

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА
Біологічний факультет
Кафедра молекулярної біології, генетики та біохімії

Кваліфікаційна робота

на здобуття ступеня вищої освіти «магістр»

на тему «Оцінка впливу рідини для електронних сигарет в тестах
на *D. melanogaster*»

“Evaluation of the flow rate for electronic cigarettes in tests
on *D. melanogaster*”

Виконала: здобувачка денної форми навчання
спеціальності 091 Біологія
Освітня програма «Біологія»
Сачалко Валерія Олександрівна

Керівник: кандидат біологічних наук, доцент
Білоконь Світлана Василівна _____

Рецензент: кандидат біологічних наук, доцент
Черничко Катерина Йосипівна

Рекомендовано до захисту:
Протокол засідання кафедри
№ _____ від « ____ » _____ р.

Завідувач кафедри

(підпис) Чеботар С. В.
(прізвище та ініціали)

Захищено на засіданні ЕК № _____
Протокол № _____ від « ____ » _____ р.
Оцінка _____ / _____ / _____
(за національною шкалою, шкалою ECTS, бал)

Голова ЕК

(підпис) Макаренко О. А.
(прізвище та ініціали)

Одеса – 2023

АНОТАЦІЯ

Метою дослідження було вивчення генотоксичного впливу синтетичного нікотину та суміші для електронних сигарет на життєздатність *Dr. melanogaster*. Встановлено, що як нікотиновмісні, так і суміші без нікотину негативно впливають на показники життєздатності і становлять генотоксичний ефект різного ступеню інтенсивності.

Дипломну роботу на тему «Оцінка впливу рідини для електронних сигарет в тестах на *D. melanogaster*» викладено на 49 сторінках, вона містить 7 таблиць та 7 рисунків. Наведено посилання на 76 джерел літератури (8 кирилицею та 68 латиницею).

Ключові слова: *дрозофіла, генотоксичність, плодючість, тривалість життя, політенні хромосоми*

The method of investigation was the use of genotoxic infusion of synthetic nicotine and the use of electronic cigarettes for life. *D. melanogaster*. It has been established that both nicotine-free and nicotine-free drugs negatively affect indicators of life expectancy and cause a genotoxic effect at different levels of intensity

The thesis on the topic "Evaluation of the flow rate for electronic cigarettes in tests for *D. melanogaster*" is posted on 49 the sides, there are 7 tables and 7 figures. The letter was sent to 76 literary texts (8 in Cyrillic and 68 in Latin).

Key words: *Drosophila, genotoxicity, fertility, triviality of life, flight chromosomes*

ЗМІСТ

ВСТУП	4
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	6
1.1 Переваги використання <i>Drosophila melanogaster</i> як модельного об'єкта в дослідження	6
1.1.1 Політенні хромосоми дрозофіли	9
1.2 Поширення електронних сигарет серед молоді.....	10
1.2.1 Вплив електронних сигарет на вагітних жінок та ембріонів	16
1.2.2 Дослідження впливу електронних сигарет на людину за допомогою <i>Drosophila melanogaster</i>	18
2. МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	21
2.1. Матеріал досліджень.....	21
2.2. Дослідження фізіологічних показників	22
2.2.1 Дослідження плодючості	22
2.2.2 Вивчення тривалості життя	22
2.3. Дослідження генотоксичної дії речовини	23
2.3.1 Тест на постембріональну загибель	23
2.3.2 Метод обліку домінантних летальних мутацій.....	23
2.3.3 Ступень політенізації хромосоми	24
2.4 Статистична обробка	24
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	25
3.1 Дослідження фізіологічних показників.....	25
3.1.1 Плодючість дрозофіли у досліді та контролі.....	25
3.1.2 Тривалість життя мух у досліді та контролі.....	27
3.2 Дослідження генотоксичної дії речовин.....	29
3.2.1. Тест на постембріональну загибель.....	29
3.2.2. Тест на ембріональну загибель.....	31
3.2.3 Ступінь політенізації хромосом слинних залоз личинки.....	33
УЗАГАЛЬНЕННЯ	37
ВИСНОВКИ	40
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	41

ВСТУП

Вейпінг, або вживання електронних сигарет, стало дуже популярним явищем останніх років. Цей спосіб вживання нікотину здобув широку популярність серед підлітків та молодих людей, які шукають альтернативу традиційному палінню [Jerzyński 2023]. В зоні ризику також знаходяться молоді мами, які також шукаючи альтернативі засоби паління сигаретам. Однак, наукові дослідження показують, що електронні сигарети також можуть мати серйозні наслідки для здоров'я [Fadus 2019].

Електронні пристрої для паління працюють шляхом нагрівання рідини, яка містить нікотин, і перетворення її на пар. У порівнянні з традиційними сигаретами, електронні пристрої багато з людей вважаються менш шкідливими, оскільки вони не випускають смоли які осаджуються на легенях тим самим шкодячи здоров'ю. Однак, це не означає, що електронні сигарети є безпечним або нешкідливим для здоров'я [Goniewicz 2014].

Наукові дослідження показують, що вейпінг може мати дуже великі наслідки, одні з них це - подразнення дихальних шляхів, збільшується процент захворювань легень, зниження функцій легень та здатності до фізичних навантажень [Leventhal 2021]. Крім того, електронні сигарети містять хімічні сполуки, які можуть бути шкідливими для організму, такі як важкі метали, канцерогенні речовини та отруйні речовини.

Особливо тривожним є зростаюча популярність електронних сигарет серед неповнолітніх. Молоді люди, що вживають електронні сигарети, стикаються зі збільшеним ризиком психологічних та фізичних проблем. Нікотин, який міститься у вейпах, може негативно впливати на розвиток мозку та викликати залежність, а також впливати на когнітивні функції та психічне здоров'я [Kralikova 2013].

Тому, розуміння шкідливості електронних сигарет та його наслідків є важливим для освіченого рішення щодо вживання електронних сигарет.

Метою дослідження було вивчення генотоксичного впливу синтетичного нікотину та суміші для електронних сигарет на життєздатність *Dr. melanogaster*.

Згідно із метою були визначені наступні завдання:

1. Вивчити тривалість життя мух лінії *Canton-S* в стандартних умовах та за додаванням нікотину та суміші для електронних сигарет.
2. Проаналізувати плодючість мух при додаванні нікотину та суміші для електронних сигарет.
3. Визначити генотоксичний вплив досліджуваних речовин на дрозофілу за тестом на постембріональну загибель, методом обліку домінантних летальних мутацій, за ступенем політенізації хромосом

Об'єкт дослідження – показники пристосованості *Drosophila melanogaster*.

Предмет дослідження – фізіологічні показники дрозофіли, такі як тривалість життя та плодючість, та можливий генотоксичний вплив за додавання досліджуваних речовин.

1. Огляд літератури

1.1. Переваги використання *Drosophila melanogaster* як модельного об'єкта

Drosophila melanogaster – найпопулярніший тест об'єкт у всьому світі у генетиці та молекулярної біології [Dahmann, 2022]. Один з перших науковців який описав тривалість життя дрозофіли за лабораторних умов був звіт Роско Гайд в 1913 році, в якому він спостерігав і описав стадії розвитку дрозофіли [Hyde, 1913]. Однак більшу популярність у науковій спільноті вона придбала після дослідів Томаса Ханта Моргана і його студентів з Колумбійського університету на початку двадцятого століття, вони вивчали хромосомну теорію успадкування, та дію іонізуючого випромінювання на гени, та мутації які були спричинені цим випромінюванням. За ці дослідження він отримав Нобелівську премію.

Наука все більш розвивалася і дослідникам стало все більш цікаві мутантні організми та причини виникнення цих мутацій. У 70 роках двадцятого століття група вчених: Ед Льюїс, Крістіан Нуслайн-Фольхард та Ерік Вішаус, у своїх дослідженнях розглядали ідею про те, що мутація в окремих генах може призвести до морфологічних перетворень.

Серед найбільш значних внесків Еда Льюїса була його демонстрація того, що окремі гени, члени родини гомеотичних генів, можуть призводити до трансформацій розвитку [Lewis, 1978].

У 1990-х роках науковець Жюль Хоффманн використовував дрозофілу для дослідження вродженого імунітету, першої лінії захисту від патогенів, таких як бактерії. Він відкрив Toll-рецептори та продемонстрував їх важливість для сприйняття та захисту від патогенів. мбріональні гемоцити, клітини, які можуть розпізнавати патогени в ембріоні *дрозофіли* та реагувати на них. Гоффман отримав Нобелівську премію в 2011 році за роботу над вродженою імунною системою дрозофіли та розділив премію з Брюсом Бойтлером і Ральфом Штайнманом за їхню роботу про вроджений імунітет у ссавців.

Однак використання дрізофіли не обмежувалося генетичними дослідженнями. Експерименти з цим модельним організмом також призвели до відкриттів у нейронауці та нейророзвитку, включаючи основи циркадних ритмів. Її складна нервова система, збережена неврологічна функція та локуси, пов'язані з хворобами людини, дозволяють дрізофілі бути ідеальним модельним організмом для вивчення нейродегенеративних захворювань, для яких вона використовується до цих днів [Stephenson, 2013].

Встає питання чому дрізофіла так популярна у вчених. На це є декілька причин: по-перше - це велика кількість потомків першого покоління від однієї пари мух. Короткий цикл розвитку: всі етапи від яйця до дорослої особини проходять всього дві неділі, що допомагає зробити дуже об'ємні дослідження у короткий проміжок часу [Curtsinger, 1992]. Також можна проводити багато тестів на генотоксичність на кожному етапі розвитку дрізофіли. Середня тривалість життя дрізофіл становить 60-80 днів, однак на тривалість життя можуть впливати такі фактори, як температура або скупченість. Крім того, існують багато видів мух, які містять мутації та потужні молекулярні та генетичні інструменти, за допомогою яких надмірна експресія або нокдаун гена може бути викликана тканинно-часовими способами [Helfand, 2003].

Вивчати геном дрізофіли більш легко ніж геном ссавців, оскільки їх генетика проста. Геном дрізофіли складається всього навсього лише з чотирьох хромосом із приблизно 14 000 генами. У цій мушці обмежена генетична надмірність. Що таке генетична надмірність – це те, що за одну біологічну функцію відповідає декілька генів. Тому можна легко вивчати мутації в окремому гені, тому що це буде видно не тільки на молекулярному рівні, а за фізіологічних змін. Що гірше видно на дослідженнях у ссавців, тому, що коли один ген мутує, інші можуть компенсувати, що не призводить до спостережуваних змін у розвитку або фізіологічних змін [Lin, 2015].

Сучасні дослідження на дрізофілі дуже різноманітні і охоплюють багато різних галузей. Один з таких напрямків це дослідження CRISPR/Cas9 та надмірної експресії [Ewen-Campen, 2017], що дозволяють інактивувати,

позначати та надмірно експресувати будь-який ген у геномі протягом кількох тижнів після початку проекту. Використовуючи цей підхід, будь-який ген або навіть алель, пов'язаний із захворюваннями людини, можна вивчити на мухах. Фактично, ці підходи та багато інших були об'єднані в генетичний інструментарій для тестування генів людських захворювань у дріозофілі [Wangler, 2017].

Зараз з нових досліджень на дріозофілі є дослідження одиночних мутацій пухлин щитовидної залози. Дослідження в цьому напрямку є дуже важливими, тому, що рак на основі мутації в гені *Ret*, є дуже частою причиною пухлин у жінок. Активаційні мутації в гені тирозинкінази рецептора *Ret* (переорганізовані під час t-трансформації) призводять до гіперпроліферації S-клітин щитовидної залози, що продукують кальцитонін, і до стану, відомого як медулярна карцинома щитовидної залози. Інші пухлини можуть виникати з нижчою пенетрантністю, включаючи феохромоцитому, аденоми паращитовидної залози та неврони слизової оболонки, і в сукупності цей стан називають MEN2 [Furnari, 2007]. Мало що було відомо про механізми, що лежать в основі трансформації *Ret*, і не було виявлено корисного хіміотерапевтичного засобу. Спроби встановити корисну трансгенну мишу мали неоднозначний успіх [Cranston, 2009] і не сприяли пошуку корисного терапевтичного засобу.

Зараз багато дослідників, які використовують дріозофілу як тест об'єкт у своїх дослідженнях можуть звернутися до двох великих онлайн бібліотек: *Drosophila* і Flybase. Віртуальна бібліотека: *Drosophila* містить інформативні посилання на сайти, що охоплюють теми, від базових знань про *Drosophila* до конкретних нейробіологічних ресурсів. Flybase це база даних усіх відомих генів і геномів *Drosophila*, а також, про всі відомі мутантні фенотипи, опубліковані та неопубліковані посилання на джерела реагентів.

1.1.1. Політенні хромосоми дрозофіли

Один з цікавіших тестів які проводять на дрозофілі це вивчення політенних хромосом. Вони використовувалися протягом багатьох років для аналізу загальногеномних моделей зв'язування білка, процесів активації транскрипції та змін у структурі хроматину в конкретних генетичних локусах. Політенні хромосоми – це великі хромосоми. Ця особливість пов'язана зі зміненими процесами клітинного циклу, які призводять до приблизно 1000 копій кожної хромосоми, які не відокремлюються одна від одної. Отримані великі хромосоми мають стереотипні та відтворювані чергування смуг конденсованого та деконденсованого хроматину, оскільки хромосоми вирівняні, а локус-специфічна структура хроматину видна після політенізації. Природа цих хромосом робить аналіз структури хроматину унікально видимим відносно диплоїдних типів клітин, що дозволяє аналізувати зміни хроматину протягом розвитку, активації транскрипції або після збурення. Крім того, загальногеномне та сайт-специфічне зв'язування білків з хроматином можна візуалізувати за допомогою імунофлуоресцентного фарбування політенних хромосом [Cai , 2010], що дозволяє досліджувати взаємозв'язки між білками-кандидатами та конденсацією хроматину, транскрипційною активністю і модифікації гістонів. Таким чином, фарбування політенних хромосом забезпечує швидку та недорогу альтернативу або доповнення до молекулярних аналізів, таких як імунопреципітація хроматину, у поєднанні з секвенуванням (ChIP-seq).

Політенні хромосоми зустрічаються в кількох типах клітин, функція яких переважно секреторна. У *дрозофіли* найбільш корисні містяться в личинкових слинних залозах. Ці клітини проходять кілька раундів ендоредуплікації, в яких S-фаза повторюється без подальшого мітозу. У випадку третьої личинкової стадії рівень плоїдності досягає 1024. Ступінь згортання ДНК та пов'язаних з нею білків змінюється вздовж лінійної осі кожної хроматиди, що призводить до зміни концентрації та ущільнення хроматину. Ділянки з високим вмістом ДНК відомі як хромери. У кожній політенній хромосомі

гомологічні хромери вирівнюються точно одна біля одної, тому вони зливаються, утворюючи поперечну смугу. Смуги відокремлені одна від одної міжхромерними фрагментами хромосом. Таким чином, чергування ущільнених і декомпактних ділянок хромосом – смуг і міжсмуг – проявляється в політенних хромосомах у вигляді чорних і білих поперечних смуг. Смугова та міжсмугова структура політенових хромосом надзвичайно постійна в різних типах клітин. І це дає змогу дослідникам вивчати токсичну дію речовини саме на зміні цих смуг[Zykova, 2018].

1.2. Поширення електронних сигарет серед молоді

Електронні сигарети за останні роки стали в край поширені серед молоді всього світу [Perikleous, 2018]. Якщо брати до уваги статистичні данні з 2011 по 2018 , то можна побачити значне збільшення використання електронних сигарет майже на 20% по всьому світі [Fadus, 2019]. У період з 2010 по 2014 рік споживання електронних сигарет серед підлітків у Східній та Центральній Європі зросло на 24,4% [Brožek, 2019]. За даними досліджень проведених серед студентів було виявлено , що 47 % з них хочаб раз у житті пробували електронні сигарети [Brožek, 2019].

Але ми маємо кращу картину з використанням електронних пристроїв для паління у азіатських країнах - там менше 10% молоді використовували їх [Kuwabara, 2020]. В Китаї проведено було дослідження протягом 30 днів серед учнів старшої школи, яке показала лише 1,2 % поширеність використання електронних сигарет [Xiao, 2019].

Недостатньо досліджень було проведено в країнах з низьким рівнем життя таких як Індія та країни в Африці , які підкреслюють, що тема використання електронних сигарет серед підлітків залишається відносно невивченою, і в цій галузі необхідні додаткові дослідження[Bhave, 2021].

Головним фактором поширення електронних сигарет є реклама у медіа сфері, за ним йдуть особисті розмови та реклама в інтернеті [Hellinghausen, 2017]. Причин потягу до електронних сигарет дуже багато і значний , а мож-

на навіть сказати один з головних - це міф про менш токсичну дію на організм, деякі використовують як засіб щоб кинути палити. Для молоді фактором є ще те, що палити звичайні сигарети набагато дорожче ніж палити електронні прилади, та відсутність запаху тютюну від курця [Kralikova, 2013].

Ще одним фактором поширення електронних сигарет це їх різноманітність, можна поділити на види: одноразові електронні сигарети, які призначені для одноразового використання та багаторазові пристрої до яких можна додати рідину для вейпа, та е-сигарети, що використовуються з попередньо заповненими картриджами, які входять до пристроїв з зарядкою. Нікотин, що входить до їх складу також може бути різним: є звичайний нікотин, але він подразнює дихальні шляхи, та новий сольової нікотин, який дозволяє вдихати велику концентрацію нікотину [Leventhal, 2021]

Для більшості людей здається, що е-сигарети це дуже гарна альтернатива звичайним сигаретам, але це тільки у короткостроковій перспективі, вони не позбавлені ризику, особливо при регулярному використанні [Kaur, 2018]. Статистика показує, що електронні сигарети також викликають безліч наслідків для здоров'я такі, як загострення астми, еозинофільна пневмонія, бронхіт і інші [Tzortzi, 2020]. Ще захворювання які не пов'язані з дихальною системою це — головний біль, загальний кашель, безсоння, слабкість і біль у грудній клітці [Benyo, 2021].

Також було проведено дослідження які показали негативний вплив на серцево-судинну систему, підвищення артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у молодих вейперів [Gonzalez, 2021]. Серцево-легеневий ризик також зростає у тих, хто палить як електронні сигарети так і сигарети, тим самим збільшуючи токсичний вплив на організм [Wang, 2018].

Крім того, використання електронних сигарет є фактором ризику подальшого паління. Систематичний огляд і мета-аналіз показали, що користувачі електронних сигарет мали 30% шансів почати палити порівняно з тими, хто ніколи не використовував (7,9%). Імовірність паління була в 3,5 рази вищою

(95%) у користувачів електронних сигарет порівняно з тими, хто ніколи не користувався ними (23,2%) [Soneji, 2017]. Дослідження серед молоді показали, що 82,6% споживачів електронних сигарет одночасно вживали додаткові нікотинові продукти, такі як звичайні сигарети. Поширеність нікотинової залежності серед цієї молоді групи становила 68% [Dugas, 2020].

Нікотин є добре відомим подразником дихальних шляхів , але інші хімічні речовини в електронних сигаретах (наприклад, діацетил , пропіленгліколь, монооксид вуглецю та формальдегід) також мають шкідливий вплив на функцію легенів, включаючи дихальний об'єм [Meo, 2019]. Електронні сигарети також містять слідові кількості токсичних хімічних речовин, таких як поліциклічні ароматичні сполуки в поєднанні з важкими металами, альдегідами та похідними нікотину [Bracken-Clarke, 2021].

На додаток до цього, нікотин є фактором ризику серцево-судинних захворювань через його добре відомий вплив на функцію ендотелію та стимуляцію запальних маркерів, таких як С-реактивний білок [Golbidi, 2020] . Дослідження в молоді виявили можливий механізм серцево-судинних ефектів в результаті активації спленокардіальної осі вдихуваними токсинами в електронних сигаретах .

Нікотин додатково впливає на мозок, що розвивається, через вплив на кору головного мозку, а також на гіпокамп. Повідомлялося, що всі види електронних сигарет, у тому числі безнікотинові, викликають окислювальний стрес, тим самим збільшуючи ризик когнітивних розладів у підлітків [Tobore, 2019].

Дослідження також показують, що нікотин може зв'язуватися з рецепторами N-ацетилхоліну, тим самим впливаючи на передачу сигналів у префронтальній корі [Yuan, 2015]. Також підтверджено, що нікотин впливає на рецептори серотоніну (5HT1 і 5HT2), що згодом впливає на реакцію організму на серотонін, підтверджуючи зв'язок між впливом нікотину в підлітково-му віці та ризиком розладів настрою в подальшому житті.

Головна мета усіх досліджень про шкідливий вплив електронних сигарет – це збільшити знання в суспільстві з цього питання. Це допоможе у боротьбі з палінням електронних сигарет серед молоді. Для запобігання доступу молоді до електронних сигарет та їх використання серед цієї категорії населення потрібно на законодавчому рівні заборонити продаж цих приладів для неповнолітніх, та збільшити суму штрафу при невиконанні цього закону. Друге - потрібно проводити інформативні збори та розглядати проблему паління серед молоді у всіх закладах освіти. Наводити наукові данні про вплив електронних сигарет з нікотином та без нього на організм людини. Також великий внесок повинні робити батьки, розкриваючи цю проблему у родині та визначити симптоми, що їх дитина палить.

Перша ознака – підвищене слиновиділення та сухість у роті – це реакція на важкі метали, котрі присутні у акумуляторах та при нагріванні можуть виділятися у невеликій кількості. Часто вейпери скаржаться на головний біль, запаморочення, погіршення пам'яті, зниження концентрації уваги, емоційні та інші розлади – дратівливість, агресія, депресія, нудота, діарея, біль у животі [Laird-Metke, 2010].

Ще два компоненти які входять до складу електронних сигарет – це пропіленгліколь та рослинний гліцерин. Якщо виробник використовує пропіленгліколь у великій концентрації, це призводить до того, що у людей який використовує цей пристрій є відчуття потертості в горлі при вдиханні парів яке може відрізнятися від приємного або ні [Smith 2020]. Додавання у більшому відсотку гліцерину збільшує кількість пари, який випускає пристрій.

Нещодавно було показано, що аерозолі пропіленгліколю та гліцерину для електронних сигарет за відсутності нікотину та ароматизаторів в ході дослідження показало, що вони справляють шкідливий вплив на дихальні шляхи. У дослідженні використовували щурів, які постійно піддавалися впливу аерозолів електронних сигарет, у них було виявлено порушення гомеостазу ліпідів у легенях, тим самим порушуючи імунну відповідь на інфекцію [Madison, 2019]. Дослідження у цій галузі тільки розвивається тому як само

впливають аерозолі пропіленгліколю і гліцерину на дихальні шляхи людини , ще до кінця не відомі. Ще одне дослідження рослинного гліцерину та пропіленгліколю , які проводили на мишах , було визначено вплив цих сполук протягом тривалого часу , а саме 3 місяців. Було досліджено вплив різних концентрації пропіленгліколю та рослинного гліцерину з нікотинном та без нього. Під час дослідів було виявлено зміни в диханні мишей. Також було зазначено збільшення маси тіла у самців. Дослідження в основному було зосереджено на токсичному впливі аерозолю на печінку, дихальну систему та хімічний склад крові мишей в одному поколінні. Крім того, у щурів, особливо у самок, також спостерігалися зміни в поведінці та вазі через стрес [Thorpe, 2023].

Шкода від електронних пристроїв для паління може і не на пряму впливати на здоров'я людини , але задавати не меншої шкоди. Це забруднення навколишнього середовища. Одноразові системи для паління складно переробити, до складу цих пристроїв входять багато різноманітного матеріалу , включаючи пластик, мідь і літієву батарею. Дістати кожен компонент складно , через це одноразові вейпи важко і дорого переробляти.

Першою екологічною загрозою є збільшення забруднення пластиком. Пластик використовується для вироблення корпусу пристрою , одноразових картриджів та інших компонентів системи. В свою чергу звичайний пластик під дією навколишнього середовища перетворюється на мікропластик. Було виявлено, що мікропластиком було забруднено переважно морські води по всьому світу. Через його дуже маленький розмір він розповсюджується по всьому світу і навіть є деякі дослідження про те , що в організмі людини вже є мікропластик. Ще однією проблемою є те , що прибрати забруднення мікропластиком дуже важко [Alimba, 2019.].

Інша загроза полягає у електричному забрудненні , а саме літійних акумуляторах , які використовують , як основне джерело живлення в багаторазових та одноразових пристроїв. В склад цих акумуляторів входять важкі метали , які мають токсичну дію на навколишнє середовище. Також не вре-

гульовано процес утилізації цих батарей, хоча з кожним роком зростає кількість споживання електронних пристроїв для паління [Kang, 2013]. Крім того, електронні відходи є найшвидше зростаючим потоком небезпечних відходів. У 2019 році в усьому світі було утворено 53,2 мільйона електронних відходів, і очікується, що до 2030 року цей показник досягне 74,7 млн. тонн [Bel, 2019].

В Україні як і в багатьох країнах світу також є проблема споживання електронних сигарет підлітками. Заборону продажу електронних сигарет, які містять рідини із нікотином та без нього впровадили лише 1 січня 2021 року. Порушникам даного закону загрожує штраф розміром від 6 800 до 13 600 гривень. Статистичні данні по вживанню електронних сигарет підлітками показують жахливу картину майже 50% віком від 13 до 17 років, хоча б раз курили їх. Все частіше постає питання боротьби з підлітковим палінням, але на даний час проблема не зменшується, а навпаки дуже швидко прогресує [ГУДС, 2021]

З 11 липня 2023 року в Україні вступив в дію, ще один закон забороняючий продаж та виробництво, для продажу у країні рідин для електронних пристроїв до складу яких входять ароматичні добавок, зокрема фруктів, прянощів, трав, спирту, цукерок, ментолу або ванілі тощо. Заборонено також додавати в рідини вітаміни, кофеїн, таурин та низку інших добавок, які можуть створювати враження, що виріб має переваги для здоров'я такі як вітаміни, асоціюються з життєвою силою або мають добавки, які змінюють колір пари, і роблять її кольоровою. Також законом заборонена кількість нікотину більша ніж 20 міліграмів в мілілітрі, але закон дозволяє виробляти ці суміші для продажу на експорт [МОЗ Україна, 2023].

1.2.1. Вплив електронних сигарет на вагітних жінок та ембріонів

Жахливі наслідки, що призводить паління під час вагітності дуже добре дослідженні впродовж багатьох років. І можна зазначити, що жінки діз-

навшись про вагітність або зовсім відмовляються від паління сигарет або частково на строк вагітності [Suter, 2013].

Хоча іноді жінки шукають альтернативу , через те , що наразі є велика прогалина у знаннях щодо впливу вдихання парів утворених електронними сигаретами на фолікулогенез, а також щодо впливу електронних сигарет на вагітних жінок та ембріона під час внутрішньоутробного життя, та ризиків для здоров'я матері [Mark, 2015]. Але розглядаючи статистичні данні можна побачити , що майже 15 % жінок використовують електронні сигарети як альтернативу звичайній сигареті.

Вагітні жінки у першій триместр вагітності дуже вразливі до різноманітних ароматів . Тому для деяких жінок стають привабливі різні ароматизатори , які додані до електронних сигарет через зміни смаку, нудоту під час вагітності та інші пов'язані зміни. Підвищена чутливість до різких запахів частіше призводила до використання електронних сигарет з різними смаками , такими як фруктові або солодкі аромати , ментолові та кофейні серед вагітних жінок [Stroud, 2019]. З кожним роком кількість ароматизаторів збільшується з невидимою силою так у 2014 році їх було лише 7764 види , а вже через декілька років ця цифра вже була більше 20 тисяч . Це може свідчити про те , що бізнес з продажу електронних сигарет збільшується та охоплює великий сегмент на ринку [Soule, 2016]. Якщо розглядати відсоток більш популярних смаків , то можна виділити фрукти (34%), тютюн (16%) і солодкі смаки (10%) [Krusemann, 2021].

Наразі не доведено який вплив призводить ароматизатори на вагітну жінку та дитину , окрім алергічної реакції на компоненти ароматизаторів [Costigan, 2017].

Під час вагітності організм жінки змінюється , ці зміни , відбуваються у серцево-судинній і дихальній системах, це створює для особливо високий ризик побічних ефектів від впливу інгаляційних токсикантів від електронних сигарет. Для дитини в утробі матері також колосальний вплив на здоров'я, включаючи низьку вагу при народженні, передчасні пологи, нейрокогнітивні

та поведінкові ефекти, можливо, довгострокові епігенетичні. програмування та малі для свого віку немовлята [Abraham, 2017].

Великий негативний вплив при використанні електронних сигарет вагітними жінками припадає на внутрішньоутробний розвиток дитини. Дослідження у цьому напрямки проводилися на моделях *in vitro* та на тваринах . Нові дані свідчать про те, що пренатальне споживання парів від електронних сигарет може зумовити ураження плаценти та відповідні небезпечні наслідки для плода. Відомо, що нікотин відповідає за більшість негативних ефектів , але аерозоль для вейпінгу містить , ще багато шкідливих хімічних речовин, крім нікотину. Нікотин легко проникає через плацентарний бар'єр [Luck, 1985]

Ризики паління електронних пристроїв навіть безнікотинових під час вагітності досі майже невідомі[Ye X, 2022]. Клітини , отримані з трансфікованих клітин ворсинок хоріона людини, були використані для вивчення функції плацентарних клітин, які зазнали впливу електронних сигарет без нікотину ,вони показали значне зниження трофобластних порушень і функцій ангиогенезу, які є життєво важливими для плацентарного кровообігу [Berman, 2023] . Ці результати свідчать про те, що клітини плаценти можуть бути вразливими до впливу аерозолів електронних сигарет , навіть за відсутності нікотину, але на даний час не достатньо досліджень у цьому напрямку [Raez-Villanueva, 2018].

Більшість досліджень про вплив електронних сигарет та їх компонентів на вагітних жінок та на дитину були проведені в Америці. В нашій країні на даний момент менш актуальна ця тема , але використання електронних пристроїв все збільшується. Ринок з продажу електронних сигарет охоплює все більше людей , тим самим ця проблема стає вкрай актуальною .

1.2.2. Дослідження впливу електронних сигарет на людину за допомогою *Drosophila melanogaster*

Дослідження на *Drosophila melanogaster* про вплив електронних сигарет вже активно проводяться через те, що майже 60 % генів відповідають генному людині. І це дозволяє дрозофілі бути ідеальним тест об'єктом. Одним з таких було дослідження Доси та Ламберт-Пелокін про вплив рослинного гліцерину та пропіленгліколю в аерозольному стані. У цьому експерименті було досліджено, чи зміняться ріст, швидкість розмноження та чи буде прояв мутації у фенотипах і зміна поведінці плодів мушок у відповідь на вплив аерозольного рослинного гліцерину та пропіленгліколю в різних концентраціях. Результати цих досліджень показали нам, що у поколінні F1 спостерігалось зменшення розміру та прояв деяких фенотипових мутацій вже при впливі розчину 50\50 (рослинного гліцерину та пропіленгліколю) та при розчині 70\30 (пропіленгліколю та гліцерину). Крім того, той факт, що відбулися зміни та мутації в поведінці та фенотипі в батьківському поколінні, показує, що цей аерозоль може мати довготривалий вплив не лише на майбутнє покоління, але й в межах одного покоління [Dosi, 2021]. Ще дослідники спостерігали значне зменшення активності мух які були під впливом аерозольних сполук гліцерину та пропіленгліколю, в порівнянні з мухами контролю.

Ще одне дослідження було про вплив електронного нікотину на матір та на пренатальний розвиток плоду. Коли жінка дізнається про вагітність вона починає змінювати свої звички. Інколи це зовсім прибрати погану звичку, але деякі з них переходять на альтернативні методи паління [Simonavicius, 2017]. Були зібрані анкетні дані щодо паління

електронних сигарет у вагітних жінок, отриманні дані свідчать про те, що використання електронних сигарет під час вагітності у 248 жінок спричиняє затримку розвитку плода, що, у свою чергу, є фактором ризику порушення розвитку легеневої функції. і респіраторна гіперреактивність [Cardenas, 2019].

Оскільки знання про довгострокові наслідки материнського вейпінгу для здоров'я нащадків наразі не достатньо були визначені, у дослідженні була мета визначити, як материнський електронний нікотин впливає на ріст і розвиток нащадків від самого раннього життя до дорослого віку. Для цього вони використовували плодову мушку *Drosophila melanogaster*, оскільки можна відслідкувати весь розвиток від яйця до дорослої особини. Таким чином, ця модель полегшує відстеження впливу материнського електронного нікотину на нащадків від їх ранніх стадій розвитку до зрілого віку з урахуванням статі, що спрощує дослідження між поколіннями.

У дослідженні El-Merhie про вплив нікотину матері на плод, було виявлено залежність від концентрації нікотину та активності самок. Самий більший помітний вплив був при концентраціях 5- або 10-мМ електронного нікотину, продемонстрували залежне від дози зниження поведінки в лазінні, де лише 60% і 40% мух у кожній групі.

Щоб проаналізувати, чи впливає вплив електронного нікотину на виробництво потомства самок F0 *Drosophila*, було оцінено репродуктивну поведінку цих мух, підрахувавши кількість яєць, відкладених за 2 години. Обробка електронним нікотинном призвела до різкого зниження кількості відкладених яєць, значне зниження рівня плодючості майже на 50% порівняно з контролем. Обробка нікотинном також призвела зменшення довжини на 0,2 мм порівняно з контрольною групою. Ці два фактори зменшення кількості відкладених яєць та зменшення їх розмірів призвели до зниження на 20% відсотка виводимості яєць і, отже, їх розвитку до личинки після впливу електронного нікотину на матері порівняно з відсотком личинок, які вилупилися з яєць, відкладених контрольною групою [El-Merhie, 2021].

Розмір личинок 1-го та 3-го віку F1, а також вага останніх значно зменшилися після впливу материнського електронного нікотину порівняно з контрольними групами. Дослідження на тваринах свідчать про те, що перинатальний вплив електронних сигарет призводить до зниження ваги дитинчат [Wetendorf, 2019]. Інше дослідження продемонструвало, що дитинчата, які

пренатально піддавалися впливу нікотину, демонструють уповільнену швидкість фізичного дозрівання та обмеження росту, що відповідає нашим висновкам, які демонструють зменшення довжини личинок L1 і L3 після впливу електронного нікотину матері [Orzabal, 2019] . Автори стверджують, що постнатальна затримка розвитку, яка спостерігається у цуценят, які отримували допологовий прийом нікотину, спричинена тривалим ефектом пренатального впливу нікотину, який затримує руховий розвиток і фізичне дозрівання [El-Merhie, 2021]

Ще одне дослідження Веласкеса -Уллоа , він вивчав вплив нікотину на дрозофілу , якщо його додавати до кормової суміші . Метою дослідження було визначити вплив нікотину на розвиток дрозофіли і поведінку дорослих особин. Щоб визначити, чи впливає нікотин на розвиток дрозофіли , в дослідженні були підраховані такі результати, як рівень виживання, затримку виходу та суху вагу мух, вирощених на їжі, доповненій зростаючими концентраціями нікотину. Було встановлено, що чим вища концентрація нікотину, тим довша затримка розвитку. Також в дослідженні було визначено, чи впливає вирощування мух на нікотині на вагу дорослих мух. Було визначено , що нікотин у процесі розвитку значно зменшив суху вагу дорослої особини як для самців, так і для самок . Цікаво, що вміст води також зменшився для мух, які зазнали впливу нікотину . На основі цих результатів було показано, що особливо чутливі до нікотину личинки дрозофіли, тому , що саме вони споживають його більше усього в процесі розвитку [Velazquez-Ulloa 2017].

2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Матеріал досліджень

Для проведення досліджень використовували лінію мух дикого типу C-S (Canton-S), *Drosophila melanogaster*, яка не містить видимих мутацій і багата авторами використовується в якості контролю [Nesterkina et al, 2020].

В контролі мух отримували на стандартному поживному середовищі, яке містить : цукор , агар , дріжджі та манну групу при стандартній температурі 25 °C [Білоконь, 2020].

У досліді додавали до поживного середовища дрозофіли суміш фірми South Bridge , до складу якої входили такі компоненти :

- Гліцерин 18 мл;
- Премікс 15 мл (ароматизатор + пропіленгліколь);
- Нікобустер 1,5 мл 500 мг (синтетичний нікотин)

Для проведення подальших експериментів були використані концентрації сумішей приведенні у таблиці 1 .

Таблиця 1

Суміші для електронних сигарет які використовувались у експерименті

Суміші для експерименту	Відсоток розведення у поживному середовищі
Безнікотинові суміші	3%
	2%
	1%
Синтетичний нікотин	0,3%
	0,2%
	0,1%
Нікотиновмістні суміші	3 % 0,3%
	2% 0,2%
	1% 0,1%

Всі досліді проводили у трикратному повторюванні.

2.2. Дослідження фізіологічних показників дрозофіли

2.2.1. Дослідження плодючості

Репродуктивну здатність мух визначали за кількістю нащадків імаго, отриманих від однієї пари мух. Цей показник залежить від плодючості батьківського покоління та виживання нащадків на преімагінальних стадіях розвитку. Він дуже тісно пов'язаний із загальною пристосованістю особин під дією різних речовин та факторів [Yamasaki, 1984].

У контролі мух вирощували за стандартних умов на кормовій суміші, що містила дріжджі, цукор, манну крупу та агар.

В експериментах з оцінки впливу суміші для електронних сигарет додавали до кормової суміші концентрації, які вказані у таблиці 1 до середовища. Мух поміщали в пеніцилінові пробірки та тримали за температури 24-25 °С. Кількість нащадків рахували від вильоту першої до останньої мухи. [Білоконь 2014].

2.2.2. Вивчення тривалості життя

Ще один з популярніших тестів на визначення токсичної дії речовин є тест на тривалість життя. Для цього було використанні по 10 особин кожної статі, вони були розміщені на поживне середовище з різними концентраціями сумішей для електронних сигарет (таб. 1) та в стандартних умовах у контролі. Живих мух підраховували щодня, а середовище замінювали на 5-й день.

Муху утримували в цих умовах до тих пір, поки 50% особин в кожній пробірці (Lt50) не загинули. Результати тесту були виражені в днях [Тоцький 2008].

Вивчали плодючість та тривалість життя дрозофіли в стандартних умовах та при додаванні до поживного середовища різних концентрацій сумішей для електронних сигарет. Ці тести є зручними для оцінки дії досліджуваних речовин на першому етапі.

2.3. Дослідження генотоксичної дії речовин

2.3.1. Тест на постембріональну загибель

Для більш детального вивчення плодючості було виконано тест на постембріональну загибель [Скоробагатько та ін., 2019]. Для цього етапу дослідження після виходу личинок на стінки пробірок спостерігали утворення лялечок. На цій фазі проводили розрахунок загальної кількості лялечок у дослідній та контрольній групах. Якщо з лялечки виходило імаго (доросла муха), то на стінках пробірок залишалася пуста прозора оболонка, яку легко можна було відрізнити від загиблих темних непрозорих лялечок. Таким чином, після завершення виходу імаго проводили підрахунок загиблих лялечок. Основним показником рівня домінантних летальних мутацій є частота постембріональних втрат, яка оцінюється за відношенням кількості загиблих лялечок до загальної кількості лялечок за формулою:

$$\text{ДЛМ} = \text{ЗЛ} / (\text{ЖЛ} + \text{ЗЛ}) * 100 \%$$

де: ЗЛ - кількість загиблих лялечок;

ЖЛ - кількість живих лялечок.

2.3.2. Метод обліку домінантних летальних мутацій в Х-хромосомі самця

Домінантні летальні мутації – це генетичні зміни, які відбуваються в батьківських статевих клітинах, а саме в Х-хромосомі самця, через що відбувається загибель нащадків першого покоління на стадії яйця.

Для цього дослідження використовували самців С-S дикого типу, яких поміщали на живильне середовище з додаванням різної концентрації суміші для електронних сигарет і отримували їх там протягом 48 годин. Потім їх переміщували до віргінних самиць на 24 години. Після цього самиць висаджували на чорне агарове середовище. Облік домінантних летальних мутацій здійснювали через 48 з моменту відсаджування самок на чашки Петрі (початок яйцекладки).

До цього часу з яєць, що нормально розвинулися, виходять личинки. Личинки та нормальні яйця, які ще не розвинулися, враховують як норму. Аномальні яйця поділяють за кольором на три тип – це прозорі (так вигля-

дають незапліднені яйця), матові (рання ембріональна загибель , перші 9 годин ембріонального розвитку), забарвлені (від жовтих до коричневих) пізня ембріональна загибель [Білоконь2020].

2.4 Ступінь політенізації хромосом

Для проведення досліджень на політенних хромосомах були використанні слині залози личинок дрозофіли третьої стадії розвитку, які були вирощенні на середовищі, до якого були доданні різні рідини для електронних пристроїв вказаних у таблиці 1. Личинки третьої стадії розвитку покидають середовище на якому харчувалися і виповзають на стінки для того, щоб заляльковуватися. Для дослідження були зроблені давленні тимчасові препарати політенних хромосом [Страшнюк,2009]. В ядрах слинних залоз дрозофіли можна підрахувати по 2-4 класа ядер, кожен з яких має різні рівні полетенії хромосом 256C, 512C, 1024C і 2048C. На зроблених цитологічних препаратах кожний з цих класів ядер можна розрізнити за шириною хромосоми та наскільки інтенсивно було забарвлення ацетоорсеїном [Страшнюк 2000]. Для кожного дослідного та контрольного варіанту, було визначено процент співвідношення кількості ядер з різним ступенем політенії [Алексеева, Білоконь, 2018]. Данні які були отримані в процесі дослідження ступеню полетенії хромосом при додаванні синтетичного нікотину та ароматичних рідин без нікотину , і ароматичних рідин для електронних сигарет з додаванням нікотину зводили у ряди розподілів ознак. Вірогідність відмінностей рядів розподілів порівнювали за допомогою критерію Пірсона [Атраментова 2007]. Для досліду були взяті слинні залози личинки жіночої статті.

2.5 Статистична обробка

Один з найголовніших етапів у будь якому дослідженні , це статистична обробка отриманих даних у ході усіх проведених тестів. Статистичний аналіз був проведений за допомогою програми Statistica 7 за допомогою двостороннього t-критерію Стьюдента .

Відмінність вважалось достовірним за рівня значимості $P < 0,05$.

3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

3.1 Дослідження фізіологічних показників

Електронні сигарети стають все більш популярними у всьому світі. І проблема боротьби з палінням серед молоді та серед вагітних жінок залишається дуже актуальною і потребує детальної уваги і збільшення досліджень в області вивчення альтернативних засобів паління. Ці дослідження поглиблюють наші знання у вивченні токсичної дії альтернативних засобів паління на людину.

3.1.1 Плодючість дрозофіли у досліді та контролі

Вивчення плодючості у дрозофіли є самим важливим тестом на пристосованість організму [Страшнюк 2009]. Є багато варіантів вивчення плодючості у дрозофіли. В нашому дослідженні рахували плодючість за імаго. Результати дослідження наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Плодючість дрозофіли за додавання до поживного середовища різних компонентів суміші для електронних сигарет у різних концентраціях

Умови експерименту	Концентрація рідин у кормовій суміші	Плодючість, кількість нащадків (імаго) від 1 пари мух, %
Безнікотинові суміші	3%	31%
	2%	49,5%
	1%	73,9%
Синтетичний нікотин	0,3%	0
	0,2%	0
	0,1%	16,9%
Нікотиновмісні суміші	3 % 0,3%	1,7%
	2% 0,2%	11,3%
	1% 0,1%	30,4%
Контроль	—	100%

Примітки: *Достовірність відмінностей у порівнянні з контролем

Розглядаючи результати дослідження плодючості дрозофіли за дією синтетичного нікотину та сумішей для електронних сигарет з таблиці 2, рис 1, можемо побачити, що нікотин у концентраціях 0,3% та 0,2% викликає сильні токсичні порушення, які впливають на життєздатність нащадків першого покоління. Мінімальна концентрація нікотину 0,1% погіршує плодючість у 5 разів порівняно з контролем. Додаючи рідини для електронних сигарет, які містили в своєму складі і ароматизатори 3% , 2% і нікотин у концентрації 0,3 % та 0,2% отримали плодючість майже у 10 разів гірше ніж у контролі. Рідини які містили 2% та 3% ароматичних сполук зменшили плодючість у декілька разів .

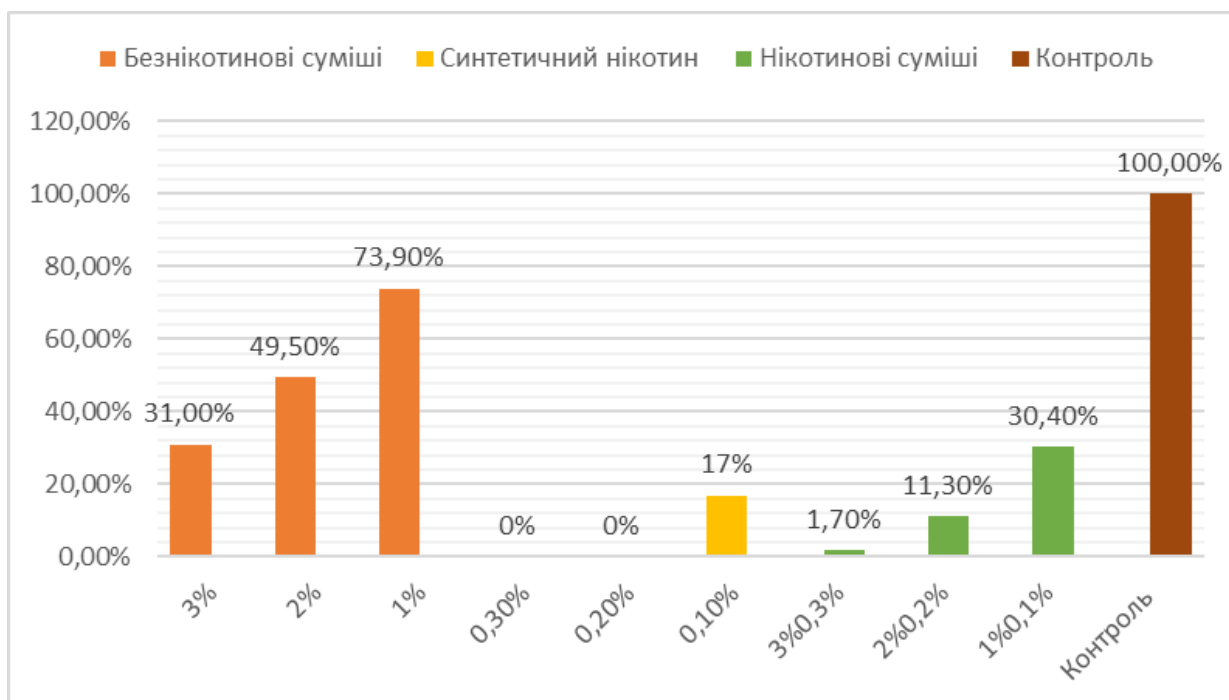


Рис 1 Плодючість дрозофіли при додаванні до поживного середовища різних компонентів суміші для електронних сигарет у різних концентраціях

Ще можна додати, що в досліді при усіх концентраціях нікотинових сумішей або нікотину, нікотиновмісних сумішей зменшилась кількість лялечок яку відкладає 1 пара мух порівняно з контролем .

3.1.2.Тривалість життя мух у досліді та контролі

Вивчали тривалість життя мух лінії C-S в стандартних умовах та за додавання до поживного середовища досліджуваних сумішей. Результати наведені в таблиці 3, рис 2.

Таблиця 3

Тривалість життя у дрозоді при додаванні до поживного середовища різних компонентів суміші для електронних сигарет у різних концентраціях, n=100-200

Умови експерименту	Концентрація рідин у кормовій суміші	Результат
Безнікотинові суміші	3%	71,1%
	2%	77,8%
	1%	84%
Синтетичний нікотин	0,3%	52,9%
	0,2%	60%
	0,1%	69,2%
Нікотиновмістні суміші 0,3% нікотину 3% ароматизатора 0,2% нікотину 2% ароматизатора 0,1% нікотину 1% ароматизатора	3 % 0,3%	62,2%
	2% 0,2%	68,2%
	1% 0,1%	77,4%
Контроль	—	100%

Примітки: *Достовірність відмінностей у порівнянні з контролем

За додавання до поживного середовища безнікотинової суміші для вейпу в концентрації 3% бачимо зменшення тривалості життя на 28,9% у порівнянні з контролем. За впливу нікотину у концентрації 0,3 % та 0,2% встанов-

лено зменшення тривалості життя мух у два рази. Якщо порівнювати наші дані і дані інших дослідників про плодючість дрозофіли під дією електронного нікотину, можна розглянути досліди Ель-Мерхіє, в них при концентрації 5 мМ зменшалась плодючість на 20 % порівняно з контролем. Вони пов'язували погіршення плодючості з зменшенням кількості відкладених яєць від однієї пари та зменшенням розміру яєць порівняно з контролем [El-Merhie, 2021]. Ще одне дослідження Веласкес-Уллоа показало результати при додаванні до кормової суміші різних концентрацій нікотину і вони показали, що концентрація нікотину 0,3 мг/мл зменшує кількість яєць відкладених однією парою і збільшує ембріональну загибель.

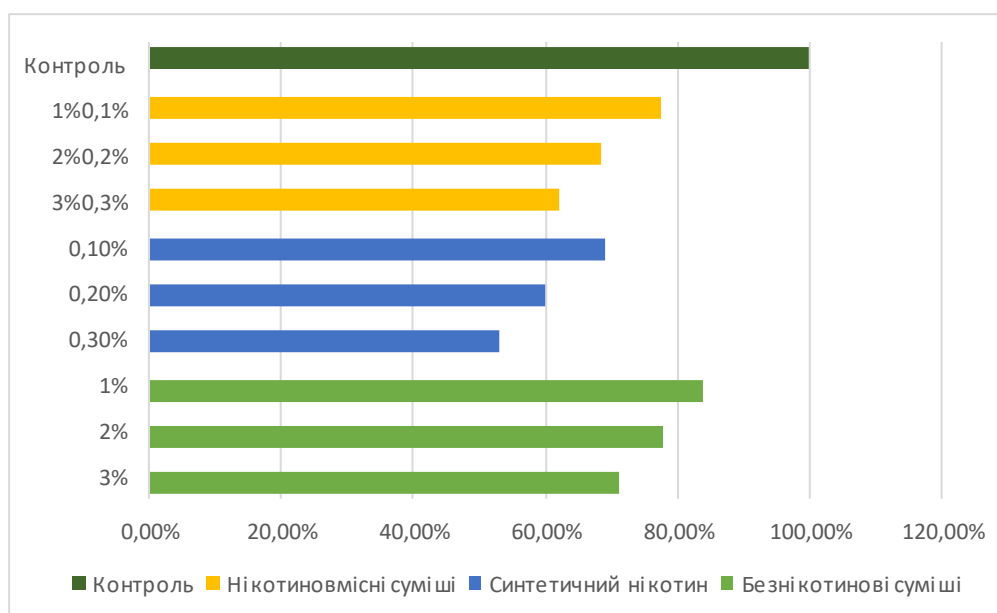


Рис. 2. Тривалість життя у дрозофіли при додаванні до поживного середовища різних компонентів суміші для електронних сигарет у різних концентраціях

Таким чином, розглядаючи результати дослідження фізіологічних показників, можна зробити висновок, що найбільший негативний вплив на тривалість життя відмічено за додавання до поживного середовища синтетичного нікотину та рідини для електронних сигарет нікотинової та безнікоти-

нової. Щоб дізнатися можливі причини, що спричинили таке погіршення плодючості дрозофіли під впливом рідин для електронних сигарет проводять тест на постембріональну загибель [Проценко, 2016].

3.2 Дослідження генотоксичної дії речовин

3.2.1. Тест на постембріональну загибель

Постембріональну загибель вивчали підрахунком за лялечками і імаго. Результати підрахунку були вказані в таблиці 4, на рис. 3.

Таблиця 4

Постембріональна загибель у дрозофіли при додаванні до поживного середовища різних компонентів суміші для електронних сигарет у різних концентраціях

Умови експерименту	Відсоток розведення	Кількість лялечок	Кількість дорослих особин	% ДЛМ
Безнікотинові суміші	3%	$65 \pm 1,54^*$	$36,5 \pm 2,23^*$	43,8
	2%	$78 \pm 2,65^*$	$57 \pm 1,78^*$	26,9
	1%	$103 \pm 2,41^*$	$85 \pm 3,65^*$	17,4
Синтетичний нікотин	0,3%	$5 \pm 2,87^*$	0	100
	0,2%	$10 \pm 3,42^*$	0	100
	0,1%	$26 \pm 2,63^*$	$19,5 \pm 1,46^*$	25
Нікотинові суміші 0,3% нікотину 3% ароматизатора 0,2% нікотину 2% ароматизатора 0,1% нікотину 1% ароматизатора	3 %	$15 \pm 2,36^*$	$0,71 \pm 2,86^*$	93,3
	2%	$29 \pm 1,86^*$	$13 \pm 3,46^*$	55,1
	1%	$54 \pm 1,63^*$	$35 \pm 1,43^*$	35,2
Контроль	—	$123 \pm 2,6^*$	$115 \pm 1,84^*$	6,5

Примітки: *Достовірність відмінностей у порівнянні з контролем

Найбільший негативний вплив виявлено в концентраціях нікотину 0,3% та 0,2% , були відкладенні яйця та розвинулися личинки, але, як бачимо постембріональна загибель склала цілих 100%. Для нікотинових сумішей в склад яких входить нікотин у концентрацій 0,3% та ароматизатори 3% бачим, що кількість лялечок збільшилась порівняно з варіантом за додаванням нікотину, але постембріональна загибель склала 93,3%. Безнікотинові суміші с концентрацією 3% ароматизатора у складі показали великий відсоток постембріональній загибелі - 43,8% . Нікотинова суміш, яка мала мінімальну концентрацію 0,1% нікотину і 1% ароматизатора призвела до доволі великого відсотку загибелі. Це свідчить, що усі суміші, що досліджувались, навіть в мінімальних концентраціях призводить до пригнічення життєздатності мух на різних етапах онтогенезу, що підтверджує їх токсичний вплив .

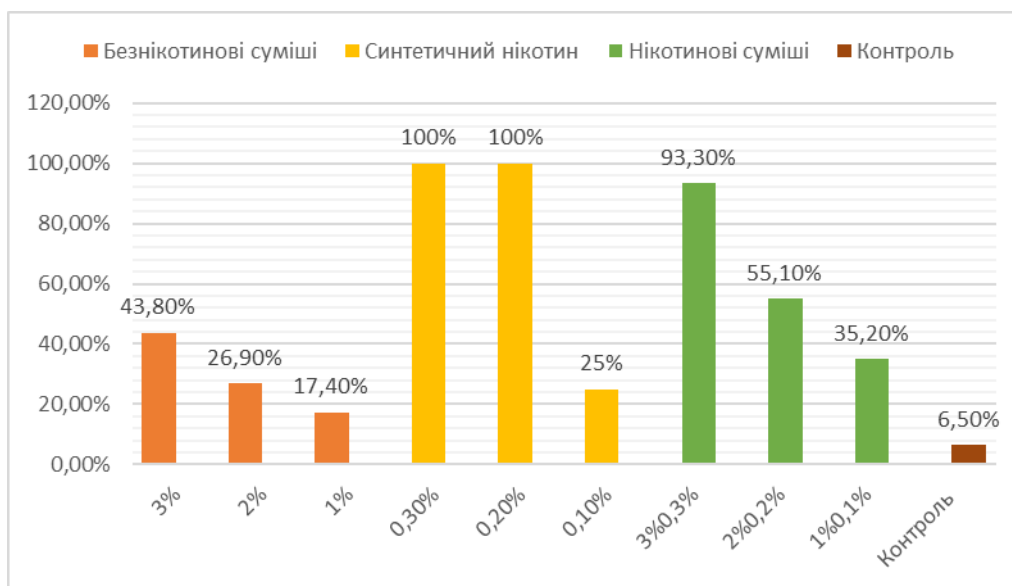


Рис.3 Постембріональна загибель у дрозофіли при додаванні до поживного середовища різних компонентів суміші для електронних сигарет у різних концентраціях

Для більш детального визначення причин великого відсотка постембріональній загибелі був зроблений тест на ембріональну загибель .

3.2.2. Тест на ембріональну загибель

Ембріональну загибель вивчали за ДЛМ, що виникла в X хромосомі самця і приводить до загибелі нащадків на ранніх стадіях ембріонального розвитку (яйця) таблиця 5, рис.4.

Таблиця 5

Ембріональна загибель у дрозофіли при додаванні до поживного середовища різних компонентів суміші для електронних сигарет у різних концентраціях

Умови експерименту	Концентрація рідин у кормовій суміші	Результат
Безнікотинові суміші	3%	28,5%
	2%	21,9%
Синтетичний нікотин	0,3%	62,5%
	0,2%	58,4%
Нікотинові суміші 0,3% нікотину 3% ароматизатора 0,2% нікотину 2% ароматизатора 0,1% нікотину 1% ароматизатора	3 %	46%
	2%	32,5%
	1%	18,5%
Контроль		1 %

Найбільшу кількість мутацій ми бачимо на нікотині концентрацією 0,3% там ембріональна загибель склала 62,5% . Безнікотинові суміші у концентрації 3% показали , що ця концентрація також негативно впливає на зародкові клітини самця дрозофіли і відсоток ембріональній загибель склав 28,5% . Суміш нікотину 0,3% та ароматизатора 3% має також велику ембріональну загибель - 46% .

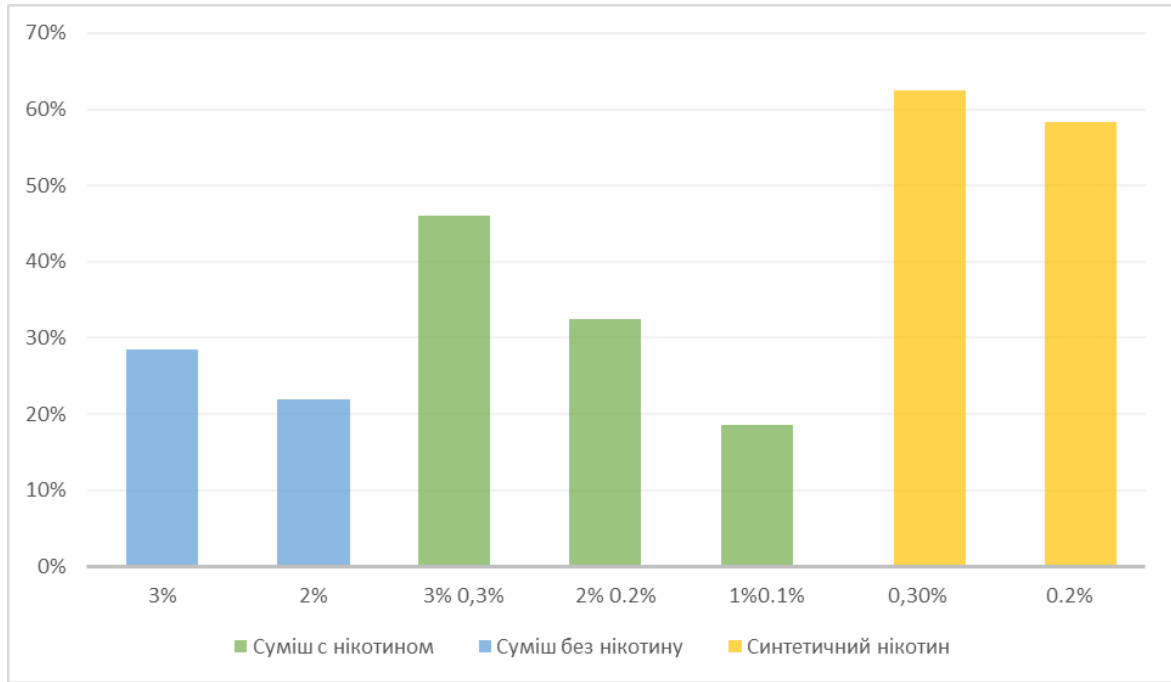


Рис .4 Ембріональна загибель у дрозоділі при додаванні до поживного середовища різних компонентів суміші для електронних сигарет у різних концентраціях.

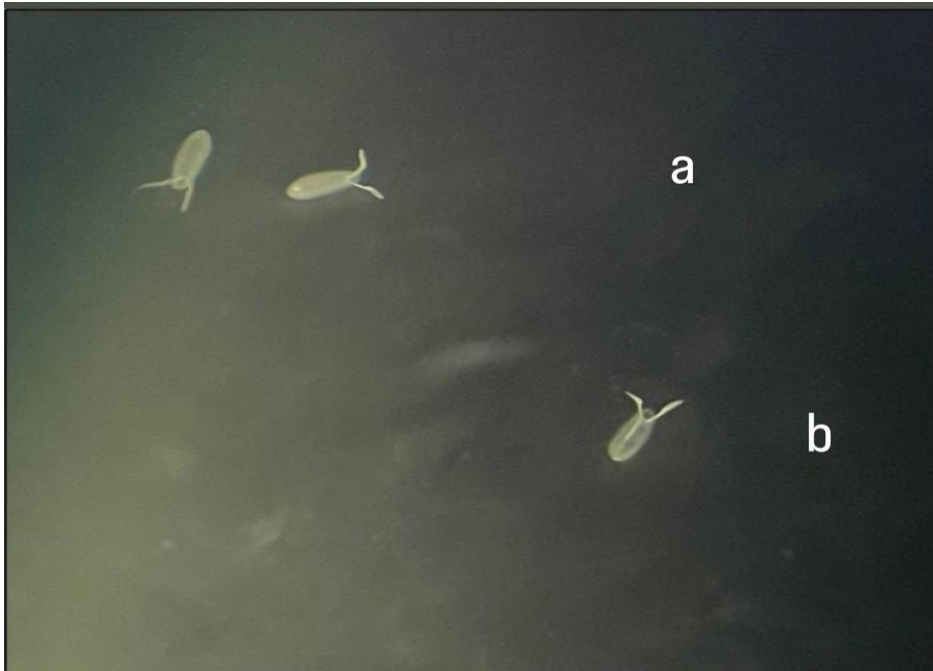


Рис . 5 Яйця дрозоділі на чорному агарі (а-норма б- не запліднені) (оригінальне фото)

Різниця у відсотках загибелі між двома тестами була пов'язана з різними мутаціями, які були викликані у батьківському поколінні. В дослідженні ембріональній загибелі мутації виникали у самця в Х хромосомі. На постембріональну загибель впливають усі мутації, які виникають у зародкових клітинах самки і самця, а також мутації, які виникли в період розвитку личинки.

Іншим дослідженням, яке може показати причини, чому погіршується фізіологічні показники у дрозофіли під впливом рідин для електронних сигарет, та показати активність генетичного апарата дрозофіли є дослідження ступеню політенії хромосом слинних залоз дрозофіли.

3.2.3 Ступінь політенізації хромосом слинних залоз личинок

Кожна клітина слинних залоз дрозофіли протягом всіх стадій личинкового розвитку проходить від 7 до 10 циклів політенізації. Тому на третьому етапі розвитку, існують чотири дискретних класи, кількість яких є генетично контрольованою ознакою [Rodman 1967]. Ацетоорсеїнові препарати слинних залоз личинок були сфотографовані, і на цих мікрофотографіях (рис.7) проведенні підрахунки ширини політенних хромосом.

Підраховували дані про дискретні класи політенних ядер. Розподіл клітин слинних залоз личинок мух на класи в залежності від кількості циклів ендоредуплікації за додавання досліджуваних сумішей наведено у табл. 6., рис.8.

Ступінь політенізації хромосом у клітинах слинних залоз в дослідженні варіюють в межах 7-9 циклів ендоредуплікації. На варіанті де личинки були під впливом рідини для електронних сигарет при концентрації 3 % показано значне підвищення кількості клітин слинних залоз, які на момент досягнення личинкою третьої стадії ще були на етапі 7 циклів політенізації. Усі інші варіанти мали більшу кількість клітин які вже пройшли ступень політенізації 512С.

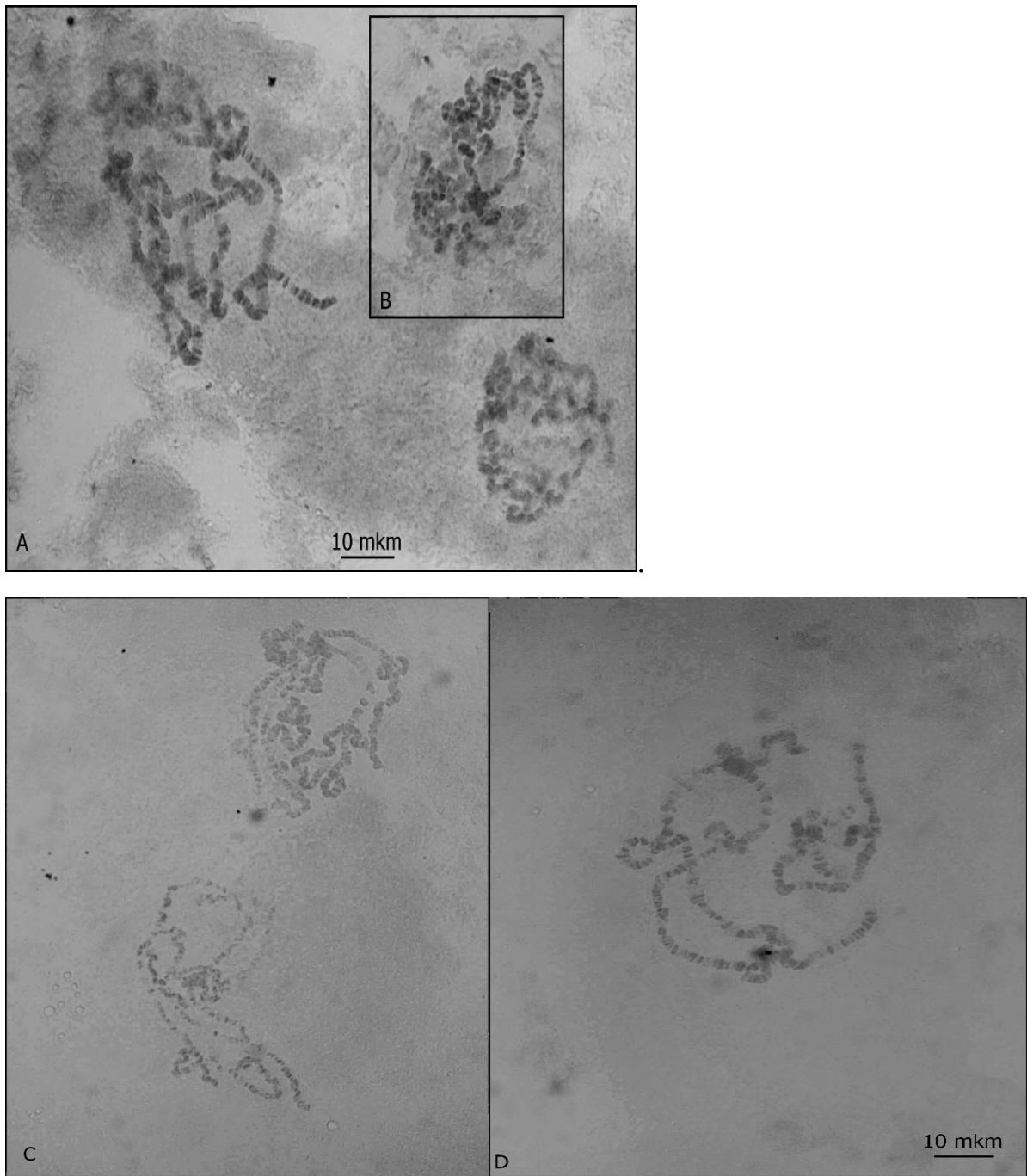


Рис .7 Мікрофотографії політенних хромосом личинок лінії Canton-S .a,b – різні ступені політенізації в контролі; с– варіант с додаванням нікотину у концентрації 0,1% ; d - варіант с додаванням безнікотинової суміші в концентрації 3%(оригінал. фото)

Таблиця 6

Розподіл клітин слинних залоз личинок мух на класи в залежності від кількості циклів ендоредуплікації за вмісту синтетичного нікотину, безнікотиноваї та нікотиновмісної рідини для електронних сигарет доданих до середовища

	0,1%Н	3% бн	0,3%Н+3%р	0,3н+3% р	контроль
256С	20,50	90	54,76	41,65	38
512С	69,25	10	42,85	33,35	36
1024С	10,25	0	2,39	25	24
2048С	0	0	0	0	1

Примітка* – відмінності між розподілом варіанту і контролю вірогідні згідно з критерієм Пірсона при $P < 0.01$

Рівень політенії хромосом вказує на те, наскільки геном клітинного ядра розмножено. Багато вчених вказують на те, що політенія має адаптивне значення, яке представляє собою один із механізмів регулювання кількісного вираження генів у клітинах еукаріот[Алексєєва2020].

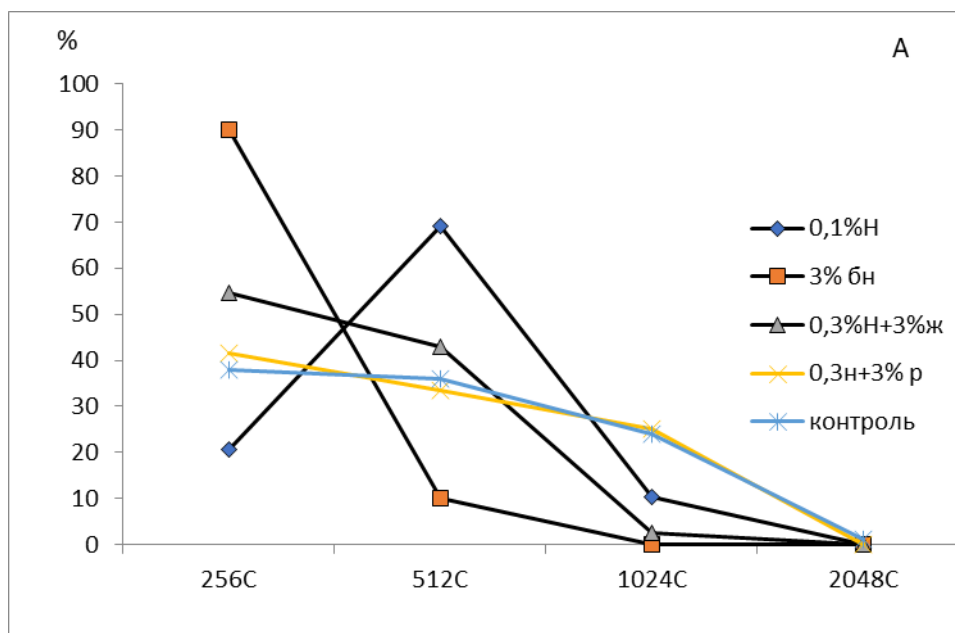


Рис. 8. Розподіл клітин слинних залоз личинок мух на класи в залежності від кількості циклів ендоредуплікації в досліді та контролі

Показник середнього ступеня політенізації хромосом клітин слинних залоз личинок *Drosophila melanogaster* у досліді та контролі можемо дослідити із табл. 7.

Таблиця 7

Показник середнього ступеня політенізації хромосом клітин слинних залоз личинок *Drosophila melanogaster* у досліді та контролі

Варіант	Показник середнього ступеня політенізації хромосом (СПХ)
0,1%Нікотин	495,84±99,67
3% Безнікотинова рідина	275,03±22,01
0,3%Нікотин +3%ароматизатор	367,54±81,08
0,3% нікотин +3% ароматизатор	551,50±106,55
контроль	595,45±134,97

В досліді встановлені вірогідні відмінності у ступені політенії хромосом, вказаних в таблиці 7, показують нам, що клітини слинних залоз личинок, які піддавались впливу безнікотинової рідини в максимальній концентрації 3 % було виявлено зменшення середнього показника ступеня політенії порівняно з контролем, майже в два рази. Ці данні можуть свідчити про меншу активність генетичного апарата клітин личинок.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Електронні сигарети стали в нас час дуже популярним явищем , вони набирають популярність у населення. Цей спосіб вживання нікотину здобув широку популярність серед підлітків та молодих людей, або вагітних жінок, які шукають альтернативу традиційному палінню. Багато з них вірять маркетинговому ходу, що електронні сигарети не шкідливі для здоров'я, через те , що не мають продуктів горіння нікотину . Електронні пристрої для паління працюють шляхом нагрівання рідини, яка містить нікотин, і перетворення її на пар [Omaiyе, 2019].

Однак, наукові дослідження показують, що споживання електронних сигарет також може мати серйозні наслідки для здоров'я [Trehу, 2011].

Використання електронних сигарет стало новою глобальною загрозою для дітей. Дослідження надали докази щодо ризиків для здоров'я пасивного впливу електронних сигарет, які в деяких аспектах можна порівняти з ризиками, пов'язаними з пасивним впливом тютюну. Однак слід продовжувати дослідження та поглибити знання в деяких напрямках [El-Hellani, 2015] . Перш за все, слід ретельно з'ясувати ризики паління електронних сигарет під час вагітності , визначити на скільки плацента вразлива до дії нікотину та інших компонентів електронних пристроїв для паління. По-друге, пренатальні ефекти хімічних компонентів електронних парів досі не були повністю визначені в дослідженнях на людях[Truman, 2019].

Доступно мало інформації щодо впливу електронних сигарет на розвиток підлітків. Але маючи інформацію вже існуючих досліджень , можна зробити висновки , що споживання електронних сигарет впливає не тільки на розвиток всіх органів дихання та серцево-судинну систему. А саме тяжкий вплив на розвиток мозку та розумової діяльності [Schachtsiek, 2019] .

В Україні як і в багатьох країнах світу також є проблема споживання електронних сигарет підлітками. Заборону продажу електронних сигарет, які містять рідини із ніотином та без нього впровадили у 2021 році . А вже у 2023 році було заборонено продаж та виробництво електронних сигарет с рі-

зноманітними ароматизаторами та вітамінними добавками. Але, на жаль, популярність цього продукту серед неповнолітніх не зменшилась, а навпаки прогресує.

Електронні сигарети за своєю будовою складаються з акумулятора для живлення цього пристрою, та резервуаром для рідини, яка нагрівається металевією ниткою для утворення аерозолі, який потім вдихає користувач.

Електронні суміші, як правило, є сумішшю пропіленгліколю, гліцерину, нікотину в різних концентраціях, також він може бути природним, або синтетичного вироблення і дуже великий вибір ароматичних сполук. І крім того, що вони несуть пряму шкоду для здоров'я, так і забруднюють навколишнє середовище. Електронні сигарети дуже важко правильно утилізувати, тому вони просто поповнюють сміттєзвалища у всьому світі [Romberg, 2019]. Акумулятори які входять до складу пристрою не завжди можна дістати і він виділяє токсичні речовини у навколишнє середовище. Тому люди повинні знати, що палячи електронні сигарети вони вбивають не тільки себе, а й нашу планету.

Модель дрозофіли лежить в основі багатьох фундаментальних досягнень, які відбулися в генетиці, молекулярній біології та біології розвитку. Особливості, які зробили цей організм настільки добре придатним для виявлення генної ідентичності, послідовності та функції, однаково добре підходять для виявлення біологічної активності хімічних речовин, які виникають під час впливу навколишнього середовища. У моделі *Drosophila* є деякі недоліки, які не дозволяють використовувати її для тестування на певних аренах. Тим не менш, рівень збереження фундаментальних клітинних механізмів і механізмів розвитку між мухами і людиною досить великий, щоб виправдати більш центральну роль дрозофіли в токсикології і нейротоксикологічних дослідженнях сьогодні [Dahmann2022].

Для досліджень на кафедрі молекулярної біології, генетики та біохімії, були використані суміші для електронних сигарет різної концентрації та синтетичного нікотину фірми South Bridge. Також були проведено низька екс-

периментів які допомогли дізнатися генотоксичний вплив сумішей для вейпа на дрозофілу. Першими тестами, які ми розглядали це вплив цих рідин на фізіологічні показники дрозофіли такі, як плодючість і тривалість життя. Результати цих тестів показали, що концентрація нікотину 0,3% без додавання інших сумішей показало зменшення тривалості життя у 2 рази порівняно з контролем. На плодючість ця концентрація впливає дуже токсично, і з яйця відкладених від 1 пари мух не було отримано жодну дорослу особину. Навіть мінімальна концентрація нікотину 0,1% погіршує плодючість у 5 разів, а тривалість життя у 1,5 рази у порівнянні з контролем.

Рідина для електронних сигарет безнікотину у концентрації 3% зменшила плодючість у 3 рази, Негативний вплив ми бачимо і на тривалість життя, зі збільшенням концентрацій нікотину тим гірші показники. Хоча виробники пристроїв для паління стверджували, що компоненти, які входять до складу суміші не несуть токсичну дію.

Розглядаючи тест на постембріональну загибель, можна відзначити дуже великий відсоток постембріональній загибелі при концентрації нікотину 0,3% вона склала – 100%, не менший відсоток загибелі склав в нікотиновій суміші де ароматизатор 3%, а нікотин 0,3% він дорівнював 93,3%.

Потім було визначено ембріональну загибель мух. Найбільший негативний вплив був встановлений за нікотину у концентрації 0,3% і становив майже 62,5%, але і суміші безнікотинові у концентрації 3% показали 28,5% загибелі.

Це доводить, що не зважаючи на обіцянки виробників, що нікотин, який використовується у електронних сигаретах не є таким токсичним, як звичайний, спростовуються нашими дослідженнями, які показують вкрай негативні наслідки при використанні нікотину навіть при 0,3%. І навіть безнікотинові суміші які містять в своєму складі ароматизатор, рослинний гліцерин та пропіленгліколь, які по окремо не наносять токсичний вплив, в нашому дослідженні мали токсичний вплив.

ВИСНОВКИ

1. Тест на плодючість показав , що найбільший негативний вплив встановлено при концентрацій нікотину 0,3% та 0,2%. Такій же вплив має суміш нікотину у концентрації 0,3% та 3%, плодючість стала майже в 10 разів гірша за контроль
2. Тест на тривалість життя показав, що усі концентрації досліджуваних речовин негативно впливають на тривалість життя. Найбільш негативний результат був при концентрації нікотину 0,2% та 0,3% (зменшилась тривалість життя у 2 рази).
3. Постембріональна загибель була найбільшою при концентрації нікотину 0,3% і склала 100%, а в суміші 3% ароматизатора та 0,3% нікотину цей відсоток -93,3%
4. Найбільший відсоток ембріональної загибелі (62,5 %) встановлено за дії нікотину 0,3%, але ароматизатор в концентрації 3% також показав токсичний вплив і мав 28,5% ДЛМ.
5. Визначаючи ступень політенізації хромосом виявлено, що безнікотинова суміш концентрацією 3% має самий негативний вплив на генетичний апарат.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева Т.Г., Білоконь С.В. Методичні вказівки до великого спеціального практикуму Розділ «Політенні хромосоми *Drosophila melanogaster*» ./ Одеса: ОНУ імені І. І. Мечникова, 2018. С 36 .
2. Білоконь С. В. Життєздатність *Drosophila melanogaster* за вживання біологічно-активних речовин препаратів «Вин-Віта» та «Комбуча» / *Природничий альманах*. 2014 . Вип. 20.С 47-54.
3. Білоконь С.В., Алексеева Т.Г..*Drosophila melanogaster* як тест-система in vivo для виявлення генотоксичної дії потенційно-небезпечних препаратів та речовин : методичні вказівки до розділу великого спеціального практикуму. /Одеса : Одес. нац. ун-т імені І. І. Мечникова, 2020. С 32.
4. В Україні заборонили продаж електронних сигарет дітям до 18 років [Електронний ресурс] // ГОЛОВНЕ УПРАВЛІННЯ ДЕРЖПРОДСПОЖИВСЛУЖБИ. 2021.
5. В Україні посилюється антитютюнове законодавство: заборона стосуватись виробів зі смако-ароматичними добавками та реклами [Електронний ресурс] // МОЗ України. – 2023.
6. Проценко О. В. Оцінка токсичності та генотоксичності меланіну на тест-системі *Drosophila melanogaster* /О.В.Проценко, О. А.Дудка, І.А.Козерецька,Т.М. Фалалєєва, Т.В.Берегова, Л.І. Остапченко // *Фактори експериментальної еволюції організмів*. 2016.Т. 18. С.137-139.
7. Страшнюк В. , Таглина В. ,Горенская Л., Шакина А. Структурно-функциональные особенности политенных хромосом *Drosophila melanogaster* при гетерозисе // *Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна. Біологія*. 2009. Т. 6. С. 236–240.
8. Тоцкий В.Н., Хаустова Н.Д., Белоко́нь С.В. Генетические механизмы адаптации и генный баланс . /*Факторы экспериментальной эволюции организмов*. 2008. Т.4. С 261–264.

9. Abraham M., Alramadhan S., Iniguez C., Duijts L., Jaddoe V.W., Den Dekker H.T., Crozier S., Godfrey K.M., Hindmarsh P. A systematic review of maternal smoking during pregnancy and fetal measurements with meta-analysis./ *PLoS ONE*. 2017;P12-13
10. Alimba, C. G., Faggio C. Microplastics in the marine environment: current trends in environmental pollution and mechanisms of toxicological profile. /*Environmental Toxicology and Pharmacology* .2019.V68.P 61–74.
11. Bel C, Brunschot C, Easen N, . A new circular vision for electronics: Time for a global reboot. /*Published January 24, 2019*.P 52-53
12. Berman ML, Zettler PJ, Jordt SE. Synthetic Nicotine: Science, Global Legal Landscape, and Regulatory Considerations. /*World Health Organ Tech Rep Ser*. 2023 .V 1047 .P 35-60.
13. Bhavé, S. Y. & Chadi, N. E-cigarettes and vaping: a global risk for adolescents . /*Indian Pediatrics* . 2021. V 26.P 315–319.
14. Bracken-Clarke. Vaping and lung cancer - a review of current data and recommendations./ *Lung Cancer* .2021. V153.P 11–20
15. Brožek, G. M. The prevalence of cigarette and e-cigarette smoking among students in Central and Eastern Europe-results of the YUPESS study. /*Int. J. Environ. Res. Public Health* . 2019 . P13-15
16. Cardenas, V. M. *et al.* Use of electronic nicotine delivery systems (ENDS) by pregnant women I: Risk of small-for-gestational-age birth./*Tobacco Induc. Dis*. 2019 .V 17. P 44.
17. Cao, D.J., Aldy, K., Hsu, S., McGetrick, M.; Verbeck, G.; De Silva, I.; Feng, S. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. /*J. Med. Toxicol.* 2020. V16. P 295–310.
18. Costigan S, Lopez-Belmonte J. An approach to allergy risk assessments for e-liquid ingredients egul. /*Toxicol. Pharmacol.* 2017. V87 .P 1-8.

- 19.Cranston AN, Ponder BA. Modulation of medullary thyroid carcinoma penetrance suggests the presence of modifier genes in a RET transgenic mouse model ./ *Cancer Res* .2009 .V63. P 4777–4780.
- 20.Curtsinger J.W., Fukui H.H., Townsend D.R., Vaupel W.J. Demography of genotypes: failure of the limited life-span paradigm in *Drosophila melanogaster* . /*Science*. 1992. V258 . P 461-463
- 21.Dahmann C. *Drosophila: Methods and Protocols*. 3rd edition./ New York: Humana Press, 2022. P 423 .
- 22.Dobson R. Low nicotine and nicotine-free cigarettes no less harmful to smokers, research finds/ *BMJ*. 2008 Jun . V 7. P 336.
- 23.Dosi, A., Lambert-Peloquin , J. Exploring the Effects of E-Cigarettes using *Drosophila Melanogaster*/ *Journal of Student Research*. 2021/ V10. P 3.
- 24.Dugas, E. N., Sylvestre, M. P. , O’Loughlin, J. Type of e-liquid vaped, poly-nicotine use and nicotine dependence symptoms in young adult e-cigarette users: a descriptive study./ *BMC Public Health*.2020.V20. P 922
- 25.El-Hellani A, Hage R, Baalbaki R, Salman R, Talih S, Shihadeh A, Saliba N. Free-base and protonated nicotine in electronic cigarette liquids and aerosols./ *Chemical Research in Toxicology* . 2015.V28 .P 1532–1537.
26. El-Merhie N., KrügerA., Uliczka K, Papenmeier N, Roeder T. Sex dependent effect of maternal e-nicotine on F1 *Drosophila* development and airways/ *Scientific Reports* .2021. V 11 . P 4441 .
27. Ewen-Campen B., Yang-Zhou D., Fernandes V.R., González D.P., Liu L.-P., Tao R., Ren X., Sun J., Hu Y., Zirin J. Optimized strategy for in vivo cas9-activation in *drosophila*. /*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017 . V114. P 9409–9414.
- 28.Fadus, M. C., Smith, T. T. & Squeglia, L. M. The rise of e-cigarettes, pod mod devices, and JUUL among youth: Factors influencing use, health implications, and downstream effects./ *Drug Alcohol Depend*. .2019.V201. P85–93
- 29.Furnari F.B, Fenton T, Bachoo R.M, Mukasa A, Stommel J.M, Stegh A, Hahn WC, Ligon KL, Louis DN, Brennan C, Chin L, DePinho RA, Cavenee WK. Ma-

- lignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment . /*Genes Dev* . 2007 .V21. 2683–2710 p.
- 30.Gerber, B. , Stocker, R. F.. The drosophila larva as a model for studying chemosensation and chemosensory learning: a review /.*Chem. Senses* .2007 .V32..P 65-89.
 - 31.Golbidi, S., Edvinsson, L. Laher, I. Smoking and endothelial dysfunction./ *Curr. Vasc. Pharmacol.*2020.V 18. P 1–11
 - 32.Gonzalez, J. E. ,Cooke, W. H. Acute effects of electronic cigarettes on arterial pressure and peripheral sympathetic activity in young nonsmokers. /*Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021. P 320 .
 - 33.Goniewicz ML, Hajek P, McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: Regulatory implications. /*Addiction*. 2014 .V109.P500–507.
 - 34.Goriounova, N. A. & Mansvelder, H. D. Short- and long-term consequences of nicotine exposure during adolescence for prefrontal cortex neuronal network function. Cold Spring Harb./ *Perspect. Med.* 2012.V2. P 231.
 - 35.Hellinghausen G, Lee JT, Weatherly CA, Lopez DA, Armstrong DW. Evaluation of nicotine in tobacco-free-nicotine commercial products/ *Drug Test* . 2017. V 9. P 94 .
 - 36.Jerzyński T., Stimson G.V. Estimation of the global number of vapers: 82 million worldwide in 2021/ *Drugs Habits Soc. Policy*. 2023.V 24.P 91–103. doi: 10.1108
 37. Kang D. Potential environmental and human health impacts of rechargeable lithium batteries in electronic waste . /*Environ. Sci. Technol.*2013. V22 .P 17
 - 38.Kaur G, Pinkston R, Mclemore B, Dorsey WC, Batra S. Immunological and toxicological risk assessment of e-cigarettes. /*Eur Respir Rev*. 2018 Feb. 28.P 27.
 39. Kralikova E, Novak J, West O, Kmetova A, Hajek P. Do E-Cigarettes Have the Potential to Compete with *Conventional* Cigarettes? A Survey of Conventional Cigarette Smokers' Experiences with E-Cigarettes. /*Chest*. 2013.V144 .P1609–1614.

40. Krusemann E., Havermans A, Pennings JLA, de Graaf K, Boesveldt S, Talhout R .
Comprehensive overview of common e-liquid ingredients and how they can be
used to predict an e-liquid's flavour category. / *Tobacco Control* . 2021.V 30. P
185–191.
41. Kuwabara, Y. Heat-not-burn tobacco, electronic cigarettes, and combustible ciga-
rette use among Japanese adolescents: a nationwide population survey. / *BMC Pub-
lic Health* .2020.V20 . P 741 .
42. Laird-Metke EP. Regulating Tobacco Marketing: “Commercial Speech” Guide-
lines for State and Local Governments. Saint Paul . / *Tobacco Control Legal Con-
sortium*, 2010.
43. Leventhal AM, Madden DR, Peraza N. Effect of Exposure to e-Cigarettes With
Salt vs Free-Base Nicotine on the Appeal and Sensory Experience of Vaping: A
Randomized Clinical Trial. / *JAMA Netw Open*. 2021.V4(1)
44. Lewis E . A gene complex controlling segmentation in *Drosophila*./ *Nature*
1978.V 276.P 565–570.
45. Lin S., Ewen-Campen B. ,Housden B. , Perrimon N., In vivo transcriptional activa-
tion using CRISPR/Cas9 in *Drosophila*./ *Genetics* .2015.**201**,P 433–442 .
46. Luck W, Nau H, Hansen R, Steldinger R. Extent of nicotine and cotinine transfer
to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers./ *Dev
Pharmacol Ther*.1985 . V8. P 384–95. doi: 10.1159/000457063
47. Madison, M. C., Landers, C. T., Gu B. H., Chang C. Y., Tung,H. Y. Electronic
cigarettes disrupt lung lipid homeostasis and innate immunity independent of nico-
tine./ *Clin. Invest*.2019. V129 (10).P 4290–4304.
48. Mark K.S., Farquhar B., Chisolm M.S., Coleman-Cowger V.H., Terplan M.
Knowledge, Attitudes, and Practice of Electronic Cigarette Use Among Pregnant
Women. / *Addict. Med*. 2015 .V 9. P 266–272.
49. Meo, S. A. Electronic cigarettes: impact on lung function and fractional exhaled
nitric oxide among healthy adults./ *Am. J. Mens Health* .2019. P13

50. Nesterkina M., Bilokon S., Aliksieieva T., Chebotar S., Kravchenko I. Genotoxic effect of terpenoids and their derivatives in *Drosophila melanogaster* // *Вісник ОНУ. Біологія*. 2020. Т. 25, вип. 2(47) P.195-196.
51. Omaiye E.E., McWhirter K.J., Luo W., Tierney P.A., Pankow J.F., Talbot P. High concentrations of flavor chemicals are present in electronic cigarette refill fluids./ *Sci. Rep.* 2019. V 9. P 2468.
52. Orzabal, M. R. . Chronic exposure to e-cig aerosols during early development causes vascular dysfunction and offspring growth deficits. / *Transl. Res.* 2019/ V 207. P 70–82 .
53. Perikleous, E. P., Steiropoulos, P., Paraskakis, E., Constantinidis, T. C. & Nena, E. E-cigarette use among adolescents: an overview of the literature and future perspectives./ *Front. Public Health* 2018.V 6 . P 86.
54. Podratz JL. Knorr P , Koehler S., Forsythe S. , Lambrecht K ,Arias S, Schmidt K , Steinhoff G, Cisplatin induces mitochondrial deficits in *Drosophila* larval segmental nerve. /*Neurobiol Dis.*2017. P47.
55. Raez-Villanueva S, Ma C, Kleiboer S, Holloway AC. The effects of electronic cigarette vapor on placental trophoblast cell function. /*Reprod Toxicol.* 2018. V 81.P 115–21. doi: 10.1016
56. Romberg AR, Miller Lo EJ, Cuccia AF, Willett JG, Xiao H, Hair EC, ... King BA . Patterns of nicotine concentrations in electronic cigarettes sold in the United States, 2013–2018. /*Drug and Alcohol Dependence* .2019.V203, P 1–7.
57. Scheffler S., Dieken H., Krischenowski O., Förster C., Branscheid D., Aufderheide M. Evaluation of E-Cigarette Liquid Vapor and Mainstream Cigarette Smoke after Direct Exposure of Primary Human Bronchial Epithelial Cells./ *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015. V12:P 3915–3925.
58. Schachtsiek J, Stehle F. Nicotine-free, nontransgenic tobacco (*Nicotiana tabacum* L.) edited by CRISPR-Cas9 / *Plant Biotechnol* 2019 . V 12. P 2228-2230.
59. Simonavicius, E., McNeill, A., Arnott, D. & Brose, L. S. What factors are associated with current smokers using or stopping e-cigarette use?/. *Drug Alcohol Depend.* 2017. V 173. P 139–143.

60. Smith TT, Heckman BW, Wahlquist AE, Cummings KM, & Carpenter MJ . The impact of e-liquid propylene glycol and vegetable glycerin ratio on ratings of subjective effects, reinforcement value, and use in current smokers. /*Nicotine & Tobacco Research*.2020.V 22, P 791–797.
61. Soneji, S. Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. /*JAMA Pediatrics* .2017.V171. P 788–797 .
62. Soule EK, Lopez AA, Guy MC, Cobb CO . Reasons for using flavored liquids among electronic cigarette users: A concept mapping study. /*Drug and Alcohol Dependence* .2016. V 166,P 168–176.
63. Stroud L.R., Papandonatos G.D., Borba K., Kehoe T., Scott-Sheldon L.A.J. Flavored electronic cigarette use, preferences, and perceptions in pregnant mothers: A correspondence analysis approach./ *Addict. Behav.* 2019 . V 91 P :21–29.
64. Suter M.A., Anders A.M., Aagaard K.M. Maternal smoking as a model for environmental epigenetic changes affecting birthweight and fetal programming. /*Mol. Hum. Reprod.* 2013. V19 .P 1–6.
65. Thorpe AE, Donovan C, Kim RY, Vindin HJ, Zakarya R, Miyai H, Chan YL, van Reyk D, Chen H, Oliver BG. Third-Hand Exposure to E-Cigarette Vapour Induces Pulmonary Effects in Mice./ *Toxics*. 2023 Sep 4. V11(9).P 749. doi: 10.3390
66. Tobore, T. O. On the potential harmful effects of E-Cigarettes (EC) on the developing brain: the relationship between vaping-induced oxidative stress and adolescent/young adults social maladjustment./ *J. Adolesc.*2019. V 76. P 202–209 .
67. Truman P, Stanfill S, Heydari A, Silver E, Fowles J . Monoamine oxidase inhibitory activity of flavoured e-cigarette liquids. / *NeuroToxicology* . 2019.V 75 . P 123–128.
68. Tzortzi, A., Kapetanstrataki, M., Evangelopoulou, V. Beghrakis, P. A systematic literature review of e-cigarette-related illness and injury: not just for the respirologist./ *Int. J. Environ. Res. Public Health* . 2020
69. Velazquez-Ulloa A *Drosophila* model for developmental nicotine exposure/ *Biology Department*,.2017

- 70.Wang, J. B. et al. Cigarette and e-cigarette dual use and risk of cardiopulmonary symptoms in the Health/ *eHeart Study*. *PLoS ONE* 13, 2018.
- 71.Wetendorf, M. . E-cigarette exposure delays implantation and causes reduced weight gain in female offspring exposed in utero./ *J. Endocr. Soc.* 2019. V 3. P 1907–1916 .
- 72.Xiao, L., Parascandola, M., Wang, C. & Jiang, Y. Perception and current use of e-cigarettes among youth in China. /*Nicotine Tob. Res.* 2019.V 21,P 1401–1407 .
- 73.Yuan, M., Cross, S. J., Loughlin, S. E. & Leslie, F. M. Nicotine and the adolescent brain. /*J. Physiol.*2015. V 593,.P 3397–3412 .
- 74.Yamazaki T. Measurement of Fitness and Its Components in Six Laboratory Strains of *DROSOPHILA MELANOGASTER*. / *Genetics*. 1984 Sep;108(1). P 201-211.
- 75.Ye X, Zhang Y, Song X, Liu Q. Research Progress in the Pharmacological Effects and Synthesis of Nicotine. /*Chemistry Select.* .2022. V7 .P 12.
- 76.Zykova TY, Levitsky VG, Belyaeva ES, Zhimulev IF. Polytene Chromosomes - A Portrait of Functional Organization of the *Drosophila* Genome. /*Curr Genomics*. 2018 Apr;19. V3.P 179-191. doi: 10.2174