

[https://doi.org/10.18524/2077-1746.2025.2\(57\).352401](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2025.2(57).352401)

УДК 577.152:615.9:599.323

І. Р. Грідіна, аспірант; <https://orcid.org/0009-0000-8862-582X>

С. С. Чернадчук, канд. біол. наук, доцент;

<https://orcid.org/0000-0003-3109-7418>

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, кафедра молекулярної біології, біохімії та генетики, вул. Змієнка Всеволода, 2, м. Одеса, 65082, Україна

e-mail: biochem_bio_onu@ukr.net

ОЦІНКА МАРКЕРІВ ОКИСНОГО СТРЕСУ ТА КЛІТИННОГО УШКОДЖЕННЯ В ОРГАНАХ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ЕЛЕКТРОННИХ СИГАРЕТ

Досліджено вплив парів електронних сигарет на показники оксидативного стресу та функціональний стан тканин щурів Wistar за тримісячної пасивної інгаляційної експозиції. Виявлено достовірне підвищення окисної модифікації білків та рівня малонового діальдегіду у легенях, печінці, серцевому м'язі, нирках та мозку, що свідчить про системний оксидативний стрес. Зміни активності ферментів ГГТ, АЛТ, АСТ та ЛФ відображають метаболічну перебудову та структурно-функціональні ушкодження органів, підкреслюючи потенційні токсикологічні ризики інгаляційного впливу компонентів електронних сигарет.

Ключові слова: електронні сигарети, біохімічні маркери, токсичність, органоспецифічність, оксидативний стрес.

Вступ

У зв'язку з активними заходами боротьби проти тютюнокуріння та популяризацією «менш шкідливих» альтернатив, на ринку з'явилася нова група продуктів – електронні системи доставки нікотину (ENDS) [19]. Електронні сигарети та інші тютюнові вироби з ароматизаторами наразі мають значний вплив на вживання тютюну серед молоді. В Європі найвищі показники вживання електронних сигарет серед 13–15-річних спостерігаються в Польщі (23,4%), Україні (18,4%), Латвії (18,0%) та Італії (17,5%) [30]. За даними Державної служби статистики, серед підлітків віком 15–17 років 12% є активними користувачами електронних сигарет, причому понад половина з них мають досвід використання як традиційних, так і електронних тютюнових виробів. Згідно з офіційною інформацією Центру громадського здоров'я України, серед підлітків у віці 13–15 років електронні сигарети споживають приблизно 19,6%. У молоді віком 18–29 років спостерігається значне зростання поширеності – близько 45% вже використовують тютюнові або нікотинові вироби, включно з е-сигаретами, системами нагрівання тютюну (НТР) та кальянами [9].

Незважаючи на стрімке поширення електронних сигарет серед молоді, кількість досліджень, що оцінюють їхній вплив на організм, залишається недостатньою. Наявні дослідження виявили цитотоксичний ефект рідин для електронних сигарет у різних типах клітин людини й тварин, а також їх здатність генерувати активні форми кисню в клітинах легень після нагрівання [12].

Попри маркетингові твердження про зниження шкоди, наукові дані свідчать, що електронні сигарети не є безпечними. Рідина для електронних сигарет складається з пропіленгліколю (PG) та/або рослинного гліцеролу (VG) та ароматизаторів. Зазвичай нікотин міститься в концентрації від 0 до 36 мг/мл [29]. Концентрація нікотину та побічні продукти термічного розкладу пропіленгліколю та гліцеролу не є єдиними токсичними чинниками. Технічні характеристики пристрою відіграють вирішальну роль у виділенні токсичних сполук, а отже, і в ризику, пов'язаному з використанням електронних сигарет.

Під час нагрівання наведених речовин утворюються токсичні сполуки різних груп: карбонільні (формальдегід, ацетальдегід, акролеїн) та активних форм кисню (АФО). Крім того, контакт рідини з металевими нагрівальними елементами сприяє вивільненню іонів важких металів – нікелю (Ni), хрому (Cr), кадмію (Cd), свинцю (Pb), тощо. Ці речовини здатні індукувати окисне пошкодження макромолекул, включаючи ліпіди, білки та ДНК [2, 10, 19, 21].

Відомо, що оксидативний стрес – це стан дисбалансу між утворенням активних форм кисню та ефективністю антиоксидантного захисту. Надлишок АФО призводить до перекисного окиснення ліпідів, оксидативної модифікації білків і нуклеїнових кислот, що в результаті спричиняє структурно-функціональні зміни в клітинах різних органів. Для вивчення цих механізмів широко застосовують експериментальні моделі на лабораторних тваринах (зокрема, щурах), які дозволяють оцінити біохімічні, морфологічні та метаболічні порушення на органному рівні.

Метою дослідження було встановлення біохімічних змін у тканинах щурів (серцевий м'яз, мозок, нирки, легені та печінка) під впливом парів електронних сигарет шляхом комплексного аналізу продуктів окисної модифікації білків (ОМБ), інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) за рівнем малонового діальдегіду (МДА), а також активності маркерних ферментів клітинного ушкодження – γ -глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), аспаратамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ). Застосування такого підходу дозволяє оцінити потенційні ризики, пов'язані з інгаляційним впливом компонентів електронних сигарет, та поглибити сучасні уявлення про їхню роль у формуванні структурно-функціональних ушкоджень тканин.

Матеріали і методи. У нашій роботі було реалізовано модель «пасивного куріння». Згідно з цією моделлю, піддослідний організм отримує токсичні речовини, що надходять в організм при курінні в експозиційній камері з тваринами (рис. 1).



Рис. 1. Модель «пасивного куріння» [31].

Для інгаляційної експозиції використовували камеру об'ємом 5 л, у якій одночасно перебували дві тварини. Система складається з інгаляційної камери об'ємом 5 л, шприца (300 мл), електронної сигарети Elf Bar 1500 Ultra та клапана-перемикача, який дозволяє наповнювати шприц аерозолем з електронної сигарети та подати його в інгаляційну камеру для експозиції тварин [31].

Експеримент було проведено на 20 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar віком 8–10 тижнів, масою 180–220 г. Тварин розділили на дві групи – дослідну (10 щурів) та контрольну (10 щурів). Щурів контрольної групи не піддавали вейпінгу. Щурів дослідної групи щоденно поміщали в інгаляційну камеру, в яку закачували рідкий аерозоль електронної сигарети зі швидкістю 100 мл/хв протягом 20 хвилин.

Е-сигарета Elf Bar 1500 Ultra (Китай) складається з чотирьох основних компонентів: пропіленгліколю (PG), гліцерину (VG), сольового нікотину (50 мг/мл) ароматизаторів. Загальний об'єм рідини – 4,8 мл.

При проведенні експериментальних досліджень тварини знаходились в стандартних умовах віварію згідно з нормами і принципами Директиви Ради ЄС з питань захисту хребетних тварин, що використовуються для наукових цілей [8, 16].

Щурів через 3 місяця виводили з експерименту: через 1 годину після завершення останньої інгаляційної сесії, щоб зафіксувати максимально актуальні морфологічні та біохімічні зміни у тканинах. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг /кг). Тканини тварин після евтаназії виділяли, зважували та гомогенізували в 0,9% розчині NaCl у співвідношенні 1:10. Гомогенати центрифугували при $10\,000 \times g$ протягом 15 хв, після чого супернатант використовували для біохімічних аналізів.

Ознакою хронічності впливу у дослідженні слугувала регулярна та повторювана експозиція аерозоллю електронної сигарети протягом усього експериментального періоду, що відповідає прийнятним підходам у моделях вейп-інгаляції [26]. Ключовим підтвердженням хронічності дії були виявлені морфологічні та біохімічні зміни, які свідчать про системний та накопичувальний характер інгаляційного навантаження. З метою кількісної оцінки оксидативного стресу, спричиненого тривалим впливом аерозоллю електронної сигарети, у тканинах щурів визначали вміст малонового діальдегіда (МДА) [23], рівень окисної модифікації білків (ОМБ) [6], активність лужної фосфатази (ЛФ), γ -глутамілтрансферази (ГГТ), аспаратамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) [4].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою додатку MS Excel. Достовірними відхиленнями вважали ті, що знаходились в межах вірогідності за таблицями Стьюдента, $p \leq 0,05$ [1].

Результати досліджень та їх обговорення

Білки є основними мішенями для радикалів та двоелектронних окиснювачів у біологічних системах завдяки їхній великій кількості та високим константам швидкості реакції [14, 27]. Білки, нейтралізуючи значну частину (50–75%) АФО та інших реактивних молекул, зазнають посттрансляційних змін, що змінюють їх структуру, просторову будову, заряд і гідрофобність/гідрофільність, а отже, і функціональні властивості як рецепторів, ферментів або транспортних молекул. Реверсивні модифікації білків беруть участь у фізіологічних процесах та редокс-сигналіngu, тоді як нереверсивні зміни можуть сприяти розвитку патологічних станів [13, 28]. Враховуючи труднощі прямої детекції вільних радикалів, окисні модифікації білків розглядають як надійний маркер оксидативного стресу.

У дослідженні саме ці показники, разом з малоновим діальдегідом, як маркером ПОЛ та ферментативними параметрами, використовували для оцінки оксидативного впливу компонентів електронних сигарет на тканини щурів.

У ході дослідження встановлено, що експозиція щурів парами електронної сигарети спричиняло достовірне підвищення рівнів окисної модифікації білків у більшості досліджених тканин. Оцінка ОМБ проводилась за показниками оптичної густини при довжинах хвиль 364 нм (нейтральні альдегідо- і кетопохідні) та 440 нм (основні альдегідо- і кетопохідні), що дозволяє диференціювати ступінь ушкодження білкових структур [6] (рис.2).

Найбільше зростання показників ОМБ при 364 нм зафіксовано в легенях (+81,9%) та печінці (+52,6%), що свідчить про активне утворення нейтральних продуктів окиснення білків. У мозку, серці та нирках також спостерігалось підвищення (від +23,9% до +30,7%), що вказує на системний характер окисного стресу. Ці зміни можуть бути пов'язані з дією компонентів пари, таких як

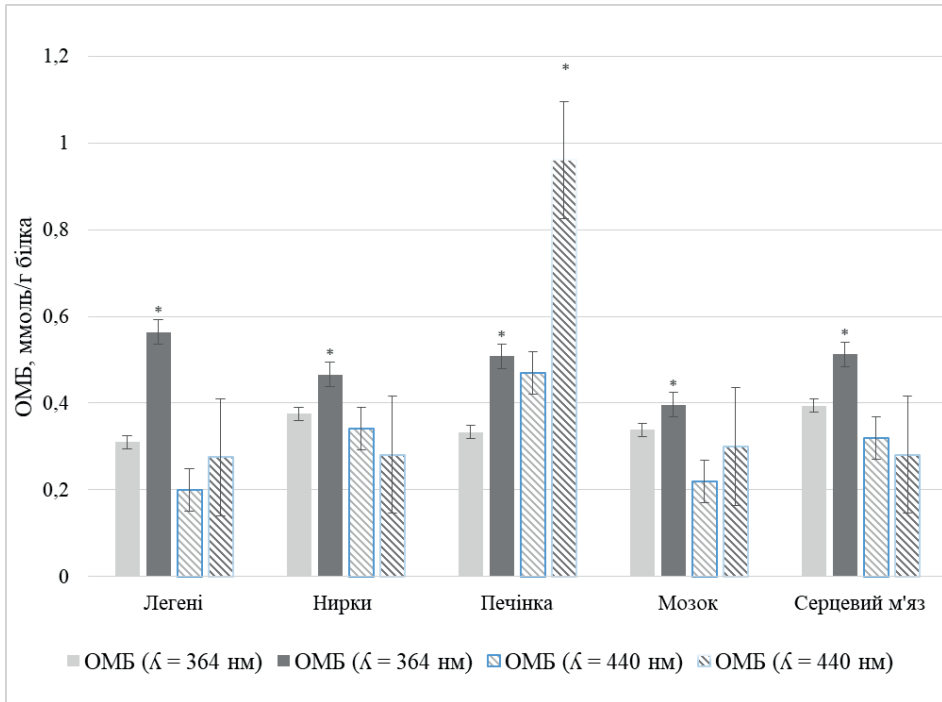


Рис. 2. Вплив парів електронних сигарет на білкові маркери розвитку окисного стресу в тканинах щурів (ммоль/г білка)
* $-p < 0,05$ – різниця вірогідна порівняно з контролем

формальдегід, акролеїн, нікотин та важкі метали, які здатні генерувати активні форми кисню (АФК) та ініціювати перекисне окиснення білків.

Показники ОМБ при 440 нм, що відображають утворення основних альдегідо- і кетопохідних, виявили ще більш виражені зміни. Зокрема, у печінці рівень ОМБ зріс більш ніж удвічі (+104,3%), у серці – на +87,5%, у мозку – на +50%. Такі показники свідчать про глибокі незворотні структурні ушкодження білків, що можуть призводити до втрати їх біологічної активності, агрегації та запуску апоптозу. У легенях також спостерігалось зростання (+37,5%), тоді як у нирках – зниження (–17,6%), що може бути наслідком активації компенсаторних механізмів або особливостей білкового складу тканини.

Отримані результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які демонструють підвищення рівнів ОМБ за дії токсичних агентів. Зокрема, у дослідженні Bernardini et al. (2020) показано, що інгаляція формальдегідом викликає окисдаивне ушкодження білків у печінці та нирках щурів, а також стимулює запальні та генотоксичні процеси [11]. Герасимець І. І. та ін. (2020) виявили зростання продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) за умов дії ксенобіотиків, що супроводжувалося посиленням вільнорадикального окиснення [3].

Крім того, Кузьмак І. (2017) продемонструвала, що при гострому отруєнні токсичними речовинами у щурів різного віку спостерігається виснаження антиоксидантного захисту та накопичення ОМБ, особливо в печінці [5].

Окисна модифікація білків є одним із ключових механізмів ушкодження клітин за дії АФК. Накопичення альдегідо- і кетопохідних білків порушує структурно-функціональні властивості ферментів, рецепторів, транспортних білків, що може призводити до дисфункції тканин і органів. Особливо небезпечними є основні похідні, які утворюються при глибоких ушкодженнях білкових залишків і мають незворотний характер.

Надалі ми дослідили вміст МДА, який є кінцевим продуктом перекисного окиснення поліненасичених жирних кислот і широко використовується як маркер інтенсивності процесів ПОЛ в біологічних тканинах.

Аналіз результатів показав достовірне підвищення рівнів МДА у всіх досліджених органах (рис. 3).

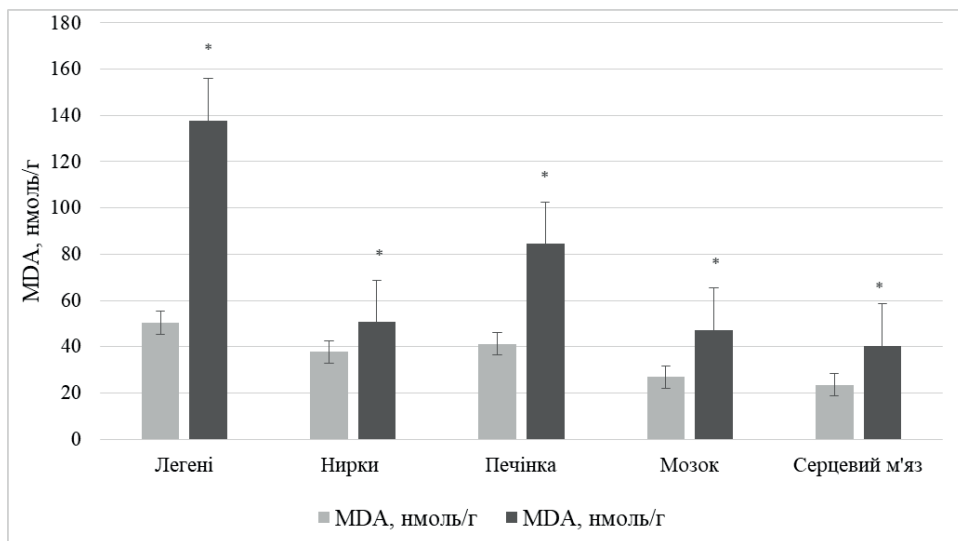


Рис. 3. Вплив парів електронних сигарет на вміст МДА в тканинах щурів (нмоль/г тканини)

* $p < 0,05$ – різниця вірогідна порівняно з контролем

Найбільше зростання МДА спостерігалось в легенях (+160%), що узгоджується з їх прямим контактом із токсичними компонентами пари. Печінка, як головний орган детоксикації, також демонструє значне підвищення (+83,3%), що свідчить про метаболічне навантаження. Зростання в мозку та серці (+77,8% та +80%, відповідно) вказує на системний характер окисного стресу.

Отримані результати узгоджуються з даними Олійніченко Я. О. та ін. (2024), які показали підвищення МДА у кишці щурів при введенні комплексу хімічних

харчових добавок, що свідчить про чутливість показника до різних токсичних впливів [7].

Отже інгаляційний вплив аерозолу електронних сигарет призводить до надходження в організм низки токсичних компонентів, які запускають каскад біохімічних реакцій, що реалізуються через механізми окисного стресу.

Першим етапом є підвищення рівня активних форм кисню, які утворюються внаслідок метаболізму ксенобіотиків або безпосередньо надходять з парів. Надлишок АФО порушує антиоксидантну рівновагу клітин і активує процеси перекисного окиснення ліпідів. У результаті ПОЛ утворюється малоновий діальдегід (МДА) – стабільний токсичний метаболіт, який здатен ковалентно модифікувати фосfolіпіди та білки клітинних мембран. Це призводить до ушкодження мембран і вивільнення мембранозв'язаних ферментів, зокрема лужної фосфатази (ЛФ). Підвищення активності ЛФ є маркером порушення цілісності клітин.

Паралельно активні форми кисню викликають окисну модифікацію білків (ОМБ) – процес, при якому білки зазнають структурних змін внаслідок утворення карбонільних груп. Це порушує їхню функціональну активність, включно з ферментами, рецепторами та транспортними системами.

У відповідь на білкове ушкодження активується глутатіоновий цикл, спрямований на знешкодження продуктів окиснення. У цьому процесі ключову роль відіграє γ -глутамілтрансфераза (ГГТ) – фермент, що забезпечує ресинтез глутатіону. Підвищення активності ГГТ свідчить як про активацію антиоксидантного захисту, так і про ушкодження клітин, де цей фермент локалізується [25].

Крім того, ушкодження клітинних мембран і цитозолу під дією АФО та МДА призводить до вивільнення цитозольних ферментів, таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ) та аспаратамінотрансфераза (АСТ). АЛТ є специфічним маркером ушкодження гепатоцитів, тоді як АСТ – більш універсальним показником цитолізу, що відображає ушкодження печінки, серця, нирок і м'язів. Зміна активності цих ферментів в біологічних рідинах свідчить про глибокі порушення клітинної структури [8]. Лужна фосфатаза (ЛФ) – є мембранозв'язаним ферментом, що реагує на запальні процеси, гіпоксію та деструкцію клітинних структур [22].

Для комплексної оцінки як оксидативного стресу, так і структурно-функціональних порушень в органах-мішенях під впливом парів електронних сигарет на органи щурів було обрано ці чотири ключові ферменти: γ -глутамілтрансферазу, аланінамінотрансферазу, аспаратамінотрансферазу та лужну фосфатазу (табл.1).

Аналіз результатів дослідження показав наступне: у тканині легень спостерігалася зниження активності ферментів порівняно з контролем: ГГТ на 12,9%, ЛФ на 39,4%, АЛТ на 7,01%, АСТ на 14,3%. Це свідчить про можливу адаптацію до хронічного токсичного навантаження. Зниження ГГТ може бути наслідком

порушення глутатіонового обміну, що узгоджується з даними про антиоксидантну роль цього ферменту [25]. Статистично значуще зниження активності ЛФ у легенях щурів за умов пасивного куріння свідчить про пригнічення метаболічних процесів та зниження репаративного потенціалу епітеліальних клітин. Ймовірно, це пов'язано з дисфункцією альвеолярних клітин та зниженням здатності до відновлення тканин після ушкодження. Ці зміни можуть бути індикаторами структурно-функціональних ушкоджень легеневої тканини [17].

Таблиця 1

Вплив парів електронних сигарет на активність ферментів (мкмоль/г тканини) у тканинах щурів контрольної групи та після експозиції

Орган	Показник	Контроль	Е-сигарети	Δ% зміни
Легені	ГГТ	14,08 ± 1,03	12,27 ± 1,01	-12,9%
	ЛФ	17,9 ± 1,23	10,86 ± 1,42*	-39,4%
	АЛТ	22,98 ± 1,99	21,365 ± 1,78	-7,04%
	АСТ	127,18 ± 11,05	108,92 ± 9,45	-14,36%
Серцевий м'яз	ГГТ	5,07 ± 0,4	12,5 ± 1,01*	+146,48%
	ЛФ	4,25 ± 0,4	5,29 ± 0,4*	+24,44%
	АЛТ	40,49 ± 3,86	35,184 ± 3,49	-13,12%
	АСТ	1671,13 ± 150,98	928,92 ± 89,76*	-44,41%
Нирки	ГГТ	2714,36 ± 265,98	4067,41 ± 403,65*	+49,78%
	ЛФ	109,36 ± 9,43	71,68 ± 6,38*	-34,37%
	АЛТ	19,64 ± 1,87	26,299 ± 2,07*	+33,91%
	АСТ	540,47 ± 51,87	590,80 ± 57,98	+9,31%
Печінка	ГГТ	23,99 ± 2,21	7,79 ± 0,6*	-67,52%
	ЛФ	1,44 ± 0,1	1,12 ± 0,1	-22,18%
	АЛТ	606,12 ± 58,86	523,86 ± 50,64	-13,57%
	АСТ	450,70 ± 42,08	696,68 ± 70,45*	+54,60%

* $p < 0,05$ – різниця вірогідна порівняно з контролем

У серцевій тканині було виявлено: зростання ГГТ на 146,48% ($p < 0,05$) – ознака активації глутатіонового захисту у відповідь на оксидативний стрес. Зростання активності ЛФ на 24,4% ($p < 0,05$) може свідчити про активацію мембранозв'язаних процесів, ремоделювання клітин або компенсаторну реакцію на ушкодження. ЛФ бере участь у транспорті фосфатів і є маркером стабільності клітинних мембран.

Зниження активності АЛТ на 13,12% може свідчити про зменшення пошкодження або пригнічення ферментативної активності в кардіоміоцитах. АЛТ

є чутливим маркером гіпоксії або хронічного токсичного впливу. Достовірне зменшення активності АСТ може свідчити про пригнічення інтенсивності катаболічних процесів у міокарді. Літературні дані свідчать, що використання електронних систем супроводжується підвищенням рівня оксидативного стресу, судинною дисфункцією та змінами у клітинному метаболізмі серця [24, 32]. Отримані результати узгоджуються з цими спостереженнями та доповнюють їх, вказуючи на формування метаболічної перебудови міокарда під впливом інгаляційного токсичного навантаження, що потенційно передують функціональній дисфункції міокарда.

У нирках активність ГГТ значуще підвищилася майже на 50% порівняно з контролем ($p < 0,05$), що свідчить про активацію глутатіонового метаболізму. Оскільки ГГТ експресується переважно в проксимальних каналцях нирок, її підвищення може бути маркером нефротоксичності або оксидативного стресу, спричиненого інгаляційним впливом. Зростання ГГТ узгоджується з літературними даними про ушкодження нирок при інгаляційному впливі [18].

В нирках було достовірно відмінним порівняно з контролем зниження ЛФ на 34,37%, що може свідчити про порушення мембранної стабільності або зниження функціональної активності епітеліальних клітин нефрону. Статистично підтвержене зростання активності АЛТ ($p < 0,05$) на 40% може свідчити про активацію трансамінування або помірне ушкодження нефроцитів. АЛТ є маркером морфофункціональних змін паренхіматозних органів, і її підвищення в нирках може бути проявом метаболічної перебудови. АСТ, як фермент, локалізований частково в мітохондріях, є індикатором глибших змін метаболізму.

Різде зниження активності ГГТ в тканинах печінки на 67,5% відображало значущу різницю між групами. Це свідчить про пригнічення глутатіонового метаболізму, що може бути наслідком виснаження антиоксидантної системи печінки або порушення експресії ензиму. Така динаміка вказує на зниження здатності до нейтралізації вільних радикалів, що є критично важливим у контексті оксидативного стресу. Зниження активності ЛФ в тканинах печінки на 22,2% може свідчити про порушення мембранної стабільності або зниження функціональної активності гепатоцитів. ЛФ є маркером ушкодження епітеліальних клітин і змін у фосфатному обміні. Зниження активності АЛТ на 13,6% свідчить про зменшення цитопатії або пригнічення ферментативної активності. АЛТ є специфічним маркером ушкодження печінки і її зниження може бути проявом хронічної адаптації до токсичного навантаження.

Відзначалося значущим збільшенням активності АСТ на 54,6%, що може свідчити про мітохондріальне ушкодження або активацію енергетичного метаболізму. Часткова мітохондріальна локалізація ферменту робить це підвищення індикатором глибших морфофункціональних змін у гепатоцитах [15, 20].

Результати підтверджують, що пари електронних сигарет не є біологічно інертними і можуть викликати структурні пошкодження білків, ліпідів, що має потенційні токсикологічні наслідки. Подальші дослідження мають бути спрямовані на вивчення хронічного впливу електронних сигарет, механізмів адаптації тканин до окисного стресу та можливостей фармакологічної корекції.

Висновки

Пари електронної сигарети призводять до достовірного підвищення рівнів окисної модифікації білків у більшості досліджених тканин, що є маркером активації окисного стресу. Найбільш виражені зміни зафіксовано в печінці, легенях та серцевому м'язі, де спостерігалось зростання як нейтральних ($\lambda = 364$ нм), так і основних ($\lambda = 440$ нм) альдегідо- і кетопохідних білків. Це свідчить про глибокі структурні ушкодження білкових молекул, які можуть мати незворотний характер і призводити до порушення клітинного гомеостазу.

Експозиція щурів парами електронної сигарети призводить до достовірного підвищення концентрації малонового діальдегіду у всіх досліджених органах, що свідчить про активацію процесів перекисного окиснення ліпідів та розвиток системного окисного стресу.

Зміни активності тканинних ферментів (ГГТ, АЛТ, АСТ) відображають перебудову метаболічних процесів у відповідь на окислативний стрес. Підвищення ГГТ може свідчити про активацію глутатіонового метаболізму, тоді як зміни АЛТ та АСТ у тканинах характеризують ферментативну та метаболічну реактивність.

Лужна фосфатаза демонструє органоспецифічну реакцію, що може свідчити про порушення мембранної стабільності.

Стаття надійшла до редакції 18.11.2025

Список використаної літератури

1. Бахрушин В. Є. Методи аналізу даних : навч. посіб. для студентів. Запоріжжя : КПУ, 2011. 268 с.
2. Білоконь С. В., Алексеева Т. Г., Сачалко В. О. Онтогенез *Drosophila melanogaster* як мішень нікотинової токсичності. *Вісник Одеського національного університету. Біологія*. 2025. Т. 30, вип. 1(56). С. 43–70. [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2025.1\(56\).337318](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2025.1(56).337318)
3. Герасимець І. І., Фіра Л. С., Медвідь І. І. Показники окиснювального стресу в щурів з парацетамоловим гепатитом та їх корекція густим екстрактом із грибів майтаке. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22, вип. 3. С. 54–60. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i3.11534>
4. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике : справ. пособие. Одесса : Экология, 2005. 607 с.
5. Окиснювальна модифікація білків у щурів різного віку за умов гострого отруєння токсинами блідої поганки / І. П. Кузьмак, Є. Б. Дмухальська, С. Р. Підручна та ін. *Medical and Clinical Chemistry*. 2017. Т. 19, вип. 1. С. 114–118. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7680>
6. Мещишен І. Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. *Буковинський медичний вісник*. 1998. Т. 2, № 1. С. 156–158.
7. Олійніченко Я. О., Білаш С. М., Оснач А. П. Зміни концентрації малонового діальдегіду та нітритів у клубовій кишці щурів на ранньому терміні введення комплексу хімічних харчових добавок. *Медичні та біологічні науки: міждисциплінарний аспект* : матеріали міжнар. наук.-практ. internet-конф. (Харків, 17 жовт. 2024 р.). Харків, 2024. С. 82–84.
8. Про захист тварин від жорстокого поводження : Закон України від 21.02.2006 № 3447-IV. Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15> (дата звернення: 10.10.2025).
9. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Куріння сигарет серед підлітків значно знизилось за останні 20 років, натомість кожен п'ятий підліток вживає е-сигарети. 30.05.2025. URL: <https://phc.org.ua/news/kurinnya-sigaret-sered-pidlitkiv-znachno-znizilosya-za-ostanni-20-rokiv-natomist-kozhen-pyatiy> (дата звернення: 01.10.2025).

10. Auschwitz E., Almeda J., Andl C. D. Mechanisms of e-cigarette vape-induced epithelial cell damage. *Cells*. 2023. Vol. 12, iss. 21. Article 2552. <https://doi.org/10.3390/cells12212552>
11. Oxidative damage, inflammation, genotoxic effect, and global DNA methylation caused by inhalation of formaldehyde and the protective effect of melatonin / L. Bernardini, E. Barbosa, M. F. Charão et al. *Toxicol. Res. (Camb.)*. 2020. Vol. 9, no. 6. P. 778–789. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfaa079>
12. Lung damage caused by heated tobacco products and electronic nicotine delivery systems: a systematic review / O. A. Bravo-Gutiérrez, R. Falfán-Valencia, A. Ramírez-Venegas et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021. Vol. 18, no. 8. Article 4079. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084079>
13. Cai Z., Yan L.-J. Protein oxidative modifications: beneficial roles in disease and health. *J. Biochem. Pharmacol. Res.* 2013. Vol. 1, no. 1. P. 15–26. PMID: 23662248. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3646577/#S2> (дата звернення: 12.11.2025).
14. Davies M. J. Protein oxidation and peroxidation. *Biochem. J.* 2016. Vol. 473, iss. 7. P. 805–825. <https://doi.org/10.1042/BJ20151227>
15. Impact of e-cigarette refill liquid with or without nicotine on liver function in adult rats / N. El Golli, A. Jrad-Lamine, H. Neffati et al. *Toxicol. Mech. Methods*. 2016. Vol. 26, iss. 6. P. 433–440. <https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1160963>
16. Council of Europe. Explanatory report on the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. Strasbourg : The Council, 1986. 75 p.
17. Chronic e-cigarette exposure alters the human bronchial epithelial proteome / A. Ghosh, R. C. Coakley, T. Mascenik et al. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018. Vol. 198, iss. 1. P. 67–76. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2033OC>
18. Impact of e-cigarette refill liquid exposure on rat kidney / N. El Golli, A. Jrad-Lamine, H. Neffati et al. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016. Vol. 77. P. 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.02.012>
19. Toxicological aspects associated with consumption from electronic nicotine delivery system (ENDS): focus on heavy metals exposure and cancer risk / S. Granata, F. Vivarelli, C. Morosini et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25, iss. 5. Article 2737. <https://doi.org/10.3390/ijms25052737>
20. E-cigarettes and Western diet: metabolic risk factors for hepatic diseases / K. M. Hasan, T. C. Friedman, X. Shao et al. *Hepatology*. 2019. Vol. 69, iss. 6. P. 2442–2454. <https://doi.org/10.1002/hep.30512>
21. Marques P., Piqueras L., Sanz M.-J. An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respir. Res.* 2021. Vol. 22, iss. 1. Article 151. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01737-5>
22. E-cigarette flavored pods induce inflammation, epithelial barrier dysfunction, and DNA damage in lung epithelial cells and monocytes / T. Muthumalage, T. Lamb, M. R. Friedman, I. Rahman. *Sci Rep.* 2019. Vol. 9. Article 19035. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51643-6>
23. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*. 1997. Vol. 95, iss. 2. P. 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
24. Short-term e-cigarette exposure increases the risk of thrombogenesis and impairs microvascular endothelial function in mice / H. Qasim et al. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7, no. 15. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009264>
25. Rahman I., MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16, iss. 3. P. 534–554. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.016003534.x>
26. Nicotine promotes e-cigarette vapor-induced lung endothelial permeability and inflammation / E. T. Roxlau, O. Pak, S. Hadzic et al. *Eur. Respir. J.* 2023. Vol. 61, iss. 6. Article 2200951. <https://doi.org/10.1183/13993003.00951-2022>
27. Sies H., Berndt C., Jones D. P. Oxidative stress. *Annu. Rev. Biochem.* 2017. Vol. 86. P. 715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
28. Sultana R., Butterfield D. A. Protein oxidation in aging and Alzheimer's disease brain. *Antioxidants*. 2024. Vol. 13, iss. 5. Article 574. <https://doi.org/10.3390/antiox13050574>
29. On the toxicity of e-cigarettes consumption: focus on pathological cellular mechanisms / F. Vivarelli, S. Granata, L. Rullo et al. *Pharmacol. Res.* 2022. Vol. 182. Article 106315. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106315>
30. World Health Organization. Summary results of the Global Youth Tobacco Survey in Selected Countries of the WHO European Region. WHO Regional Office for Europe, 2020. URL: <https://iris.who.int/items/68d37b29-3e97-4ae9-b4ed-f09798013112> (дата звернення: 01.10.2025).
31. Multimodal diagnostics of changes in rat lungs after vaping / I. Y. Yanina, V. D. Genin, E. A. Genina et al. *Diagnostics*. 2023. Vol. 13, iss. 21. Article 3340. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213340>
32. E-cigarette aerosol exacerbates cardiovascular oxidative stress in mice with an inactive aldehyde dehydrogenase 2 enzyme / X. Yu, X. Zeng, F. Xiao, R. Chen, P. Sinharoy, E. R. Gross. 2022. *Redox Biology*. Vol. 54. Article 102369. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102369>

І. Р. Грідіна, С. С. Чернадчук

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, біологічний факультет, кафедра молекулярної біології, біохімії та генетики, вул. Змієнка Всеволода, 2, м. Одеса, 65082, Україна, e-mail: biochem_bio_onu@ukr.net

ОЦІНКА МАРКЕРІВ ОКИСНОГО СТРЕСУ ТА КЛІТИННОГО УШКОДЖЕННЯ В ОРГАНАХ ЩУРІВ ЗА ДІЇ ЕЛЕКТРОННИХ СИГАРЕТ

Резюме

Проблема. Електронні сигарети стали досить популярними серед української молоді: 19,6% підлітків 13–15 років та близько 45% осіб 18–29 років їх використовують. Дослідження показують, що рідини для електронних сигарет мають цитотоксичний ефект і під час нагрівання утворюють токсичні карбонільні сполуки (формальдегід, ацетальдегід, акролеїн) та активні форми кисню. Контакт рідини з металевими нагрівальними елементами сприяє вивільненню іонів важких металів (нікель, хром, кадмій, свинець), що індукує окисне пошкодження білків, ліпідів і ДНК. Експериментальні моделі на щурах дозволяють оцінити біохімічні, морфологічні та метаболічні порушення на органному рівні, підтверджуючи ризик системного окисного стресу та ушкодження тканин.

Мета. Метою дослідження було встановлення біохімічних змін у тканинах щурів (серцевий м'яз, мозок, нирки, легені та печінка) під впливом парів електронних сигарет шляхом комплексного аналізу продуктів окисної модифікації білків (ОМБ), інтенсивності переокисного окиснення ліпідів за рівнем малонового діальдегіду (МДА), а також активності маркерних ферментів цитопатії клітин – γ -глутамілтрансферази, лужної фосфатази, аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази.

Методика. У роботі реалізовано модель пасивного куріння на 20 статевозрілих самцях щурів лінії Wistar (вік 8–10 тижнів, маса 180–220 г), розподілених на дослідну (n = 10) та контрольну (n = 10) групи. Тварин дослідної групи щоденно протягом 20 хвилин поміщали в інгаляційну камеру, куди закачували аерозоль електронної сигарети Elf Bar 1500 Ultra (Китай) зі швидкістю 100 мл/хв; контрольні щури не піддавались впливу вейпінгу. Після тримісячного експерименту тварин евтаназували відповідно до стандартних етичних протоколів, після чого проводили збір тканин для аналізу.

Основні результати. У легенях та печінці щурів відзначено найбільше зростання показників окисної модифікації білків, що свідчить про активне утворення продуктів окиснення. Найбільше підвищення малонового діальдегіду зафіксовано в легенях. У легенях спостерігається зниження активності ГГТ, ЛФ, АЛТ та АСТ, що може свідчити про адаптацію до хронічного токсичного впливу. У серцевій тканині підвищення ГГТ та ЛФ вказує на активацію антиоксидантного захисту та компенсаторні процеси. У нирках відзначено майже 50% зростання активності γ -глутамілтрансферази, що відображає активацію глутатіонового захисту. Підвищення активності АЛТ і АСТ відображає помірну деструкцію клітин та мітохондріальну активацію, що свідчить про метаболічну перебудову і системний оксидативний стрес у нирках під впливом токсичного навантаження. Печінка демонструє зниження активності ГГТ, ЛФ, АЛТ і підвищення активності АСТ, що відображає адаптаційно-компенсаторні

реакції на хронічне токсичне навантаження та можливе мітохондріальне ушкодження.

Висновки. Інгаляційний вплив електронних сигарет формує системний оксидативний стрес, що супроводжується метаболічною та структурною перебудовою органів. Це підтверджується експериментальними даними, які демонструють достовірне підвищення продуктів окисної модифікації білків у печінці, легенях та серцевому м'язі. Концентрація малонового діальдегіду зростає у всіх досліджених органах, відображаючи активацію перекисного окиснення ліпідів. Підвищення активності ГТТ свідчить про активацію антиоксидантного захисту, тоді як зміни АЛТ і АСТ відображають адаптаційні реакції та стан можливого цитолізу органів. Лужна фосфатаза демонструє органоспецифічну відповідь, що вказує на порушення мембранної стабільності та зниження репаративного потенціалу клітин.

Ключові слова: електронні сигарети, біохімічні маркери, токсичність, органоспецифічність, оксидативний стрес.

I. R. Gridina, S. S. Chernadchuk

Odesa I. I. Mechnikov National University, Department of Molecular Biology, Biochemistry and Genetics, 2 Zmiiienka Vsevoloda St, Odesa, 65082, Ukraine
e-mail: biochem_bio_onu@ukr.net

ASSESSMENT OF OXIDATIVE STRESS MARKERS AND CELLULAR DAMAGE IN RAT ORGANS UNDER THE INFLUENCE OF ELECTRONIC CIGARETTES

Summary

Problem. Electronic cigarettes have become increasingly popular among Ukrainian youth, with 19,6% of adolescents aged 13–15 and approximately 45% of young adults aged 18–29 using them. Studies indicate that e-cigarette liquids exhibit cytotoxic effects and generate toxic carbonyl compounds (formaldehyde, acetaldehyde, acrolein) and reactive oxygen species upon heating. Contact with metal heating elements also releases heavy metal ions (nickel, chromium, cadmium, lead), inducing oxidative damage to proteins, lipids, and DNA. Experimental rat models allow assessment of biochemical, morphological, and metabolic disturbances at the organ level, confirming the risk of systemic oxidative stress and tissue injury.

Aim. The study aimed to evaluate biochemical changes in rat tissues (heart, brain, kidneys, lungs, and liver) under exposure to e-cigarette aerosol through a comprehensive analysis of protein oxidative modification (OMP) products, lipid peroxidation measured by malondialdehyde (MDA) levels, and the activity of cytolysis marker enzymes — γ -glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), and alanine aminotransferase (ALT).

Methods. A passive smoking model was implemented using 20 adult male Wistar rats (8–10 weeks old, 180–220 g), divided into experimental (n = 10) and control (n = 10) groups. Rats in the experimental group were exposed daily for 20 minutes to aerosol from an Elf Bar 1500 Ultra e-cigarette (China) at a rate of 100 ml/min, while control rats were not exposed. After three months, animals were euthanized in accordance with standard ethical protocols, and tissues were collected for analysis.

Main results. The highest increases in protein oxidative modification were observed in the lungs and liver, indicating active formation of oxidative products. Malondialdehyde levels were most elevated in the lungs, reflecting lipid peroxidation. In lung tissue, decreased activities of GGT, ALP, ALT, and AST suggest adaptation to chronic toxic exposure. In the heart, increased GGT and ALP activities indicate activation of antioxidant defense and compensatory responses. In the kidneys, GGT activity increased by nearly 50%, reflecting activation of glutathione-mediated antioxidant defense. Elevated ALT and AST activities indicate moderate cytolysis and mitochondrial activation, suggesting metabolic remodeling and systemic oxidative stress. Liver tissue showed decreased GGT, ALP, ALT activities, with increased AST activity, reflecting adaptive-compensatory responses to chronic toxic exposure and possible mitochondrial injury.

Conclusions. Inhalation of electronic cigarette aerosol induces systemic oxidative stress accompanied by metabolic and structural organ remodeling. This is confirmed by experimental data showing significant increases in protein oxidative modification products in the liver, lungs, and heart. Malondialdehyde levels rose in all studied organs, indicating activation of lipid peroxidation. Increased GGT activity reflects activation of antioxidant defense, while changes in ALT and AST indicate adaptive responses and cytolysis status. Alkaline phosphatase exhibited organ-specific responses, suggesting impaired membrane stability and reduced reparative capacity of cells.

Keywords: electronic cigarettes, biochemical markers, toxicity, organ specificity, oxidative stress.

References

1. Bakhrushyn, V. Ye. (2011). *Metody analizu danykh* [Methods of data analysis]. KPU. [in Ukrainian].
2. Bilokon, S. V., Aliksieieva, T. H., & Sachalko, V. O. (2025). Ontohenez *Drosophila melanogaster* yak mishen nikotynovoi toksychnosti [Ontogenesis of *Drosophila melanogaster* as a target of nicotine toxicity]. *Visnyk Odeskoho Natsionalnoho Universytetu. Biolohiia*, 30(1(56)), 43–70. [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2025.1\(56\).337318](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2025.1(56).337318) [in Ukrainian].
3. Herasymets, I. I., Fira, L. S., Medvid, I. I. (2020). Pokaznyky oksysniuvального stresu v shchuriv z parasetamolovym hepatytom ta yikh korektsiia hustym ekstraktom iz hrybiv maitake [Indicators of oxidative stress in rats with paracetamol hepatitis and correction with a dense extract from maitake mushrooms]. *Medychna ta Klinichna Khimiia* [Medical and Clinical Chemistry], 22(3), 54–60. <https://doi.org/10.11603/mch.2410-681X.2020.v.i3.11534> [in Ukrainian].
4. Horiachkovskiy, A. M. (2005). *Klinicheskaia biokhimiia v laboratornoi diagnostike* [Clinical biochemistry in laboratory diagnostics]. Ekolohiia. [in Ukrainian].
5. Kuzmak, I. P., Dmukhalska, Ye. B., Pidruchna, S. R., Yaroshenko, T. Ya., Krynytska, I. Ya., & Kulitska, M. I. (2017). Okysniuvalna modyfikatsiia bilkiv u shchuriv riznoho viku za umov hostroho otruiennia toksynamy blidoi pohanky [Oxidative modification of proteins in rats of different ages under acute poisoning by death cap mushroom toxins]. *Medychna ta Klinichna Khimiia* [Medical and Clinical Chemistry], 19(1), 114–118. <https://doi.org/10.11603/mch.2410-681X.2017.v0.i1.7680> [in Ukrainian].
6. Meshchysen, I. F. (1998). Metod vyznachennia oksysniuvальноi modyfikatsii bilkiv plazmy (syrovatky) krovi [Method for determining oxidative protein modification in blood plasma/serum]. *Bukovynskiy Medychniy Visnyk*, 2(1), 156–158. [in Ukrainian].
7. Oliinychenko, Ya. O., Bilash, S. M., & Osnach, A. P. (2024). Zminy kontsebratsii malonovoho dialdehidu ta nitrytiv u klubovii kyshtsi shchuriv na rannomu termini vvedennia kompleksu khimichnykh kharchovykh dobavok [Changes in malondialdehyde and nitrites levels in the ileum of rats during early exposure to a mixture of food additives]. In *Metodychni ta biolohichni nauky: mizhdystsylinarnyi aspekt : materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi internet-konferentsii (Kharkiv, 17 zhovtnia 2024 r.)* [Medical and biological sciences: interdisciplinary aspect: Proceedings of the International scientific and practical Internet conference (Kharkiv, 17 October 2024)] (pp. 82–84). Kharkiv. [in Ukrainian].

8. *Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokogo povodzhennia* [On protection of animals from cruelty]. (2006). *Zakon Ukrainy No 3447-IV vid 21.02.2006* [Law of Ukraine No 3447-IV dated 21.02.2006]. Official website of the Parliament of Ukraine. Legislation of Ukraine. Retrieved October 10, 2025, from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15> [in Ukrainian].
9. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (2025, May 30). *Kurinnia syharet sered pidlitkiv znachno znyzylsia za ostanni 20 rokiv, natomist kozhen piaty pidlitok vzhivaie e-syharety* [Teen cigarette smoking has significantly decreased over the past 20 years, while every fifth teen uses e-cigarettes]. Retrieved October 01, 2025, from <https://phc.org.ua/news/kurinnia-sigaret-sered-pidlitkiv-znachno-znizilosya-za-ostanni-20-rokiv-natomist-kozhen-pyaty> [in Ukrainian].
10. Auschwitz, E., Almeda, J., & Andl, C. D. (2023). Mechanisms of e-cigarette vape-induced epithelial cell damage. *Cells*, 12(21), 2552. <https://doi.org/10.3390/cells12212552>
11. Bernardini, L., Barbosa, E., Charão, M. F., Goethel, G., Muller, D., Bau, C., Steffens, N. A., Stein, C. S., Moresco, R. N., Garcia, S. C., Vencato, M. S., & Brucker, N. (2020). Oxidative damage, inflammation, genotoxic effect, and global DNA methylation caused by inhalation of formaldehyde and the protective effect of melatonin. *Toxicology Research*, 9(6), 778–789. <https://doi.org/10.1093/toxres/taaa079>
12. Bravo-Gutiérrez, O. A., Falfán-Valencia, R., Ramírez-Venegas, A., Sansores, R. H., Ponciano-Rodríguez, G., & Pérez-Rubio, G. (2021). Lung damage caused by heated tobacco products and electronic nicotine delivery systems: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(8), 4079. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084079>
13. Cai, Z., & Yan, L.-J. (2013). Protein oxidative modifications: Beneficial roles in disease and health. *Journal of Biochemical and Pharmacological Research*, 1(1), 15–26. PMID: 23662248. Retrieved December 11, 2025, from <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3646577/#S2>
14. Davies, M. J. (2016). Protein oxidation and peroxidation. *Biochemical Journal*, 473(7), 805–825. <https://doi.org/10.1042/BJ20151227>
15. El Golli, N., Jrad-Lamine, A., Neffati, H., Rahali, D., Dallagi, Y., Dkhili, H., Ba, N., El May, N. V., & El Fazaa, S. (2016). Impact of e-cigarette refill liquid with or without nicotine on liver function in adult rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 26(6), 433–440. <https://doi.org/10.3109/15376516.2016.1160963>
16. Council of Europe. (1986). *Explanatory report on the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Strasbourg: The Council.
17. Ghosh, A., Coakley, R. D., Mascenik, T., Rowell, T. R., Davis, E. S., Rogers, K., Webster, M. J., Dang, H., Herring, L. E., Flori Sassano, M., Livraghi-Butrico, A., van Buren, S. K., Graves, L. M., Herman, M. A., Randell, S. H., Alexis, N. E., & Tarran, R. (2018). Chronic e-cigarette exposure alters the human bronchial epithelial proteome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 198(1), 67–76. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2033OC>
18. El Golli, N., Jrad-Lamine, A., Neffati, H., Dkhili, H., Rahali, D., Dallagi, Y., El May, M. V., & El Fazaa, S. (2016). Impact of e-cigarette refill liquid exposure on rat kidney. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 77, 109–116. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.02.012>
19. Granata, S., Vivarelli, F., Morosini, C., Canistro, D., Paolini, M., & Fairclough, L. C. (2024). Toxicological aspects associated with consumption of electronic nicotine delivery systems (ENDS): Focus on heavy metals exposure and cancer risk. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2737. <https://doi.org/10.3390/ijms25052737>
20. Hasan, K. M., Friedman, T. C., Shao, X., Parveen, M., Sims, C., Lee, D. L., Espinoza-Derout, J., Sinha-Hikim, I., & Sinha-Hikim, A. P. (2019). E-cigarettes and Western diet: Metabolic risk factors for hepatic diseases. *Hepatology*, 69(6), 2442–2454. <https://doi.org/10.1002/hep.30512>
21. Marques, P., Piqueras, L., & Sanz, M.-J. (2021). An updated overview of e-cigarette impact on human health. *Respiratory Research*, 22(1), 151. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01737-5>
22. Muthumalage, T., Lamb, T., Friedman, M. R., & Rahman, I. (2019). E-cigarette flavored pods induce inflammation, epithelial barrier dysfunction, and DNA damage in lung epithelial cells and monocytes. *Scientific Reports*, 9, 19035. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51643-6>
23. Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1977). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2), 351–358. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
24. Qasim, H., Karim, Z. A., Silva-Espinoza, J. C., Khasawneh, F. T., Rivera, J. O., Ellis, C. C., Bauer, S. L., Almeida, I. C., & Alshbool, F. Z. (2017). Short-term e-cigarette exposure increases the risk of thrombogenesis and impairs microvascular endothelial function in mice. *Journal of the American Heart Association*, 7(15). <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009264>
25. Rahman, I., & MacNee, W. (2000). Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *European Respiratory Journal*, 16(3), 534–554. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.016003534.x>

26. Roxlau, E. T., Pak O., Hadzic S., Garcia-Castro, C. F., Gredic, M., Wu, C.-Y., Schäffer, J., Selvakumar, B., Pichl, A., Spiegelberg, D., Deutscher, J., Bednorz, M., Schäffer, K., Kraut, S., Kosanovic, D., Zeidan, E. M., Kojonazarov, B., Herold, S., Strielkov, Ie., Guenther, A., Wilhelm, J., Khalifa. M. M. A., Taye, A., Brandes, R. P., Hecker, M., Grimminger, F., Ghofrani, H. A., Schermuly, R. T., Seeger, W., Sommer, N., & Weissman, N. (2023). Nicotine promotes e-cigarette vapor-induced lung endothelial permeability and inflammation. *European Respiratory Journal*, *61*(6), 2200951. <https://doi.org/10.1183/13993003.00951-2022>
27. Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*, *86*, 715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
28. Sultana, R., & Butterfield, D. A. (2024). Protein oxidation in aging and Alzheimer’s disease brain. *Antioxidants*, *13*(5), 574. <https://doi.org/10.3390/antiox13050574>
29. Vivarelli, F., Granata, S., Rullo, L., Mussoni, M., Candeletti, S., Romualdi, P., Fimognari, C., Cruz-Chamorro, I., Carrillo-Vico, A., Paolini, M., & Canistro, D. (2022). On the toxicity of e-cigarettes consumption: focus on pathological cellular mechanisms. *Pharmacological Research*, *182*, 106315. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106315>
30. World Health Organization. (2020). *Summary results of the Global Youth Tobacco Survey in selected countries of the WHO European Region*. WHO Regional Office for Europe. Retrieved October 01, 2025, from <https://iris.who.int/items/68d37b29-3e97-4ae9-b4ed-f09798013112>
31. Yanina, I. Yu., Genin, V. D., Genina, E. A., Mudrak, D. A., Navolokin, N. A., Bucharskaya, A. B., Kistenev, Y. V., & Tuchin, V. V. (2023). Multimodal diagnostics of changes in rat lungs after vaping. *Diagnostics*, *13*(21), 3340. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13213340>
32. Yu X., Zeng X., Xiao F., Chen R., Sinharoy P., Gross E. R. (2022). E-cigarette aerosol exacerbates cardiovascular oxidative stress in mice with an inactive aldehyde dehydrogenase 2 enzyme. *Redox Biology*, *54*, 102369. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102369>