

М.Г. Проданчук, Г.М. Балан, П.Г. Жмінко

Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ВПЛИВ ПЕСТИЦИДІВ НА МІКРОБІОМ КИШЕЧНИКА, ЙОГО МЕТАБОЛІТИ ТА СТАН ЗДОРОВ'Я

РЕЗЮМЕ. Протягом останніх років зростає увага науковців до вивчення кишкового мікробіому як ключового чинника, що визначає стан здоров'я людини та впливає на перебіг численних захворювань. Особливий інтерес становлять зміни мікробіоти та її метаболітів під впливом факторів довкілля, зокрема хімічних агентів, таких як пестициди.

Мета. Узагальнити сучасні уявлення щодо впливу пестицидів на мікробіом кишечника, його метаболіти та стан здоров'я. **Матеріали та методи.** Проведено аналітичний огляд сучасних публікацій наукових онлайн бібліотек PubMed, MedLine, Elsevier, BioMed Central, Medscape про мікробіом кишечника, розглянуто актуальні концепції ролі мікробіоти щодо підтримки гомеостатичних механізмів організму, а також окреслено потенційні шляхи розвитку розладів, які можуть виникати в стані кишкової мікробіоти та здоров'я людини у відповідь на довготривале надходження пестицидів.

Результати досліджень. Узагальнено та систематизовано сучасні дослідження, присвячені функціональній ролі мікробіому кишечника і його метаболітів щодо підтримки здоров'я людини, а також зміни, що виникають від довготривалого впливу різних класів пестицидів. Наведено механізми формування дисбіозу через дію пестицидів, що спричиняють порушення кількісного та якісного складу мікробіоти, її функціональної та метаболічної активності. Проаналізовано зміни в стані здоров'я людини у відповідь на формування дисбіозу в мікробній спільноті кишечника та зміни складу її метаболітів за впливу пестицидів.

Висновки. Мікробіом кишечника та його метаболіти відіграють важливу роль у здоров'ї людини, регулюючи метаболічний гомеостаз. Порушення цієї рівноваги може призвести до виникнення багатьох захворювань. Різні класи пестицидів чинять неоднаковий вплив на кишкову мікробіоту та її метаболіти, що підкреслює необхідність детальної оцінки пов'язаних ризиків. Комплексна оцінка безпеки пестицидів має охоплювати дослідження їхнього впливу на мікробний склад кишечника, функціональну активність мікробіоти та особливості мікробного метаболізму. Механізми коротко- та довготривалого впливу пестицидів на мікробіоту кишечника, її метаболіти та зміни стану здоров'я людини потребують подальшого всебічного вивчення.

Ключові слова: пестициди, кишковий мікробіом та його метаболіти, дисбіоз.

M. Prodanchuk, G. Balan, P. Zhminko

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

CURRENT PERCEPTIONS OF THE EFFECTS OF PESTICIDES ON THE GUT MICROBIOME, ITS METABOLITES, AND HEALTH STATE

ABSTRACT. Recent years have seen a marked increase in the interest surrounding the study of the intestinal microbiome. This is due to the recognition of the intestinal microbiome as a key factor determining human health and influencing the course of numerous diseases. Of particular interest are changes in the microbiota and its metabolites under the influence of environmental factors, in particular chemical agents such as pesticides.

Aim. To summarize current understanding of the impact of pesticides on the gut microbiome, its metabolites, and health status.

Materials and Methods. A thorough examination of contemporary publications in scientific online libraries PubMed, MedLine, Elsevier, and BioMed Central, Medscape concerning the gut microbiome was conducted. This analysis aimed to explore current concepts regarding the role of the microbiota in maintaining homeostatic mechanisms within the body. Furthermore, it sought to delineate potential pathways for the development of disorders that may emerge in the state of the gut microbiota and human health in response to long-term exposure to pesticides.

Research results. Modern research on the functional role of the intestinal microbiome and its metabolites in maintaining human health, as well as changes arising from long-term exposure to various classes of pesticides, is summarized and systematized.

Mechanisms of dysbiosis formation due to the action of pesticides, which cause disturbances in the quantitative and qualitative composition of the microbiota, its functional and metabolic activity, are presented. Changes in human health in response to the formation of dysbiosis in the intestinal microbial community and changes in the composition of its metabolites under the influence of pesticides are analysed.

Conclusions. The gut microbiome and its metabolites play an important role in human health by regulating metabolic homeostasis. Disruption of this balance can lead to the occurrence of many diseases. Different classes of pesticides have different effects on the gut microbiota and its metabolites, which emphasizes the need for a detailed assessment of the associated risks. A comprehensive safety assessment of pesticides should include studies of their effects on the gut microbial composition, functional activity of the microbiota and features of microbial metabolism. The mechanisms of short- and long-term effects of pesticides on the gut microbiota, its metabolites and changes in human health require further comprehensive study.

Keywords: pesticides, intestinal microbiome and its metabolites, dysbiosis.

Вступ. Довготривалий вплив пестицидів (П) пов'язують із розвитком широкого спектра патологічних станів, включаючи порушення регуляції нервової, імунної, ендокринної та гепатобіліарної систем, а також функціональних розладів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [1-3]. П здатні сприяти виникненню метаболічних розладів, формуванню інсулінорезистентності та ожиріння [4]. Крім того, встановлено їхню здатність порушувати цілісність епітеліальних бар'єрів, індукувати запальні процеси й впливати на секреторні функції ШКТ [5, 6].

Упродовж останніх десятиліть спостерігається зростання наукових публікацій, що висвітлюють прямий та опосередкований вплив П на кишковий мікробіом та його метаболіти, які є ключовими регуляторами метаболічного гомеостазу в організмі [5, 6]. Доведено, що людина-господар, її кишкова мікробіота функціонують як єдиний «метаболічний орган», що забезпечує виконання численних життєво важливих завдань, необхідних для підтримання здоров'я. Виявлено шкідливий довготривалий вплив навіть малих доз гербіцидів, інсектицидів, фунгіцидів та інших П на стан кишечника, його мікробіоти, метаболічний профіль та загальне здоров'я тварин і людини.

Мета. Узагальнити сучасні уявлення про вплив П на мікробіом кишечника, його метаболіти та стан здоров'я.

Матеріали та методи. Проведено аналітичний огляд сучасних публікацій наукових онлайн бібліотек PubMed, MedLine, Elsevier, BioMed Central, Medscape про мікробіом кишечника, розглянуто актуальні концепції щодо ролі мікробіоти у підтриманні гомеостатичних механізмів організму та окреслено потенційні шляхи розвитку розладів, що можуть виникати у стані кишкової мікробіоти та здоров'ї людини у відповідь на довготривале надходження П.

Introduction. Long-term exposure to pesticides (P) is associated with the development of a wide range of pathological conditions, including dysregulation of the nervous, immune, endocrine and hepatobiliary systems, as well as functional disorders of the gastrointestinal tract (GI) [1–3]. Pesticides can contribute to the occurrence of metabolic disorders, the formation of insulin resistance and obesity [4]. In addition, their ability to disrupt the integrity of epithelial barriers, induce inflammatory processes and affect the secretory functions of the GI tract has been established [5, 6].

Over the past decades, there has been an increase in scientific publications highlighting the direct and indirect effects of P on the intestinal microbiome and its metabolites, which are key regulators of metabolic homeostasis in the body [5, 6]. It has been proven that the human host, his intestinal microbiota, function as a single 'metabolic organ', ensuring the performance of numerous vital tasks necessary for maintaining health. It has been revealed that harmful long-term effect of even low doses of herbicides, insecticides, fungicides and other pesticides on the state of the intestine, its microbiota, metabolic profile and overall health of animals and humans.

Aim. To summarize current understanding of the impact of pesticides on the gut microbiome, its metabolites, and health status.

Materials and Methods. A thorough examination of contemporary publications in scientific online libraries PubMed, MedLine, Elsevier, and BioMed Central, Medscape concerning the gut microbiome was conducted. This analysis aimed to explore current concepts regarding the role of the microbiota in maintaining homeostatic mechanisms within the body. Furthermore, it sought to delineate potential pathways for the development of disorders that may emerge in the state of the gut

Мікробіом та його функціональна роль в організмі людини. Мікробіом, або природна мікробіота людини, – це унікальна складова організму. Вона представлена сукупністю мікробіоценозів, що колонізують усі органи, які контактують із навколишнім середовищем (біотопами). До них належать ШКТ, дихальна система, шкіра, сечостатева система, ротова порожнина, кон'юнктива ока та зовнішній слуховий прохід [7, 9, 11].

Доведено, що в організмі людини мешкає надзвичайно численна мікробна спільнота – понад квадрильйон (10^{15}) мікроорганізмів, які представлені понад 10 тисячами видів. За даними наукових оцінок, доросла людина масою приблизно 90 кг може бути колонізована близько 3 кг бактерій. Якщо геном людини містить близько 22 тисячі генів, що кодують білки, необхідні для забезпечення основних метаболічних процесів, то сукупний геном мікробіоти (мікробіом) – значно більше і включає понад 8 мільйонів генів, які беруть участь у регуляції численних біохімічних, метаболічних та імунних реакцій [5, 8, 9]. Результати сучасних досліджень мікробіоти людини дають підстави розглядати мікробну систему як особливий симбіотичний мікробний метаболічний орган, що виконує надзвичайно широкий спектр життєвоважливих місцевих і системних функцій. Мікробіота забезпечує ефективний захист організму від шкідливих мікроорганізмів і токсичних субстанцій, істотно впливає на структурно-функціональний стан внутрішніх органів, підтримання метаболічного та енергетичного гомеостазу, стан нервової й імунної систем, детоксикаційні процеси та регуляцію ключових фізіологічних функцій [7, 10, 11].

Величезна кількість мікроорганізмів, що колонізують біотопа людини за нормальних фізіологічних умов, забезпечують життєдіяльність організму, виконуючи такі важливі функції:

– захисну (антагоністичну) функцію підтримання колонізаційної резистентності, обумовлюючи стійкість біотопів, зокрема кишечника, до заселення випадковою або патогенною мікрофлорою; мікроорганізми продукують широкий комплекс антимікробних молекул – бактеріоцинів (органічні кислоти, етанол, молочну кислоту, лізоцим, інтерферон, рейтерин та

microbiota and human health in response to long-term exposure to pesticides.

Microbiome and its functional role in the human body. The microbiome, or natural human microbiota, is a unique component of the body. It is represented by a set of microbiocenoses that colonize all organs in contact with the environment (biotopes). These include the gastrointestinal tract, respiratory system, skin, genitourinary system, oral cavity, conjunctiva of the eye, and external auditory canal [7, 9, 11].

It has been proven that the human body is inhabited by an extremely numerous microbial community — over a quadrillion (10^{15}) microorganisms, represented by over 10 thousand species. According to scientific estimates, an adult weighing approximately 90 kg can be colonized by approximately 3 kg of bacteria. If the human genome contains about 22 thousand genes encoding proteins necessary for ensuring basic metabolic processes, then the total genome of the microbiota (microbiome) is much larger and includes over 8 million genes that participate in the regulation of numerous biochemical, metabolic and immune reactions [5, 8, 9]. The results of modern studies of the human microbiota give grounds to consider the microbial system as a special symbiotic microbial metabolic organ, performing an extremely wide range of vital local and systemic functions. The microbiota provides effective protection of the body from harmful microorganisms and toxic substances, significantly affects the structural and functional state of internal organs, maintenance of metabolic and energy homeostasis, the state of the nervous and immune systems, detoxification processes, and regulation of key physiological functions [7, 10, 11].

A huge number of microorganisms that colonize human biotopes under normal physiological conditions ensure the vital activity of the organism, performing the following important functions:

– Protective (antagonistic) function of maintaining colonization resistance, ensuring the resistance of biotopes, in particular the intestine, to colonization by random or pathogenic microflora; microorganisms produce a wide range of antimicrobial molecules — bacteriocins (organic acids, ethanol, lactic acid, lysozyme, interferon, reuterin and other substances that have a

інші речовини, що мають бактерицидну або бактеріостатичну дію [9, 10, 13, 16];

- імуномодулюючу та імуногенну функції, «тренуючи» імунну систему господаря своїми антигенами. Така взаємодія підтримує фізіологічний рівень нормальних антитіл та забезпечує модуляцію синтезу імуноглобулінів, зокрема секреторного IgA, який є ланкою вродженого імунітету. Мікробіота впливає на гемопоєз, активує продукцію T- і B-лімфоцитів, а також регулює синтез як прозапальних, так і протизапальних цитокінів, полісахаридів, хемокінів, бактеріоцинів, біосурфактантів, антиадгезивних молекул та інших захисних факторів [5, 8, 9, 12, 16];

- синтетичну функцію, забезпечуючи синтез:

- а) вітамінів (рибофлавіну, біотину, нікотинової та пантотенової кислот, вітамінів K, E, B₁₂, фолієвої кислоти, гормонів, антиоксидантів та ін.), а також сприяє засвоєнню кальцію, калію, хлору, цинку та вітаміну D [8, 9, 12, 16];

- б) модуляцію синтезу нейроактивних речовин, таких як γ -аміномасляна кислота (ГАМК), серотонін (5-гідрокситриптамін (5-НТ), гістамін, дофамін, норепінефрин, 3-метиламін, оксид азоту, бетаїн, ацетилхолін, карнітин та ін. Значна частина цих сполук формується в ентерохромафінних та ентероендокринних клітинах слизової оболонки кишечника, що виконують ключову роль у підтриманні нормального психоневрологічного функціонування організму. Ці молекули впливають на емоційний стан, поведінкові реакції та когнітивні процеси людини. Особливого значення набуває серотонін, понад 90 % якого синтезується саме у ШКТ [11, 16-18];

- в) синтез амінокислот, білків, коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) та кон'югованих жирних кислот (КЖК), зокрема кон'югованої лінолевої кислоти, а також таких метаболітів, як ацетат, пропіонат, бутират, валерат, сукцинат, лактат, поліаміни, полісахариди та багато інших молекул. Ці речовини разом із відповідними рецепторами беруть участь у сигнальних процесах, виконують важливу роль у регуляції нейро-медіаторної активності, підтриманні енергетичного гомеостазу організму та стану бар'єрної функції кишечника; епітеліальні

bactericidal or bacteriostatic effect [9, 10, 13, 16];

- Immunomodulatory and immunogenic functions, 'training' the host's immune system with its antigens. Such interaction maintains the physiological level of normal antibodies and provides modulation of the synthesis of immunoglobulins, in particular secretory IgA, which is a link in innate immunity. The microbiota affects haematopoiesis, activates the production of T- and B-lymphocytes, and also regulates the synthesis of both pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, polysaccharides, chemokines, bacteriocins, biosurfactants, anti-adhesive molecules and other protective factors [5, 8, 9, 12, 16];

- Synthetic function, ensuring the synthesis of:

- a) vitamins (riboflavin, biotin, nicotinic and pantothenic acid, vitamins K, E, B₁₂, folic acid, hormones, antioxidants, etc.), and also promotes the absorption of calcium, potassium, chlorine, zinc and vitamin D [8, 9, 12, 16];

- b) modulation of the synthesis of neuroactive substances, such as γ -aminobutyric acid (GABA), serotonin (5-hydroxytryptamine (5-HT), histamine, dopamine, norepinephrine, 3-methylamine, nitric oxide, betaine, acetylcholine, carnitine, etc. A significant part of these compounds is formed in the enterochromaffin and enteroendocrine cells of the intestinal mucosa, which play a key role in maintaining normal psychoneurological functioning of the body. These molecules affect the emotional state, behavioural reactions and cognitive processes of a person. Serotonin is of particular importance, over 90 % of which is synthesized in the gastrointestinal tract [11, 16-18];

- c) synthesis of amino acids, proteins, short-chain fatty acids (SCFA) and conjugated fatty acids (CFA), in particular conjugated linoleic acid, as well as metabolites such as acetate, propionate, butyrate, valerate, succinate, lactate, polyamines, polysaccharides and many other molecules. These substances, together with the corresponding receptors, participate in signalling processes, play an important role in the regulation of neurotransmitter activity, maintaining the energy homeostasis of the body and the state of the intestinal barrier function; epithelial cells of the large intestine

клітини товстого кишечника до 90 % своєї енергетичної потреби забезпечують за рахунок жирних кислот мікробного походження [20-23];

- детоксикаційну функцію, знешкоджуючи ендогенні та екзогенні токсичні субстрати завдяки біосорбції та їхній ферментативній трансформації у менш токсичні сполуки [7-9, 11, 12];
- метаболічну функцію мікробіоти, яку забезпечують її ферменти та метаболіти, що беруть участь в обміні білків, ліпідів, уратів, оксалатів, стероїдних гормонів, холестерину та ін. [7-9, 17, 18];
- регуляторну функцію – бере участь у регуляції та модуляції газового, водно-солевого обміну, підтриманні кислотно-лужного балансу, терморегуляції та ін. [7, 8, 17, 18];
- генетичну функцію, оскільки є практично необмеженим банком генетичного матеріалу. Обмін генетичною інформацією постійно відбувається як між представниками нормальної мікрофлори, так і між ними та патогенними видами, що потрапляють у той чи інший біотоп. Саме це визначає адаптивні можливості мікробної спільноти та її здатність впливати на формування епігенетичної програми розвитку організму від внутрішньоутробного періоду до старості [7, 9, 17, 18, 20];
- антимуtagenну активність, завдяки якій формуються механізми стійкості епітеліальних клітин до мутагенів (канцерогенів). Мікроорганізми здатні руйнувати або інактивувати проканцерогенні речовини, перешкоджають ініціації онкогенних процесів, сприяють регуляції запрограмованої клітинної загибелі (апоптозу, фероптозу, піроптозу) та забезпечують утилізацію надлишків їжі, формування калових мас і нормальну перистальтику [7, 9, 17, 18, 20, 21].

Мікробіота кишечника відзначається надзвичайно високим різноманіттям і включає бактерії, археї, віруси та еукаріотичні мікроорганізми [7, 9, 13-15]. Доведено, що лише в кишечнику людини мешкає понад 100 трильйонів мікробів, які колонізують певні відділи травного каналу та впливають на численні аспекти здоров'я. У кишечнику людини домінують переважно чотири типи мікроорганізмів: *Proteobacteria*, *Actinobac-*

provide up to 90 % of their energy needs from fatty acids of microbial origin [20–23];

- Detoxification function, neutralizing endogenous and exogenous toxic substrates through biosorption and their enzymatic transformation into less toxic compounds [7–9, 11, 12];
- Metabolic function of the microbiota, which is provided by its enzymes and metabolites involved in the metabolism of proteins, lipids, urates, oxalates, steroid hormones, cholesterol, etc. [7–9, 17, 18];
- Regulatory function — participates in the regulation and modulation of gas, water–salt metabolism, maintenance of acid–base balance, thermoregulation, etc. [7, 8, 17, 18];
- Genetic function, since it is a practically unlimited bank of genetic material. The exchange of genetic information constantly occurs both between representatives of normal microflora and between them and pathogenic species that enter a particular biotope. This is what determines the adaptive capabilities of the microbial community and its ability to influence the formation of the epigenetic program of the organism's development from the prenatal period to old age [7, 9, 17, 18, 20];
- Antimutagenic activity, due to which mechanisms of resistance of epithelial cells to mutagens (carcinogens) are formed. Microorganisms are able to destroy or inactivate procarcinogenic substances, prevent the initiation of oncogenic processes, promote the regulation of programmed cell death (apoptosis, ferroptosis, pyroptosis) and ensure the utilization of excess food, the formation of faecal matters and normal peristalsis [7, 9, 17, 18, 20, 21].

Gut microbiota is extremely diverse and includes bacteria, archaea, viruses, and eukaryotic microorganisms [7–9, 13–15]. It has been proven that the human gut alone is home to over 100 trillion microbes that colonize specific parts of the digestive tract and influence numerous aspects of health. The human gut is dominated by four phyla: *Proteobacteria*, *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*), *Firmicutes* (*Clostridium*, *Lactobacillus*, *Eubacteria*, and *Peptoniphilus*), and *Bacteroidetes* (*Prevotella*). Firmicutes and

teria (Bifidobacterium), Firmicutes (Clostridium, Lactobacillus, Eubacteria ma Peptoniphilus) i Bacteroidetes (Prevotella). Tynu Firmicutes ma Bacteroides разом становлять близько 90 % усієї кишкової мікробіоти, кожен із них виконує свої специфічні функції [25, 26]. Доведено, що дисбіоз (дисбактеріоз), спричинений впливом поллютантів, у тому числі П, часто характеризується зменшенням кількості корисних бактерій, таких як *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*. Одночасно відбувається надмірний ріст потенційно шкідливих мікроорганізмів, зокрема представників типу *Proteobacteria*, включаючи *Enterobacter, Escherichia*, а також окремі види роду *Clostridium* [26].

Формування дисбіозу та порушення секреції метаболітів сприяють розвиткові захворювань ШКТ, особливо хронічного коліту, хвороби Крона, неалкогольної жирової хвороби печінки, інсулінорезистентності, ожирінню, діабету, алергічним захворюванням, розвиткові нейродегенеративних захворювань (депресії, когнітивних порушень, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, печінкової енцефалопатії), аутоімунної патології та ін. [8, 11, 13, 15, 16, 19, 20]. Зміна мікробіотичного складу кишечника під впливом П може суттєво впливати на секреторну функцію ШКТ. Такий ефект зумовлений розвитком підвищеної кишкової проникності, системного запалення, а також порушеннями засвоєння поживних речовин і секреції бактеріальних метаболітів [14, 17, 18, 23, 24].

Одним із найважливіших механізмів розвитку метаболічних порушень є зміна синтезу коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), які утворюються кишковими бактеріями в процесі ферментації харчових волокон [8, 23, 24, 29]. До них належать ацетат, сукцинат, лактат, бутират, пропіонат, валерат та інші жирні кислоти, а також низка поліамінів та полісахаридів. Ці сполуки мають вирішальне значення для підтримання стану кишкового мікробіому та метаболічної активності господаря, включаючи підтримання цілісності кишкового бар'єру, імуномодуляції та регуляції енергетичного метаболізму, метаболізму ліпідів, холестерину і глюкози [18, 21, 24], стимуляції секреції нейротрансмітерів, які забезпечують і регулюють нейроповедінкові реакції та ког-

Bacteroides types together constitute about 90 % of the total intestinal microbiota, each of which performs its own specific functions [25, 26]. It has been proven that dysbiosis (dysbacteriosis) caused by exposure to pollutants, including pesticides, is often characterized by a decrease in the number of beneficial bacteria, such as *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*. At the same time, there is an excessive growth of potentially harmful microorganisms, in particular representatives of the phylum *Proteobacteria*, including *Enterobacter, Escherichia*, as well as certain species of the genus *Clostridium* [26].

The formation of dysbiosis and impaired secretion of metabolites contributes to the development of gastrointestinal diseases, especially chronic colitis, Crohn's disease, non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, obesity, diabetes, allergic diseases, the development of neurodegenerative diseases (depression, cognitive impairment, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, hepatic encephalopathy), autoimmune pathology, etc. [8, 11, 13, 15, 16, 19, 20]. Changes in the intestinal microbiota composition under the influence of pesticides can significantly affect the secretory function of the gastrointestinal tract. This effect is due to the development of increased intestinal permeability, systemic inflammation, as well as impaired absorption of nutrients and secretion of bacterial metabolites [14, 17, 18, 23, 24].

One of the most important mechanisms for the development of metabolic disorders is the change in the synthesis of short-chain fatty acids (SCFA), which are formed by intestinal bacteria during the fermentation of dietary fibres [8, 23, 24, 29]. These include acetate, succinate, lactate, butyrate, propionate, valerate and other fatty acids, as well as a number of polyamines and polysaccharides. These compounds are crucial for maintaining the state of the intestinal microbiome and the metabolic activity of the host, including maintaining the integrity of the intestinal barrier, immunomodulation and regulation of energy metabolism, lipid, cholesterol and glucose metabolism [18, 21, 24], stimulation of the secretion of neurotransmitters that provide and regulate neurobehavioral responses and cognitive processes [30, 31, 32]. SCFAs are formed

нітивні процеси [30, 31, 32]. Утворюють КЛЖК ключові види мікробів Bacteroides і Firmicutes, які сприяють ферментативному розщепленню складних вуглеводів та білків до формування таких метаболітів як КЛЖК [18, 21-23].

Найпоширенішим представником КЛЖК являється метаболіт ацетат, який зв'язується з низкою рецепторів та позитивно впливає на синдром підвищеної кишкової проникності шляхом імуномодулюючих прозапальних механізмів. Також ацетат контролює масу тіла, регулюючи апетит, метаболічний гомеостаз, рівень глюкози та чутливість до інсуліну [21, 24]. Не менш важливу роль у метаболічному та енергетичному гомеостазі господаря відіграють метаболіти сукцинат, лактат, пропіонат. Разом з ацетатом вони беруть участь у бар'єрній та секреторній функції ШКТ, у сигнальних реакціях нервової, ендокринної систем [16-18, 21, 24].

З підвищенням рівня бутирату асоціюють розвиток протизапальних процесів ШКТ. Метаболіт бутират забезпечує захисний бар'єр товстої кишки шляхом збільшення виробництва муцину та антимікробних пептидів. Метаболіти ацетат і бутират впливають на енергетичний метаболізм господаря, слугуючи субстратами для мітохондріального бета-окислення, а також підвищують цілісність кишкового бар'єру шляхом активації білків щільного з'єднання, таких як ZO-1 і оклюдин. Крім того, бутират використовується як джерело енергії для колоноцитів.

До метаболітів також відноситься низка поліамінів, які утворюються в кишечнику при розщепленні клітковини, білків та ліпідів під впливом ферментів мікробної спільноти. Поліаміни стимулюють підтримку шару слизової оболонки кишечника та пригнічують запалення, знижуючи синтез запальних цитокінів макрофагами [14, 16, 19]. Зазвичай поліаміни в кишечнику є незамінними речовинами для здоров'я. Фекальні поліаміни в основному виробляються кишковими мікроорганізмами, особливо такими як *Enterococcus Faecalis*. Повідомляється, що потенційний зв'язок між впливом П та фекальними поліамінами має значно більшу різноманітність порівняно з КЛЖК.

Таким чином, мікробіом кишечника та його метаболіти відіграють важливу роль у

by key microbial species Bacteroides and Firmicutes, which contribute to the enzymatic breakdown of complex carbohydrates and proteins to form metabolites such as SCFAs [18, 21-23].

The most common representative of SCFA is the metabolite acetate, which binds to a number of receptors and has a positive effect on leaky gut syndrome through immunomodulatory effects of pro-inflammatory mechanisms. Acetate also controls body weight by regulating appetite, metabolic homeostasis, glucose levels and insulin sensitivity [21, 24]. An equally important role in the metabolic and energy homeostasis of the host is played by the metabolites succinate, lactate, and propionate. Together with acetate, they participate in the barrier and secretory function of the gastrointestinal tract, in the signalling reactions of the nervous and endocrine systems [16-18, 21, 24]. The development of inflammatory processes in the gastrointestinal tract is associated with an increase in the level of butyrate.

The metabolite butyrate provides a protective barrier to the colon by increasing the production of mucin and antimicrobial peptides. The metabolites acetate and butyrate affect host energy metabolism by serving as substrates for mitochondrial beta-oxidation, and also enhance intestinal barrier integrity by activating tight junction proteins such as ZO-1 and occludin. In addition, butyrate is used as an energy source for colonocytes.

Metabolites also include a number of polyamines, which are formed in the intestine during the breakdown of fibre, proteins, and lipids under the influence of enzymes of the microbial community. Polyamines stimulate the maintenance of the intestinal mucosal layer and suppress inflammation by reducing the synthesis of inflammatory cytokines by macrophages [14, 16, 19]. Polyamines in the intestine are normally essential for health. Faecal polyamines are mainly produced by intestinal microorganisms, especially *Enterococcus Faecalis*. The potential relationship between pesticides exposure and faecal polyamines has been reported to have significantly greater diversity compared to SCFA.

Thus, the gut microbiome and its metabolites play an important role in maintaining basic physiological functions in humans and animals. Dysbiosis microbiome and imbalance

підтримці основних фізіологічних функцій організму людини та тварин. Дисбіоз мікробіому та дисбаланс його метаболітів супроводжуються формуванням порушень метаболічного й енергетичного гомеостазу, розвитком запальних, алергічних, аутоімунних, нейроендокринних та інших паталогічних станів.

Вплив пестицидів на мікробіом кишечника та його метаболіти. Останнім часом істотно зростає кількість досліджень, що доводять як прямий токсичний вплив П на стан здоров'я людини та тварин, так і опосередковану дію через формування дисбіозу в мікробній спільноті господаря [1-3, 33-36]. Одним із основних факторів збільшення ефективності сучасного сільського господарства є інсектициди, оскільки вони широко застосовуються для контролю шкідників. Однак вони часто проявляють нецільовий ефект, негативно впливаючи на здоров'я людини та тварин.

Однією з найбільш поширених груп інсектицидів є фосфорорганічні пестициди (ФОП). Вони широко застосовуються у світі завдяки своїй відносній біорозкладності, проте залишки ФОП трапляються в повітрі, на поверхні рослин, у ґрунті та в сільськогосподарській продукції [2, 4, 37, 39-42]. Доведено, що рівень залишків ФОП у плазмі людини корелює з ризиком розвитку цукрового діабету [34, 35]. У дослідженнях на мишах встановлено, що кишкові мікроби розщеплюють ФОП і при цьому активність естерази та продукція ацетату істотно змінюються. Це призводить до розвитку глюконеогенезу, формування інсулінорезистентності та діабету, що дозволяє включити ФОП до ендокриннодизрапторних речовин. Такий стан спричинений тим, що внаслідок мікробного розщеплення ФОП утворюється оцтова кислота, яка надалі використовується мікробіомом як субстрат для глюконеогенезу.

Значна кількість досліджень впливу ФОП на мікробіом проведена з використанням хлорпірифосу (0, 0-діетил, 0-(3,5,6-трихлор-2-піридил) – фосфоротіоату, що широко застосовується в сільському господарстві та часто трапляється у фруктах і овочах [39, 40]. Дослідження показали, що вплив хлорпірифосу (CPF) на мікробіом кишечника як *in vitro*, так і *in vivo*, суттєво змінює його структурний та функціональний

of its metabolites are accompanied by the formation of metabolic and energy homeostasis disorders, the development of inflammatory, allergic, autoimmune, neuroendocrine and other pathological conditions.

The impact of pesticides on the gut microbiome and its metabolites. Currently, there is a significant increase in the number of studies proving both the direct toxic effect of P on human and animal health, as well as the indirect effect through the formation of dysbiosis in the host microbial community [1–3, 33–36]. Insecticides are a crucial factor in increasing the efficiency of modern agriculture, as they are widely used for pest control. However, they often have off-target effects, negatively affecting human and animal health.

One of the most common groups of insecticides is organophosphorus pesticides (OPPs). They are widely used worldwide due to their relative biodegradability, but OPP residues occur in the air, on plant surfaces, in soil, and in agricultural products [2, 4, 37, 39–42]. It has been proven that the level of OPP residues in human plasma correlates with the risk of developing diabetes [34, 35]. Studies on mice have shown that intestinal microbes break down OPPs, and at the same time esterase activity and acetate production are significantly changed. This leads to the development of gluconeogenesis, the formation of insulin resistance, and diabetes, which allows OPPs to be included in endocrine disrupting substances. This condition is caused by the fact that microbial breakdown of OPPs produces acetic acid, which is then used by the microbiome as a substrate for gluconeogenesis.

A significant number of studies on the effects of OPP on the microbiome have been conducted using chlorpyrifos (O,O-Diethyl, O-(3,5,6-trichloropyridin-2-pyridinol) – phosphorothioate), which is widely used in agriculture and often occurs in fruits and vegetables [39, 40]. Studies have shown that the effects of chlorpyrifos (CPF) on the gut microbiome are both *in vitro*, as well as *in vivo*, significantly change its structural and functional state. In the SHIME (Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem), which mimics the intestinal environment *in vitro*, CPF exposure was associated with a decrease in beneficial bacteria, including *Bifidobacterium* and *Lactobacillus*, and an increase in poten-

стан. У моделі SHIME (Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem), яка імітує середовище кишечника *in vitro*, за впливу CPF спостерігалось зниження рівня корисних бактерій, зокрема *Bifidobacterium* та *Lactobacillus*, одночасно зі збільшенням кількості потенційно патогенних мікроорганізмів, зокрема *Enterococcus* та *Bacteroides* [36]. Такі мікробіомні зсуви супроводжувалися зміною рН та зменшенням секреції коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), що є критичними для підтримання кишкового бар'єру та імунної рівноваги [20-24]. Застосування CPF на моделях клітин кишкового епітелію Caco-2 і TC7 призводить до порушення цілісності слизового бар'єру, спричиняє вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема IL-8, що викликає розвиток дисбіозу та запальних процесів у кишечнику [37].

Тривалий вплив CPF на кишечник щурів також сприяє розвитку дисбіозу мікробіому, хронічному запаленню та підвищенню проникності слизового бар'єру. Це обумовлене збільшенням вивільненням запальних хемокінів і цитокінів – IL-6, 1-хемоаттрактанта моноцитів, фактора некрозу пухлини TNF- α , та сприяє зниженню рівнів гонадотропіну, фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та тестостерону в крові. Це свідчить про потенційну роль CPF у розвитку хронічного коліту, ендокринної дисфункції та безпліддя, що також дозволило включити ФОП до ендокринних дизрапторів [38]. Вплив CPF у дозі 1 мг/кг маси тіла протягом 30 днів у мишей спричиняє суттєві порушення структури кишкової мікробіоти, супроводжується зміною спектра метаболітів у сечі та формуванням вираженого дисбіозу [39]. Окрім того, CPF знижує ефективність метаболізму глюкози та ліпідів у печінці риб, що реалізується через розвиток окислювального стресу та дисбіозу мікробіоти [40].

Доведено, що представник ФОП діазинон, що широко застосовується в сільському господарстві, також викликає значущі порушення мікробіомного гомеостазу та негативно впливає на організм. У самців мишей, які протягом 13 тижнів отримували діазинон з питною водою у концентрації 4 ppm, було встановлено розвиток вираженого дисбіозу із зростанням кількості патогенних штамів, істотні порушення енергетич-

тально патогенної бактерії, включаючи *Enterococcus* and *Bacteroides* [36]. These microbiome shifts were accompanied by changes in pH and decreased secretion of short-chain fatty acids (SCFA), which are critical for maintaining the intestinal barrier and immune balance [20–24]. CPF exposure in Caco-2 and TC7 intestinal epithelial cell models disrupts the integrity of the mucosal barrier and induces the release of pro-inflammatory cytokines, including IL-8, which induces dysbiosis and inflammation in the gut [37].

Long-term exposure to CPF in the rat intestine also promotes the development of microbiome dysbiosis, chronic inflammation and increased permeability of the mucosal barrier. This is due to the increased release of inflammatory chemokines and cytokines — IL-6, monocyte chemoattractant 1, tumour necrosis factor TNF- α , and contributes to a decrease in the levels of gonadotropin, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and testosterone in the blood. This indicates a potential role of CPF in the development of chronic colitis, endocrine dysfunction and infertility, which also allowed the inclusion of organophosphorus pesticides in endocrine disruptors [38]. The effect of CPF at a dose of 1 mg/kg body weight for 30 days in mice causes significant disturbances in the structure of the intestinal microbiota, accompanied by a change in the spectrum of metabolites in the urine and the formation of pronounced dysbiosis [39]. In addition, CPF reduces the efficiency of glucose and lipid metabolism in the liver of rats, which is realized through the development of oxidative stress and microbiota dysbiosis. [40].

It has been proven that the organophosphorus pesticides representative diazinon, which is widely used in agriculture, also causes significant disturbances in microbiome homeostasis and negatively affects the body. In male mice, which received diazinon with drinking water at a concentration of 4 ppm for 13 weeks, the development of pronounced dysbiosis with an increase in the number of pathogenic strains, significant disturbances in the energy metabolism of the microbiota and changes in the secretion of bacterial metabolites was established [41]. In addition, diazinon activated stress responses and caused changes in the behavioural reactions of ani-

ного метаболізму мікробіоти та зміну секреції бактеріальних метаболітів [41]. Крім того, діазинон активував реакції на стрес та спричинив зміни поведінкових реакцій тварин, що підкреслює його потенціал як нейротоксиканта [42]. Під впливом ФОП, особливо діазинону, формується дисбіоз кишкової мікробіоти з розростанням патогенних бактерій, порушується метаболізм жовчних кислот, формується підвищена проникність слизової оболонки кишечника в мишей [43]. Відомо, що кишковий мікробіом модулює експресію ферментів, які беруть участь у синтезі жовчних кислот, а також впливає на утворення основних первинних жовчних кислот – холевої та ксенодезоксихолевої. Крім цього, мікробіом забезпечує їхню кон'югацію в печінці, подальшу реабсорбцію в клубовій кишці та декон'югацію в тонкому кишечнику [29, 32]. Жовчні кислоти є важливими промоутерами емульгування ліпідів, сприяють абсорбції глюкози та регулюють глюкозо-ліпідний гомеостаз. Порушення балансу жовчних та жирних кислот сприяє розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, інсулінорезистентності, цукрового діабету та ожиріння [43-46, 48].

Вивчення впливу на кишковий мікробіом найбільш широко використовуваного гербіциду гліфосату на різних тваринних моделях показало, що цей гербіцид сприяє розвитку дисбіозу мікробної спільноти [61-63]. У щурів, які зазнали впливу гліфосату, спостерігалися зміни морфології ворсинок у дванадцятипалій і порожнинній кишці. Крім того, вплив гліфосату посилював запальні реакції шляхом посилення експресії генів, залучених до прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, TNF-, каспази-3, Марк 3 і NF- κ B [63], що сприяє не тільки розвитку окислювального стресу, запалення, але й зниженню рівня антиоксидантних ферментів [63]. Щури, які піддавалися впливу гліфосату, мали значно нижчу чисельність *Firmicutes*, ніж інші типи мікроорганізмів. Вплив гліфосату на мишей також сприяв розвитку дисбіозу мікробіоти, порушенню поведінкових реакцій, викликаючи занепокоєння та депресію [61]. Хоча дослідження впливу гліфосату на мікробіом кишечника та його метаболіти на різних тваринних моделях представлені доволі широко, автори відзначають, що механізми впливу

mals, which emphasizes its potential as a neurotoxicant [42]. Under the influence of OPP, especially diazinon, dysbiosis of the intestinal microbiota is formed with the growth of pathogenic bacteria, bile acid metabolism is disturbed, and increased permeability of the intestinal mucosa is formed in mice [43]. It is known that the intestinal microbiome modulates the expression of enzymes involved in the synthesis of bile acids, and also affects the formation of the main primary bile acids — cholic and chenodeoxycholic. In addition, the microbiome ensures their conjugation in the liver, subsequent reabsorption in the ileum and deconjugation in the small intestine [29, 32]. Bile acids are important promoters of lipid emulsification contribute to glucose absorption and regulate glucose-lipid homeostasis. Disturbance of the balance of bile and fatty acids contributes to the development of non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, diabetes mellitus and obesity [43-46, 48].

Studies of the effects of the most widely used herbicide glyphosate on the gut microbiome in various animal models have shown that this herbicide promotes the development of dysbiosis of the microbial community [61-63]. In rats exposed to glyphosate, changes in villi morphology were observed in the duodenum and caecum. In addition, glyphosate exposure enhanced inflammatory responses by increasing the expression of genes involved in the pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6, TNF-, caspase-3, Mark 3 and NF- κ B [63], which contributes not only to the development of oxidative stress, inflammation, but also to a decrease in the level of antioxidant enzymes [63]. Rats exposed to glyphosate had significantly lower Firmicutes abundance than other types of microorganisms. Glyphosate exposure in mice also promoted the development of dysbiosis microbiota, in addition to disrupting behavioural responses, causing anxiety and depression [61]. Although studies of the effects of glyphosate on the gut microbiome and its metabolites in various animal models are quite extensive, the authors note that the mechanisms of influence require further study.

Along with organophosphorus pesticides and glyphosate, in recent years, studies have been conducted to assess the harmful effects of other classes on the intestinal microbiome and its metabolites [47-50]. The toxicity of the

потребують подальшого вивчення.

Поряд з ФОП та гліфосатом за останні роки проведено дослідження оцінки шкідливого впливу інших класів П на мікробіом кишечника та його метаболіти [47-50]. Доведено токсичність поєданого впливу фунгіцидів, карбаматів та хлорорганічних пестицидів (ХОП) на клітинний метаболізм ліпідів, білків і вуглеводів з порушенням метаболізму та енергетичного балансу [48]. Leung M.C.K. et. al. [49] стверджують, що основною мішенню як ФОП, так і карбаматних фунгіцидів є мітохондрії, що обумовлено токсичним впливом даних П на мікробіом кишечника та метаболітів з наступним розвитком порушення метаболічного та енергетичного гомеостазу [49]. Вивчення змін у складі кишкової мікробіоти мишей, які піддавалися впливу хлорорганічного П – P,P'-дихлордифенілдіхлоретилена (ДДЕ) протягом восьми тижнів, виявили ознаки дисбіозу – збільшення *Bacteroidetes* і зменшення *Proteobacterias*, *Deferribacteres* та *Cyanobacteria*, а також зміни клітинного метаболізму [48].

Вивчення впливу інсектицидів піретроїдів на мікробіом кишечника показало, що ці сполуки при довготривалій дії сприяють розвитку дисбіозу мікробіому кишечника з пригніченням росту як патогенної, так і корисної мікробіоти, порушують клітинний метаболізм та сприяють розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки [3, 52, 53].

Низкою авторів проведено дослідження щодо вивчення шкідливого впливу фунгіцидів на мікробіом кишечника. Оскільки залишки фунгіцидів можуть потрапляти у воду, повітря та ґрунт, вони нерідко виявляються в харчових продуктах, призначених для споживання людиною, найчастіше після обробки врожаю [50]. Для захисту сільськогосподарської продукції та промислової обробки широко використовуються карбаматні фунгіциди, особливо карбендазім (CBZ), який ефективно запобігає росту грибів та інших мікроорганізмів. Дослідження на мишах показали що CBZ взаємодіє з кишковою мікробіотою, викликаючи дисбактеріоз у кишечнику з одночасним порушенням ліпідного метаболізму [57]. Автори пов'язують формування карбендазім-індукованого порушення метаболізму ліпідів із розвитком дисбіозу кишкової спільноти, який характе-

combined effect of fungicides, carbamates and organochlorine pesticides (OCPs) on cellular metabolism of lipids, proteins and carbohydrates with metabolic and energy balance disorders have been proven [48]. Leung M. C. K. et. al. [49] argue that the main target of both OPPs and carbamate fungicides is mitochondria, which is due to the toxic effect of these pesticides on the intestinal microbiome and metabolites with the subsequent development of metabolic and energy homeostasis disorders [49]. Study of changes in the composition of the intestinal microbiota of mice exposed to the organochlorine P — P,P'- dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) for eight weeks showed signs of dysbiosis — an increase in *Bacteroidetes* and a decrease in *Proteobacteria*, *Deferribacteres*, and *Cyanobacteria*, as well as changes in cellular metabolism [48].

A study of the effects of pyrethroid insecticides on the intestinal microbiome showed that these compounds, with long-term exposure, contribute to the development of gut microbiome dysbiosis with inhibition of the growth of both pathogenic and beneficial microbiota, disrupts cellular metabolism, and promotes the development of non-alcoholic fatty liver disease [3, 52, 53].

A number of authors have conducted studies to examine the harmful effects of fungicides on the gut microbiome. Since fungicide residues can enter water, air and soil, they are often found in food products intended for human consumption, most often after harvest treatment [50]. Carbamate fungicides, especially carbendazim (CBZ), are widely used to protect agricultural products and industrial processing, which effectively prevents the growth of fungi and other microorganisms. Studies in mice have shown that CBZ interacts with the intestinal microbiota, causing dysbiosis in the intestine with a simultaneous disruption of lipid metabolism [57]. The authors associate the formation of carbendazim-induced lipid metabolism disorders with the development of dysbiosis of the intestinal community, which was characterized by a decrease in the number of *Bacteroidetes* and an increase in the population of *Proteobacteria* and *Actinobacteria*. The detrimental impacts of carbamate fungicides propamocarb [56] and aldicarb [68] on the intestinal microbial community of mice are delineated, with these com-

ризувався зменшенням кількості *Bacteroides* та збільшенням популяції *Proteobacteria* та *Actinobacteria*. Описано шкідливий вплив на мікробну спільноту кишечника мишей карбаматних фунгіцидів пропамокарба [56] та алдікарба [68], які також сприяють розвитку дисбіозу з формуванням дисліпідемії та метаболічних порушень після їхнього перорального прийому.

Довготривалий вплив фунгіциду CBZ на мишей протягом 14 тижнів [57] викликав дисбактеріоз мікробіоти кишечника, що також призвело до дисліпідемії зі значним підвищенням рівня тригліцеридів та розвитку запалення кишечника. Автори вважають, що дисбактеріоз та дисліпідемія сприяли підвищеному всмоктуванню тригліцеридів через кишкову стінку, що викликало запальну реакцію. Ці процеси впливають і на загальний стан здоров'я, втручаючись у печінковий ліпідний метаболізм та запальні реакції. Розвиток дисбактеріозу в кишечнику мишей описано при оральному впливові фунгіциду імазаліну [59], а також у риб [60] з одночасним порушенням рухової поведінки та запаленням товстої кишки.

Механізми впливу П на мікробіом вивчено недостатньо. Доведено, що гербіциди (наприклад, гліфосат) негативно впливають на специфічні для бактерій шикікатні шляхи мікроорганізмів, інгібуючи 5-енол-пірувіл-шикікат-3-фосфат-(EPSP)-синтазу. Це змінює рівні кінцевих продуктів цього шляху, зокрема фенілаланіну, триптофану, тирозину та ін. у бактерій. Імуногістохімічне вивчення показало, що ці ароматичні амінокислоти є попередниками нейромедіаторів, які використовуються для комунікації мозку, що пояснює зміни поведінки у тварин за дії цих П [65], сприяє розвитку тривоги, депресії, змінам пам'яті та рухової активності. Також імуногістологічні дослідження показують, що це може бути пов'язане зі зниженням кількості імунореактивних нейронів серотоніну в дорсальному ядрі, базолатеральній мигдалині та вентральній медіальній префронтальній корі після субхронічного та хронічного впливу гліфосату [65-66]. Крім того, було підтверджено дозозалежне зниження рівня серотоніну, дофаміну та норадреналіну в мозку щурів, які зазнали впливу гліфосату. Одночасно виявлено структурно-функціональні зміни в мікробній спільноті

pounds also contributing to the development of dysbiosis, accompanied by the formation of dyslipidaemia and metabolic disorders following their oral administration.

Long-term exposure of mice to the fungicide CBZ for 14 weeks [57] induced dysbiosis of the gut microbiota, which also resulted in dyslipidaemia with significant elevation of triglyceride levels and development of intestinal inflammation. The authors believe that dysbiosis and dyslipidaemia contributed to increased absorption of triglycerides through the intestinal wall, which caused an inflammatory response. These processes also affect general health, interfering with hepatic lipid metabolism and inflammatory responses. The development of dysbiosis in the gut of mice has been described with oral exposure to the fungicide imazalin [59], as well as in fish [60] with concomitant impaired motor behaviour and inflammation of the colon.

The mechanisms of the effect of pesticides on the microbiome have not been studied sufficiently. It has been shown that herbicides (e.g. glyphosate) negatively affect the shikimate pathways specific for bacteria in microorganisms, inhibiting 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate-(EPSP)-synthase. This changes the levels of the end products of this pathway, in particular phenylalanine, tryptophan, tyrosine, etc. in bacteria. Immunohistochemical studies have shown that these aromatic amino acids are precursors of neurotransmitters used for brain communication, which explains the behavioural changes in animals under the action of these pesticides [65], contributing to the development of anxiety, depression, changes in memory and motor activity. Immunohistological studies also suggest that this may be due to a decrease in the number of serotonin immunoreactive neurons in the dorsal raphe nucleus, basolateral amygdala, and ventral medial prefrontal cortex after subchronic and chronic exposure to glyphosate [65-66]. In addition, dose-dependent decreases in serotonin, dopamine, and norepinephrine levels have been confirmed in the brains of rats exposed to glyphosate. At the same time, structural and functional changes in the intestinal microbial community have been identified [65]. Thus, pesticides alters not only the composition of the micro-

кишечника [65]. Таким чином, П змінюють не тільки склад мікробіоти, але й фізичні та біохімічні характеристики середовища кишкової мікробної спільноти, впливають як на вільну мікробіота-кишечник-мозок тварин, так і на вільну гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему [17, 65–67].

Доведено також взаємозв'язок порушень метаболічних процесів у кишкової мікробіоти та енергетичного метаболізму в мозку під впливом П [65–69]. Зростаюча кількість доказів підтверджує, що мікробіом є ключовим гравцем у метаболічному гомеостазі [67]. Це видно з аналізу фекалій, який показує збільшення кількості бактеріальних ферментів, що беруть участь у розкладі різних білків під впливом П, а також метаболічного аналізу, який виявляє одночасне зниження рівня критичних метаболітів у тканинах мозку, включаючи глюкозу, яблучну кислоту та вільні жирні кислоти зі збільшенням рівня кетонів тіл [67]. Це підтверджує, що П негативно впливають на енергетичний метаболізм мозку. Крім того, доведено вплив П на імунну систему мозку [65], що виявлено на клітинах мікроглії – найдомінантніших імунних клітинах мозку. При цьому автори встановили порушення синаптичного відщеплення, регуляції мієлінізації та нейрогенезу, що пов'язують з активацією запальних процесів в мікрогліальних імунних клітинах, спричинених мікробними патогенами.

Встановлено, що під впливом П відбувається активація сигнальних шляхів за участю кишкової мікробіоти, зокрема ліпополісахаридів – прозапальних молекул, які є структурними компонентами клітинної мембрани грамнегативних бактерій. В експериментах на мишах за умов експозиції хлорпірифосу спостерігалось підвищення рівня ліпополісахаридів [74], що свідчить про індукцію системної імунної відповіді [16, 66]. Імунна активація мікроглії супроводжується запуском каскадів внутрішньоклітинної сигналізації зі залученням транскрипційних факторів NF- κ B, які посилюють імунну та запальну відповідь. Активація цих механізмів потенційно сприяє прогресуванню нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера, через хронічне нейрозапалення та порушення нейронального гомеостазу [15, 23, 25].

biota, but also the physical and biochemical characteristics of the intestinal microbial community environment, affecting both the microbiota – gut – brain axis of animals and the hypothalamic – pituitary – adrenal axis [17, 65–67].

The relationship between metabolic disturbances in the gut microbiota and brain energy metabolism under the influence of pesticides has also been proven [65–69]. A growing body of evidence supports the microbiome as a key player in metabolic homeostasis [67]. This is evident from faeces analysis, which shows an increase in the number of bacterial enzymes involved in the breakdown of various proteins under the influence of pesticides, as well as metabolic analysis, which reveals a simultaneous decrease in the levels of critical metabolites in brain tissue, including glucose, malic acid and free fatty acids, with an increase in the level of ketone bodies [67]. This confirms that pesticides negatively affects brain energy metabolism. In addition, the effect of pesticides on the brain immune system has been proven [65], which was detected in microglia cells, the most dominant immune cells in the brain. At the same time, the authors established disorders of synaptic cleaving, regulation of myelination, and neurogenesis, which are associated with the activation of inflammatory processes in microglial immune cells caused by microbial pathogens.

It has been established that under the influence of pesticides, signalling pathways are activated with the participation of intestinal microbiota, in particular lipopolysaccharides – pro-inflammatory molecules, which are structural components of the cell membrane of gram-negative bacteria. In experiments on mice under conditions of chlorpyrifos exposure, an increase in the level of lipopolysaccharides was observed [74], which indicates the induction of a systemic immune response [16, 66]. Immune activation of microglia is accompanied by the launch of intracellular signalling cascades involving transcription factors NF- κ B, which enhance the immune and inflammatory response. Activation of these mechanisms potentially contributes to the progression of neurodegenerative diseases, in particular Alzheimer's disease, through chronic neu-

В останні десятиліття особливу увагу науковців привертають причини масової загибелі популяцій медоносних бджіл. Низка досліджень пов'язує це явище з негативним впливом П, зокрема нітенпіраму [70] та інсектицидів флупірадіфуруну, сульфоксафлору та фунгіциду азоксистробіну на спеціалізовану природну мікробіоту кишечника бджіл [71]. Показано, що під дією П відбувається істотне зниження чисельності ключових мікробних груп, які належать до доміантних таксонів кишкової мікробіоти бджіл, зокрема представників родів *Pseudomonadota*, *Snodgrassella alvi*, *Gilliamella apicola*. Особливо чутливою виявляється *Snodgrassella alvi*, яка відіграє критично важливу роль щодо підтримання імунної резистентності бджіл та регуляції відповіді господаря на патогени. Порушення цього балансу супроводжується значним зростанням чисельності патогенних мікроорганізмів [70, 71]. Подібні зміни мікробіоти зареєстровані не лише у дорослих особин, а й у личинок та незрілих бджіл.

Аналогічні негативні ефекти П на кишкову мікробіоту описані у численних експериментальних дослідженнях на різних видах тварин, включно з ссавцями, рептиліями, рибами та комахами. Вони демонструють шкідливий вплив П на метаболічні процеси та функціонування осі «кишечник–мозок» [13, 16, 17, 20, 23, 24, 47, 66]. Водночас механізми формування таких порушень ще недостатньо вивчені. Одним із підходів до встановлення причинно-наслідкових зв'язків між змінами мікробіоти та функціональними порушеннями організму є застосування фекальної мікробіотної трансплантації (FMT) [75]. Цей потужний експериментальний метод, широко використовуваний на моделях гризунів та інших тварин, дозволяє оцінити, чи спостережувані зміни поведінки та фізіологічних функцій є безпосереднім наслідком взаємодії господаря з мікробіотою. Метод полягає у перенесенні фекальної мікробіоти від донора до реципієнта з метою відтворення мікробного профілю донора в кишечнику реципієнта. Застосування FMT у низці досліджень показало, що профіль кишкової мікробіоти відіграє ключову роль у формуванні ефектів пестицидного впливу. Зокрема доведено, що окремі поведінкові порушення, які виника-

ють ринфляцію та порушення гомеостазу нейронів [15, 23, 25].

In recent decades, the causes of mass deaths of honey bee populations have attracted special attention of scientists. A number of studies associate this phenomenon with the negative impact of pesticides, in particular nitenpyram [70] and the insecticides flupyradifurone, sulfoxaflo and the fungicide azoxystrobin on the specialized natural microbiota of the bee gut [71]. It has been shown that under the influence of pesticides, there is a significant decrease in the number of key microbial groups that belong to the dominant taxa of the bee gut microbiota, in particular representatives of the genera *Pseudomonadota*, *Snodgrassella alvi*, *Gilliamella apicola*. *Snodgrassella alvi*, which plays a critical role in maintaining the immune resistance of bees and regulating the host response to pathogens, is particularly sensitive. Disruption of this balance is accompanied by a significant increase in the number of pathogenic microorganisms [70, 71]. Similar changes in the microbiota have been recorded not only in adult, but also in larvae and immature bees.

Similar negative effects of pesticides on the intestinal microbiota have been described in numerous experimental studies on various animal species, including mammals, reptiles, fish and insects. They demonstrate the harmful effect of pesticides on metabolic processes and the functioning of the gut – brain axis [13, 16, 17, 20, 23, 24, 47, 66]. At the same time, the mechanisms of formation of such disorders are still not sufficiently studied. One of the approaches to establish causal relationships between changes in the microbiota and functional disorders of the organism is the use of faecal microbiota transplantation (FMT) [75]. This powerful experimental method, widely used in rodent and other animal models, allows us to assess whether the observed changes in behaviour and physiological functions are a direct consequence of the interaction of the host with the microbiota. The method involves transferring faecal microbiota from a donor to a recipient in order to recreate the donor's microbial profile in the recipient's gut. The use of FMT in a number of studies has shown that the intestinal microbiota

ють при експозиції глюфосинату амонію, можуть передаватися шляхом трансплантації кишкової мікробіоти від експонованих донорів до неекспонованих реципієнтів [75]. Водночас дослідження, в яких безпосередньо аналізують поведінкові порушення, залишаються обмеженими. Механізми, за допомогою яких трансплантація мікробіоти від донорів, що зазнали впливу П, призводить до порушень поведінки та інших змін стану здоров'я у здорових реципієнтів, потребують подальшого з'ясування.

Останніми роками істотно розширилося коло епідеміологічних та експериментальних досліджень, присвячених впливу різних класів П на структурно-функціональні зміни кишкової мікробіоти та стан здоров'я людини [3, 33, 38, 69, 76, 77]. Значна кількість робіт також демонструє зв'язок між експозицією П і розвитком метаболічних порушень, зокрема інсулінорезистентності, предіабету та ожиріння, асоційованих із дисбіозом кишкового мікробіому [35, 45, 46, 51]. Доведено, що вплив П може спричиняти розвиток дисбіозу з одночасним порушенням когнітивних функцій, а також асоціюється зі зростанням поширеності нейропсихічних розладів, включно з розладами аутичного спектра [62], хворобою Альцгеймера [15, 23, 25, 66], депресивними розладами, а також іншими нейродегенеративними й нейропсихічними порушеннями, зокрема серед працівників сільського господарства. Накопичені дані свідчать, що хронічний вплив П може відігравати відчутну роль у розвитку цих патологічних станів. Все більше наукових робіт демонструють, що П здатні порушувати цілісність кишкового та гематоенцефалічного бар'єрів, впливаючи на функціонування осі «мікробіота – кишечник – мозок» [6, 13, 20, 27, 47].

Особливий інтерес становлять дослідження, в яких епідеміологічний вплив різних класів П на людину оцінюється шляхом визначення концентрацій їхніх метаболітів у біологічних середовищах, зокрема в сечі. У таких роботах показано взаємозв'язок між рівнями пестицидних метаболітів у сечі та змінами метаболітного профілю, асоційованого з кишковою мікробіотою, включно з бактеріальними метаболітами у фекаліях, що відображають функціональний стан мікробної спільноти.

profile plays a key role in shaping the effects of pesticide exposure. In particular, it has been shown that some behavioural disorders that occur with glufosinate-ammonium exposure can be transmitted by transplantation of intestinal microbiota from exposed donors to unexposed recipients [75]. However, studies that directly analyse behavioural disorders remain limited. The mechanisms by which transplantation of microbiota from donors exposed to pesticides leads to behavioural disorders and other health changes in healthy recipients require further elucidation.

In recent years, the range of epidemiological and experimental studies devoted to the influence of different classes of pesticides on structural and functional changes of the intestinal microbiota and human health has expanded significantly [3, 33, 38, 69, 76, 77]. A significant number of works also demonstrate the connection between pesticides exposure and the development of metabolic disorders, in particular insulin resistance, prediabetes and obesity, associated with dysbiosis of the intestinal microbiome [35, 45, 46, 51]. It has been shown that exposure to pesticides can cause dysbiosis with concomitant cognitive impairment and is associated with an increased prevalence of neurodevelopmental disorders, including autism spectrum disorders [62], Alzheimer's disease [15, 23, 25, 66], depressive disorders, and other neurodegenerative and neuropsychiatric disorders, particularly among agricultural workers. Accumulating evidence suggests that chronic exposure to pesticides may play a significant role in the development of these pathological conditions. A growing body of scientific evidence demonstrates that pesticides can disrupt the integrity of the gut and blood – brain barriers, affecting the functioning of the microbiota – gut – brain axis [6, 13, 20, 27, 47].

Of particular interest are studies in which the epidemiological impact of different classes of pesticides on humans is assessed by determining the concentrations of their metabolites in biological media, in particular in urine. Such studies have shown a relationship between the levels of pesticide metabolites in urine and changes in the metabolite profile associated with the intestinal microbiota, including bacterial metabolites in faeces,

Незважаючи на те, що дослідження шкідливого впливу П на мікробіом на різних тваринних моделях представлені достатньо широко, дані щодо оцінки їхнього впливу на кишкову мікробну спільноту та її метаболіти в людини залишаються обмеженими. Водночас епідеміологічні дослідження та експерименти *in vitro*, присвячені оцінці дії гербіциду гліфосату на організм людини [63] показали, що його довготривала експозиція сприяє розвитку дисбіозу кишкової мікробіоти зі зниженням чисельності корисних бактеріальних таксонів. Поряд із цим встановлено, що гліфосат порушує клітинні метаболічні процеси, що супроводжується розвитком інсулінорезистентності, метаболічних змін у печінці, підвищеним ризиком цукрового діабету та ожиріння. Дослідження довготривалого впливу ФОП у когорті американців мексиканського походження продемонструвало більш високу частоту когнітивних і метаболічних порушень, а також підвищену смертність у цій популяції [64].

Zhang K. et al. [50] аналізували зв'язок між хронічним впливом ФОП у навколишньому середовищі та мікробними змінами в кишечнику людини. До епідеміологічного дослідження було залучено 190 учасників, які проживали в регіоні Каліфорнії, відомому інтенсивним застосуванням П у сільському господарстві. Серед них 61 % учасників мали хворобу Паркінсона, середній вік обстежених становив 72 роки. Дані про склад мікробіому та прогнозовані метагеномні функції одержані методом секвенування гена 16S рРНК зі зразків фекалій. Учасники дослідження не мали гострих або хронічних захворювань ШКТ, імунодефіцитних станів, а також не отримували антибіотикотерапію. Автори виявили розвиток дисбіозу кишкової мікробіоти та метаболічні зміни, що характеризувалися порушенням клітинного дихання, посиленням біосинтезом і деградацією сполук, пов'язаних зі структурою бактеріальної клітинної стінки, зокрема полісахаридів і поліамінів, а також підвищеним синтезом попередників РНК і ДНК при одночасному зниженні біосинтезу вітамінів В₁ та В₆. Таким чином, результати досліджень свідчать, що довготривалий вплив ФОП асоціюється зі змінами чисельності окремих бактеріальних груп і порушенням

which reflect the functional state of the microbial community.

Although studies of the harmful effects of pesticides on the microbiome in various animal models are quite extensive, data on the assessment of their impact on the intestinal microbial community and its metabolites in humans remain limited. At the same time, epidemiological studies and experiments *in vitro* studies evaluating the effects of the herbicide glyphosate on humans [63] have shown that long-term exposure to it promotes dysbiosis of the gut microbiota with a decrease in the number of beneficial bacterial taxa. In addition, glyphosate has been shown to disrupt cellular metabolic processes, which is accompanied by the development of insulin resistance, metabolic changes in the liver, and an increased risk of diabetes and obesity. A study of long-term exposure to glyphosate in a cohort of Mexican-Americans has shown a higher incidence of cognitive and metabolic disorders, as well as increased mortality in this population [64].

Zhang K. et al. [50] analysed the relationship between chronic environmental exposure to organophosphorus pesticides and microbial changes in the human gut. The epidemiological study involved 190 participants living in a region of California known for its intensive use of P in agriculture. Among them, 61% of the participants had Parkinson's disease, and the average age of the subjects was 72 years. Data on the composition of the microbiome and predicted metagenomic functions were obtained by sequencing the 16S rRNA gene from faecal samples. The study participants did not have acute or chronic gastrointestinal diseases, immunodeficiency states, and did not receive antibiotic therapy. The authors found the development of intestinal microbiota dysbiosis and metabolic changes characterized by impaired cellular respiration, increased biosynthesis and degradation of compounds associated with the structure of the bacterial cell wall, in particular polysaccharides and polyamines, as well as increased synthesis of RNA and DNA precursors with a simultaneous decrease in the biosynthesis of vitamins B₁ and B₆. Thus, the results of the studies indicate that long-term exposure to OPP is associated with changes in the abundance of individual bacterial groups and impaired functional

функціональної активності метаболічних шляхів, які підтримуються кишковим мікробіомом людини. Автори наголошують на необхідності проведення додаткових досліджень для підтвердження одержаних результатів і з'ясування потенційних наслідків виявлених змін для здоров'я людини.

Ueyama J. et al. [51] проаналізовано взаємозв'язок між впливом П та вмістом ключових мікробних метаболітів у фекаліях людини, зокрема КЛЖК, ацетату, пропіонату, бутирату, валерату, сукцинату та лактату, а також рівнями поліамінів, таких як путресцин (ПУТ) і спермідин (СРД), і показниками рН. Одержані результати свідчать, що експозиція органофосфатних П корелює з підвищеним ризиком зниження концентрацій ацетату, лактату та СРД у фекаліях. Водночас рівні лактату та поліамінів СРД у калі демонстрували кореляцію із впливом піретроїдних інсектицидів і гліфосату. Зважаючи на те, що ацетат, найпоширеніша КЛЖК, і лактат відіграють ключову роль у регуляції енергетичного метаболізму господаря та беруть участь у модуляції синтезу й експресії жовчних кислот, автори не виключають, що зниження їхнього рівня може сприяти розиткові метаболічних порушень. Встановлено, що зменшення концентрації поліамінів може негативно впливати на бар'єрну функцію кишечника, оскільки за нормальних умов ці сполуки стимулюють підтримання слизового шару, знижуючи запальну активність та пригнічуючи синтез прозапальних цитокінів макрофагами. Автори наголошують, для підтвердження спостережень необхідні подальші дослідження із залученням різних вікових груп та ширших популяційних вибірок.

Mesnager R. et al. [69] повідомили про епідеміологічне дослідження, в якому виявлено зв'язок між харчовим впливом 186 поширених інсектицидів, гербіцидів і фунгіцидів та складом фекального мікробіому в 65 пар дорослих близнюків у Великій Британії. У цьому дослідженні показано, що екскреція П асоціюється зі зниженням чисельності корисних бактеріальних таксонів з одночасним зростанням умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів, що свідчить про порушення мікробного гомеостазу кишечника.

В опублікованих протягом поточного року дослідженнях Chen L. et al. [77] було

activity of metabolic pathways supported by the human intestinal microbiome. The authors emphasize the need for additional studies to confirm the results obtained and clarify the potential consequences of the identified changes for human health.

Ueyama J. et al. [51] analysed the relationship between pesticides exposure and the content of key microbial metabolites in human faeces, including SCFA, acetate, propionate, butyrate, valerate, succinate and lactate, as well as levels of polyamines such as putrescine (PUT) and spermidine (SRD), and pH indicator. The results demonstrate that exposure to organophosphate pesticides is correlated with an increased risk of decreased concentrations of acetate, lactate and SRD in faeces. At the same time, levels of lactate and polyamine SRD in faeces showed a correlation with exposure to pyrethroid insecticides and glyphosate. Given that acetate, the most abundant SCFA, and lactate play a key role in the regulation of host energy metabolism and are involved in the modulation of bile acid synthesis and expression, the authors do not exclude that a decrease in their levels may contribute to the development of metabolic disorders. It has been established that a decrease in the concentration of polyamines may negatively affect the intestinal barrier function, since under normal conditions these compounds stimulate the maintenance of the mucosal layer, reducing inflammatory activity and suppressing the synthesis of pro-inflammatory cytokines by macrophages. The authors emphasize that further studies involving different age groups and larger population samples are necessary to confirm the observations.

Mesnager R. et al. [69] reported an epidemiological study that found an association between dietary exposure to 186 common insecticides, herbicides, and fungicides and the composition of the faecal microbiome in 65 pairs of adult twins in the United Kingdom. This study showed that P excretion was associated with a decrease in the abundance of beneficial bacterial taxa with a concomitant increase in opportunistic and pathogenic microorganisms, suggesting a disruption in intestinal microbial homeostasis.

In studies published this year, Chen L. et al. [77] analysed in detail the interactions between 18 pesticides (15 parent compounds

детально проаналізовано взаємодію між 18 П (15 вихідних сполук та 3 метаболіти) і 17 видами кишкових бактерій. До переліку досліджуваних речовин увійшли як заборонені та обмежені до застосування, так і широко використовувані П, зокрема ендокринні руйнівники та стійкі органічні забруднювачі. В експериментах на мишах застосовували діапазон концентрацій П, що відповідав потенційним рівням екологічної експозиції у травному тракті людини (приблизно 0,05–1 мкг/мл), на відміну від традиційних досліджень, у яких зазвичай використовуються значно вищі дози, що перевищують 10 мкг/мл. Автори здійснили системне мапування взаємодій у системі «пестициди – мікробіом – метаболіти», проаналізувавши 468 метаболітів. Серед кишкових бактерій найчутливішими до впливу П були окремі представники родів *B.ovatus*, *B.uniformis*, *D.formicigenerans*, *B.stercoris*, *C.symbiosum*, *B.adolescentis*, що належать до ключових функціональних компонентів мікробіоти кишечника. Загалом було зафіксовано порушення в 40 метаболічних шляхах, включно з метаболізмом амінокислот, вуглеводів, кофакторів і вітамінів, а також нуклеотидним метаболізмом. Особливо вираженими виявилися зміни в метаболізмі триптофану, пропаноатному шляху та обмінні жовчних кислот. Окрему увагу приділено дослідженню взаємодії «пестициди – мікробіом – ліпіди», оскільки кишкова мікробіота розглядається як функціонально активний ендокринний орган, здатний синтезувати біологічно активні ліпідні молекули. Аналіз ліпідного профілю бактерій показав, що найбільш значних змін зазнають гліцерофосфоліпіди та гліцероліпіди – основні структурні компоненти бактеріальних клітинних мембран. При цьому встановлено, що П спричиняють істотні зміни щодо довжини жирнокислотних ланцюгів і ступеня їхньої насиченості, що потенційно може впливати на утворення ліпідних і полісахаридних ендотоксинів та провокувати імунну дизрегуляцію. Для додаткової оцінки впливу П на мікробіоту та метаболізм господаря *In vivo* автори також використали модель мишей із моноінфікуванням *B.ovatus* та експозицією 4,4'-ДДЕ. Було встановлено, що П порушують ріст і метаболічну активність кишкових бактерій, а також здатні накопи-

and 3 metabolites) and 17 species of intestinal bacteria. The list of substances studied included both banned and restricted pesticides and widely used pesticides, including endocrine disruptors and persistent organic pollutants. The experiments on mice used a range of pesticide concentrations that corresponded to potential environmental exposure levels in the human digestive tract (approximately 0.05–1 µg/ml), in contrast to traditional studies that usually use much higher doses exceeding 10 µg/ml. The authors performed a systemic mapping of interactions in the 'pesticide – microbiome – metabolite' system, analysing 468 metabolites. Among intestinal bacteria, the most sensitive to the effects of pesticides were individual representatives of the genera *B.ovatus*, *B.uniformis*, *D.formicigenerans*, *B.stercoris*, *C.symbiosum*, *B.adolescentis*, which belong to the key functional components of the intestinal microbiota. In total, disorders were recorded in 40 metabolic pathways, including the metabolism of amino acids, carbohydrates, cofactors and vitamins, as well as nucleotide metabolism. Changes in tryptophan metabolism, the propanoate pathway and bile acid metabolism were especially pronounced. Special attention was paid to the study of the interaction 'pesticides – microbiome – lipids', since the intestinal microbiota is considered a functionally active endocrine organ capable of synthesizing biologically active lipid molecules. Analysis of the lipid profile of bacteria showed that the most significant changes are experienced by glycerophospholipids and glycerolipids – the main structural components of bacterial cell membranes. It was found that pesticides cause significant changes in the length of fatty acid chains and the degree of their saturation, which can potentially affect the formation of lipid and polysaccharide endotoxins and provoke immune dysregulation. To further assess the impact of pesticides on the microbiota and host metabolism *in vivo* the authors also used a mouse model with mono-infection *B.ovatus* and 4,4'-DDE exposure. It was found that pesticides disrupts the growth and metabolic activity of intestinal bacteria, and is also able to accumulate in bacterial cells, prolonging their presence in the host organism. Such processes are accompanied by changes in key metabolic and lipid pathways of the microbio-

чуватися в бактеріальних клітинах, пролонгуючи свою присутність в організмі господаря. Такі процеси супроводжуються змінами ключових метаболічних і ліпідних шляхів мікробіоти, що може мати довготривалі наслідки для гомеостазу та здоров'я. Виявлені структурно-функціональні зміни мікробіоти та її метаболічної активності опосередковано впливають на імунну та запальну відповідь, активацію апоптозу, порушення метаболічних процесів і розвиток ожиріння, кардіометаболічних та серцево-судинних захворювань. Водночас автори підкреслюють, на сьогодні залишається обмеженим розуміння шляхів метаболізму мікробіомних ліпідів у кишечнику та їхнього взаємозв'язку з циркулюючими ліпідами організму. Це істотно ускладнює розкриття механізмів дизрегуляції ліпідного й енергетичного гомеостазу господаря та пов'язаних із цим фізіологічних процесів.

Таким чином, вплив П, зокрема механізми їхньої дії на кишкову мікробіоту, її метаболіти та загальний стан здоров'я господаря, лише в останні роки починають активно досліджуватися. З'являється дедалі більше робіт, присвячених аналізу структурно-функціональних змін мікробної спільноти кишечника та її метаболічного профілю під впливом гербіцидів, фунгіцидів та інсектицидів. Отримані результати свідчать, що такі зміни можуть істотно впливати на стан здоров'я, сприяючи формуванню хронічного запалення, метаболічних та нейроендокринних порушень.

Висновки. У зв'язку з широким використанням інсектицидів, гербіцидів, фунгіцидів та родентицидів у сучасній сільськогосподарській практиці, встановлено, що однією з недооцінених і нетипових мішеней їхньої токсичної дії є кишковий мікробіом. Доведено, що мікробіом кишечника та його метаболіти — це динамічна екосистема зі складними взаємозв'язками та високою чутливістю до зовнішніх впливів, особливо пестицидів, які зрештою визначають загальний стан здоров'я та ризик розвитку різноманітних захворювань.

— Із 11 відомих типів мікроорганізмів, що формують кишкову мікробіоту людини, домінують чотири основні бактеріальні типи: *Actinomycetota* (раніше відомі як *Actinobacteria*), *Bacteroidota* (раніше відомі

та, which may have long-term consequences for homeostasis and health. The identified structural and functional changes in the microbiota and its metabolic activity indirectly affect the immune and inflammatory response, activation of apoptosis, metabolic disorders and the development of obesity, cardiometabolic and cardiovascular diseases. At the same time, the authors emphasize that today the understanding of the metabolic pathways of microbiome lipids in the intestine and their relationship with circulating lipids of the body remains limited. This significantly complicates the elucidation of the mechanisms of dysregulation of host lipid and energy homeostasis and the associated physiological processes.

Thus, the influence of pesticides, in particular the mechanisms of their action on the intestinal microbiota, its metabolites and the general health of the host, has only recently begun to be actively studied. There is an increasing number of works devoted to the analysis of structural and functional changes in the intestinal microbial community and its metabolic profile under the influence of herbicides, fungicides and insecticides. The results obtained indicate that such changes can significantly affect health, contributing to the formation of chronic inflammation, metabolic and neuroendocrine disorders.

Conclusions. Due to the widespread use of insecticides, herbicides, fungicides and rodenticides in modern agricultural practice, it has been established that one of the underestimated and atypical targets of their toxic effects is the intestinal microbiome. It has been proven that the intestinal microbiome and its metabolites represent a dynamic ecosystem with complex relationships and high sensitivity to external influences, especially pesticides, which ultimately determine the overall health status and the risk of developing various diseases.

— Of the 11 known types of microorganisms that make up the human intestinal microbiota, four main bacterial types dominate: *Actinomycetota* (formerly known as *Actinobacteria*), *Bacteroidota* (formerly known as *Bacteroidetes*), *Bacillota* (formerly known as Firmicutes) and *Pseudomonadota* (formerly known as *Proteobacteria*). It has been proven that the human host and its intes-

як *Bacteroidetes*), *Bacillota* (раніше відомі як *Firmicutes*) та *Pseudomonadota* (раніше відомі як *Proteobacteria*). Доведено, що людина-господар та її кишкова мікробіота функціонують як єдиний «метаболічний орган», який виконує широкий спектр життєво важливих завдань, необхідних для підтримання здоров'я. Склад і різноманіття кишкової мікробіоти та її метаболітів визначають реалізацію численних функцій, зокрема бактерицидної та бактериостатичної, імуногенної, метаболічної, травної, детоксикаційної, регуляторної, енергетичної, генетичної, секреторної та синтетичної, включно із синтезом вітамінів, бактеріоцинів, антибіотиків та інших біологічно активних молекул. Кишкова мікробіота також бере участь у модуляції синтезу нейротрансмітерів, КЛЖК, полісахаридів, жовчних кислот і поліамінів, які забезпечують нормальний стан проникності кишкового та гематоенцефалічного бар'єрів.

– Дані експериментальних досліджень на тваринах і епідеміологічних досліджень у різних когортах людей засвідчують, що довготривала дія пестицидів може чинити шкідливий прямий і непрямий токсичний вплив на кишковий мікробіом. Прямий токсичний вплив пестицидів на мікроорганізми кишкової спільноти призводить до порушення цілісності клітинних мембран, пригнічення синтезу ферментів та інших функціонально важливих сполук. Це, у свою чергу, порушує взаємодію між мікробіомом і господарем, перешкоджає біосинтетичним шляхам утворення вітамінів, ароматичних амінокислот і нейротрансмітерів, що має критичне значення для підтримання фізіологічного гомеостазу та здоров'я людини.

– Непрямий токсичний довготривалий вплив пестицидів на кишкову мікробну спільноту призводить до змін фізичних і біохімічних характеристик кишкового середовища. Такі зміни сприяють розвитку дисбіозу, що проявляється зменшенням чисельності корисної мікрофлори та одночасним зростанням умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Порушення мікробного балансу супроводжується змінами експресії понад 500 мікробних і метаболічних сполук. Дисбаланс складу й метаболізму кишкової мікробіоти сприяє порушенню моторики кишечника, зниженню бар'єр-

тinal microbiota function as a single 'metabolic organ' that performs a wide range of vital tasks necessary for maintaining health. The composition and diversity of the intestinal microbiota and its metabolites determine the implementation of numerous functions, including bactericidal and bacteriostatic, immunogenic, metabolic, digestive, detoxification, regulatory, energetic, genetic, secretory and synthetic, including the synthesis of vitamins, bacteriocins, antibiotics and other biologically active molecules. The intestinal microbiota is also involved in the modulation of the synthesis of neurotransmitters, SCFA, polysaccharides, bile acids and polyamines, which ensure the normal state of permeability of the intestinal and blood – brain barriers.

– Data from experimental animal studies and epidemiological studies in various human cohorts indicate that long-term exposure to pesticides can have harmful direct and indirect toxic effects on the intestinal microbiome. The direct toxic effect of pesticides on microorganisms of the intestinal community leads to disruption of the integrity of cell membranes, inhibition of the synthesis of enzymes and other functionally important compounds. This, in turn, disrupts the interaction between the microbiome and the host, interfering with the biosynthetic pathways for the formation of vitamins, aromatic amino acids and neurotransmitters, which is of critical importance for maintaining physiological homeostasis and human health.

– Indirect toxic long-term effects of pesticides on the intestinal microbial community lead to changes in the physical and biochemical characteristics of the intestinal environment. Such changes contribute to the development of dysbiosis, which is manifested by a decrease in the number of beneficial microflora and a simultaneous increase in opportunistic and pathogenic microorganisms. Violation of the microbial balance is accompanied by changes in the expression of more than 500 microbial and metabolic compounds. Imbalance in the composition and metabolism of the intestinal microbiota contributes to impaired intestinal motility, reduced barrier function of the intestinal and blood – brain barriers, as well as dysfunction of the regulatory axes of the body, in particular the axis

ної функції кишкового та гематоенцефалічного бар'єрів, а також дисфункції регуляторних осей організму, зокрема осі «мікробіом – гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система». Пошкодження мікробіоти внаслідок прямого або опосередкованого впливу пестицидів здатне запускати каскади нейроендокринних та імунних порушень. У результаті таких змін зростає ризик розвитку широкого спектра патологічних станів, включно із запальними захворюваннями ШКТ, порушенням метаболічного та енергетичного гомеостазу з формуванням неалкогольної жирової хвороби печінки, інсулінорезистентності, цукрового діабету, ожиріння, когнітивних порушень, нейродегенеративних та інших захворювань.

Розширення впровадження сучасних молекулярно-генетичних підходів у мікробіомних дослідженнях, зокрема при оцінці впливу пестицидів на кишкову мікробну спільноту та її метаболіти, має сприяти глибшому розумінню складних взаємозв'язків між мікробіомом і організмом господаря. Це дозволить уточнити механізми формування метаболічних, запальних, ендокринних і нейродегенеративних захворювань та створити наукове підґрунтя для оптимізації профілактичних і терапевтичних стратегій.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

'microbiome – hypothalamic-pituitary-adrenal system'. Damage to the microbiota due to direct or indirect exposure to pesticides can trigger cascades of neuroendocrine and immune disorders. As a result of such changes, the risk of developing a wide range of pathological conditions increases, including inflammatory diseases of the gastrointestinal tract, impaired metabolic and energy homeostasis with the formation of non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, diabetes, obesity, cognitive disorders, neurodegenerative and other diseases.

Expanding the implementation of modern molecular genetic approaches in microbiome studies, in particular when assessing the impact of pesticides on the intestinal microbial community and its metabolites, should contribute to a deeper understanding of the complex relationships between the microbiome and the host organism. This will allow us to clarify the mechanisms of metabolic, inflammatory, endocrine and neurodegenerative diseases development and create a scientific basis for optimizing preventive and therapeutic strategies.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Li Y, Zuo Z, Zhang B, Luo H, Song B, Zhou Z, et al. Impacts of early-life paraquat exposure on gut microbiota and body weight in adult mice. *Chemosphere*. 2022;291(Pt 3):133135. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2021.133135.
2. Liu Q, Shao W, Zhang C, Xu C, Wang Q, Liu H, et al. Organochloride Pesticides Modulated Gut Microbiota and Influenced Bile Acid Metabolism in Mice. *Environ Pollut*. 2017;226:268–76. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.03.068.
3. Tang W, Wang D, Wang J, Wu L, Liu Z, Li L, et al. Pyrethroid Pesticide Residues in the Global Environment: An Overview. *Chemosphere*. 2018;191:900–7. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2017.10.115.
4. Бубало НМ, Балан ГМ. Метаболічні порушення, обезогенні ефекти і дисбаланс гормонів жирової тканини у хворих, які перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами. Сучас. проблеми токсикології, харч. та хім. безпеки. 2018;(2/3):51–70. DOI:10.33273/2663-4570-2018-82-83-2-3-51-70 [Bubalo NM, Balan GM. Metabolic disorders, obesogenic effects and imbalance of adipose tissue hormones in patients who have suffered acute and chronic pesticide intoxications. *Modern. problems of toxicology, food. and chemical. safety*. 2018;(2/3):51–70. DOI:10.33273/2663-4570-2018-82-83-2-3-51-70].
5. Sharma T, Sirpu Natesh N, Pothuraju R, Batra SK, Rachagani S. Gut Microbiota: A Non-Target Victim of Pesticide-Induced Toxicity. *Gut Microbes*. 2023;15:2158778. DOI: 10.1080/19490976.2023.2187578.
6. Liu JB, Chen K, Li ZF, Wang ZY, Wang L. Glyphosate-induced gut microbiota dysbiosis facilitates male reproductive toxicity in rats. *Sci Total Environ*. 2022;20;805:150368. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.150368.
7. Dekaboruah E, Suryavanshi MV, Chettri D, Verma AK. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. *Arch Microbiol*. 2020;202(8):2147–67. DOI: 10.1007/s00203-020-01931-x.
8. Franzosa EA, Morgan XC, Segata N, Waldron L, Reyes J, Earl AM, et al. Relating the metatranscriptome and metagenome of the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;3;111(22):E2329–38. DOI: 10.1073/pnas.1319284111.

9. Янковський ДС, Ширококов ВП, Димент ГС. 2017. Мікробіом. Монографія. 2017. 640 с. ISBN 978-617-657-039-4 [Yankovsky DS, Shirobokov VP, Diment GS. 2017. Microbiome. Monograph. 2017. 640 p. ISBN 978-617-657-039-4].
10. Клиمنيук С. Романюк Л. Деякі особливості мікробіому людини. Інфекційні хвороби. 2024. С. 33–42. DOI: 10.11603/1681-2727.2024.4.15005 [Klymniuk S. Romaniuk L. Some features of the human microbiome. Infectious diseases. 2024. P. 33–42. DOI: 10.11603/1681-2727.2024.4.15005].
11. Ширококов ВП, Димент ГС. Зв'язок між мікробіомом кишечника та розвитком нейродегенеративних захворювань (огляд). Вісник Національної академії наук України. 2024;7:77–94. DOI: 10.15407/visn2024.07.077 [Shirobokov VP, Diment GS. The relationship between the intestinal microbiome and the development of neurodegenerative diseases (review). Bulletin of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2024;7:77–94. DOI: 10.15407/visn2024.07.077].
12. Shyrobokov VP, Yankovsky DS, Dyment GS. Microbiome and human aging (literature review). Journal of the National Academy of Sciences of Ukraine. 2019;2:245–52. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-463-475.
13. Long-Smith C, O'Riordan KJ, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: New Therapeutic Opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;6(60):477–502. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628.
14. Tofalo R, Cocchi S, Suzzi G. Polyamines and gut microbiota. *Front Nutr.* 2019;6:16. DOI: 10.3389/fnut.2019.00016.
15. Das TK, Ganesh BP. Interlink between the gut microbiota and inflammation in the context of oxidative stress in Alzheimer's disease progression. *Gut Microbes.* 2023;15(1):2206504. DOI: 10.1080/19490976.2023.2206504.
16. Pellegrini C, Antonioli L, Colucci R, Blandizzi C, Fornai M. Interplay among gut microbiota, intestinal mucosal barrier and enteric neuro-immune system: a common path to neurodegenerative diseases? *Acta Neuropathol.* 2018;136(3):345–61. DOI: 10.1007/s00401-018-1856-5.
17. Alexandrov P, Zhai Y, Li W, Lukiw W. Lipopolysaccharide-stimulated, NF- κ B-, miRNA-146a- and miRNA-155-mediated molecular-genetic communication between the human gastrointestinal tract microbiome and the brain. *Folia Neuropathol.* 2019;57(3):211–19. DOI: 10.5114/fn.2019.88449.
18. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016;165(6):1332–45. DOI:10.1016/j.cell.2016.05.041.
19. Matsumoto M. Prevention of atherosclerosis by the induction of microbial polyamine production in the intestinal lumen. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 2020;43(2): 221–9. DOI:10.1248/bpb.b19-00855.
20. Liu J, Xu Y, Jiang B. Novel Insights Into Pathogenesis and Therapeutic Strategies of Hepatic Encephalopathy, From the Gut Microbiota Perspective. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;22(11):586427. DOI: 10.3389/fcimb.2021.586427.
21. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology.* 2015;11(10):577–91. DOI: 10.1038/nrendo.2015.128.
22. Fang B, Li JW, Zhang M, Ren FZ, Pang GF. Chronic chlorpyrifos exposure elicits diet-specific effects on metabolism and the gut microbiome in rats. *Food Chem Toxicol.* 2018;111:144–152. DOI: 10.1016/j.fct.2017.11.001.
23. Ho L, Ono K, Tsuji M, Mazzola P, Singh R, Pasinetti GM. Protective roles of intestinal microbiota derived short chain fatty acids in Alzheimer's disease-type beta-amyloid neuropathological mechanisms. *Expert Rev Neurother.* 2018;18(1):83–90. DOI: 10.1080/14737175.2018.1400909.
24. Hernandez MAG., Canfora EE, Jocken JWE, Blaak EE. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity. *Nutrients.* 2019;11:1943. DOI: 10.3390/nu11081943.
25. Liu S, Gao J, Zhu M, Liu K, Zhang HL. Gut Microbiota and Dysbiosis in Alzheimer's Disease: Implications for Pathogenesis and Treatment. *Mol Neurobiol.* 2020;57(12):5026–43. DOI: 10.1007/s12035-020-02073-3.
26. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol.* 2019;4(4):623–32. DOI: 10.1038/s41564-018-0337-x.
27. Ghoshal UC. Gut microbiota-brain axis modulation by a healthier microbiological microenvironment: facts and fictions. *Journal of Neurogastroenterology and Motility.* 2018;24(1):4–6. DOI: 10.5056/jnm17150.
28. Marotz C, Cavagnero KJ, Song SJ, McDonald D, Wandro S, Humphrey G, et al. Evaluation of the Effect of Storage Methods on Fecal, Saliva, and Skin Microbiome Composition. *mSystems.* 2021;6(2):e01329-20. DOI: 10.1128/mSystems.01329-20.
29. Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, De Angelis M, Farella I, Lanza E, et al. Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1105. DOI: 10.3390/ijms23031105.
30. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(8):461–78. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3.
31. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;31(11): 25. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.
32. Lee S, Portlock T, Le Chatelier E, Garcia-Guevara F, Clasen F, Onate FP, et al. Global compositional and functional states of the human gut microbiome in health and disease. *Genome Res.* 2024;34(6):967-978. DOI: 10.1101/gr.278637.123.
33. Rodríguez LV, Lopez-Santamarina A, del Carmen Mondragón A, Regal P, Lamas A, et al. Effects of Pesticides Carried by Foods on Human Gut Microbiota. *Letters in Functional Foods.* 2023;1(1). DOI: 10.2174/2666939001666230516140536.
34. Ali A, AlHussaini KI. Pesticides: Unintended Impact on the Hidden World of Gut Microbiota. *Metabolites.* 2024;7;14(3):155. DOI: 10.3390/metabo14030155.

35. Velmurugan G, Ramprasath T, Gilles M, Swaminathan K, Ramasamy S. Gut Microbiota, Endocrine-Disrupting Chemicals, and the Diabetes Epidemic. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(8):612–25. DOI: 10.1016/j.tem.2017.05.001.
36. Yuan X, Pan Z, Jin C, Ni Y, Fu Z, Jin Y. Gut microbiota: An underestimated and unintended recipient for pesticide-induced toxicity. *Chemosphere.* 2019;227:425–34. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.04.088.
37. Réquillé M, González Alvarez DO, Delanaud S, Rhazi L, Bach V, et al. Use of a combination of in vitro models to investigate the impact of chlorpyrifos and inulin on the intestinal microbiota and the permeability of the intestinal mucosa. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2018;25(23):22529–40. DOI: 10.1007/s11356-018-2332-4.
38. Giambò F, Teodoro M, Costa C, Fenga C. Toxicology and Microbiota: How Do Pesticides Influence Gut Microbiota? A Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5510. DOI: 10.3390/ijerph18115510.
39. Zhao Y, Zhang Y, Wang G, Han R, Xie X. Effects of chlorpyrifos on the gut microbiome and urine metabolome in mouse (*Mus musculus*). *Chemosphere.* 2016;153:287–93. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.03.055.
40. Wang X, Shen M, Zhou J, Jin Y. Chlorpyrifos disturbs hepatic metabolism associated with oxidative stress and gut microbiota dysbiosis in adult zebrafish. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2019;216:19–28. DOI: 10.1016/j.cbpc.2018.11.010.
41. Aggarwal V, Deng X, Tuli A, Goh KS. Diazinon-chemistry and environmental fate: a California perspective. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2013;223:107–40. DOI: 10.1007/978-1-4614-5577-6_5.
42. Gao B, Bian X, Chi L, Tu P, Ru H, Lu K. Editor's Highlight: Organophosphate Diazinon Altered Quorum Sensing, Cell Motility, Stress Response, and Carbohydrate Metabolism of Gut Microbiome. *Toxicol Sci.* 2017;157(2):354–64. DOI: 10.1093/toxsci/kfx053.
43. Kandel Gambarte PC, Wolansky MJ. The gut microbiota as a biomarker for realistic exposures to pesticides: A critical consideration. *Neurotoxicol Teratol.* 2022;91:107074. DOI: 10.1016/j.ntt.2022.107074.
44. Velmurugan G, Ramprasath T, Swaminathan K, Mithieux G, Rajendhran J, Dhivakar M, et al. Gut microbial degradation of organophosphate insecticides induces glucose intolerance via gluconeogenesis. *Genome Biol.* 2017 Jan 24;18(1):8. DOI: 10.1186/s13059-016-1134-6.
45. Slotkin TA. Does early-life exposure to organophosphate insecticides lead to prediabetes and obesity? *Reprod Toxicol.* 2011;31(3):297–301. DOI: 10.1016/j.reprotox.2010.07.012.
46. Tokuhara D. Role of the Gut Microbiota in Regulating Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents. *Front Nutr.* 2021;25;8:700058. DOI: 10.3389/fnut.2021.700058.
47. Abou Diwan M, Lahimer M, Bach V, Gosselet F, Khorsi-Cauet H, Candela P. Impact of Pesticide Residues on the Gut-Microbiota-Blood-Brain Barrier Axis: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6147. DOI: 10.3390/ijms24076147.
48. Karami-Mohajeri S, Abdollahi M. Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum Exp Toxicol.* 2011;30(9):1119–40. DOI: 10.1177/09603271110388959.
49. Leung MCK., Meyer JN. Mitochondria as a target of organophosphate and carbamate pesticides: Revisiting common mechanisms of action with new approach methodologies. *Reprod Toxicol.* 2019;89:83–92. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.07.007.
50. Zhang K, Paul K, Jacobs JP, et al. Ambient long-term exposure to organophosphorus pesticides and the human gut microbiome: an observational study. *Environ Health.* 2024;23(1):41. DOI: 10.1186/s12940-024-01078-y.
51. Ueyama J, Hayashi M, Hirayama M, Nishiwaki H, Ito M, Saito I, et al. Effects of Pesticide Intake on Gut Microbiota and Metabolites in Healthy Adults. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;20(1):213. DOI: 10.3390/ijerph20010213.
52. Li M, Liu T, Yang T, Zhu J, Zhou Y, Wang M, et al. Gut microbiota dysbiosis involves in host non-alcoholic fatty liver disease upon pyrethroid pesticide exposure. *Environ Sci Ecotechnol.* 2022;11:100185. DOI: 10.1016/j.jese.2022.100185.
53. Wei X, Peng H, Li Y, Meng B, Wang S, Bi S, et al. Pyrethroids exposure alters the community and function of the internal microbiota in *Aedes albopictus*. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;252:114579. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2023.114579.
54. Jin Y, Zeng Z, Wu Y, Zhang S, Fu Z. Oral Exposure of Mice to Carbendazim Induces Hepatic Lipid Metabolism Disorder and Gut Microbiota Dysbiosis. *Toxicol Sci.* 2015;147(1):116–26. DOI: 10.1093/toxsci/kfv115.
55. Meng Z, Liu L, Yan S, Sun W, Jia M, Tian S, et al. Gut Microbiota: A Key Factor in the Host Health Effects Induced by Pesticide Exposure? *J Agric Food Chem.* 2020;68(39):10517–31. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c04678.
56. Wu S, Luo T, Wang S, Zhou J, Ni Y, Fu Z, et al. Chronic exposure to fungicide propamocarb induces bile acid metabolic disorder and increases trimethylamine in C57BL/6J mice. *Sci Total Environ.* 2018;642:341–8. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.084.
57. Jin C, Zeng Z, Wang C, Luo T, Wang S, Zhou J, et al. Insights into a Possible Mechanism Underlying the Connection of Carbendazim-Induced Lipid Metabolism Disorder and Gut Microbiota Dysbiosis in Mice. *Toxicol Sci.* 2018;166(2):382–93. DOI: 10.1093/toxsci/kfy205.
58. Gao JH, Guo LJ, Huang ZY, Rao JN, Tang CW. Roles of cellular polyamines in mucosal healing in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* 2013;64(6):681–93. PMID: 24388882.
59. Jin C, Zeng Z, Fu Z, Jin Y. Oral imazalil exposure induces gut microbiota dysbiosis and colonic inflammation in mice. *Chemosphere.* 2016;160:349–58. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2016.06.105.
60. Jin C, Luo T, Zhu Z, Pan Z, Yang J, Wang W, et al. Imazalil exposure induces gut microbiota dysbiosis and hepatic metabolism disorder in zebrafish. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2017;202:85–93. DOI: 10.1016/j.cbpc.2017.08.007.

61. Aitbali Y, Ba-M'hamed S, Elhidar N, Nafis A, Sora N, Bennis M. Glyphosate based-herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicol Teratol.* 2018;67:44–9. DOI: 10.1016/j.ntt.2018.04.002.
62. Argou-Cardozo I, Zeidán-Chuliá F. Clostridium Bacteria and Autism Spectrum Conditions: A Systematic Review and Hypothetical Contribution of Environmental Glyphosate Levels. *Med Sci (Basel).* 2018;6(2):29. DOI:10.3390/medsci6020029.
63. Agostini LP, Dettogni RS, Dos Reis RS, Stur E, Dos Santos EVW, Venter DP, et al. Effects of glyphosate exposure on human health: Insights from epidemiological and in vitro studies. *Sci Total Environ.* 2020;25;705:135808. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.135808.
64. Paul KC, Ling C, Lee A, To TM, Cockburn M, Haan M, et al. Cognitive decline, mortality, and organophosphorus exposure in aging Mexican Americans. *Environ Res.* 2018;160:132–9. DOI: 10.1016/j.envres.2017.09.017.
65. Ait Bali Y, Ba-M'hamed S, Bennis M. Behavioral and Immunohistochemical Study of the Effects of Subchronic and Chronic Exposure to Glyphosate in Mice. *Front Behav Neurosci.* 2017;11:146. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00146.
66. Matsuzaki R, Gunnigle E, Geissen V, Clarke G, Nagpal J, Cryan JF. Pesticide exposure and the microbiota-gut-brain axis. *ISME J.* 2023;17(8):1153–66. DOI: 10.1038/s41396-023-01450-9.
67. Cryan JF, Mazmanian SK. Microbiota-brain axis: Context and causality. *Science.* 2022;376(6596):938–9. DOI:10.1126/science.abo4442.
68. Gao B, Chi L, Tu P, Gao N, Lu K. The Carbamate Aldicarb Altered the Gut Microbiome, Metabolome, and Lipidome of C57BL/6J Mice. *Chem Res Toxicol.* 2019;32(1):67–79. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.8b00179.
69. Mesnage R, Bowyer RCE, El Balkhi S, Saint-Marcoux F, Gardere A, Ducarmon QR, et al. Impacts of dietary exposure to pesticides on faecal microbiome metabolism in adult twins. *Environ Health.* 2022;21(1):46. DOI: 10.1186/s12940-022-00860-0.
70. Zhu L, Qi S, Xue X, Niu X, Wu L. Nitenpyram disturbs gut microbiota and influences metabolic homeostasis and immunity in honey bee (*Apis mellifera* L.). *Environ Pollut.* 2020;258:113671. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.113671.
71. Al Naggari Y, Singavarapu B, Paxton RJ, Wubet T. Bees under interactive stressors: the novel insecticides flupyradifurone and sulfoxaflor along with the fungicide azoxystrobin disrupt the gut microbiota of honey bees and increase opportunistic bacterial pathogens. *Sci Total Environ.* 2022;849:157941. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.157941.
72. Meng Z, Huang S, Sun W, Yan S, Chen X, Diao J, et al. A Typical Fungicide and Its Main Metabolite Promote Liver Damage in Mice through Impacting Gut Microbiota and Intestinal Barrier Function. *J Agric Food Chem.* 2021;69(45):13436–47. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c05508.
73. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55–71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9.
74. Liang Y, Zhan J, Liu D, Luo M, Han J, Liu X, et al. Organophosphorus Pesticide Chlorpyrifos Intake Promotes Obesity and Insulin Resistance through Impacting Gut and Gut Microbiota. *Microbiome.* 2019;7:19. DOI: 10.1186/s40168-019-0635-4.
75. Pietri JE, Tiffany C, Liang D. Disruption of the microbiota affects physiological and evolutionary aspects of insecticide resistance in the German cockroach, an important urban pest. *PLoS One.* 2018;13(12):e0207985. DOI: 10.1371/journal.pone.0207985.
76. Sandoval-Insausti H, Chiu YH, Wang YX, Hart JE, Bhupathiraju SN, Mínguez-Alarcón L, et al. Intake of fruits and vegetables according to pesticide residue status in relation to all-cause and disease-specific mortality: Results from three prospective cohort studies. *Environ Int.* 2022;159:107024. DOI: 10.1016/j.envint.2021.107024.
77. Chen L, Yan H, Di S, Guo C, Zhang H, et al. Mapping pesticide-induced metabolic alterations in human gut bacteria. *Nat Commun.* 2025;16(1):4355. DOI: 10.1038/s41467-025-59747-6.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Микола Георгійович Проданчук – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0002-9229-9761.

Mykola Prodanchuk – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oboronu str., 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0002-9229-9761.

Галина Макарівна Балан – доктор медичних наук, професор, провідний токсиколог відділу «Інститут експериментальної токсикології і медико-біологічних досліджень» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0009-0005-9666-8914.

Galyna Balan – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher Department of the Institute of Experimental Toxicology and Medical and Biological Research of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise).
Address: 6 Heroiv Oborony str, 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0009-0005-9666-8914.

Петро Григорович Жмінко – доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу «Інститут експериментальної токсикології і медико-біологічних досліджень», Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. ORCID: 0000-0001-7314-9947.

Petro Zhminko – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of the Institute of Experimental Toxicology and Medical-Biological Research of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise).
Address: 6 Heroiv Oborony str, 03127, Kyiv, Ukraine. ORCID: 0000-0001-7314-9947.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВНЕСОК АВТОРІВ

М.Г. Проданчук / M. Prodanchuk^{F, G}

Г.М. Балан / H. Balan^{A, B, C, D}

П.Г. Жмінко / P. Zhminko^{F, E}

A – концепція роботи і дизайн; B – проведення досліджень; C – аналіз, попередня підготовка; D – програмне забезпечення, статистичний аналіз; E – написання статті; F – редагування; G – фінальне схвалення статті.

*Стаття надійшла до редакції 04.12.2025 р.
Дати рецензування 26.02.2026, 28.03.2026 р.
Дата публікації (оприлюднення) 12.06.2026 р.*

*Received December, 4, 2025
Review dates February, 26, 2026; March, 28, 2026
Publication date June, 12, 2026*