutecznego rzucenia palenia w porównaniu z próbami podejmowanymi bez wsparcia [9, 50]. W kontekście e-papierosów profesjonaliści medyczni powinni przekazywać zrównoważone informacje: podkreślać, że nie są one przeznaczone dla osób niepalących, a jednocześnie – że całkowite przejście na e-papierosy może być mniej szkodliwe dla palacza, który nie jest w stanie inaczej zerwać z nałogiem. Takie stanowisko zajmuje m.in. Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne, które w swojej najnowszej deklaracji zauważa, iż choć nie rekomenduje rutynowo e-papierosów jako metody rzucania palenia, to jednak uznaje, że w indywidualnych przypadkach zamiana papierosów na e-papierosy może przynieść korzyści zdrowotne, o ile prowadzi do całkowitego porzucenia palenia tradycyjnego [51]. Towarzystwo to, podobnie jak i WHO, zaleca jednocześnie dalsze prace badawcze nad długoterminowymi skutkami używania e-papierosów oraz wprowadzenie takich regulacji, które zminimalizują ich atrakcyjność dla młodzieży (np. ograniczenie smaków, kampanie informacyjne o ryzyku) [1, 51].

Prezentowana rozprawa doktorska stanowi interdyscyplinarną próbę kompleksowej oceny wpływu palenia tradycyjnych i elektronicznych papierosów na wybrane parametry funkcjonowania układu oddechowego oraz sercowo-naczyniowego. Oparta na cyklu jedenastu publikacji, praca integruje zagadnienia z obszaru toksykologii chemicznej, farmakokinetyki, fizjologii klinicznej, inżynierii biomedycznej, modelowania matematycznego oraz metod sztucznej inteligencji. Tak szerokie ujęcie tematu umożliwiło uzyskanie komplementarnych danych, obejmujących zarówno analizę składu i toksyczności aerozolu emitowanego przez e-papierosy, jak i predykcyjne modelowanie losów nikotyny w organizmie oraz analizę populacyjnych skutków używania wyrobów nikotynowych. Ważnym elementem pracy są również badania eksperymentalne z udziałem ludzi, w których dokonano oceny rzeczywistych zmian w sygnałach biologicznych – takich jak zapis EKG, stabilometria, ciśnienie tętnicze, saturacja krwi czy częstość oddechów – u osób palących papierosy tradycyjne, użytkowników e-papierosów oraz osób niepalących. Dzięki temu możliwa była nie tylko identyfikacja różnic fizjologicznych pomiędzy grupami, ale także odniesienie tych wyników do

modeli matematycznych, opisujących mechanizmy działania nikotyny oraz do przewidywań, dotyczących skuteczności interwencji zdrowotnych. Uzyskane wyniki pozwalają na całościową ocenę oddziaływania różnych form konsumpcji nikotyny na organizm człowieka – zarówno w ujęciu indywidualnym (fizjologicznym), jak i populacyjnym. Praca wnosi istotny wkład w zrozumienie mechanizmów, leżących u podstaw obserwowanych zaburzeń metabolicznych, krążeniowych i neuromotorycznych, a jednocześnie ma wymiar praktyczny – dostarczając danych przydatnych w profilaktyce zdrowotnej, projektowaniu strategii ograniczania szkód oraz formułowaniu zaleceń klinicznych. Podsumowując, niniejsza rozprawa dostarcza dowodów, że e-papierosy – mimo eliminacji niektórych zagrożeń związanych z klasycznym paleniem tytoniu – nie są obojętne dla zdrowia. Wpływają one na szereg istotnych parametrów fizjologicznych, w tym funkcje oddechowe, sercowo-naczyniowe, metaboliczne i neuro-mięśniowe. Otrzymane rezultaty wskazują na potrzebę dalszych, wieloaspektowych badań w tym zakresie oraz na konieczność uważnego monitorowania wpływu nowych alternatywnych produktów nikotynowych na zdrowie publiczne. Prezentowana praca może stanowić istotną podstawę do opracowania przyszłych wytycznych klinicznych oraz polityk regulacyjnych, dotyczących kontroli i prewencji nikotynizmu.

1.2. Cel rozprawy

Zaobserwowana potrzeba pogłębionej oceny skutków zdrowotnych nowych form konsumpcji nikotyny, w tym papierosów elektronicznych, oraz ograniczone dotychczasowe możliwości obiektywnej analizy porównawczej ich wpływu na organizm człowieka z wykorzystaniem danych wielomodalnych, skłoniły autorkę do podjęcia interdyscyplinarnych badań, których cele obejmowały:

- Opracowanie i zastosowanie modeli farmakokinetycznych (PBPK), umożliwiających porównanie dynamiki wchłaniania, dystrybucji i eliminacji nikotyny z e-papierosów i papierosów tradycyjnych.
- Analizę składu chemicznego aerozolu oraz dymu tytoniowego, z uwzględnieniem zawartości metali ciężkich i związków karbonylowych, oraz ocenę ich potencjalnego wpływu toksykologicznego.
- Przeprowadzenie eksperymentalnej rejestracji sygnałów biomedycznych (m.in. sygnałów kardiologicznych, metabolicznych i stabilometrycznych) u młodych dorosłych użytkowników wyrobów nikotynowych i ich porównanie z grupą kontrolną.
- Zastosowanie zaawansowanych metod analizy danych, w tym uczenia maszynowego, w celu identyfikacji cech diagnostycznych i wzorców odpowiedzi fizjologicznej, różnicujących grupy badane.
- Ocenę wpływu przewlekłego stosowania nikotyny w różnych formach na funkcje układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, metabolicznego oraz motorycznego – z perspektywy profilaktyki chorób cywilizacyjnych.

Niniejsza rozprawa doktorska stanowi podsumowanie wyników badań eksperymentalnych i modelowych, które łącznie miały na celu kompleksową ocenę ryzyk zdrowotnych, związanych ze stosowaniem produktów nikotynowych, a także opracowanie narzędzi umożliwiających skuteczniejsze monitorowanie ich wpływu z wykorzystaniem danych fizjologicznych, modeli obliczeniowych oraz metod sztucznej inteligencji. Nowatorski charakter rozprawy polega na połączeniu empirycznych badań populacyjnych, obejmujących rejestrację sygnałów biomedycznych, ocenę parametrów metabolicznych i analizę czynników psychospołecznych, z modelami symulacyjnymi (PBPK, Markowa, SIQ+P+E+H+X) oraz algorytmami sztucznej inteligencji. Takie podejście, uwzględniające różnice pomiędzy e-papierosami a papierosami tradycyjnymi w perspektywie chemicznej, fizjologicznej, metabolicznej i neuromotorycznej, nie było dotąd szeroko stosowane. Komponent naukowo-badawczy rozprawy obejmuje opracowanie i walidację modeli farmakokinetycznych nikotyny, zaprojektowanie modeli dynamiki uzależnienia i skuteczności polityk zdrowotnych, przeprowadzenie badań eksperymentalnych z udziałem ludzi, a także implementację metod uczenia maszynowego do identyfikacji cech diagnostycznych.

W pierwszym etapie badań skoncentrowano się na charakterystyce chemicznej aerozolu generowanego przez papierosy elektroniczne. W pracy [A1] przeprowadzono analizę składu pierwiastkowego i wykazano obecność metali ciężkich, takich jak cyna, nikiel czy chrom, pochodzących z elementów grzałki urządzenia. Obserwowane stężenia tych substancji – w zależności od warunków użytkowania – mogły osiągać wartości porównywalne z dymem papierosowym. Uzyskane dane stanowią podstawę do dalszych analiz toksykologicznych i farmakokinetycznych. W kolejnym kroku opracowano i zweryfikowano modele farmakokinetyczne PBPK, opisujące losy nikotyny w organizmie użytkowników papierosów elektronicznych i tradycyjnych. Praca [A2] przedstawiała hybrydowy model PBPK, wzbogacony o komponenty sztucznej inteligencji, natomiast

[A3] rozszerzyła go o zmienne kliniczne, uwzględniające różne stany fizjologiczne, takie jak otyłość, zaburzenia metaboliczne czy choroby układu krążenia. Modele te umożliwiły ilościową ocenę różnic w biodostępności i rozkładzie nikotyny, w zależności od formy dostarczania i kondycji zdrowotnej użytkownika. Równolegle przeprowadzono badania nad procesem degradacji grzałki e-papierosa w warunkach rzeczywistych. W pracy [A4] opracowano model obliczeniowy, symulujący zmiany materiałowe i termiczne, zachodzące podczas użytkowania urządzenia. Uwzględniono wpływ typu stopu, temperatury oraz przepływu powietrza na emisję cząstek metali, co umożliwiło lepsze zrozumienie mechanizmów generowania toksyn. Na podstawie wyników powyższych analiz opracowano systemy wspomagania decyzji w zakresie rzucania palenia. W pracy [A5] zaprezentowano algorytm rekomendacyjny, bazujący na metodzie Multi-MOORA i wspomagany sztuczną inteligencją, służący do oceny skuteczności, kosztu i akceptowalności różnych strategii (farmakoterapia, NRT, e-papierosy). Następnie, w pracy [A6] zaproponowano dynamiczny model populacyjny SIQ+P+E+H+X, integrujący dane demograficzne i epidemiologiczne w celu przewidywania skutków wprowadzania polityk antynikotynowych (np. podwyżek podatków, kampanii edukacyjnych czy promocji alternatywnych produktów). Modelowanie procesu uzależnienia rozwinięto w pracy [A7], w której zastosowano modele Markowa do opisu przejść między stanami: inicjacji, uzależnienia, leczenia i abstynencji. W oparciu o dane literaturowe oszacowano prawdopodobieństwa skuteczności terapii nikotynozastępczej (NRT) oraz średni czas trwania poszczególnych faz uzależnienia. Kolejny etap badań miał charakter eksperymentalny i dotyczył bezpośrednio użytkowników produktów nikotynowych. W pracy [A8] dokonano analizy czynników psychospołecznych, wpływających na wybór formy konsumpcji nikotyny. Z wykorzystaniem metod statystycznych i uczenia maszynowego, zidentyfikowano predyktory sięgania po e-papierosy i tradycyjny tytoń, takie jak czynniki rodzinne, presja rówieśnicza czy środowisko domowe. W pracy [A9] skupiono się na ocenie konsekwencji metabolicznych użytkowania e-papierosów i palenia. U młodych dorosłych z różnych grup użytkowników przeprowadzono pomiary składu ciała (za pomocą bioimpedancji), ciśnienia tętniczego oraz wskaźników stylu życia. Wykazano obecność niekorzystnego fenotypu metabolicznego, obejmującego m.in. otyłość centralną i podwyższone wartości ciśnienia, mimo pozornie prawidłowego BMI. Funkcje neuromotoryczne zbadano w pracy [A10], wykorzystując stabilometrię i analizę chodu. Zidentyfikowano subtelne zaburzenia równowagi oraz zmienność wzorca lokomocji u użytkowników produktów nikotynowych, w porównaniu z osobami niepalącymi. Ostatnia praca z cyklu [A11] dotyczyła reaktywności sercowo-naczyniowej. W warunkach testów wysiłkowych i ortostatycznych rejestrowano parametry EKG, ciśnienie tętnicze oraz saturację tlenem. Użytkownicy e-papierosów wykazywali silniejszą i szybszą reakcję układu współczulnego, co może świadczyć o większym ryzyku dysregulacji hemodynamicznej.

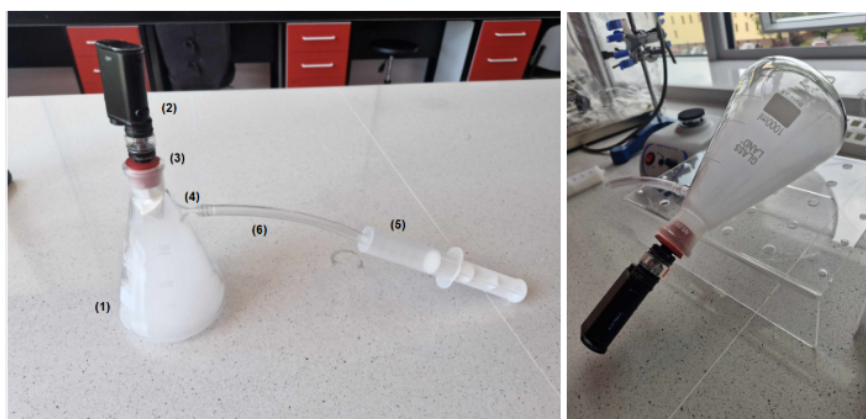
1.3. Hipotezy badawcze

W oparciu o przegląd literatury przedmiotu, wyniki badań wstępnych oraz interdyscyplinarny charakter rozprawy sformułowano następujące hipotezy badawcze:

- I. Aeroszol generowany przez e-papierosy zawiera toksyczne związki chemiczne i metale ciężkie, których stężenie – w zależności od warunków użytkowania – może być porównywalne lub wyższe niż w dymie tytoniowym [A1].
- II. Farmakokinetyka nikotyny różni się istotnie w zależności od formy jej dostarczania (dym tytoniowy vs. aeroszol e-papierosa), co wpływa na czas narastania stężenia, jego poziom szczytowy oraz potencjał uzależniający [A2].
- III. Czynniki zdrowotne (np. otyłość, choroby układu krążenia, zaburzenia metaboliczne) wpływają na farmakokinetykę nikotyny, modyfikując jej losy w organizmie i potencjalnie nasilając skutki zdrowotne [A3].
- IV. Proces degradacji grzałki e-papierosa pod wpływem temperatury, materiału i przepływu powietrza, istotnie wpływa na emisję metali ciężkich i zwiększa toksyczność aerozolu [A4].
- V. Wielokryterialna analiza decyzyjna (Multi-MOORA), wspomagana algorytmami sztucznej inteligencji może stanowić skuteczne narzędzie wspierające wybór terapii antynikotynowej [A5].
- VI. Dynamiczne modelowanie populacyjne (SIQ+P+E+H+X) pozwala prognozować wpływ strategii polityki zdrowotnej na rozpowszechnienie palenia i używanie e-papierosów [A6].
- VII. Modelowanie procesu uzależnienia od nikotyny z wykorzystaniem łańcuchów Markowa, umożliwia ilościową ocenę skuteczności terapii nikotynozastępczej (NRT) [A7].
- VIII. Czynniki demograficzne, rodzinne i społeczne istotnie wpływają na ryzyko sięgania po papierosy elektroniczne lub tradycyjne, co można wykazać z użyciem metod statystycznych i uczenia maszynowego [A8].
- IX. Regularne stosowanie e-papierosów wiąże się z niekorzystnymi zmianami metabolicznymi, w tym otyłością centralną, zwiększonym ciśnieniem tętniczym i niekorzystnym składem ciała, obserwowanymi już u młodych dorosłych [A9].
- X. Stosowanie nikotyny w różnych formach wpływa na posturalną kontrolę równowagi i wzorzec chodu, prowadząc do mierzalnych zaburzeń funkcji neuromotorycznych [A10].
- XI. Użytkownicy e-papierosów i palacze tradycyjni wykazują odmienną reaktywność sercowo-naczyniową w odpowiedzi na stres fizjologiczny, w porównaniu z osobami niepalącymi, co może świadczyć o odmiennej aktywacji układu współczulnego [A11].

1.4. Skład pierwiastkowy aerozoli z e-papierosów i papierosów tradycyjnych: wpływ rodzaju płynu i poziomu napełnienia zbiornika [A1]

W przeprowadzonej pracy badawczej podjęto próbę ilościowej oceny składu pierwiastkowego aerozoli generowanych przez e-papierosy w warunkach zmiennego poziomu napełnienia zbiornika (pełny, półpełny, pusty) oraz przy użyciu płynów o różnym pochodzeniu – komercyjnym i domowej produkcji. Celem badań było określenie wpływu tych czynników na obecność metali ciężkich i innych pierwiastków w aerozolu, a także porównanie ich zawartości z aerozolami pochodzącymi z tradycyjnych papierosów. Dla odtworzenia warunków rzeczywistego użytkowania zbudowano stanowisko symulujące inhalację (Rys. 1 i 2). W badaniach porównano także wyniki dla dymu z papierosów tradycyjnych. Częsteczki aerozolu i dymu zbierano na membranach nitrocelulozowych ($0,45\ \mu\text{m}$) osadzonych w komorze kondensacyjnej, pomocniczo analizowano również bawełnę z wnętrza grzałki. Następnie poddawano je analizie składu pierwiastkowego za pomocą skaningowej mikroskopii elektronowej (SEM) z detektorem energii dyspersyjnej (EDS). Metoda EDS umożliwia jakościowe i półilościowe wykrycie obecnych pierwiastków, lecz nie dostarcza informacji o ich formie chemicznej (np. tlenki, chlorki, kompleksy) ani specjacji, co stanowi istotne ograniczenie w kontekście pełnej oceny toksykologicznej. Ponadto, technika nie umożliwia analizy składników lotnych ani gazowych, które mogą być równie istotne z punktu widzenia ryzyka zdrowotnego.



Rys. 1 Stanowisko do badania aerozoli z e-papierosów [A1]



Rys. 2 Stanowisko do badania dymu z papierosów tradycyjnych [A1]

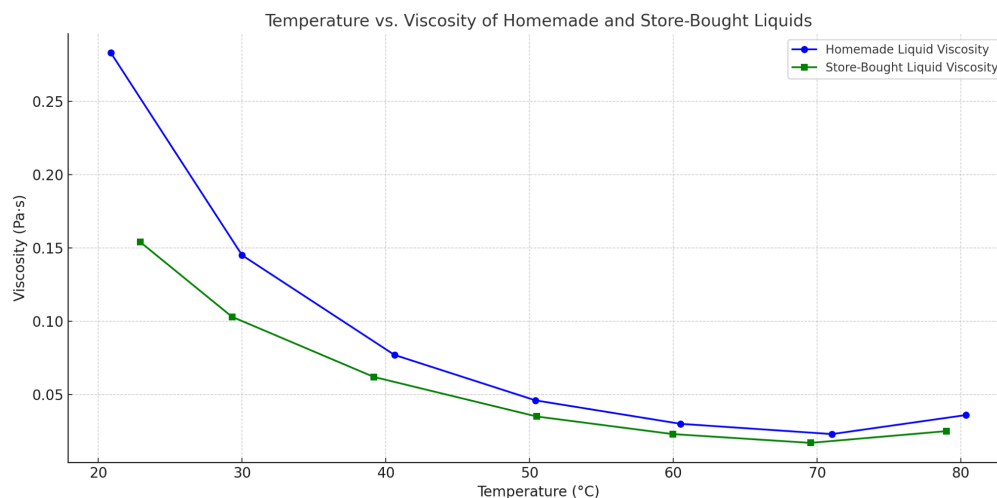
W badaniu zidentyfikowano obecność wielu pierwiastków nieorganicznych, do najistotniejszych z toksykologicznego punktu widzenia należały chrom (Cr), aluminium (Al), żelazo (Fe), nikiel (Ni), miedź (Cu), sód (Na), siarka (S) i chlor (Cl). Ich zawartość istotnie różniła się w zależności od rodzaju użytego płynu oraz poziomu napełnienia zbiornika (Tabela 1). Najwyższe względne stężenie chromu odnotowano dla konfiguracji „półpełny zbiornik + płyn domowy” (6,00 wt%), natomiast stężenie aluminium sięgało 1,40 wt%, a żelaza – 0,72 wt%. W konfiguracji z komercyjnym płynem o tym samym wypełnieniu zbiornika, wartości te były wyraźnie niższe: Cr – 4,79 wt%, Al – 0,21 wt%, Fe – 0,00 wt%. Dym z papierosów tradycyjnych zawierał śladowe ilości chromu (0,33 wt%) i aluminium (0,08 wt%), a dominowały w nim minerały pochodzenia roślinnego (np. wapń, sód, siarka). Profil pierwiastków różnił się istotnie – w aerozolu tytoniowym przeważały składniki mineralne obecne naturalnie w tytoniu i bibułce, podczas gdy w aerozolu z e-papierosów dominowały metale techniczne, pochodzące z degradacji materiałów konstrukcyjnych urządzenia.

Tabela 1. Średnie stężenia pierwiastków w aerozolach uzyskanych podczas używania e-papierosa (10 zaciągnięć) lub spalania jednego papierosa [A1]

E	Płyn domowy, pełny zbiornik		Płyn domowy, pół zbiornika		Płyn domowy, pusty zbiornik		Płyn komercyjny, pełny zbiornik		Płyn komercyjny, pół zbiornika		Płyn komercyjny, pusty zbiornik		Papieros tradycyjny	
	wt%	SD	wt%	SD	wt%	SD	wt%	SD	wt%	SD	wt%	SD	wt%	SD
O	54,77	0,62	50,26	0,80	52,00	0,94	53,10	0,71	52,37	0,70	51,94	0,64	48,86	0,35
C	40,40	0,64	40,58	0,88	41,31	1,00	41,12	0,73	41,71	0,75	41,15	0,68	49,89	0,36
Cr	3,84	0,95	6,00	0,97	5,33	0,83	4,81	0,90	4,79	0,86	5,48	0,79	0,33	0,03
Na	0,33	0,03	0,32	0,03	0,35	0,05	0,36	0,04	0,36	0,04	0,38	0,04	0,24	0,03
Al	0,36	0,03	1,40	0,06	0,34	0,04	0,26	0,03	0,21	0,03	0,22	0,03	0,08	0,01
S	0,12	0,02	0,20	0,03	0,10	0,02	0,15	0,02	0,22	0,03	0,22	0,03	0,12	0,02
Cl	0,09	0,02	0,17	0,04	0,12	0,02	0,08	0,02	0,08	0,02	0,14	0,03	0,08	0,02
Si	0,04	0,01	0,12	0,02	0,25	0,03	0,02	0,00	0,07	0,02	0,22	0,02	0,15	0,02
Mg	0,00	0,00	0,04	0,01	0,20	0,04	0,01	0,00	0,02	0,00	0,16	0,02	0,11	0,01
Fe	0,00	0,00	0,72	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cu	0,07	0,02	0,06	0,02	0,00	0,00	0,04	0,01	0,04	0,01	0,04	0,00	0,07	0,02
Ca	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,05	0,02	0,02	0,00	0,05	0,01	0,05	0,01
Br	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,04	0,01

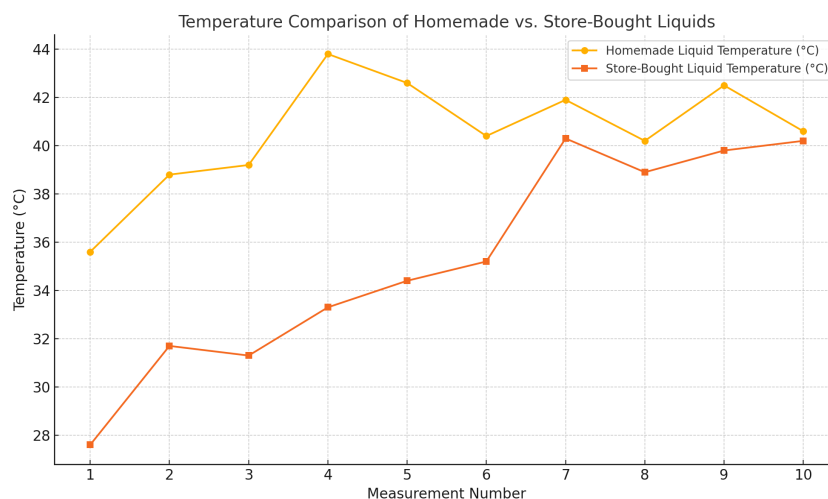
Analiza lepkości (Rys. 3) wykazała wyraźne różnice w zachowaniu płynów domowych i komercyjnych. Początkowo płyny domowe cechowały się wyższą lepkością dynamiczną (~0,2848 Pa·s przy 20,9 °C), która uległa gwałtownemu obniżeniu wraz ze wzrostem temperatury, osiągając ~0,0295 Pa·s przy 60,5 °C. W temperaturze 80 °C odnotowano ponowny, niewielki wzrost lepkości (~0,036 Pa·s), sugerujący początek degradacji termicznej. Płyny komercyjne wykazywały niższą początkową lepkość (~0,15 Pa·s przy 23,5 °C) oraz bardziej łagodny spadek lepkości wraz z temperaturą, osiągając ~0,025 Pa·s przy 80 °C. Wyniki te wskazują na wyższą stabilność termiczną płynów komercyjnych, które zachowują bardziej przewidywalne właściwości fizyczne w szerszym zakresie temperatur. Potwierdzają to również pomiary naprężeń stycznych – dla płynów domowych wartości te osiągały ok. 56–57 Pa przy szybkości ścinania rzędu 200 s⁻¹, natomiast dla płynów komercyjnych – ok. 30–34 Pa. Różnice te mają bezpośredni wpływ na efektywność waporyzacji oraz kontrolę temperatury podczas pracy urządzenia. Obniżona stabilność cieplna płynów domowych

może sprzyjać zjawisku *dry puff*, czyli przegrzaniu spirali grzewczej przy niskim poziomie płynu, co prowadzi do erozji elementów metalowych i zwiększonego udziału metali ciężkich w aerozolu.



Rys. 3 Zmiany lepkości dynamicznej płynów domowych i komercyjnych w funkcji temperatury [A1].

W celu uzupełnienia analizy właściwości fizycznych płynów przeprowadzono również pomiar temperatury (Rys. 4) wewnątrz zbiornika podczas symulowanego użytkowania urządzenia. Badania wykazały, że płyny domowe osiągały wyższe temperatury początkowe i nagrzewały się szybciej niż płyny komercyjne, co można przypisać ich uproszczonemu składowi chemicznemu i braku dodatków stabilizujących. Pomimo tych różnic, w warunkach ustalonych testów temperatura obu rodzajów płynów stabilizowała się na poziomie około 40°C. Uzyskane wyniki wskazują na istotny wpływ składu płynu na charakterystykę cieplną pracy urządzenia, szczególnie w początkowej fazie, co może mieć znaczenie dla procesów emisji metali z elementów grzewczych.



Rys. 4 Przebieg zmian temperatury wewnątrz zbiornika e-papierosa podczas symulowanego użytkowania, dla płynów domowych i komercyjnych [A1].

Otrzymane dane jednoznacznie wskazują, że nie tylko skład płynu, ale również sposób użytkowania urządzenia mają kluczowy wpływ na skład inhalowanego aerozolu. W wielu przypadkach stężenia metali ciężkich zbliżały się do granicznych poziomów określonych przez

wytyczne WHO lub nawet je przekraczały, zwłaszcza w warunkach „pustego” zbiornika i wysokiej temperatury pracy. Należy jednak podkreślić, że metoda EDS ma charakter półilościowy i nie pozwala na jednoznaczne określenie stężeń w odniesieniu do norm toksykologicznych. Rzeczywiste ryzyko zdrowotne zależy również od biodostępności pierwiastków, częstotliwości użycia urządzenia oraz współwystępowania innych zanieczyszczeń, co wymaga dalszych, pogłębionych analiz. Praca stanowi istotny wkład w charakterystykę toksykologiczną e-papierosów i podkreśla konieczność standaryzacji zarówno składu płynów, jak i parametrów technicznych urządzeń. Zidentyfikowane ryzyka powinny zostać uwzględnione przy tworzeniu wytycznych bezpieczeństwa użytkowania e-papierosów, a także regulacji prawnych dotyczących ich produkcji i dystrybucji.

1.5. Porównanie farmakokinetyki nikotyny z e-papierosów i tradycyjnych papierosów z wykorzystaniem modelowania PBPK oraz uczenia maszynowego [A2]

W ramach prowadzonych badań opracowano model farmakokinetyczny typu PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic), wspomagany algorytmami uczenia maszynowego, w celu porównania dynamiki wchłaniania i rozprzestrzeniania nikotyny w organizmie po zastosowaniu e-papierosów i tradycyjnych papierosów. Celem pracy było zbadanie różnic w sposobie dostarczania nikotyny oraz ocena ich wpływu na poziom narażenia organizmu – ze szczególnym uwzględnieniem mózgu i synaps – a także wyznaczenie czynników fizjologicznych istotnie wpływających na tempo i zakres akumulacji nikotyny. Zaprojektowany model PBPK obejmował pięć kluczowych kompartmentów: płuca, krew, wątrobę, mózg oraz synapsy. Dla każdego z nich zdefiniowano objętości, przepływy krwi oraz stałe dyfuzji, metabolizmu i eliminacji. Równania oparto na zasadzie bilansu masy, prawie Ficka oraz kinetyce pierwszego rzędu dla metabolizmu i eliminacji, co umożliwiło dynamiczną symulację stężeń nikotyny w okresie 24 godzin, z uwzględnieniem rzeczywistego schematu używania produktów nikotynowych (10 pociągnięć na sesję, 20 sesji dziennie dla e-papierosów; odpowiednio 1,5 mg vs. 3 mg nikotyny na sesję). Równania farmakokinetyczne PBPK:

1. Koncentracja nikotyny w płucach:

$$\frac{dC_{lung}}{dt} = \frac{dose}{V_p} - \frac{Q_p}{V_p} (C_{lung} - C_{blood})$$

2. Koncentracja nikotyny we krwi:

$$\frac{dC_{blood}}{dt} = \frac{Q_p}{V_b} (C_{lung} - C_{blood}) - \frac{Q_h}{V_b} (C_{blood} - C_{liver}) - k_{distrib} C_{blood} - k_{penetr} C_{blood} + k_{elim} C_{brain}$$

3. Koncentracja nikotyny w wątrobie:

$$\frac{dC_{liver}}{dt} = \frac{Q_h}{V_l} (C_{blood} - C_{liver}) - k_{metab} C_{liver}$$

4. Koncentracja nikotyny w mózgu:

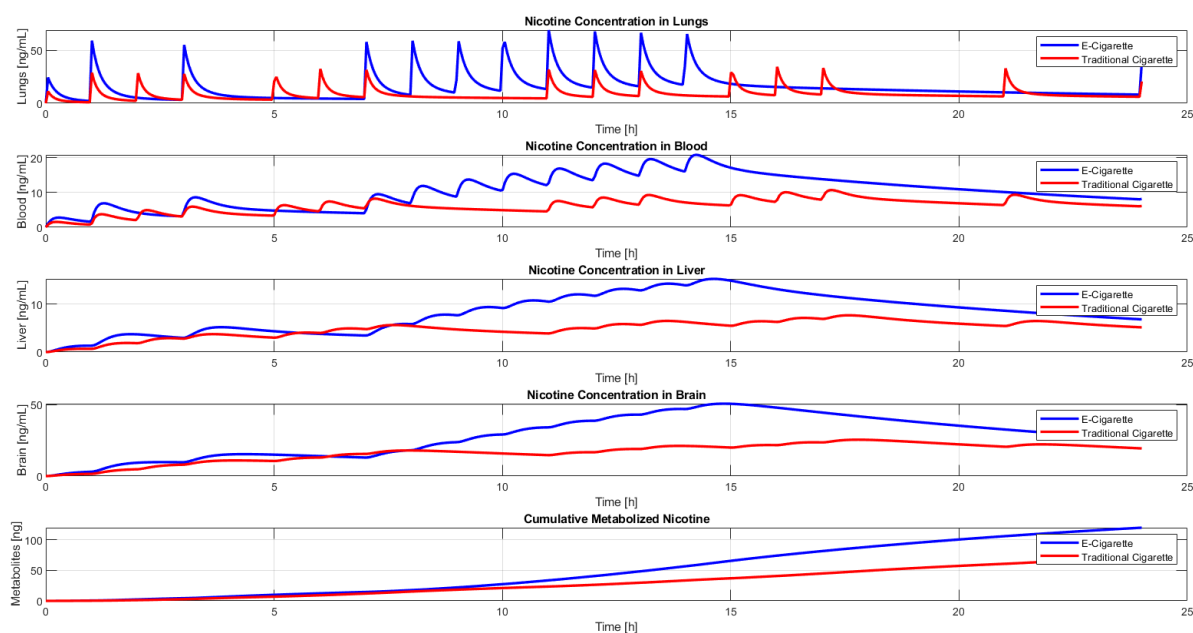
$$\frac{dC_{brain}}{dt} = k_{penetr} C_{blood} - k_{elim} C_{brain} - k_{synapse} C_{brain} + k_{synapse} C_{synapse}$$

5. Koncentracja nikotyny w synapsach:

$$\frac{dC_{synapse}}{dt} = k_{synapse} C_{brain} - k_{synapse} C_{synapse}$$

gdzie: C_{lung} – stężenie nikotyny w płucach, C_{blood} – stężenie nikotyny we krwi, C_{liver} – stężenie nikotyny w wątrobie, C_{brain} – stężenie nikotyny w mózgu, $C_{synapse}$ – stężenie nikotyny w synapsach, Q_p – przepływ krwi przez płuca, Q_h – przepływ krwi przez wątrobę, V_p , V_b , V_l – objętości kompartmentów: płuca, krew, wątroba, $k_{distrib}$ – współczynnik dystrybucji nikotyny z krwi do innych tkanek, k_{penetr} – współczynnik przenikania nikotyny z krwi do mózgu, k_{elim} – szybkość eliminacji nikotyny z mózgu, k_{metab} – stała metabolizmu nikotyny w wątrobie, $k_{synapse}$ – współczynnik przejścia nikotyny między mózgiem a synapsami, dose – dawka nikotyny dostarczona w jednej sesji.

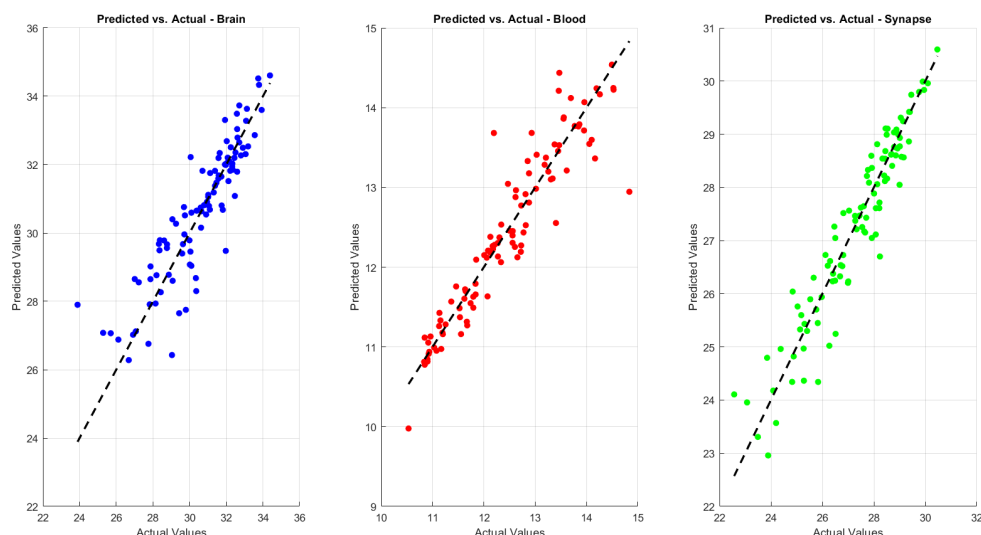
Modelowanie wykazało wyraźne różnice w profilu farmakokinetycznym między badanymi produktami (Rys. 5). Tradycyjne papierosy generowały szybkie i ostre piki stężenia nikotyny w mózgu i krwi (C_{max} : 15–20 ng/mL; T_{max} : 5–15 min), typowe dla silnego efektu uzależniającego. Dla e-papierosów obserwowano bardziej płaskie, ale trwalsze profile stężenia (C_{max} : 6–10 ng/mL; T_{max} : 2–5 min), co może świadczyć o innym mechanizmie rozwoju zależności. W synapsach wartości C_{max} wynosiły odpowiednio: 240 nM dla papierosów i 180 nM dla e-papierosów (T_{max} : 60–120 s i 60–150 s).



Rys. 5 Zmiany stężenia nikotyny w wybranych kompartmentach (krew, mózg, synapsy) w ciągu 24 godzin, w zależności od źródła ekspozycji: e-papierosy (linia niebieska) i tradycyjne papierosy (linia czerwona) [A2]

Wyniki PBPK zostały rozszerzone o analizę zmienności osobniczej przy użyciu algorytmu XGBoost, który wytrenowano na 1000 syntetycznych profili fizjologicznych. Modele osiągnęły ekstremalnie wysoką dokładność predykcji, z wartością współczynnika determinacji $R^2 > 0,9998$ we wszystkich kompartmentach. Największy wpływ na dystrybucję nikotyny wykazała przepuszczalność bariery krew–mózg (k_{penet}), ze współczynnikiem korelacji +0,901 dla mózgu i +0,916 dla synaps, natomiast korelacja z poziomem nikotyny we krwi była ujemna (−0,940). Pozostałe znaczące cechy to tempo metabolizmu wątrobowego (k_{metab} , korelacja ujemna), przepływ płucny oraz masa ciała i historia palenia. W ramach walidacji modelu wykorzystano dane z literatury dotyczące rzeczywistych wartości C_{max} i T_{max} po inhalacji nikotyny. Modele dobrze odwzorowywały rzeczywiste profile farmakokinetyczne (Rys. 6), osiągając R^2 : 0,788 (mózg), 0,867 (krew) i 0,899 (synapsy). Szacunkowa wartość stężenia nikotyny u przykładowej osoby (na podstawie indywidualnych parametrów fizjologicznych) wynosiła: 107,62 ng/mL w mózgu, 64,45 ng/mL we krwi i 137,31 ng/mL w synapsach. Istotnym aspektem było także wskazanie ograniczeń przyjętych założeń. Modele PBPK zakładają uśrednione wartości parametrów fizjologicznych i standardowe wzorce użytkowania, podczas gdy w rzeczywistości istnieje znaczna zmienność behawioralna (np. głębokość zaciągnięcia, czas inhalacji, moc urządzenia). Ponadto model nie uwzględnia efektu innych składników dymu tytoniowego lub aerozolu (np. aldehydów, aromatów), które mogą modulować

metabolizm nikotyny. Istnieje też ograniczenie związane z założeniami dotyczącymi miejsc wchłaniania: dla papierosów dominuje dolny układ oddechowy (pęcherzyki płucne), podczas gdy dla e-papierosów – górne drogi oddechowe i jama ustna, co może wpływać na kinetykę pierwszego przejścia.



Rys. 6 Porównanie stężeń nikotyny przewidywanych przez model PBPK z danymi rzeczywistymi (literaturowymi) dla trzech kompartmentów: mózgu, krwi oraz synaps [A2]

Praca stanowi istotny wkład w zrozumienie różnic farmakokinetycznych między alternatywnymi metodami dostarczania nikotyny. Wyniki te, generują znaczące implikacje dla polityki zdrowotnej i praktyki klinicznej. Pokazano, że mimo braku produktów spalania, e-papierosy mogą prowadzić do długotrwałej ekspozycji na nikotynę, a więc potencjalnie również do rozwoju uzależnienia. Dzięki integracji modelowania PBPK i uczenia maszynowego możliwe jest nie tylko lepsze przewidywanie ekspozycji, ale również tworzenie spersonalizowanych modeli ryzyka, co stanowi istotny krok w kierunku precyzyjnej prewencji uzależnień i polityki zdrowotnej.

1.6. Fizjologicznie uwarunkowane modelowanie farmakokinetyczne nikotyny [A3]

Kolejny artykuł stanowi rozwinięcie pracy konferencyjnej, pt. “Comparative Pharmacokinetics of Nicotine from E-Cigarettes and Traditional Cigarettes: A PBPK Modeling and Machine Learning Approach”. W ramach przeprowadzonego badania podjęto próbę modelowania dynamiki rozprzestrzeniania się nikotyny w organizmie z zastosowaniem modelu farmakokinetycznego PBPK (Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling), uwzględniającego procesy fizjologiczne. Celem pracy była ocena różnic w profilu farmakokinetycznym nikotyny dostarczanej za pomocą e-papierosów i papierosów tradycyjnych, z uwzględnieniem różnych stanów zdrowotnych użytkowników – w tym chorób układu krążenia, astmy oraz przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Badanie miało charakter modelowy, lecz bazowało na rzeczywistych danych eksperymentalnych i literaturowych, dotyczących fizjologii oraz dystrybucji nikotyny.

Zaprojektowany model PBPK obejmował dziewięć kompartmentów, odpowiadających głównym tkankom zaangażowanym w metabolizm i dystrybucję nikotyny: płuca, krew tętniczą i żylną, wątrobę, mózg, mięśnie, nerki, tkankę tłuszczową oraz inne tkanki. Model oparto na równaniach różniczkowych pierwszego rzędu i przyjęto parametry fizjologiczne charakterystyczne dla osób zdrowych oraz chorych. Transport między kompartmentami był opisywany na podstawie kinetyki ograniczonej perfuzją, zgodnie z klasycznym podejściem dla związków lipofilnych:

$$\begin{aligned}\frac{dC_{lung}}{dt} &= \frac{Dose(t)}{V_p} - \frac{Q_p}{V_p} (C_{lung} - C_{blood}) \\ \frac{dC_{blood}}{dt} &= \frac{Q_p}{V_b} (C_{lung} - C_{blood}) - \frac{Q_h}{V_b} (C_{blood} - C_{liver}) - k_{distrib} C_{blood} - k_{penetr} C_{blood} + k_{elim} C_{brain} - \\ &\quad - k_{fat} C_{blood} + k_{release} C_{fat} - k_{elimb} C_{blood}\end{aligned}$$

Metabolizm nikotyny zachodził głównie w wątrobie, zgodnie z enzymatycznym mechanizmem degradacji opisywanym równaniami kinetyki Michaelisa-Mentena:

$$\begin{aligned}\frac{dC_{liver}}{dt} &= \frac{Q_h}{V_l} (C_{blood} - C_{liver}) - \frac{k_{metabmax} C_{liver}}{K_m + C_{liver}} + k_{distrib} C_{blood} \\ \frac{dC_{metabolites}}{dt} &= \frac{k_{metabmax} C_{liver}}{K_m + C_{liver}}\end{aligned}$$

Nikotyna przenikała przez barierę krew–mózg, gdzie akumulowała się i ulegała powolnej eliminacji:

$$\begin{aligned}\frac{dC_{brain}}{dt} &= k_{penetr} C_{blood} - k_{elim} C_{brain} \\ \frac{dC_{fat}}{dt} &= k_{fat} C_{blood} - k_{release} C_{fat}\end{aligned}$$

gdzie: C_{lung} – stężenie nikotyny w płucach, C_{blood} – stężenie nikotyny we krwi (tętniczej/żylniej), C_{liver} – stężenie nikotyny w wątrobie, C_{brain} – stężenie nikotyny w mózgu, C_{fat} – stężenie nikotyny

w tkance tłuszczowej, $C_{metabolites}$ – stężenie metabolitów nikotyny, Q_p – przepływ krwi przez płuca, Q_h – przepływ krwi przez wątrobę, V_p , V_b , V_l – objętości kompartmentów: płuca, krew, wątroba, $k_{distrib}$ – współczynnik dystrybucji nikotyny z krwi do tkanek, k_{penetr} – współczynnik przenikania nikotyny z krwi do mózgu, k_{elim} – szybkość eliminacji nikotyny z mózgu, $k_{eliminb}$ – szybkość eliminacji nikotyny z krwi obwodowej, k_{fat} – współczynnik odkładania nikotyny w tkance tłuszczowej, $k_{release}$ – współczynnik uwalniania nikotyny z tkanki tłuszczowej, $k_{metabmax}$ – maksymalna szybkość metabolizmu nikotyny w wątrobie (parametr Michaelisa–Mentena), K_m – stała Michaelisa–Mentena, Dose(t) – dawka nikotyny w funkcji czasu, specyficzna dla typu produktu (papieros, e-papieros).

Wprowadzono również zmienne specyficzne dla rodzaju produktu nikotynowego, m.in. drogę podania, tempo wchłaniania, objętość zaciągnięcia oraz biodostępność.

Wyniki modelowania wykazały istotne różnice w dynamice stężenia nikotyny w zależności od stanu zdrowia (Tabela 2). W warunkach prawidłowych stężenie nikotyny w osoczu w stanie ustalonym (Css) dla papierosów tradycyjnych wynosiło 7,01 ng/mL, a dla e-papierosów 4,08 ng/mL. W przypadku pacjentów z POChP i astmą obserwowano zmniejszone tempo eliminacji, co prowadziło do podwyższonych stężeń Css (np. 5,05 ng/mL dla e-papierosów) oraz wydłużonego t1/2. U osób z chorobami układu sercowo-naczyniowego zaobserwowano zwiększone stężenie Css w mózgu dla e-papierosów (16,32 ng/mL), co może świadczyć o nasilonym narażeniu OUN i wyższym ryzyku uzależnienia.

Tabela 2. Podsumowanie farmakokinetyki nikotyny w różnych stanach zdrowia [A3]

Stan zdrowia	Css w mózgu (ng/mL) (E-papieros)	Css w mózgu (ng/mL) (papieros)	Css we krwi (ng/mL) (E-papieros)	Css we krwi (ng/mL) (papieros)	t1/2 (h) (E-papieros)	t1/2 (h) (papieros)
Osoba zdrowa	11,00	18,64	4,08	7,01	0,96	0,96
Choroba wątroby	24,74	3,40	9,18	1,41	0,98	0,98
Choroba sercowo-naczyniowa	16,32	6,89	6,10	2,74	1,12	1,12
Otyłość	21,41	15,38	7,64	5,79	1,12	1,12
Choroba płuc	13,06	2,91	5,05	1,02	1,03	1,03
Choroby neurologiczne	4,69	9,52	0,98	2,02	1,33	1,34

Model został zweryfikowany na podstawie danych literaturowych i wykazał dobrą zgodność z rzeczywistymi wartościami stężeń nikotyny w różnych kompartmentach, zarówno dla e-papierosów, jak i papierosów tradycyjnych. Zgodność ta była szczególnie widoczna w porównaniach profili czasowych stężenia w osoczu i mózgu, uwzględniających różne stany zdrowotne. W przeprowadzonej analizie wrażliwości wykazano, że kluczowymi zmiennymi wpływającymi na profil farmakokinetyczny były: przepływ wątrobowy, tempo metabolizmu wątrobowego, przenikalność bariery krew–mózg oraz zdolność magazynowania i uwalniania nikotyny w tkance tłuszczowej. Warto

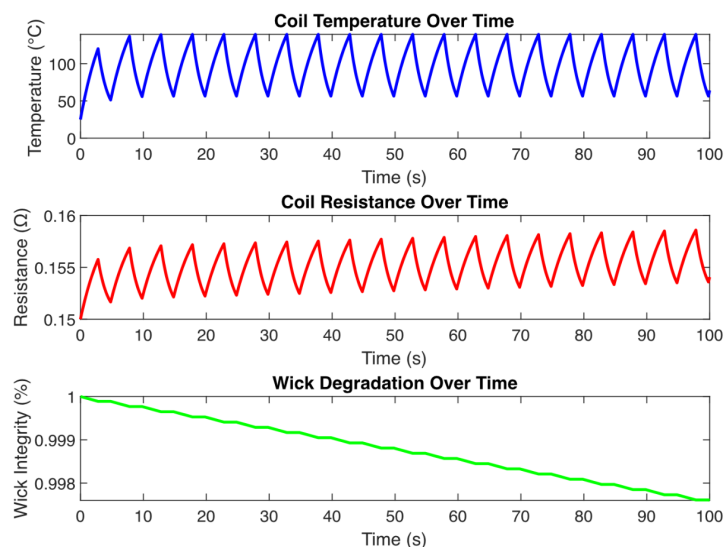
podkreślić, że model oparto na populacyjnych parametrach fizjologicznych i nie uwzględniono indywidualnych różnic genetycznych w metabolizmie. Pominęto także potencjalne interakcje z innymi składnikami aerozolu (takimi jak aldehydy czy substancje aromatyczne), które mogą wpływać na biodostępność i metabolizm nikotyny. Dodatkowym ograniczeniem była standaryzacja schematu użytkowania, który może nie odzwierciedlać rzeczywistego narażenia wśród intensywnych lub okazjonalnych użytkowników.

Wnioski z pracy wskazują na złożony wpływ stanu zdrowia na farmakokinetykę nikotyny oraz na potrzebę indywidualizacji podejścia do oceny ryzyka związanego z jej stosowaniem. Uzyskane wyniki mogą być szczególnie użyteczne przy projektowaniu strategii ograniczania szkód oraz dla klinicystów, oceniających bezpieczeństwo stosowania e-papierosów u pacjentów z chorobami przewlekłymi. Praca ukazuje potencjał modelowania PBPK jako narzędzia, wspomagającego ocenę produktów nikotynowych w kontekście zdrowia publicznego i decyzji regulacyjnych.

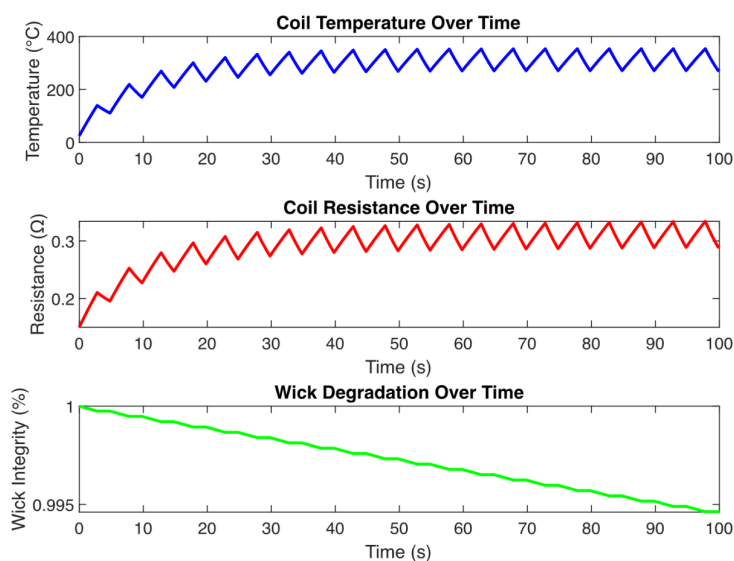
1.7. Model obliczeniowy degradacji grzałki w e-papierosach: symulacja procesów termicznych i materiałowych oraz ich wpływ na zdrowie [A4]

W prezentowanej pracy zaproponowano i zaimplementowano numeryczny model degradacji grzałki e-papierosa w warunkach rzeczywistego użytkowania. Celem badania było określenie, w jaki sposób materiał grzałki (stop NiCr, Kanthal, stal nierdzewna, tytan), warunki przepływu powietrza i moc zasilania wpływają na charakterystyki termiczne, zmiany rezystancji oraz degradację waty. Analizę przeprowadzono w kontekście potencjalnych zagrożeń zdrowotnych wynikających z emisji produktów rozkładu termicznego metali i nośnika cieczy. Model uwzględniał realistyczne cykle użytkowe: 3 sekundy nagrzewania oraz 2 sekundy chłodzenia, z rejestracją dynamicznych zmian temperatury, rezystancji oraz integralności knota. Uwzględniono zjawiska grzania oporowego (Joule'a), chłodzenia konwekcyjnego oraz dryfu rezystancji pod wpływem utleniania materiału. Zastosowano materiałowo specyficzne właściwości fizykochemiczne: opór właściwy, pojemność cieplną, przewodność cieplną oraz charakterystyki kinetyki utleniania dla każdego rodzaju grzałki.

Zestawienie wyników wykazało istotne różnice pomiędzy analizowanymi materiałami. Najlepszą stabilność termiczną oraz minimalny dryf rezystancji wykazywał stop Nichrome (NiCr), osiągając temperatury końcowe rzędu 64,2°C oraz rezystancję końcową 0,1541Ω (Rys. 7). Wata zachowywała w tych warunkach 99,76% integralności strukturalnej. Podobne parametry uzyskano dla Kanthalu (69,1°C, 0,1523Ω, 99,76% integralności). Stal nierdzewna osiągała 66,6°C i 0,1565Ω, również przy zachowanej integralności. Najgorsze parametry uzyskano dla tytanu – w warunkach niskiego przepływu powietrza temperatura końcowa wynosiła aż 277,0°C, a rezystancja wzrastała do 0,2925Ω (Rys. 8), co wskazuje na intensywną degradację związaną z utlenianiem. W tych warunkach integracja waty spadła do 99,46%, co w kontekście długoterminowego użytkowania może skutkować osłabieniem strukturalnym i zwiększoną emisją cząstek. Analiza porównawcza materiałów wykazała, że przy wysokim przepływie powietrza integralność utrzymywała się na poziomie powyżej 99,7% niezależnie od materiału, co wskazuje na krytyczną rolę chłodzenia konwekcyjnego w redukcji degradacji termicznej. Symulacje potwierdziły, że niski przepływ powietrza skutkuje akumulacją ciepła w grzałce i zwiększoną kinetyką utleniania, szczególnie dla metali o niższej stabilności chemicznej, jak tytan.



Rys. 7 Charakterystyki pracy grzałki z nichromu (NiCr) przy wysokim przepływie powietrza: temperatura (górną), rezystancja (środek) i integralność waty (dół) w funkcji czasu [A4]



Rys. 8. Charakterystyki pracy grzałki tytanowej (Ti) przy niskim przepływie powietrza: temperatura (górną), rezystancja (środek) i integralność waty (dół) w funkcji czasu [A4]

Praca podkreśla istotne znaczenie wyboru materiału grzałki oraz parametrów użytkowych (przepływ powietrza, cykl zasilania) w kontekście bezpieczeństwa użytkownika. Degradacja grzałki może prowadzić do emisji cząstek metali oraz produktów rozkładu materiałów organicznych (np. bawełnianej waty), co wiąże się z ryzykiem inhalacyjnym. Model stanowi użyteczne narzędzie predykcyjne w projektowaniu bezpieczniejszych e-papierosów. Warto jednak zaznaczyć ograniczenia przyjętego podejścia. Model nie uwzględniał chemicznego składu e-liquidu, oddziaływań między cieczą a materiałem grzałki, ani potencjalnego nagromadzenia zanieczyszczeń na powierzchni elementów. Ponadto symulacje dotyczyły izolowanych cykli pracy, bez modelowania długotrwałego

starzenia się urządzenia w skali tygodni czy miesięcy. Otrzymane rezultaty mają istotne znaczenie dla inżynierii urządzeń nikotynowych oraz polityki regulacyjnej. Pokazano, że poprzez właściwy dobór materiałów (np. stopów o niskiej podatności na utlenianie) oraz parametryzację chłodzenia, możliwe jest znaczne ograniczenie emisji toksycznych związków związanych z degradacją termiczną, co przekłada się na realne korzyści zdrowotne dla użytkowników.

1.8. Optymalizacja alternatyw rzucania palenia z wykorzystaniem metody Multi-MOORA i narzędzi opartych na sztucznej inteligencji [A5]

Celem tej publikacji było stworzenie hybrydowego modelu decyzyjnego, wspierającego wybór najbardziej optymalnych metod rzucania palenia, przy zastosowaniu zaawansowanych technik sztucznej inteligencji oraz analizy wielokryterialnej Multi-MOORA (Multi-Objective Optimization on Ratio Analysis). Model ten integrował trzy różne podejścia analityczne: sieci neuronowe (ANN), regresję grzbietową (Ridge Regression, RR) oraz symulowane wyżarzanie (Simulated Annealing, SA), w celu uzyskania stabilnych, odpornych na nadmierne dopasowanie i interpretowalnych wag dla kluczowych kryteriów decyzyjnych. W badaniu oceniano trzy alternatywy: tradycyjne papierosy, e-papierosy oraz stosowanie obu tych produktów. Analizowano je pod kątem sześciu kryteriów: wieku rozpoczęcia palenia, miesięcznych kosztów, emisji CO₂, czasu spędzonego na paleniu, łatwości rzucenia oraz wpływu na zdrowie. Dane pochodziły z dwóch źródeł: ankiety przeprowadzonej wśród 100 użytkowników oraz dostępnych publicznie raportów zdrowotnych i środowiskowych. W pierwszym etapie zbudowano macierz decyzyjną, w której każda alternatywa została oceniona według powyższych kryteriów. Następnie, dane zostały znormalizowane według charakteru kryterium (maksymalizacyjnego lub minimalizacyjnego), a następnie przypisano im wagi. ANN pozwoliła na wychwycenie złożonych wzorców i nieliniowych zależności, RR zapewniła stabilność i odporność na kolinearność danych, a SA umożliwiła optymalizację rozkładu wag i uniknięcie lokalnych minimów.

Zastosowanie metody Multi-MOORA obejmowało trzy komponenty: system ilorazów, punkt odniesienia (odległość euklidesowa) oraz pełną postać multiplikatywną. Dla każdej alternatywy wyliczono syntetyczny wynik, który stanowił podstawę rankingu. Model wskazał jednoznacznie, że najlepszą alternatywą są e-papierosy, które zajęły pierwsze miejsce we wszystkich wersjach analizy i iteracjach testu wrażliwości. Drugie miejsce przypadło kombinacji tradycyjnych papierosów i e-papierosów, natomiast najniżej oceniono tradycyjne papierosy. Taka hierarchia utrzymała się także po przeprowadzeniu analizy czułości, w której każdemu kryterium zmieniano wagę o $\pm 10\%$, co potwierdziło stabilność i odporność modelu na drobne zmiany parametrów. Wyniki pokazały, że największą wagę przypisano kryterium wieku rozpoczęcia palenia (0,2431) oraz kosztom miesięcznym (0,1621), natomiast mniejszą – wpływowi na środowisko (0,1376). Finalne wagi powstały jako średnia z wartości uzyskanych trzema metodami (AI, RR, SA) i są przedstawione w Tabeli 3.

Tabela 3. Wagi kryteriów decyzyjnych i ranking alternatyw (Multi-MOORA) [A5]

Kryterium	Waga
Wiek rozpoczęcia palenia	0,2431
Koszty miesięczne	0,1621
Emisja CO ₂	0,1376
Czas spędzany na paleniu	0,1314
Łatwość rzucenia	0,1272
Wpływ na zdrowie	0,1186

Badanie stanowi wkład w rozwój spersonalizowanego wspomaganie decyzji w zdrowiu publicznym, wskazując, że dzięki integracji AI i metod MCDA możliwe jest obiektywne i przejrzyste wspieranie decyzji opartej na wielu kryteriach – zarówno kosztowych, zdrowotnych, jak i środowiskowych. Autorzy zauważają jednak ograniczenia: ograniczony zakres alternatyw (brak terapii nikotynozastępczych czy psychoterapii), użycie danych samoopisowych, możliwe błędy w danych wtórnych oraz ograniczona liczba respondentów. Pomimo tego, model może być rozwijany w przyszłych pracach przez dodanie kolejnych opcji terapeutycznych, uzupełnienie danych o zmienne demograficzne i kliniczne oraz zastosowanie w badaniach prospektywnych. Prezentowane podejście ma potencjał do implementacji, jako narzędzie wspierające kliniczne decyzje terapeutyczne oraz budowanie polityki zdrowotnej, opartej na danych i sztucznej inteligencji.

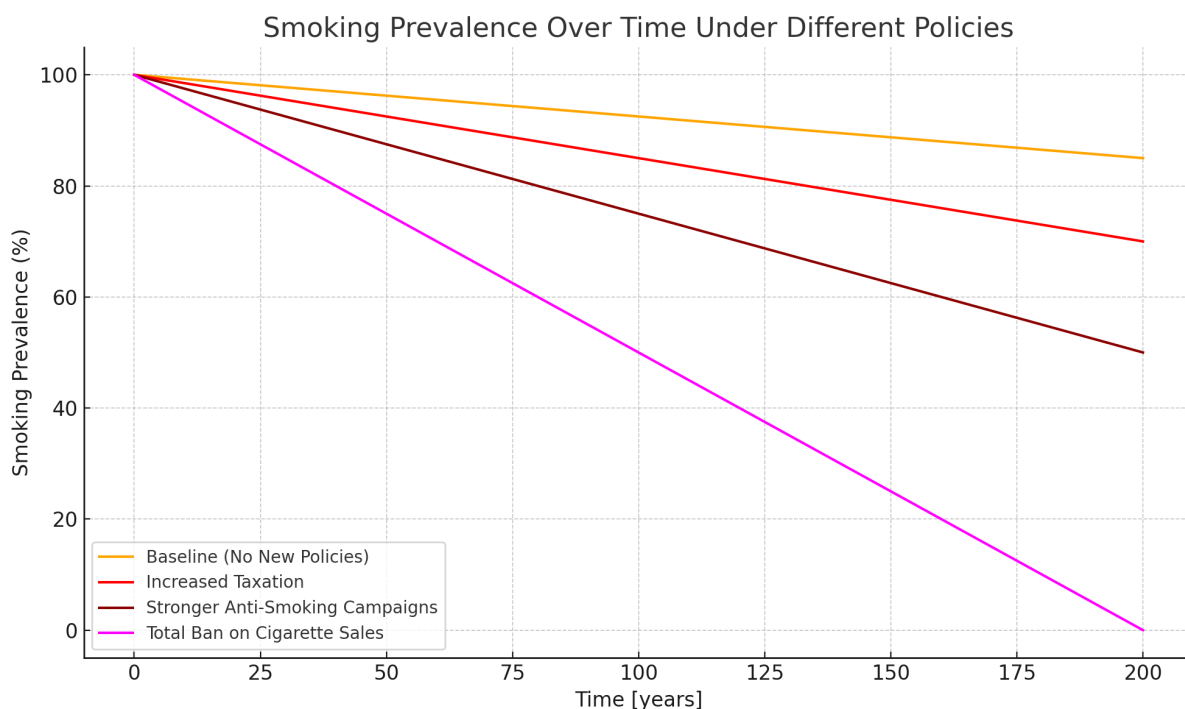
1.9. Modelowanie wpływu polityk kontroli tytoniu na rozpowszechnienie palenia: dynamiczny model SIQ+P+E+H+X [A6]

Następna publikacja w cyklu badawczym stanowi odpowiedź na potrzebę kompleksowego modelowania populacyjnych skutków długofalowych interwencji polityki zdrowotnej w zakresie kontroli palenia. W tym celu zaprojektowano i zaimplementowano zaawansowany model przedziałowy typu SIQ+P+E+H+X, stanowiący rozszerzenie klasycznego modelu SIR o dodatkowe komponenty odzwierciedlające specyfikę aktualnej dynamiki nikotynowej. Uwzględniono w nim nie tylko klasyczne zmienne jak inicjacja, porzucenie i nawroty palenia, ale także użycie e-papierosów, ich potencjalną rolę w przejściu do tradycyjnego palenia (efekt „bramy”) oraz wpływ polityk cenowych, edukacyjnych i regulacyjnych. Model został skalibrowany na danych empirycznych z badań WHO, przeglądów Cochrane’a oraz danych krajowych – w tym dotyczących trendów inicjacji palenia i skuteczności e-papierosów w terapii substytucyjnej. Na podstawie tego modelu przetestowano cztery scenariusze polityczne: brak nowych interwencji (scenariusz bazowy), wzrost opodatkowania wyrobów tytoniowych, całkowity zakaz sprzedaży papierosów oraz wzmocnione kampanie antynikotynowe (Tabela 4).

Tabela 4. Przegląd scenariuszy polityki zdrowotnej i ich przewidywanych efektów [A6]

Scenariusz	Opis polityki	Kluczowe parametry	Oczekiwany efekt
Bazowy	Brak nowych interwencji; kontynuacja obecnych trendów	Brak zmian	Stopniowy spadek rozpowszechnienia palenia
Zwiększone opodatkowanie	Wyższe akcyzy na papierosy	↓ Wskaźnik inicjacji (β)	Mniej inicjacji wśród młodzieży, umiarkowany wzrost rzucania palenia
Silniejsze kampanie antynikotynowe	Ogólnokrajowe kampanie medialne, edukacja, działania społeczne	↑ Wskaźnik rzucania (γ), ↓ Nawrót (α)	Wyższy wskaźnik rzucania i mniejszy odsetek nawrotów we wszystkich grupach wiekowych
Całkowity zakaz sprzedaży papierosów	Całkowity zakaz sprzedaży wyrobów tytoniowych	$\beta = 0$, ↑ Wskaźnik rzucania (γ)	Szybka eliminacja palenia; potencjalny rynek nielegalny nieuwzględniony

Wyniki symulacji jednoznacznie wykazały, że najbardziej efektywnym podejściem – przy założeniu jego wykonalności – byłby całkowity zakaz sprzedaży papierosów, prowadzący do spadku ich użycia o 93.6% w horyzoncie 200 lat, wzrostu wskaźników rzucania palenia o 50% oraz całkowitej eliminacji nowych inicjacji. Drugą najskuteczniejszą strategią okazały się kampanie informacyjne i edukacyjne, redukujące rozpowszechnienie palenia o 55%, a trzecią – podniesienie podatków, skutkujące redukcją o 25.6% (Rysunek 9). Analiza czułości modelu ujawniła największą podatność wyników na zmiany parametrów takich jak skuteczność kampanii (γ) i wpływ podatków (τ), co dowodzi ich kluczowej roli jako dźwigni politycznych.



Rys. 9 Rozpowszechnienie palenia w populacji na przestrzeni 200 lat [A6]

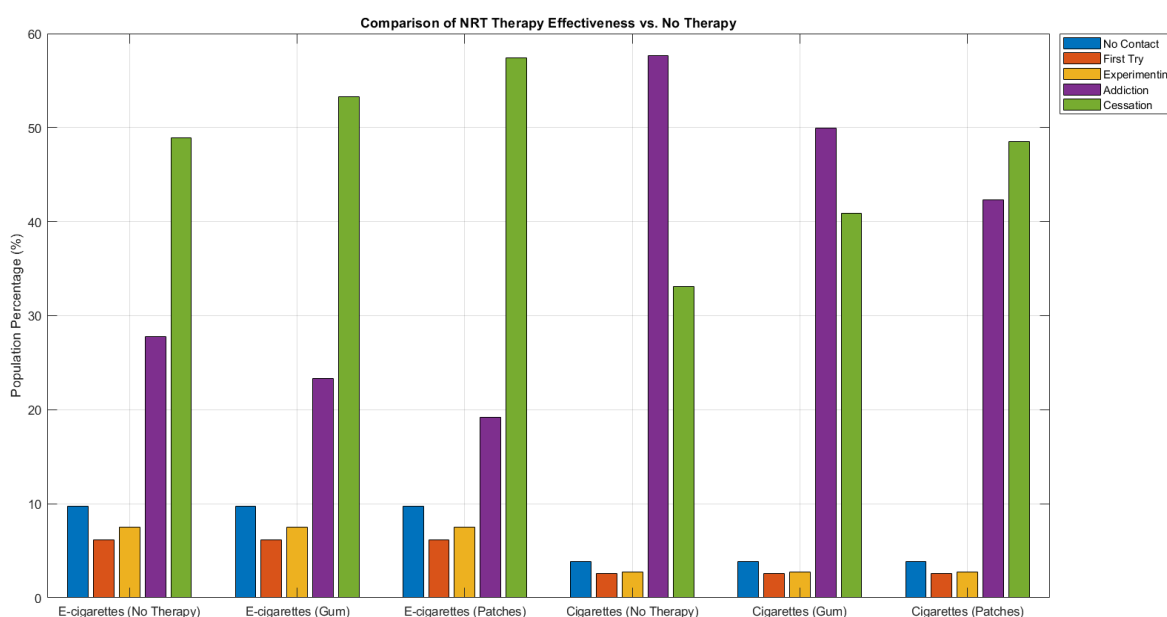
Szczególną innowacją modelu było wprowadzenie przedziału „E” – użytkowników e-papierosów – oraz uwzględnienie ich dwuznacznej roli: jako narzędzia redukcji szkód wśród palaczy oraz jako potencjalnego zagrożenia dla młodzieży (efekt „gateway”). Model wykazał, że przy obecnym poziomie użycia e-papierosów wśród młodzieży (ponad 22% w Polsce w 2022 r.) i relatywnie wysokim ryzyku przejścia do palenia tradycyjnego (wskaźnik ρ) konieczne są regulacje ograniczające dostęp do ENDS w tej grupie wiekowej. W odróżnieniu od klasycznych modeli, takich jak SimSmoke, opracowany model SIQ+P+E+H+X integruje skutki e-papierosów bez traktowania ich jako czynnik egzogeny, umożliwiając realistyczne odwzorowanie scenariuszy przyszłości rynku nikotynowego. W publikacji szczegółowo porównano także inne modele populacyjne (np. model tokański Lachi et al., model systemowy Camacho et al.), wskazując, że choć stanowią one cenne uzupełnienie, brak im kompleksowości i integracji wielu strategii regulacyjnych.

Wnioski z pracy mają znaczenie praktyczne dla planowania strategii zdrowia publicznego. Model wskazuje, że połączenie interwencji fiskalnych i edukacyjnych może znacząco przyspieszyć spadek palenia. Równocześnie autorzy uczulają na ograniczenia modelu – m.in. brak uwzględnienia rynku nielegalnego czy lokalnych zjawisk społecznych (np. efektów sieci rówieśniczych), sugerując rozwój modeli agentowych w przyszłości.

1.10. Wykorzystanie modelu Markowa do symulacji uzależnienia od nikotyny oraz skuteczności nikotynowej terapii zastępczej (NRT) [A7]

W niniejszym badaniu opracowano symulacyjny model łańcucha Markowa pierwszego rzędu, służący do analizy dynamiki uzależnienia nikotynowego oraz skuteczności terapii nikotynozastępczej (NRT). Celem było oszacowanie czasu trwania uzależnienia oraz prawdopodobieństwa zaprzestania palenia w różnych grupach użytkowników – zarówno tradycyjnych papierosów, jak i e-papierosów – przy uwzględnieniu trzech scenariuszy interwencji: brak terapii, stosowanie gum nikotynowych oraz plastrów nikotynowych. Model uwzględniał pięć stanów: brak kontaktu z nikotyną, pierwsze próby, faza eksperymentowania, uzależnienie oraz rzucenie palenia. Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zaczerpnięto z aktualnych danych epidemiologicznych (m.in. NESARC), co umożliwiło realistyczne odwzorowanie przebiegu uzależnienia. Macierz przejść została zdefiniowana dla rocznych kroków czasowych i zastosowana do symulacji rozwoju uzależnienia w horyzoncie 20 lat.

Wyniki symulacji wykazały, że użytkownicy e-papierosów spędzają istotnie mniej czasu w stanie uzależnienia niż palacze tradycyjni – średnio 27,77 lat vs. 57,65 lat bez zastosowania terapii. Wprowadzenie terapii zastępczej prowadziło do znaczącej redukcji tego czasu, przy czym plastry nikotynowe były skuteczniejsze niż gumy (efektywność odpowiednio: 13,83% vs. 6,56%). Dla użytkowników e-papierosów terapia z użyciem plastrów skracала czas trwania uzależnienia do 21,46 lat, a dla użytkowników tradycyjnych papierosów – do 46,48 lat (Rys. 10). Model potwierdził, że nawet przy umiarkowanej skuteczności, NRT może istotnie skrócić czas ekspozycji na uzależnienie, zwiększając prawdopodobieństwo skutecznego rzucenia palenia. Wyniki te są zgodne z literaturą, potwierdzając wyższą efektywność plastrów względem gum, co jest zgodne z danymi biochemicznymi (np. stabilniejsze stężenie kotyniny w ślinie). Ważną cechą modelu było rozróżnienie dynamiki uzależnienia między użytkownikami papierosów tradycyjnych a e-papierosów, co stanowi nowatorski wkład w modelowanie populacyjne. Uwzględniono także biologiczne podstawy uzależnienia i wpływ NRT na stabilizację stężeń nikotyny, co zwiększa wiarygodność wyników.



Rys. 10 Wyniki symulacji uzależnienia i skuteczności terapii nikotynozastępczej (NRT) na podstawie modelu łańcucha Markowa pierwszego rzędu [A7]

Do ograniczeń pracy należy zaliczyć stosunkowo uproszczoną strukturę modelu (np. brak rozróżnienia na wiek, płeć, inne uwarunkowania społeczno-demograficzne), brak modelowania wsparcia behawioralnego oraz przyjęcie stałych efektywności terapii bez indywidualizacji. Autorzy wskazują jednak, że podejście to może zostać rozwinięte w przyszłości w kierunku modeli agentowych lub uzupełnione o komponenty kosztowo-ekonomiczne. Z punktu widzenia zdrowia publicznego, wyniki potwierdzają skuteczność interwencji farmakologicznych w ograniczaniu skali uzależnienia nikotynowego i mogą stanowić podstawę do dalszej optymalizacji programów rzucania palenia. W szczególności – model może służyć do personalizacji terapii i szacowania jej długofalowych efektów w różnych subpopulacjach użytkowników.

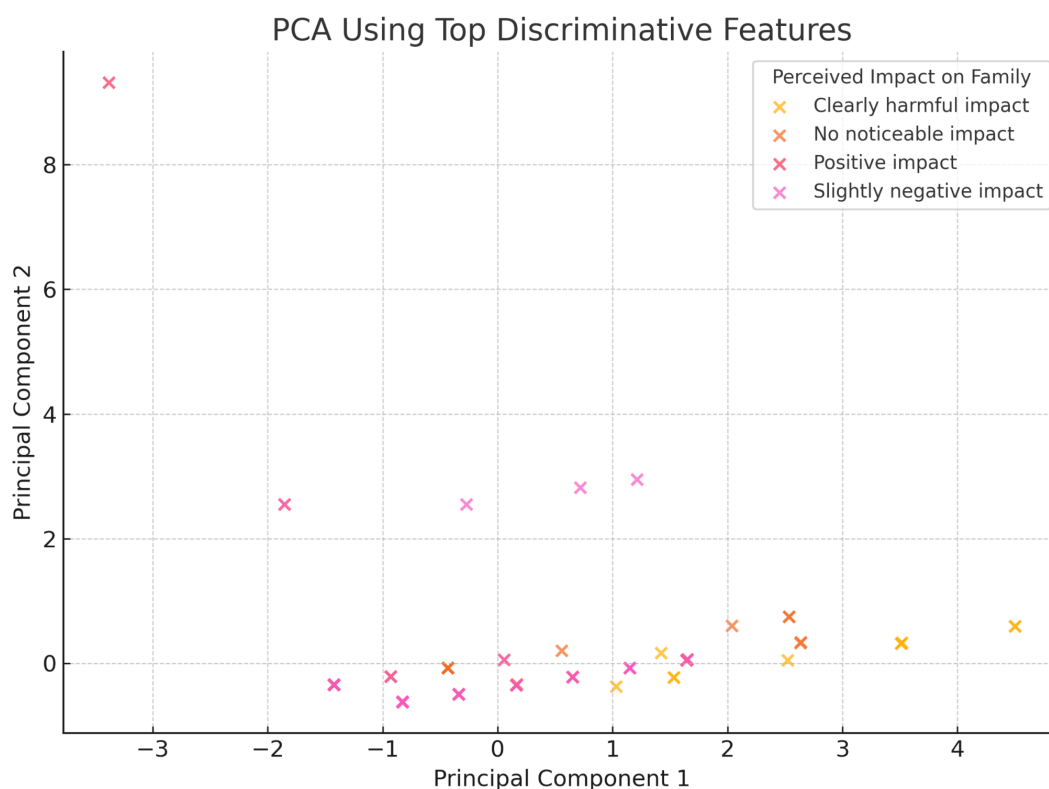
1.11. Analiza demograficznych, rodzinnych i społecznych determinant zachowań palaczy z wykorzystaniem metod uczenia maszynowego [A8]

Celem niniejszego badania było zidentyfikowanie kluczowych czynników demograficznych, rodzinnych i społecznych, wpływających na zachowania związane z paleniem tytoniu, zarówno tradycyjnego, jak i elektronicznego, oraz ocena ich wpływu na dynamikę uzależnienia i relacje rodzinne. Wykorzystano metody uczenia maszynowego do analizy danych zebranych od 100 uczestników, co pozwoliło na stworzenie modeli predykcyjnych dotyczących wpływu palenia na relacje rodzinne. Badanie przeprowadzono w formie przekrojowego sondażu online, w którym uczestnicy wypełniali anonimowy kwestionariusz składający się z trzech sekcji: danych demograficznych, nawyków związanych z paleniem oraz dynamiki rodzinnej. Wykorzystano zwalidowane narzędzia, takie jak Penn State Electronic Cigarette Dependence Index (PSECDI) do oceny poziomu uzależnienia oraz Family Relationship Assessment Scale (FRAS) do oceny relacji rodzinnych (Tabela 5). Kwestionariusz został przetłumaczony na język polski metodą tłumaczenia zwrotnego, aby zapewnić jego rzetelność i trafność. Dane analizowano przy użyciu różnych technik statystycznych, w tym testów chi-kwadrat, analizy wariancji (ANOVA) oraz korelacji rang Spearmana, w celu zidentyfikowania istotnych zależności między zmiennymi. Następnie zastosowano algorytmy uczenia maszynowego, takie jak drzewa decyzyjne, maszyny wektorów nośnych (SVM), k-najbliższych sąsiadów (k-NN) oraz modele zespołowe (ensemble learning), aby przewidzieć postrzegany wpływ palenia na relacje rodzinne. Modele oceniano pod względem dokładności i strat, wykorzystując walidację krzyżową z podziałem na k-folds.

Tabela 5. Porównanie wskaźników relacji rodzinnych (FRAC) i poziomu uzależnienia od nikotyny (PSECDI) w zależności od typu palenia [A8]

Kategoria	Wskaźnik	E-papierosy	Tradycyjne papierosy	Użytkownicy obu
FRAC	Wsparcie w rodzinie (średnia)	4,22	3,5	3,67
	Konflikty rodzinne (średnia)	1,81	2	1,89
	Spędzanie czasu razem (średnia)	3,26	3,12	2,83
PSECDI	Brak uzależnienia (%)	0	4,76	0
	Niskie uzależnienie (%)	21,05	33,33	16,67
	Umiarkowane uzależnienie (%)	31,58	19,05	33,33
	Wysokie uzależnienie (%)	47,37	42,86	50
	Średni wynik	13,11	12,05	13,5

Analiza statystyczna wykazała, że użytkownicy e-papierosów zgłaszali wyższy poziom wsparcia rodzinnego i mniejsze konflikty w porównaniu do palaczy tradycyjnych i użytkowników obu typów papierosów. Jednakże, użytkownicy e-papierosów wykazywali również wyższy poziom uzależnienia nikotynowego, co sugeruje, że mimo lepszych relacji rodzinnych, ryzyko uzależnienia pozostaje istotne. W celu eksploracyjnego zrozumienia struktury danych zastosowano analizę głównych składowych (PCA). Początkowa projekcja PCA na podstawie wszystkich zmiennych demograficznych, rodzinnych i behawioralnych wykazała znaczne nakładanie się klas, co potwierdziło złożoność i niską separowalność danych. W dalszej analizie przeprowadzono PCA wyłącznie na sześciu najbardziej dyskryminujących zmiennych, wybranych na podstawie testu ANOVA F. Wyniki tej analizy (Rys. 11) ukazały wyraźniejsze klastry, szczególnie w przypadkach skrajnych wartości, co potwierdziło potencjał modeli nadzorowanych w dalszej klasyfikacji. Projektowanie przestrzeni o zmniejszonej wymiarowości pozwoliło również na potwierdzenie wysokiej wartości predykcyjnej zmiennych opisujących postrzegany wpływ palenia na relacje rodzinne. Analiza PCA była zgodna z późniejszą analizą ważności cech w modelach uczenia maszynowego i dodatkowo uzasadniła wybór konkretnych predyktorów.



Rys. 11 Projekcja analizy głównych składowych (PCA) wykonana na podstawie sześciu najistotniejszych zmiennych wejściowych [A8]

Aby ocenić, które zmienne miały największy wpływ na skuteczność predykcji, przeprowadzono porównanie ważności cech w czterech modelach. Niezależnie od zastosowanej metody, we wszystkich przypadkach największe znaczenie przypisano zmiennej, opisującej wpływ palenia na relacje rodzinne. W dalszej kolejności pojawiały się m.in. konflikty rodzinne, wiek badanych oraz obecność palaczy w rodzinie. Choć poszczególne modele różniły się pod względem szczegółowych

wartości, ogólna kolejność najistotniejszych cech pozostawała spójna. Porównanie najważniejszych predyktorów przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6. Porównanie ważności cech (znormalizowane wartości) w modelach uczenia maszynowego [A8]

Cecha	Drzewo decyzyjne	Ensemble	SVM	k-NN
Płeć	0	0,0085	0	0
Wiek	0	0	0,0167	0
Czy palisz	0	0	0	0
Częstość palenia	0	0,0023	0	0
Wiek rozpoczęcia palenia	0	0,0031	0,0067	0
Palący członkowie rodziny	0	0	0,0133	0
Konflikty rodzinne (FRAC)	0,0381	0	0	0,008
Wpływ palenia na relacje	0,1875	0,1459	0,1867	0,2433
Akceptacja w rodzinie	0	0	0	0

Modele uczenia maszynowego osiągnęły wysoką dokładność w przewidywaniu wpływu palenia na relacje rodzinne (Tabela 7), przy czym model zespołowy osiągnął najwyższą dokładność na poziomie 93,33%, przewyższając inne modele, takie jak k-NN (90,00%), drzewa decyzyjne (83,33%) i SVM (80,00%). Analiza ważności cech wykazała, że zmienne związane z postrzeganym wpływem palenia na relacje rodzinne miały największy wpływ na dokładność modeli predykcyjnych.

Tabela 7. Ocena skuteczności modeli uczenia maszynowego [A8]

Model	Dokładność	Precyzja	Czułość	Miara F1
Drzewo decyzyjne	83,33%	0,79	0,7	0,74
Metoda grupowania (Ensemble learning)	93,33%	0,91	0,91	0,91
Maszyna wektorów nośnych (SVM)	80,00%	0,6	0,75	0,67
Metoda k-najbliższych sąsiadów (k-NN)	90,00%	0,9	0,82	0,86

Głównym ograniczeniem badania była stosunkowo niewielka liczba uczestników (100 osób), co może wpływać na uogólnienie wyników na szerszą populację. Ponadto, wykorzystanie kwestionariuszy do samodzielnego wypełnienia może wprowadzać stronniczość (bias) związaną z subiektywną oceną uczestników. Mimo to, wyniki podkreślają znaczenie relacji rodzinnych w kontekście zachowań związanych z paleniem i sugerują, że interwencje zdrowia publicznego powinny uwzględniać te aspekty. Zastosowanie metod uczenia maszynowego w analizie zachowań zdrowotnych, otwiera nowe możliwości w identyfikacji osób o podwyższonym ryzyku uzależnienia oraz w tworzeniu spersonalizowanych programów interwencyjnych. Przyszłe badania powinny skupić się na zwiększeniu liczby uczestników oraz uwzględnieniu dodatkowych zmiennych, takich jak status społeczno-ekonomiczny, poziom stresu czy wsparcie społeczne, aby lepiej zrozumieć złożoność zachowań związanych z paleniem.

1.12. Skład ciała i profile metaboliczne u młodych dorosłych: badanie przekrojowe porównujące osoby używające e-papierosów, palące papierosy tradycyjne oraz osoby, które nigdy nie stosowały wyrobów nikotynowych [A9]

Celem tej pracy była ocena wpływu regularnego używania e-papierosów na wybrane parametry metaboliczne i składu ciała u zdrowych, młodych dorosłych. W przeciwieństwie do większości badań, koncentrujących się na układzie oddechowym i sercowo-naczyniowym, niniejsze badanie skupiło się na mniej zbadanym obszarze: zmianach w strukturze ciała oraz parametrach powiązanych z metabolizmem, takich jak zawartość wody całkowitej, masa beztłuszczowa czy wiek metaboliczny. W badaniu wzięły udział trzy grupy uczestników (N = 120, 20 osób w każdej z grup): osoby niepalące (kontrolne), użytkownicy e-papierosów oraz palacze tradycyjnych papierosów. Charakterystyka badanych widoczna jest Tabeli 8. Zastosowano analizę impedancji bioelektrycznej (BIA) przy użyciu wieloczęstotliwościowego analizatora medycznego klasy diagnostycznej. Pomiary obejmowały: masę mięśniową, całkowitą wodę ustrojową (TBW), zawartość tkanki tłuszczowej, wiek metaboliczny, indeks masy ciała (BMI) oraz zawartość tłuszczu trzewnego.

Tabela 8. Charakterystyka uczestników badań [A9]

Zmienna	Wszyscy uczestnicy (N = 60)	Palacze tytoniu (n = 20)	Użytkownicy e-papierosów (n = 20)	Osoby niepalące (n = 20)
Wiek (lata)	22,0 [2,25]	22,0 [2,25]	20,5 [3,0]	22,0 [1,75]
Wzrost (cm)	173,5 [16,25]	176,5 [8,0]	170,0 [12,25]	171,5 [20,75]
Masa ciała (kg)	65,35 [13,35]	68,75 [20,15]	65,35 [4,8]	62,1 [21,08]
BMI (kg/m ²)	22,3 [3,55]	22,05 [4,62]	23,4 [1,33]	21,05 [3,2]
Tkanka tłuszczowa (%)	15,35 [5,87]	12,95 [7,17]	16,35 [4,32]	11,2 [5,15]
Tłuszcz trzewny (poziom)	2,0 [2,0]	2,0 [2,25]	2,0 [2,0]	1,0 [1,0]
Masa mięśniowa (kg)	47,35 [17,7]	52,25 [15,88]	46,6 [10,2]	45,75 [20,67]
Całkowita woda w organizmie (%)	32,1 [13,12]	39,7 [14,9]	31,05 [6,1]	30,85 [14,55]
Wiek metaboliczny (lata)	18,0 [13,25]	23,5 [17,0]	23,5 [13,0]	15,5 [5,5]
Płeć – mężczyźni (%)	15 (41,7%)	7 (58,3%)	2 (16,7%)	5 (41,7%)
Płeć – kobiety (%)	21 (58,3%)	5 (41,7%)	10 (83,3%)	7 (58,3%)

Wyniki wykazały, że użytkownicy e-papierosów mieli istotnie wyższy poziom wiek metabolicznego (średnio +3,6 roku względem wieku rzeczywistego) w porównaniu do grupy

kontrolnej (średnio -1,1 roku). Różnica ta była statystycznie istotna ($p < 0,01$) i sugeruje zaburzenia w metabolizmie bazalnym, które mogą wiązać się z przewlekłą ekspozycją na nikotynę lub inne związki chemiczne zawarte w aerozolu (Tabela 9). Grupa palaczy tradycyjnych również wykazywała podwyższony wiek metaboliczny, jednak różnice były mniej wyraźne niż w grupie e-papierosów, co może wskazywać na różny mechanizm działania. Zawartość wody całkowitej i masa mięśniowa były istotnie niższe u użytkowników e-papierosów w porównaniu do grupy kontrolnej (średnia TBW: 50,3% vs. 54,7%, $p < 0,05$), co może odzwierciedlać mikropozomowe odwodnienie lub przewlekłą aktywację osi stresu. Wartości BMI i tłuszczu trzewnego nie różniły się istotnie między grupami, jednak wskaźnik segmentalnej masy mięśniowej był niższy u osób stosujących ENDS, co może wskazywać na subtelne zmiany w homeostazie metabolicznej i potencjalnie osłabiony profil anaboliczny. Zastosowano analizę regresji wielozmiennowej kontrolującą czynniki zakłócające, takie jak płeć, poziom aktywności fizycznej oraz nawyki żywieniowe. Również w tej analizie status użytkownika e-papierosów pozostawał istotnym predyktorem wyższego wieku metabolicznego i obniżonej masy beztłuszczowej ($p < 0,05$). Dodatkowo, przeprowadzono analizę korelacji między wybranymi zmiennymi stylu życia (czas siedzenia, spożycie kawy, napojów energetycznych) a parametrami metabolicznymi. Nie stwierdzono istotnych zależności między czasem siedzenia a BMI, wiekiem metabolicznym, BMR czy procentową zawartością tkanki tłuszczowej. Podobnie, spożycie kawy nie korelowało istotnie z żadnym z analizowanych parametrów. Natomiast regularne spożywanie napojów energetycznych wykazało dodatnie, istotne statystycznie korelacje z BMI ($r = 0,49$; $p = 0,0025$), wiekiem metabolicznym ($r = 0,61$; $p = 0,0001$) oraz zawartością tkanki tłuszczowej ($r = 0,65$; $p < 0,0001$), co sugeruje potencjalny związek z niekorzystnym profilem metabolicznym.

Tabela 9. Porównania między grupami użytkowników tytoniu i e-papierosów dla zmiennych ciągłych (testy nieparametryczne) [A9]

Zmienna	p (Kruskal-Wallis)	Porównania istotne (z korektą Bonferroniego)	Istotność
Wiek metaboliczny	0,0429	E-papierosy vs. Niepalący ($p = 0,0248$)	istotna
Tkanka tłuszczowa (%)	0,0203	E-papierosy vs. Niepalący ($p = 0,0127$)	istotna
BMI	0,0295	E-papierosy vs. Niepalący ($p = 0,0199$)	istotna
Wiek chronologiczny	0,0721	E-papierosy vs. Niepalący ($p = 0,0938$)	trend
Spożycie napojów energetycznych	0,0007	E-papierosy vs. Niepalący ($p = 0,0011$); vs. Palacze ($p = 0,0480$)	istotna

W części eksploracyjnej wykorzystano nadzorowane modele uczenia maszynowego do klasyfikacji uczestników ze względu na status palenia. Pierwotny model drzewa decyzyjnego, zbudowany na pełnym zbiorze cech, osiągnął umiarkowaną trafność klasyfikacji (50,0%). Po ograniczeniu liczby cech do ośmiu najistotniejszych (m.in. wiek metaboliczny, BMI, tkanka tłuszczowa), dokładność wzrosła do 66,67%. Zastosowanie alternatywnych modeli (Random Forest – 61,1%; k-NN – 72,22%) wskazało, że klasyfikator k-NN wykazuje największą skuteczność

w odróżnianiu palaczy od osób niepalących w tej populacji. Analiza ważności cech w modelach potwierdziła kluczowe znaczenie wskaźników metabolicznych jako predyktorów statusu palenia.

Pomimo ograniczeń, takich jak przekrojowy charakter badania i opieranie się na danych samoopisowych (np. aktywność fizyczna), dane wskazują, że e-papierosy mogą wpływać na funkcjonowanie metaboliczne organizmu, nawet u młodych, zdrowych osób. Autorzy postulują potrzebę długoterminowych badań prospektywnych z wykorzystaniem markerów biochemicznych oraz metod obrazowania składu ciała w celu potwierdzenia i pogłębienia uzyskanych wyników. Badanie to poszerza dotychczasowe spojrzenie na skutki stosowania ENDS, pokazując, że oddziaływanie to nie ogranicza się wyłącznie do układu oddechowego, lecz może również wpływać na regulację masy ciała, bilans płynów i procesy starzenia metabolicznego.

1.13. Kontrola postawy i zmian chodu u młodych dorosłych użytkowników tytoniu i e-papierosów: porównawcza analiza stabilometryczna i badania na bieżni [A10]

W ramach niniejszego badania podjęto się porównania parametrów kontroli posturalnej i chodu u trzech grup młodych dorosłych: użytkowników e-papierosów (ECIG), palaczy tradycyjnych papierosów (CIG) oraz osób niepalących (NS). Motywacją do przeprowadzenia analizy była obserwacja rosnącej popularności e-papierosów oraz brak jednoznacznych danych dotyczących ich wpływu na funkcje biomechaniczne. Postawiono hipotezę, że chroniczne stosowanie produktów zawierających nikotynę, niezależnie od ich formy, może wpływać negatywnie na parametry równowagi i chodu, które są czułymi wskaźnikami funkcjonowania układu nerwowo-mięśniowego. Badanie miało charakter przekrojowy i objęło 60 zdrowych uczestników (średni wiek $21,3 \pm 1,7$ roku). Każda grupa liczyła po 20 osób. Kwalifikacja do grup odbywała się na podstawie samoopisowych deklaracji dotyczących stylu życia i nawyków nikotynowych, a kryterium włączenia obejmowało co najmniej 6-miesięczny staż regularnego używania danego produktu (papierosów tradycyjnych lub e-papierosów) lub całkowity brak ekspozycji w grupie kontrolnej. Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. zaburzenia neurologiczne, ortopedyczne, równowagi, a także intensywne uprawianie sportu lub przyjmowanie leków wpływających na ośrodkowy układ nerwowy. Pomiar stabilności posturalnej wykonano przy użyciu platformy Zebris FDM-T System (Zebris Medical GmbH, Niemcy). Uczestnicy stali boso na platformie przez 30 sekund, w dwóch warunkach: z otwartymi (EO) oraz zamkniętymi oczami (EC). Zarejestrowano podstawowe wskaźniki stabilometrii: długość ścieżki przemieszczenia środka nacisku (COP path length), prędkość COP (COP velocity) oraz powierzchnię elipsy 95% (COP area).

W warunku EO, grupa CIG wykazała najdłuższą ścieżkę COP ($42,27 \pm 4,99$ cm), istotnie dłuższą niż grupa NS ($38,22 \pm 3,89$ cm; $p = 0,025$). Użytkownicy e-papierosów osiągnęli wartość pośrednią ($41,24 \pm 4,50$ cm), która nie różniła się istotnie od pozostałych grup. W warunku EC efekt ten był jeszcze wyraźniejszy: CIG ($46,47 \pm 5,44$ cm) vs. NS ($41,43 \pm 4,23$ cm; $p = 0,018$), natomiast grupa ECIG osiągnęła $44,18 \pm 4,63$ cm. Wyniki te wskazują na wyraźne pogorszenie kontroli posturalnej u palaczy tradycyjnych oraz możliwe wczesne zmiany u użytkowników e-papierosów, szczególnie widoczne w warunkach braku kompensacji wzrokowej. Analiza parametrów chodu, także wykonana przy użyciu platformy Zebris FDM-T, wykazała istotnie niższą długość kroku w grupie CIG ($70,12 \pm 3,52$ cm) w porównaniu do NS ($74,24 \pm 4,25$ cm; $p = 0,003$), podczas gdy ECIG uzyskała wartość pośrednią ($71,69 \pm 3,97$ cm), nieodbiegającą istotnie od pozostałych. Również prędkość chodu była najniższa u palaczy tradycyjnych ($1,18 \pm 0,08$ m/s) w porównaniu do NS ($1,26 \pm 0,09$ m/s; $p = 0,022$), a grupa ECIG plasowała się pomiędzy nimi ($1,22 \pm 0,10$ m/s). W parametrach czasu kontaktu stopy z podłożem i fazy przetoczenia nie odnotowano istotnych różnic między grupami. Tabela 10 przedstawia wyniki porównań post-hoc pomiędzy grupami dla wybranych parametrów biomechanicznych.

Tabela 10. Porównania post-hoc pomiędzy parami grup dla wszystkich warunków. Myślniki (–) oznaczają, że porównanie nie należało do najniższych wartości p [A10]

Zmienna	Test	NS vs ECIG	NS vs CIG	ECIG vs CIG
Wskaźnik masy ciała (BMI)	Kruskala-Wallis	0,001	0,323	0,218

Siła pod przednią częścią stopy lewej (N)	ANOVA	0,474	0,037	0,051
Siła pod tylną częścią stopy lewej (N)	ANOVA	0,389	0,033	0,098
Czas trwania cyklu chodu (s)	Kruskala-Wallisa	0,012	–	0,282
Maksymalna siła – przednia część stopy lewej (N)	Kruskala-Wallisa	0,047	–	0,138
Maksymalna siła – przednia część stopy prawej (N)	Kruskala-Wallisa	0,055	–	0,148
Maksymalne obciążenie – pięta lewa (N)	Kruskala-Wallisa	–	0,042	0,091
Maksymalne obciążenie – pięta prawa (N)	Kruskala-Wallisa	0,023	0,071	–
Średnia długość kroku (cm)	ANOVA	0,005	0,153	0,072
Średnie maksymalne obciążenie – przednia część stopy lewej (N)	Kruskala-Wallisa	0,047	–	0,138
Długość kroku (prawa noga, cm)	ANOVA	0,003	0,123	0,256

Dodatkowo, w celu identyfikacji najistotniejszych cech różnicujących grupy użytkowników, zastosowano algorytm ReliefF, który pozwala na ocenę ważności zmiennych w kontekście klasyfikacji. Następnie wykorzystano klasyfikatory nadzorowane – w tym drzewa decyzyjne, maszynę wektorów nośnych (SVM), k-najbliższych sąsiadów (k-NN) oraz regresję logistyczną – do rozróżnienia pomiędzy grupami na podstawie wybranych cech biomechanicznych. Najwyższą skuteczność (dokładność 82,8%) osiągnięto przy zastosowaniu regresji logistycznej w rozróżnianiu niepalących od użytkowników e-papierosów (Tabela 11). Dodatkowo, analiza głównych składowych (PCA) oraz macierze pomyłek potwierdziły zdolność tych modeli do wychwycenia subtelnych różnic w parametrach posturalnych i chodu, które nie były jednoznacznie widoczne w tradycyjnych analizach statystycznych.

Tabela 11. Dokładność klasyfikacji dla par grup i modeli (5-krotna walidacja krzyżowa) [A10]

Grupa 1	Grupa 2	Model	Dokładność
Niepalący (NS)	Palacze tradycyjni (CIG)	Drzewo decyzyjne	0,393
		SVM (liniowy)	0,571
		k-NN (k=5)	0,536
		Regresja logistyczna	0,536
Niepalący (NS)	Użytkownicy e-papierosów (ECIG)	Drzewo decyzyjne	0,621
		SVM (liniowy)	0,793
		k-NN (k=5)	0,552
		Regresja logistyczna	0,828
Palacze tradycyjni (CIG)	Użytkownicy e-papierosów (ECIG)	Drzewo decyzyjne	0,37
		SVM (liniowy)	0,481
		k-NN (k=5)	0,444
		Regresja logistyczna	0,519

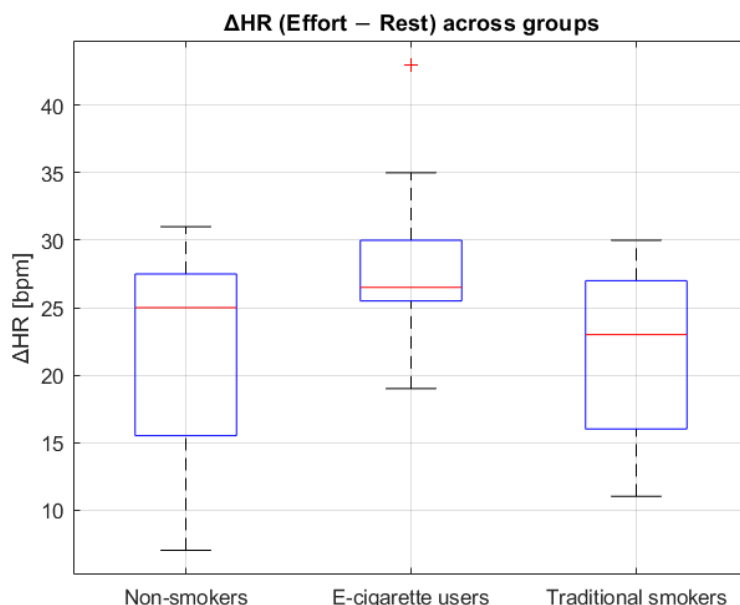
Dane wskazują na zaburzenia w biomechanice chodu i stabilności posturalnej u palaczy tradycyjnych, przy czym użytkownicy e-papierosów wykazują wartości pośrednie, sugerujące możliwość występowania efektów subklinicznych. Pogorszenie parametrów równowagi w warunkach zamkniętych oczu sugeruje osłabioną kompensację sensoryczną i gorszą integrację sygnałów proprioceptywnych i przedsionkowych u osób ekspozowanych na nikotynę. Choć użytkownicy e-papierosów nie osiągnęli wartości istotnie gorszych od osób niepalących, zauważalne trendy sugerują, że nawet ta forma konsumpcji nikotyny może wpływać na system posturalny.

Autorzy wskazują na ograniczenia badania, takie jak niewielka liczebność prób i brak kontroli stężenia nikotyny, ale zaznaczają, że otrzymane rezultaty powinny stanowić punkt wyjścia do dalszych badań podłużnych i neurofizjologicznych. Niniejsza publikacja stanowi jedno z pierwszych badań, łączących ocenę równowagi i chodu w kontekście użytkowania e-papierosów, wskazując na potrzebę ich uwzględnienia w kompleksowej ocenie wpływu tych produktów na zdrowie neuromotoryczne.

1.14. Użytkownicy e-papierosów wykazują silniejszą reaktywność układu sercowo-naczyniowego niż palacze: dowody z multimodalnej analizy sygnałów u młodych dorosłych [A11]

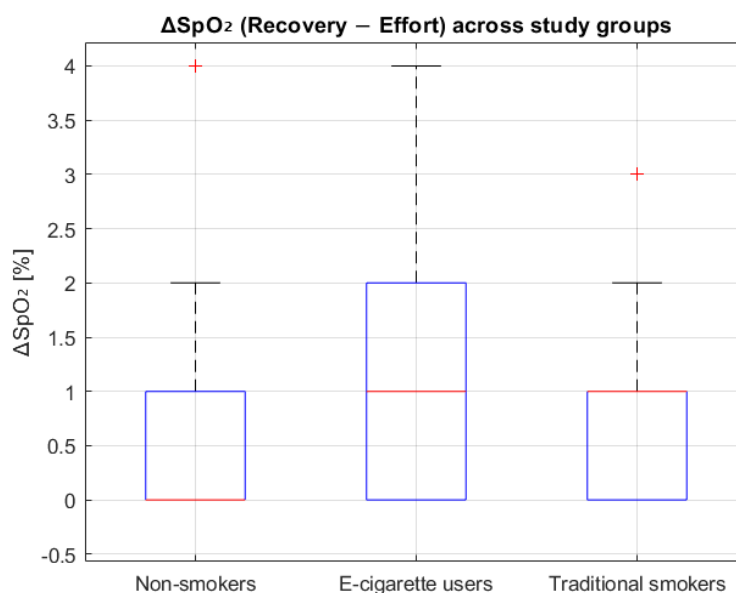
W prezentowanym badaniu podjęto próbę oceny wpływu palenia tradycyjnych papierosów oraz użytkowania e-papierosów na wybrane parametry układu sercowo-naczyniowego i oddechowego, przy użyciu zintegrowanej analizy wektorowej danych multimodalnych. Głównym celem było zidentyfikowanie charakterystycznych wzorców fizjologicznych, które mogą odróżniać trzy populacje użytkowników nikotyny – osoby niepalące, użytkowników e-papierosów oraz palaczy tradycyjnych – w warunkach obciążenia fizjologicznego, jakim był test wysiłkowy. Do badania włączono 60 zdrowych ochotników (średnia wieku $21,7 \pm 1,9$ lat), którzy zostali podzieleni równo na trzy grupy ($N = 20$): osoby niepalące (NS), użytkowników e-papierosów (ECIG) oraz palaczy tradycyjnych papierosów (CIG). Warunkiem kwalifikacji do grupy użytkowników było regularne stosowanie odpowiedniego produktu przez minimum rok. Z badania wykluczono osoby z chorobami układu krążenia, oddechowego, metabolicznymi, a także przyjmujące leki wpływające na parametry badane. Rejestracja sygnałów fizjologicznych została przeprowadzona w trzech fazach: spoczynku, natychmiast po zakończeniu standardowego wysiłku na bieżni oraz po fazie powrotu do spoczynku. W każdej fazie zbierano równolegle dane dotyczące częstości akcji serca (HR), saturacji tlenem (SpO_2), ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego (SYS, DIA), średniego ciśnienia tętniczego (MAP) oraz częstości oddechów (RR). Dane zebrane w sposób synchroniczny zostały przekształcone do postaci wektorowej, a następnie analizowane z użyciem metod eksploracyjnych, takich jak klasyfikatory uczenia maszynowego (drzewa decyzyjne, regresja logistyczna), które służyły do identyfikacji cech o najwyższej wartości diagnostycznej.

Wyniki wykazały wyraźne różnice między grupami, szczególnie po zakończeniu wysiłku. W fazie wysiłkowej palacze tradycyjni osiągnęli najwyższe wartości skurczowego ciśnienia krwi i częstości serca, w porównaniu do użytkowników e-papierosów i osób niepalących. Analiza ΔHR (Effort – Rest) wykazała jednak, że to użytkownicy e-papierosów mieli największy przyrost tętna w stosunku do spoczynku, istotnie większy niż osoby niepalące i palacze tradycyjni (ANOVA $p = 0,01366$; test Tukeya $p < 0,03$ dla obu porównań) (Rys. 12).



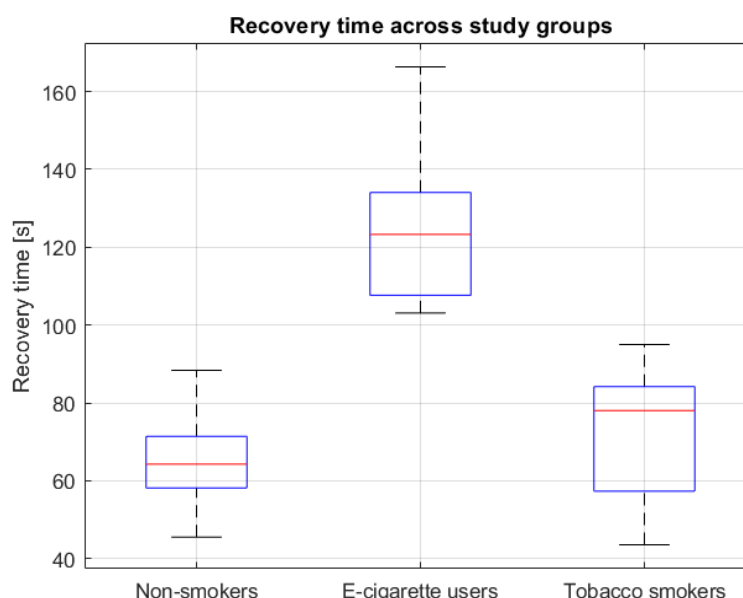
Rys. 12 Boxplot wartości ΔHR w trzech grupach badanych ($p = 0,01366$, test ANOVA) [A11]

Spadek SpO_2 po wysiłku analizowano jako różnicę między wartościami spoczynkowymi a powysiłkowymi (ΔSpO_2 Rest–Effort). Największy średni spadek odnotowano u użytkowników e-papierosów ($-1,45\% \pm 1,23$), następnie u palaczy tradycyjnych ($-1,20\% \pm 0,89$) i u osób niepalących ($-1,05\% \pm 1,28$). Różnice między grupami nie osiągnęły jednak istotności statystycznej ($p = 0,3712$, Rys. 13).



Rys. 13 Boxplot wartości ΔSpO_2 (regeneracja – wysiłek) w trzech grupach badanych. Użytkownicy e-papierosów wykazali największą poprawę saturacji tlenem (SpO_2) w fazie regeneracji [A11]. Obserwowany trend zbliżał się do istotności statystycznej ($p = 0,0700$, test Kruskala-Wallisa)

Parametry powrotu fizjologicznego do stanu spoczynkowego (recovery time) wykazały wydłużenie w grupach CIG i ECIG względem NS (Rys. 14). Średni czas powrotu częstości serca (HR) do wartości spoczynkowych był najdłuższy u użytkowników e-papierosów: 123,9 s (SD 17,3), istotnie dłuższy niż u osób niepalących: 65,6 s (SD 10,9) oraz palaczy tradycyjnych: 72,2 s (SD 15,0) (Kruskal–Wallis $p < 0,001$; porównania post hoc ECIG vs NS i ECIG vs CIG: $p < 0,001$; d Cohena = 4,03 dla ECIG vs NS). Wyniki te wskazują na znaczne obciążenie układu autonomicznego u osób regularnie używających e-papierosów, prawdopodobnie w wyniku nadmiernej aktywacji współczulnej i osłabienia reaktywacji przywspółczulnej.



Rys. 14 Boxplot czasu regeneracji (w sekundach) w trzech grupach badanych. Użytkownicy e-papierosów wykazali istotnie dłuższy czas regeneracji w porównaniu zarówno do palaczy tradycyjnych, jak i osób niepalących ($p < 0,001$, test Kruskala-Wallisa) [A11]

Modele klasyfikacyjne osiągały dokładność od 71,7% (regresja logistyczna) do 75,0% (drzewa decyzyjne), co potwierdza potencjał sygnałowej analizy wektorowej w ocenie obciążeń fizjologicznych wynikających z używania nikotyny (Tabela 12). Najważniejszą cechą predykcyjną była zmiana ΔHR .

Tabela 12. Porównanie wydajności modeli (dokładność, AUC, log-loss) [A11]

Model	Dokładność (%)	AUC
Regresja logistyczna	71,67%	0,681
Drzewa decyzyjne	75,00%	0,75

Autorzy zwracają uwagę na istotne różnice nie tylko między palaczami a niepalącymi, ale również między użytkownikami e-papierosów a osobami całkowicie wolnymi od nikotyny. Choć grupa ECIG wykazywała parametry pośrednie, niektóre z nich – jak czas powrotu do normy czy spadek saturacji – zbliżały się bardziej do wartości notowanych u palaczy tradycyjnych niż u grupy kontrolnej, co może wskazywać na ukryte efekty fizjologiczne aerozolu nikotynowego, mimo braku udziału substancji smolistych. Dodatkowo, ΔHR jako jedyny parametr wykazał istotną korelację

z czasem regeneracji ($r = 0,264$, $p = 0,0417$), co potwierdza jego wartość jako biomarkera obciążenia autonomicznego. Do ograniczeń badania autorzy zaliczają jego przekrojowy charakter, ograniczoną liczebność grupy oraz brak pomiarów biochemicznych (np. stężenia kotyniny). Mimo to, praca dostarcza ważnych dowodów na obecność możliwych subklinicznych zaburzeń układu krążeniowo-oddechowego u młodych użytkowników nikotyny i wskazuje na potencjał metod integrujących dane multimodalne w analizie fizjologicznej.

1.15. Podsumowanie

Prezentowana rozprawa doktorska, oparta na cyklu jedenastu publikacji naukowych, stanowi interdyscyplinarną i wielopoziomową analizę wpływu palenia papierosów elektronicznych i tradycyjnych na organizm człowieka, ze szczególnym uwzględnieniem funkcjonowania układu oddechowego, sercowo-naczyniowego oraz aspektów metabolicznych i posturo-motorycznych. Przeprowadzone badania ukazują złożoność fizjologicznej odpowiedzi organizmu na ekspozycję na nikotynę i związki towarzyszące – zarówno pochodzące z dymu papierosowego, jak i z aerozolu generowanego przez urządzenia elektroniczne. Praca obejmowała kolejno: ocenę składu chemicznego aerozolu, opracowanie i walidację modeli matematycznych, analizę efektywności różnych interwencji zdrowotnych, a także eksperymenty z udziałem ludzi – w tym testy stabilometryczne, wysiłkowe, pomiary metaboliczne oraz rejestrację sygnałów biomedycznych. Integracja tak zróżnicowanych metod pozwoliła na dogłębną analizę różnic między użytkownikami papierosów tradycyjnych i elektronicznych oraz osobami niepalącymi, zarówno w wymiarze molekularnym, fizjologicznym, jak i behawioralno-społecznym.

Wyniki wskazują, że mimo braku procesów spalania, stosowanie papierosów elektronicznych wiąże się z ekspozycją na metale ciężkie (pochodzące z elementów grzałki), niekorzystnym wpływem na reakcję sercowo-naczyniową organizmu, a w przypadku użytkowników dualnych – również z pogorszeniem profilu metabolicznego. Jednocześnie wykazano, że reakcje organizmu na e-papierosy różnią się jakościowo od tych wywoływanych przez papierosy tradycyjne, co potwierdza konieczność odrębnego traktowania tych form ekspozycji w badaniach populacyjnych i klinicznych. Opracowane modele matematyczne oraz metody analizy danych mogą być użyteczne nie tylko w badaniach naukowych, ale także jako narzędzia wspierające decyzje w obszarze polityki zdrowotnej, profilaktyki uzależnień oraz indywidualizacji terapii antynikotynowej. Badania populacyjne dostarczyły także danych na temat psychospołecznych i środowiskowych uwarunkowań palenia, co ułatwia identyfikację grup ryzyka i projektowanie celowanych interwencji edukacyjnych.

Całość pracy podkreśla znaczenie podejścia integrującego wiedzę z zakresu inżynierii biomedycznej, fizjologii, zdrowia publicznego i nauk społecznych. Uzyskane wyniki stanowią istotny wkład w rozwój interdyscyplinarnych metod oceny ryzyka zdrowotnego związanego z używaniem produktów nikotynowych nowej generacji. Wskazują one również na potrzebę kontynuacji badań długoterminowych, obejmujących zarówno skutki zdrowotne, jak i efektywność interwencji prewencyjnych i leczniczych w populacji młodych dorosłych. Oryginalność rozprawy polega na zestawieniu danych biologicznych i społecznych z zaawansowanymi narzędziami obliczeniowymi oraz sztuczną inteligencją, co pozwoliło na uchwycenie złożonych mechanizmów uzależnienia i jego konsekwencji. Wkład naukowo-badawczy obejmuje zarówno opracowanie nowych modeli matematycznych i symulacyjnych, jak i przeprowadzenie badań z udziałem ludzi, których wyniki posłużyły do walidacji zaproponowanych rozwiązań. Tym samym rozprawa nie tylko wnosi nowe dane empiryczne, ale także dostarcza narzędzi możliwych do praktycznego zastosowania w polityce zdrowotnej i profilaktyce uzależnień. Podsumowując, cel badawczy przedstawiony w niniejszej rozprawie został osiągnięty, a hipotezy badawcze potwierdzone w postaci prezentowanego cyklu publikacji.