

Білан Марина Володимирівна

Лещова Марина Олексіївна

**«КОРЕКЦІЯ МІКРОБІОТИ КИШЕЧНИКА ПІД ВПЛИВОМ
КСЕНОБІОТИКІВ ТА ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ»**

Монографія

Дніпро 2022

УДК 619:611.34:636.92

Рекомендовано вченою радою Дніпровського державного аграрно-економічного університету
(протокол № 4 від 23 грудня 2022)

Рецензенти:

Радзиховськи М.Л. – доктор ветеринарних наук, професор кафедри епізоотології, мікробіології і вірусології Національного університету біоресурсів і природокористування України;

Сосницький О.І. – доктор ветеринарних наук, професор кафедри інфекційних хвороб тварин Дніпровського державного аграрно-економічного університету.

М.В. Білан, М.О. Лещова «Корекція мікробіоти кишечника під впливом ксенобіотиків та імуностимуляторів». Монографія. – Дніпро, 2022. – 128 с.

ISBN 978-966-981-707-5

У монографії проведено аналіз наукових повідомлень вчених різних країн порівняно з отриманими власними результатами вивчення показників якісного і кількісного складу мікробіоти кишечника лабораторних тварин за впливу гербіцидів, харчових добавок, мікропластику, лікарських препаратів і лікарських рослин. Наведені результати досліджень мають практичну цінність у розширенні знань про якісний і кількісний склад мікробіоти кишечника залежно від факторів навколишнього середовища.

Для наукових співробітників, викладачів і здобувачів у галузі ветеринарної медицини, біотехнології та біології.

© М. В. Білан, 2022

© М. О. Лещова, 2022

© Дніпровський державний аграрно-економічний університет, 2022

ЗМІСТ

ВСТУП	4
1. Вплив гербіцидів і харчових добавок на мікробіоту кишечника.....	9
1.1. Гліфосад.....	9
1.2. Харчові добавки.....	15
1.2.1. Бензоат натрію.....	15
1.2.2. Сахарин.....	17
1.2.3. Сумісний вплив гліфосату, бензоату натрію і сахарину на мікробіоту кишечника.....	20
1.2.4. Вплив азодикарбонаміду на мікробіоту кишечника.....	29
1.2.5. Вплив бурштинової кислоти на мікробіоту кишечника...	38
2. Вплив пінополістиролу на мікробіоту кишечника.....	50
3. Вплив лікарських препаратів і лікарських рослин на мікробіоту кишечника.....	61
3.1. Спиртова настоянка аралії високої (<i>Aralia elata</i>).....	61
3.2. Лікарські рослини.....	72
3.2.1. Меліса лікарська (<i>Melissa officinalis</i>)	74
3.2.2. Лаванда вузьколиста (<i>Lavandula angustifolia</i>).....	78
3.2.3. Шавлія лікарська (<i>Salvia officinalis</i>)	82
ЗАКЛЮЧЕННЯ	99
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	104

ВСТУП

Нині відомо безліч факторів навколишнього середовища, які впливають на макроорганізм: природні та штучні, біотичні й абіотичні. Одним із важливих аспектів хімічної та біохімічної взаємодії між людиною та біосферою вважають хімічні речовини – ксенобіотики, які застосовують у побуті (харчові добавки, косметичні засоби, розчинники, фарби, тощо), в медицині (лікарські препарати), на виробництві (промислові отрути, відходи підприємств, паливо, тощо), у сільському господарстві (добрива, пестициди, тощо) та не беруть участі у пластичному чи енергетичному обміні (Саловарова і ін., 2007; Dikeocha et al., 2022). Ксенобіотики здатні уражати всі системи організму: серцево-судинну, нервову, сечо-статеву, дихальну, травну, органи гемо- та лімфопоезу. Серед ксенобіотиків є речовини, здатні пригнічувати синтез ДНК і РНК, і такі, що мають мутагенні, тератогенні та канцерогенні властивості (Юрин, 2001).

Ксенобіотики, потрапляючи у навколишнє середовище, підлягають процесам перетворення, внаслідок чого змінюються їх фізико-хімічні властивості, міграційна здатність і токсичність для живих організмів. Нажаль, через недостатність механізмів саморегуляції екосистем, не відбувається трансформації токсичних речовин до нетоксичних сполук, що має негативні наслідки для екології (Саловарова і ін., 2007).

Внаслідок потрапляння в організм хімічні речовини також підлягають біохімічним перетворенням і виділяються в навколишнє середовище у вигляді продуктів обміну. Наслідками хімічної модифікації молекул ксенобіотиків може бути їхня токсична дія або акумуляція на різних ланках трофічного ланцюга (Рембовский і Могиленкова, 2015).

У хребетних тварин метаболізм ксенобіотиків відбувається в травному каналі та нирках. Органи травлення значною мірою відіграють роль у знешкодженні, нейтралізації та виведенні нетоксичних чи малотоксичних

метаболітів. Потужним бар'єром, що виконує ці функції є печінка, її функціональний стан, різноманітні ферменти та їх активність.

Відомо, що травний канал – це резервуар для понад 1 000 видів мікроорганізмів, які відносяться до доменів бактерій, архей і еукаріот (Моложавая і ін., 2016).

Мікробна флора, виконуючи надзвичайно важливі функції в кишечнику макроорганізма відіграє вирішальну роль у підтримці імунного статусу, метаболічного гомеостазу та захисті від збудників інфекційних захворювань: впливає на проникність кишкового бар'єру, а також на поглинання поживних речовин; підтримує природню резистентність макроорганізму та виконує імунізуючу дію; приймає участь в енергетичному обміні, в процесах нейроендокринної регуляції функції слизової оболонки кишечника, регуляції кишкової моторики; продукує низку вітамінів, кон'юговані ізомери лінолевої кислоти і здійснює декон'югацію жовчних кислот; приймає участь в електролітному обміні, в процесах біотрансформації ксенобіотиків – токсичних речовин ендо- та екзогенного походження (амінів, солей важких металів, пестицидів, гербіцидів, інсектицидів, фунгіцидів, лікарських засобів, зокрема антибіотиків, нітратів), що надходять в організм із їжею та водою, тощо. Реагуючи на фактори навколишнього середовища, якісний і кількісний склад, ферментативна активність мікробіоти кишечника може змінюватися, регулюючи адаптацію макроорганізму до нових умов існування (Егштян і ін., 2015; Дубініна, 2016; Thursby & Juge, 2017).

Мікрофлора кишечника – це сукупність мікроорганізмів, що населяють шлунково-кишковий тракт, утворюючи збалансовану екологічну систему з макроорганізмом. Нині молекулярно-генетичні дослідження дозволяють вивчити склад і функціональні особливості основних філотипів бактерій різних відділів травного каналу, які підтримують його еубіоз: *Bacteroides*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* та ін.

Кількість бактерій від шлунку до товстої кишки поступово збільшується, від 10^1 – 10^4 до 10^{11} – 10^{12} КУО / г вмісту. Мікрофлора кишечника

умовно поділяється на облигатну, що становить 90 % від загальної кількості біоценозу (на 90 % представлена анаеробами – біфідобактерії, бактероїди, фузобактерії) і на 10 % аеробами (кишкові палички, лактобактерії, ентерококи); факультативну (не більше 10 % – клебсіели, протей, дріжджі, клостридії, ентеробактерії і цитробактерії) та транзиторну (менше 1 % – синьогнійна паличка, гриби роду *Candida*, патогенні ентеробактерії та інші мікроорганізми (Кузнецова і ін., 2016)). Основну роль у процесах метаболізму (травлення, всмоктування) макроорганізму та захисті його від збудників інфекцій відіграє облигатна мікрофлора. Факультативна – також бере участь у травній і захисній функціях кишечника, проте склад її представників, час від часу, змінюється (Маслянко і ін., 2012; Моложавая і ін., 2016; Prakash et al., 2011; Daly et al., 2014; 2015; 2016). Мікробні асоціації, що якісно чи кількісно відрізняються від нормального вмісту мікрофлори через зникнення або зниження кількості облигатних представників, з одного боку, збільшення кількості ентеробактерій, відсутніх або тих, що зустрічаються в незначних кількостях у нормі, з іншого, в результаті не виконують фізіологічні функції, які здійснюються нормальною флорою кишечника (Дубініна, 2016). Можна вважати, що в будь-якому випадку зниження кількості облигатної мікрофлори, що має високу антагоністичну активність, створює умови для розвитку тих родів і видів ентеробактерій, розмноження яких за нормальних умов було пригнічене конкуренцією симбіонтів, або тих організмів, які опинилися в кишечнику транзиторно. Найчастіше за цих умов розвиваються мікроорганізми з високою резистентністю до антибіотиків і менш вимогливі до умов розмноження, зокрема гноєтворні (стафілококи), гнильні (мікроби роду *Proteus* та ін.), гриби роду *Candida* (Кузнецова і ін., 2016).

Основні фактори, що сприяють розвитку змін співвідношення і локалізації бактеріальної флори – це порушення контролю надходження в тонку кишку нутрієнтів, пов'язані зі змінами моторної і секреторної функцій різних відділів травного каналу. Провідну роль у формуванні зміненого мікробіоценозу проксимальних відділів шлунково-кишкового тракту має

морфофункціональний стан тонкої кишки та імунних утворень, асоційованих зі слизовою оболонкою кишечника (Nikitina et al., 2021).

На потенціал мікробіоти травного каналу до біотрансформації ксенобіотиків, подібно до печінки, вказував ще Scheline (1973). З тих пір доведено здатність мікроорганізмів кишечника до відновлення, гідролізування, видалення сукцинатної групи, дегідроксилювання, ацетилювання, деацетилювання, розщеплення зв'язків N-оксиду, протеолізу, декон'югації, розкриття тіазольного кільця, деглікозилювання та деметилювання різноманітних лікарських препаратів (Sousa et al., 2008).

Ксенобіотики, при потраплянні до макроорганізму, впливають на мікробіоту і, безпосередньо, на його здоров'я, оскільки здатні селективно пригнічувати одні або посилювати інші види бактерій у межах складної спільноти (Koppel et al., 2017; Atashgahi et al., 2018). В організмі ксенобіотики проходять складні та багатоступеневі процеси біотрансформації, які завершуються в крові та тканинах. Це сприяє їх перетворенню у форму, яка легко та швидко зможе вивестися з макроорганізму (Claus et al., 2016; Licht & Bahl, 2019).

Отже, зміни мікробіоти кишечника, зокрема за впливу факторів навколишнього середовища, віку, їжі, антибіотиків, можуть привести до серйозних наслідків, які важко передбачити. Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що порушення балансу мікрофлори кишечника відіграє провідну роль у розвитку запальних процесів органів травлення, атеросклерозу, ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету другого типу, тощо (Rowland et al., 1988; Jeong et al., 2012). Проте, через зростання кількості ксенобіотиків у навколишньому середовищі, актуальним залишається питання вивчення наслідків їхнього впливу на макроорганізм і на мікробіоту кишечника вищих ссавців і людини.

Усі дослідження якісного та кількісного складу мікробіоти кишечника лабораторних тварин за впливу ксенобіотиків (гліфосат, бензоат натрію, сахарин, пінополістирол, азодикарбонамід, бурштинова кислота) та

лікарських рослин (спиртова настоянка коренів *Aralia elata*, суха трава *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis*, *Salvia officinalis*) проводили в умовах віварію та мікробіологічної лабораторії Дніпровського державного аграрно-економічного університету (Дніпро, Україна). Використання лабораторних тварин для досліджень розглянуто і схвалено на засіданні комісії з біоетики Дніпровського державного аграрно-економічного університету (Протокол №3 /20-21 від 20.09.2020). Результати досліджень висвітлено в цій монографії.

Дослідження фінансувалося Міністерством освіти і науки України, грант № 0122U000975.

1. ВПЛИВ ГЕРБІЦИДІВ І ХАРЧОВИХ ДОБАВОК НА МІКРОБІОТУ КИШЕЧНИКА

1.1. Гліфосад

Підтримка балансу кишкової мікробіоти та її метаболічних функцій є життєво важливою для здоров'я людини. Цей баланс може порушуватися різними зовнішніми факторами, зокрема хімічними речовинами що використовують у сільському господарстві. Незважаючи на те, що баланс мікробіоти кишечника визначається безліччю внутрішніх і зовнішніх факторів, саме його видовий склад більше залежить від факторів навколишнього середовища, а не генетичних особливостей самого господаря (Rothschild, 2017).

Дедалі більше досліджень показують, що дисбіоз мікробіоти кишечника, спричинений речовинами, що забруднюють довкілля (гербіциди), може відігравати роль у розвитку метаболічних порушень (Landrigan, 2018). Оскільки гербіциди та їх метаболіти часто виявляються у багатьох харчових продуктах людини, то вони, ймовірно, значно впливають на мікробіоту кишечника.

Гліфосат (N-фосфометил)-гліцин, $C_3H_8NO_5P$ – це один із найбільш використовуваних у світі неселективних гербіцидів системної дії (рис. 1.1). Серед гербіцидів він посідає перше місце у світі з виробництва та найінтенсивніше використовується в історії хімізації сільського господарства (Benbrook, 2016). Гліфосат – діюча речовина безлічі засобів, що випускаються під торговими назвами «Раундап», «Ураган», «Горнадо» та ін.

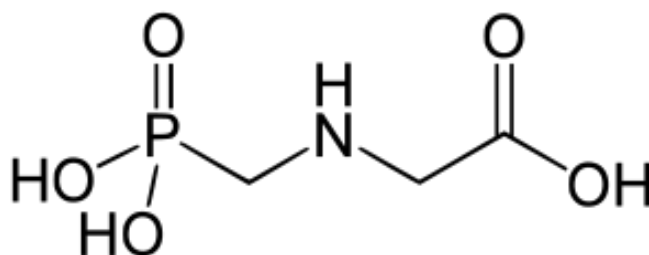


Рис. 1.1. Хімічна формула гліфосату

В Україні зареєстровано біля 30 таких препаратів, а щорічне їх використання складає 1–1,5 тис. тонн, у США щорічно застосовують 17–22 тис. тонн цього гербіциду (Кузнецова & Чміль, 2010; Kniss, 2016). Препарати на основі гліфосату різняться відсотковим співвідношенням речовин у їхньому складі. Частіше вони містять 1–41 % гліфосату, поверхнево-активні речовини і різні додаткові компоненти, що перешкоджають спінюванню, барвники, біоциди та неорганічні іони для стабілізації рН (Bradberry et al., 2004).

З хімічного погляду гліфосат – слабка органічна кислота. У препаративних формах гліфосат переводять у сольову форму (калієву, етаноламінну, диметиламінну, амонійну чи ізопропіламінну), завдяки чому він набуває високої розчинності у воді і стає хімічно стабільним.

Гліфосат широко застосовують на посівах різних сільськогосподарських культур (зернові, овочі, зернобобові, олійні, баштанні), у садах, парках і лісах, а також у водному господарстві. Він ефективний на ділянках несільськогосподарського призначення для знищення бур'янів і небажаної рослинності, відкритих колекторно-дренажних та зрошувальних системах, дренажних каналах. Гліфосат має низьку рухливість у ґрунті і дуже слабо вилужнюється. Вважають, що залишки гліфосату з бур'янів, які надходять у ґрунт, у подальшому не проникають в інші рослини. У ґрунті гліфосат має короткий період напіврозпаду до стійких метаболітів, який залежить від типу ґрунту та його рН (Yu & Zhou, 2005; Gardner & Nelson, 2008). Основний шлях надходження гліфосату до рослин – це проникнення через листя. Збільшенню швидкості його абсорбції рослинами сприяють поверхнево-активні речовини, волога та температура. Гліфосат, абсорбований листям, легко переміщується в інші частини рослини, запобігаючи їх росту (Ganie et al., 2017).

У літературі практично відсутня інформація про вміст і кількість гліфосату в харчових продуктах при моніторингових дослідженнях. Наявна інформація стосується переважно результатів польових випробувань препаратів на основі гліфосату. Так, застосування гліфосату в якості гербіциду при обробці посівів зернових культур, його залишки та сліди основного

метаболіту АМФК (амінометилфосфонова кислота) не виявлялися у зерні цих культур на рівні межі виявлення (0,05 мг/кг). У зернових і бобових культурах, до збирання врожаю, гліфосат виявлено в зерні в межах 0,20–4,80 мг/кг (Mamy et al., 2005).

Внаслідок промислової переробки сільськогосподарської рослинної продукції вміст гліфосату та його метаболітів суттєво знижується, але не зникає повністю. Також гліфосат не руйнується під час термічної обробки продуктів (випічки, варіння) (Kello, 1989). Гліфосат, який потрапляє з кормами в організм тварин, швидко виводиться без руйнування. В експериментах зі згодовування різним тваринам кормів, що містять гліфосат у концентрації 100 мг/кг, залишки діючої речовини знайдені в м'ясі свиней, свійської птиці та великої рогатої худоби в концентрації менше 0,05 мг/кг. У печінці цих тварин гліфосат виявлено в кількості 0,12 мг/кг, проте в молоці великої рогатої худоби його зовсім не виявляли (Jones, 1994; Кузнецова & Чміль, 2010).

Визначенню токсичності гліфосату та препаратів на його основі присвячено велику кількість досліджень. Відомо, що для щурів LD_{50} становить більше 5 000 мг/кг маси тварини при внутрішньому вживанні, для кроликів – 3 800 мг/кг, для мишей – більше 10 000 мг/кг і для кіз – 3 530 мг/кг. Також відомо, що він не кумулюється у тканинах тварин і не подразнює шкіру (Glyphosate Technical Fact Sheet). Запобіжні заходи при роботі з ним – як з малотоксичними пестицидами, але слід уникати потрапляння розчинів препарату на слизові оболонки очей. Незважаючи на це, існує низка публікацій (Bates & Edwards, 2013; Gil et al., 2013; Cortinovic et al., 2015) про отруєння людей і тварин гліфосатом та препаратами з його вмістом. Механізм токсичності сумішей із гліфосатом складний та до кінця не з'ясований, оскільки зареєстровані випадки отруєння були як активним компонентом гербіциду, так і складними сумішами з його вмістом.

У людей отруєння цим продуктом (внутрішньо > 85 мл концентрованого складу) викликають значну токсичність, проявляються тяжкими ураженнями практично всіх систем організму (Lee et al., 2000). Описано випадки

летального наслідку при прийомі великих доз цієї речовини (Stella & Ryan, 2004). Випадкове вживання гліфосататних складів зазвичай пов'язане з незначними ураженнями дихальної та травної систем, які легко лікуються (Gil et al., 2013). При контактному впливі можливі пошкодження шкіри та короткочасний вплив на очі, проте, як правило, це не призводить до ускладнень (Acquavella et al., 1999; Amerio et al., 2004).

У домашніх тварин, зокрема собак і кішок вплив продуктів, що містять гліфосат, викликає занепокоєння, ураження шлунково-кишкового та респіраторного апаратів, що проявляється блювотою, гіперсалівацією, діареєю, тахіпноєю, у той час як прострація та парези зустрічаються набагато рідше (Bates & Edward, 2013; Cortinovis et al., 2015).

Повідомляють, що незалежно від способу проникнення препаратів, що містять гліфосат в організми людини та тварини, його вплив може проявлятися токсичністю, індивідуальними порушеннями метаболізму, тератогенністю, порушеннями клітинного циклу, генетичними дисфункціями, ендокринними патологіями (наприклад, порушення регуляції статевих функцій) (Baran & Cibiński, 2014).

Відомо, що потрапляючи в організм гліфосат впливає на енергетичний обмін клітин, зокрема на мітохондрії клітин печінки щурів (Olorunsogo et al., 1979), біотрансформацію речовин, знижує активність деяких ферментів клітин *in vivo* (Hietanen et al., 2009) та *in vitro* (El-Demerdash et al., 2001).

У науковій літературі неодноразово повідомляють про ймовірний канцерогенний ефект гліфосату за його тривалого впливу на людину (Bolognes et al., 2009; Guyton et al., 2015) та лабораторних тварин (Cressey, 2015). Гліфосат здатний викликати хромосомні аберації внаслідок пошкодження ДНК клітин людини та тварин *in vitro*. Також є результати, які спростовують ці твердження: не виявлено переконливих доказів його токсичності у гострих, субхронічних і хронічних дослідженнях, не доведено онкогенний потенціал гліфосату, не виявлено впливу на фертильність чи репродуктивні функції людини та інших ссавців (Molin, 1998; Williams et al., 2000).

В цілому використання гліфосату у складі гербіцидів протягом останніх чотирьох десятиліть виявилось ефективним (Benbrook, 2016). Застосування його високо цінується за відсутність прямих ризиків для здоров'я людей і тварин та відсутність тенденції до біоаккумуляції у трофічних ланцюгах (Luis et al., 2011; Landrigan & Belpoggi, 2018). Проте наукова дискусія про це триває, і його вплив на навколишнє середовище, живі організми та людей слід перевірити. Отримано дані про те, що вплив гербіцидів у дозах, які вважаються безпечними, здатні змінити мікробіоту кишечника тварин на ранніх стадіях розвитку, особливо до настання статевої зрілості (Мао et al., 2018).

Гліфосат може впливати на бактеріальні симбіоти тварин, що мешкають поблизу сільськогосподарських угідь, у тому числі на бджіл. Дослідженнями секвенування геному бактерій кишечника бджіл визначено, що всі вісім переважних видів бактерій є потенційно чутливими до гліфосату. А відносний та абсолютний вміст домінантних видів кишкової мікробіоти знижується у бджіл за впливу гліфосату навіть у незначних концентраціях. Також було доведено, що вплив гліфосату на молодих особин призводить до підвищення їх смертності внаслідок впливу *Serratia marcescens* (Motta et al., 2018).

Aitbali et al. (2018) встановили вплив гербіциду на основі гліфосату на чисельність і склад кишкової мікробіоти мишей: знизилася кількість представників родів *Corynebacterium*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* та *Lactobacillus*. Виявили, що тривале застосування цього препарату призвело до посилення тривожності та депресії у дослідних тварин, у результаті автори припустили, що дисбактеріоз кишечника може викликати зміни нервової системи.

Nielsen et al. (2018) спостерігали обмежений вплив гліфосату на склад мікробіоти кишечника у щурів під час 2-тижневого орального застосування. Вони пояснювали це достатньою біодоступністю ароматичних амінокислот у кишечнику, що послаблювало дію гербіциду та блокувало шлях Шикимате. При цьому дослідники не виключають негативну дію гліфосату, наприклад, у разі неповноцінного харчування (недостатність білка), що може спричинити нижчі рівні доступних амінокислот у кишечнику.

Вплив малих доз гліфосату та препарату з його вмістом «Раундап» на вагітних щурів призводить до суттєвої зміни загального бактеріального складу мікробіоти кишечника у їх потомства. При цьому відносна кількість *Bacteroidetes* була збільшена, тоді як *Lactobacillus* знижено порівняно з контролем (Мао et al., 2018).

При дослідженні довготривалого впливу різних доз препарату «Раундап» на мікробіоту кишечника щурів, за допомогою 16S секвенування ідентифіковано загалом 141 родину бактерій. У самок щурів збільшувалася кількість мікроорганізмів *Bacteroidetes* S24-7 і зменшувалась кількість мікроорганізмів родини *Lactobacillaceae*. Бактеріологічним методом визначено безпосередній вплив цього препарату на мікробіоту кишечника щурів, культивовані види проявили різну чутливість до препарату, при цьому виявлено резистентний штам *Escherichia coli*, що автори пояснили відсутністю гена EPSPS (кодуючого гліфосатний фермент-мішень) (Lozano et al., 2018).

1.2. Харчові добавки

1.2.1. Бензоат натрію

Харчові добавки, що найбільше використовуються – це консерванти, підсолоджувачі, стабілізатори та барвники. Вони постійно присутні у продуктах харчування у дозволених концентраціях як окремо, так і в комплексі (Behrens et al., 2017). Впливу цих речовин на організм людини та тварин присвячено багато досліджень.

Консерванти – речовини, які перешкоджають мікробній, ферментній і окислювальній деградації їжі. Деякі консерванти можуть одночасно бути й антиокислювачами, а деякі – як додатковий харчовий субстрат (наприклад, цукор), що підвищує харчову цінність консервованих продуктів (Adeola & Aworh, 2013).

Вибір консервантів і їх дозування залежать від рівня бактеріальної забрудненості та якісного складу мікрофлори, умов виробництва і зберігання, хімічного складу продукту та його фізико-хімічних властивостей, очікуваного терміну придатності (Aitbali et al., 2018).

Найпоширеніший консервант – бензоат натрію C_6H_5COONa (E211), який володіє антимікробною та фунгіцидною дією, сильно пригнічує ріст дріжджів і пліснявих грибів (Adeola & Aworh, 2013) (рис. 1.2).

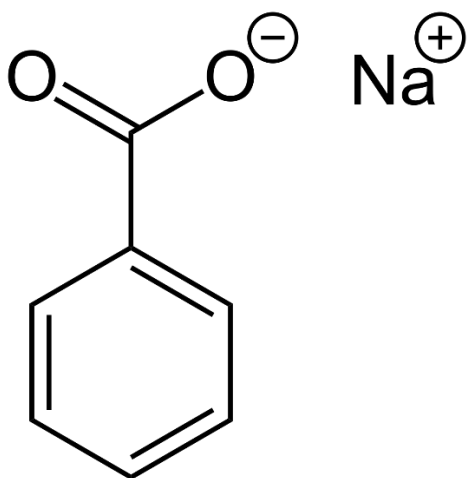


Рис. 1.2. Хімічна формула і фізичний вигляд бензоату натрію

Антимікробна дія бензойної кислоти і її солей – бензоатів заснована на здатності пригнічувати активність ферментів. Зокрема, при сповільненні розщеплення каталази і пероксидази накопичується пероксид водню, який пригнічує діяльність мікробної клітини. Бензойна кислота здатна блокувати сукцинатдегідрогеназу і ліпазу – ферменти, що розщеплюють жири і крохмаль. Вона пригнічує розвиток дріжджів і бактерій маслянокислого бродіння, слабо діє на бактерії оцтовокислого бродіння і незначного – на молочнокислу флору і цвіль.

Бензоат натрію визнається в цілому безпечним, але є відомості, що часте вживання призводить до розладів уваги та гіперактивності, особливо у дітей. Імовірно, це пов'язано з тим, що він є конкурентним інгібітором D-амінокислотної оксидази, яка метаболізує D-серин, що відіграє важливу роль у нейропередачі через NMDA-рецептор у головному мозку, і саме зміна рівня D-серину шляхом споживання бензоату натрію, особливо у дітей може бути одним із пояснень гіперактивності (Hashimoto, 2011).

Існують дані, отримані на дослідах із мишами, що короткочасне вживання бензоату натрію призводить до погіршення пам'яті та посилення стресу (Khoshnoud et al., 2017). На думку Yadav et al. (2016) він має імуномодулюючий потенціал, що виявлено при дослідженні впливу різних доз цього консерванту на спленоцити (клітини селезінки) та їх здатність до експресії імунорецепторів і цитокінів протягом трьох діб.

Концентрація бензоату натрію, що зазвичай використовується в безалкогольних напоях (0,1 % мас./об.), викликає суттєве зниження життєздатності клітинних культур нейронів кори головного мозку щурів та епітелію людини (Park et al., 2011). У тесті на генотоксичність рослин (SCGE-assay) визначено інгібуючу дію бензоату на синтез ДНК у клітинах кореневої системи *Vicia faba* (Njagi & Gopalan, 1982).

1.2.2 Сахарин

Некалорійні штучні підсолоджувачі – це одні з найбільш використовуваних харчових добавок у світі, що регулярно споживають люди, які страждають ожирінням і цукровим діабетом. Їх споживання вважається безпечним і вигідним через низьку калорійність, проте наукові дані, що це підтверджують, нечисленні і часто суперечливі (Suer, 2014, Ruiz-Ojeda, 2019). Підсолоджувачі є заміниками цукру, що імітують солодкий смак, але не дають енергії (Collings, 1989). Солодкість підсолоджувачів вимірюється відносно до еталонної цукрової сахарози. Підсолоджувачі застосовують синтетичні (ацесульфам, аспартам, неотам, цикламат, сахарин) і природні (стевія, гліцеризин, неогесперидин, дигідрохалкон). Серед синтетичних підсолоджувачів найбільш відомий – сахарин, який використовується вже понад 100 років (Адамчук, 2014).

Сахарин, $C_7H_5NO_3S$ (E954) – харчова добавка, яка в 300–500 разів солодша за цукор (рис. 1.3). Його широко використовують як підсолоджувач у виробництві некалорійних або низькокалорійних продуктів харчування (Roberts, 2016; Su-Ah et al., 2017).

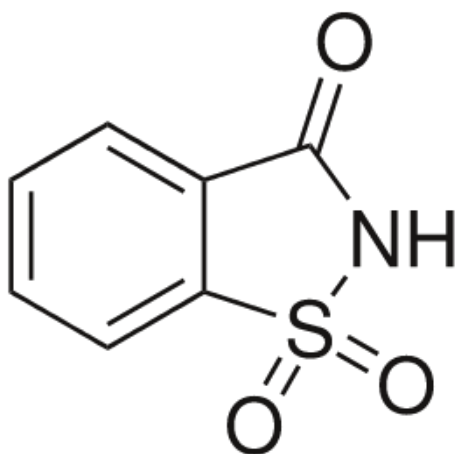


Рис. 1.3. Хімічна формула і фізичний вигляд сахарину

Сахарин не володіє поживними властивостями, не засвоюється організмом і виводиться із сечею (Stanner, 2010). Його частіше

використовують у суміші з іншими підсолоджувачами (Behrens et al., 2017). Численні також дані щодо впливу підсолоджувачів на здоров'я людини і тварин (Shwide-Slavin et al., 2012; Gong et al., 2016; Bourie et al., 2017; Boyko & Brygadyrenko, 2017; Lohner et al., 2017; Yamashita et al., 2017; Bissonnette et al., 2017; Chan et al., 2017; Bian et al., 2017a; Pinto et al., 2017; Lieshchova et al., 2018). Є відомості, що у здорових людей під час прийому підсолоджувачів підвищується ризик розвитку раку, діабету, карієсу (Fowler, 2016; Lohner et al., 2017). Були повідомлення про канцерогенні властивості сахарину та ризик виникнення раку сечового міхура, але подальші дослідження спростували це (Weihrauch & Diehl, 2004; Vasconcelos et al., 2017). Некалорійні підсолоджувачі стимулюють розвиток непереносимості глюкози шляхом зміни мікрофлори кишечника і виникнення після цього запальних процесів в органах (Suez et al., 2014; Nettleton et al., 2016; Bian et al., 2017b), суттєво впливають на сприйняття смаку (Bakali et al., 2016; Sclafani & Ackroff, 2017; Dess et al., 2017; Choo & Dando, 2018). Незважаючи на ці відомості, нині сахарин схвалений для використання у понад 90 країнах. Рекомендована доза становить 5 мг/кг маси тіла людини і вважається такою, що не становить небезпеки для здоров'я.

Безпечність сахарину для людини не виключає його вплив на мікроорганізми, особливо кишкову мікрофлору. Suez et al. (2014) у своїх дослідженнях показав, що вживання звичайних складів некалорійних штучних підсолоджувачів стимулює розвиток непереносимості глюкози через індукцію композиційних і функціональних змін у мікробіоті кишечника, що, у свою чергу, може зумовити виникнення метаболічних порушень у макроорганізмі. У мікробіоті кишечника, шляхом аналізу генів рибосомної РНК 16S було виявлено 25 основних родин, що включають 7 бактеріальних класів, з яких домінуючі – *Bacteroidia*, *Clostridium* і *Bacilli*, а додавання до раціону сахарину призводило до значних змін як її складу, так і подальшої динаміки (Daly et al., 2015). При дослідженні стимулювання підсолоджувачами споживання деяких речовин (етанол і нікотин) в експериментах на мишах виявлено, що сахарин знижував кількість мікроорганізмів роду *Clostridium* (Labrecque et al., 2015).

Дослідження на тваринах показали, що додавання сахарину збільшує чисельність популяції *Lactobacillus cecali* та внутрішньольюмінальні концентрації молочної кислоти. *Clostridium* і *Bacillus* домінують серед мікробіоти (Putnikov et al., 2015). Додавання щурам 7,5 % сахарину протягом 10 діб не змінювало загальної кількості анаеробних мікроорганізмів у вмістимому сліпої кишки, але призводило до зникнення їх певних груп (Anderson et al., 1980). У тварин, які отримували 2,5 % дозу сахарину (107 мг у раціоні) у тонкому кишечнику спостерігали пригнічення шести бактеріальних штамів (три види мікроорганізмів роду *Lactobacillus* і три штаму *Escherichia coli*) (Naim et al., 1985). Додавання сахарину збільшує чисельність популяцій *Lactobacillus* та концентрацію молочної кислоти у сліпій кишці (Daly et al., 2015).

Не менш серйозну небезпеку сахарин та інші підсолоджувачі становлять для довкілля, оскільки є забруднювачами поряд із фармакологічними препаратами, стероїдними гормонами та пестицидами (Kobetičová et al., 2016). Численні дослідження вказують на наявність штучних підсолоджувачів у ґрунтових водах і відкритих водоймах практично всього світу (Vymazal & Dvořáková Březinová, 2016; Brumovský et al., 2017; Edwards et al., 2017; Saurette et al., 2017; Snider et 2017; Yang et al., 2017).

Незважаючи на те, що кожна описана речовина (гліфосат, бензоат натрію та сахарин) окремо віднесена до безпечних, спільний їх вплив на видовий і кількісний мікробний склад кишечника протягом певного періоду не досліджено.

1.2.3 Сумісний вплив гліфосату, бензоату натрію і сахарину на мікробіоту кишечника

У процесі еволюції сформовані мікробні асоціації, що становлять нормальну мікрофлору кишечника, яка є одним із механізмів підтримки гомеостазу макроорганізму (Prakash et al., 2011; Моложавая і ін., 2016). До основних функцій мікрофлори відносять: роль у процесі становлення здорового організму, формування його імунної системи та неспецифічного захисту (Ponnusamy et al., 2011; Daly et al., 2016). Крім того, кишкові мікроорганізми можуть посилювати або пом'якшувати шкідливий вплив хімічних речовин за допомогою різних механізмів, імовірно, взаємодіючи з ксенобіотиками різними шляхами (Licht & Bahl, 2019). Застосування антибактеріальних препаратів, нераціональне і незбалансоване харчування, стреси, токсичні речовини у сировині та харчових продуктах, що накопичуються в процесі всіх етапів сільськогосподарського та промислового виробництва й інші фактори можуть призводити до зміни кількісного та якісного складу мікробіоти кишечника (Prakash et al., 2011; Rothschild et al., 2018; 25, 27, Licht & Bahl, 2019). Доведено вплив солей важких металів, пестицидів, наночастинок, поліциклічних ароматичних вуглеводнів, діоксинів, фуранів, поліхлорованих біфенілів і штучних підсолоджувачів, що не містять калорій, на мікробіом кишечника, і як наслідок, розвиток метаболічних, запальних чи імунних захворювань (Tsiaoussis et al., 2019).

Гербициди та харчові добавки виявляються у багатьох продуктах щоденного раціону людини, що може сприяти розмноженню патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів (стафілококи, стрептококи, дріжджоподібні гриби, ентеробактерії і ін.), які знаходяться в макроорганізмі як факультативна та транзиторна мікрофлора і можуть спричиняти патології шлунково-кишкового тракту, захворювання серцево-судинної системи, порушення обміну речовин, алергії і автоімунні захворювання (Prakash et al., 2011; Suez et al., 2014; Nettleton et al., 2016).

У проведеному дослідженні визначений спільний вплив гліфосату та його суміші з харчовими добавками на мікрофлору кишечника щурів в умовах лабораторного досліду (Bilan et al., 2019). Дослідження проводили на молодих безпородних білих щурах-самцях масою 60–96 г. Протягом усього експерименту щурів утримували у стандартних умовах за температури 20–22 °С на збалансованому раціоні, що містить усі необхідні компоненти. Тварин розділили на чотири групи по п'ять тварин у кожній: I група – інтактні тварини (контроль) споживали чисту воду, II група – щурам давали 1 % водний розчин гліфосату, тваринам III та IV груп у співвідношенні 1 : 1 – 1 % водний розчин гліфосату з 1 % розчином бензоату натрію та 1 % розчин гліфосату з 1 % водним розчином сахарину, відповідно. Питну воду (I група) та розчини (II–IV групи) щури отримували без обмежень зі скляних напувалок, об'ємом 0,1 літра. Експеримент тривав 42 доби. Додатково проводили облік випитої тваринами води та розчинів із подальшим додаванням нової порції.

Проби фекалій для визначення якісного і кількісного складу мікробіоти кишечника відбирали у стерильний бюкс, безпосередньо після забою тварин, застосовуючи правила асептики, розрізали кишку та виймали вміст. У стерильний бюкс поміщали 1 г вмісту та додавали 9 мл стерильного фізіологічного розчину, отримуючи десятикратне розведення (10^{-1}). Для приготування необхідних розведень використовували стерильні пробірки, у які вносили по 9,9 мл стерильного фізіологічного розчину. Із бюкса стерильною піпеткою відбирали 0,1 мл розчину та переносили у пробірку № 1 із 9,9 мл фізіологічного розчину, струшували. Таким чином, отримували розведення 10^{-3} . Переносячи із цієї пробірки 0,1 мл розчину в наступну пробірку (пробірка № 2), отримували розведення 10^{-5} і так далі до отримання розведення 10^{-9} (Камінська, 2015).

Після приготування усіх розведень із кожної пробірки стерильною піпеткою відбирали по 0,1 мл розчину та вносили у чашку Петрі з відповідним елективним середовищем (біфідум-середовищем, лактобакт-агаром, ентерокок агаром, Ендо, вісмут-сульфідним агаром, агаром Вільсона-Блера,

Байрд-Паркера, Сабуро), збільшуючи кожне розведення ще у 10 разів. Розчин розтирали по поверхні стерильним шпателем до повного його поглинання агаром. Залишали засіяні чашки та пробірки на столі на 15 хвилин, після чого ставили у термостат за температури 37 °С. Чашки із середовищами Ендо, кров'яним агаром і вісмут-сульфітним агаром переглядали через 24 години після засіву, чашки із середовищами Байрд-Паркера та Сабуро – через 48 годин, а біфідум-середовище, лактобакт-агар на 3-ю добу росту. Підрахунок колоній проводили в усіх чашках із середовищами. Рахували КУО/г (колоніє утворюючі одиниці на 1 грам вмістимого кишечника) та множили на відповідне розведення.

Для ідентифікації окремих видів ентеробактерій застосовували стерильні скошені агаризовані середовища Олькеницького та Сімонса. Пробірки витримували у термостаті за температури 37 °С протягом 24 годин та після цього також фіксували наявність певних біохімічних властивостей мікроорганізмів.

Із культур, які вирости робили мазки, після фіксування препаратів на предметних скельцях, проводили фарбування за Грамом і мікроскопіювання за допомогою світлового мікроскопу Leica DM 1000.

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Відмінності між величинами контрольної і дослідних груп визначали за допомогою тесту Тьюкі, де відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$ (з урахуванням виправлення Бонферроні).

Проведеними дослідженнями встановлено основних представників мікробіома кишечника піддослідних тварин: бактерій родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Escherichia*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Candida* (рис. 1.4).

Мікроскопією встановлено, що у тварин дослідних груп мікробіота кишечника представлена грамнегативними коковими та паличковидними формами (рис. 1.5). Останні були прямі, зігнуті, різної довжини та мали різні форми країв.

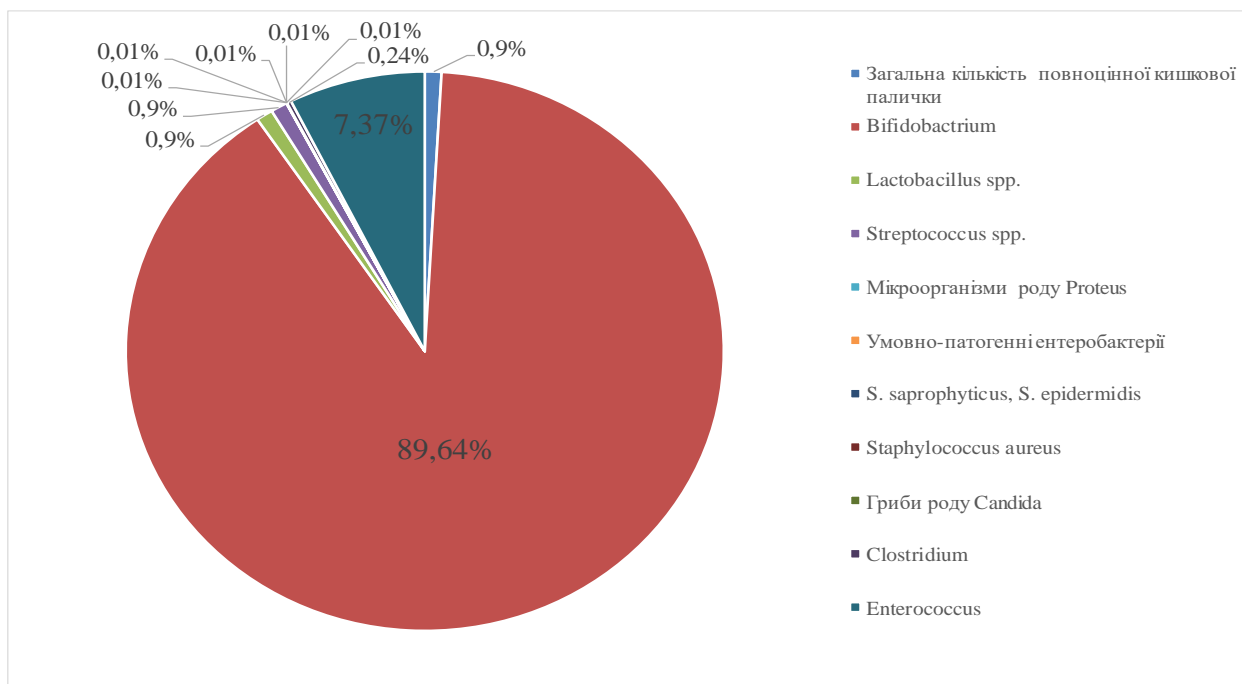


Рис. 1.4. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин, які отримували чисту воду (контрольна група)

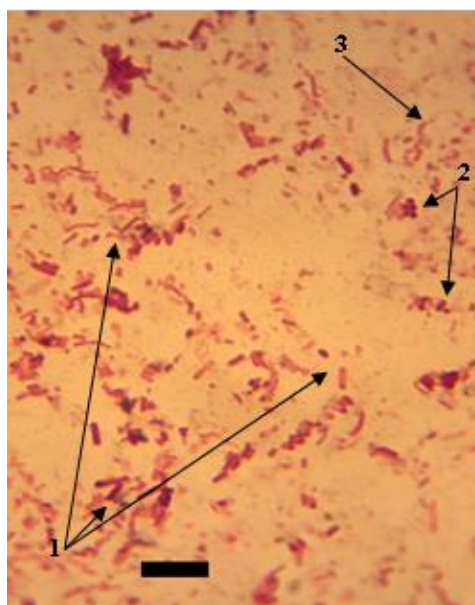


Рис. 1.5. Мікроскопія мікробіому кишечника дослідних щурів.

Забарвлення за Грамом, бар = 5 мкм: 1 – паличковидні форми з різними кінцями, 2 – сферичні форми; 3 – звивисті форми

У тварин, які отримували чисту воду найчисленнішу групу кишкової мікробіоти становили біфідобактерії (майже 90 % у кількості 10^8 – 10^{10} КУО/Г). Кількість лактобактерій, загальної кількості повноцінної кишкової палички,

стрептококів (*Streptococcus spp.*) і ентерококів коливалася у межах 10^6 – 10^8 та 10^7 – 10^8 КУО/г відповідно. Виявляли поодинокі колонії грибів роду *Candida*, сапрофітних стафілококів (*Staphylococcus epidermidis* і *Staphylococcus saprophyticus*), золотистого стафілокока (*Staphylococcus aureus*), лактозонегативних умовно-патогенних ентеробактерій (*Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*), протея та клостридій у межах 10^3 – 10^5 КУО/г, що відповідало допустимій кількості і літературним даним (Путніков і ін., 2015). Не виявлено кишкової палички зі зміненими ферментативними властивостями та гемолізуючими властивостями.

При додаванні тваринам розчину гліфосату встановили, що кількість мікроорганізмів роду *Bifidobacterium*, бактерій роду *Proteus*, сапрофітних представників роду *Staphylococcus* (*S. epidermidis* і *S. saprophyticus*) і патогенних (*S. aureus*), бактерій роду *Clostridium spp.* залишалися в межах норми (рис. 1.6) та відповідала літературним даним (Путніков і ін., 2015).

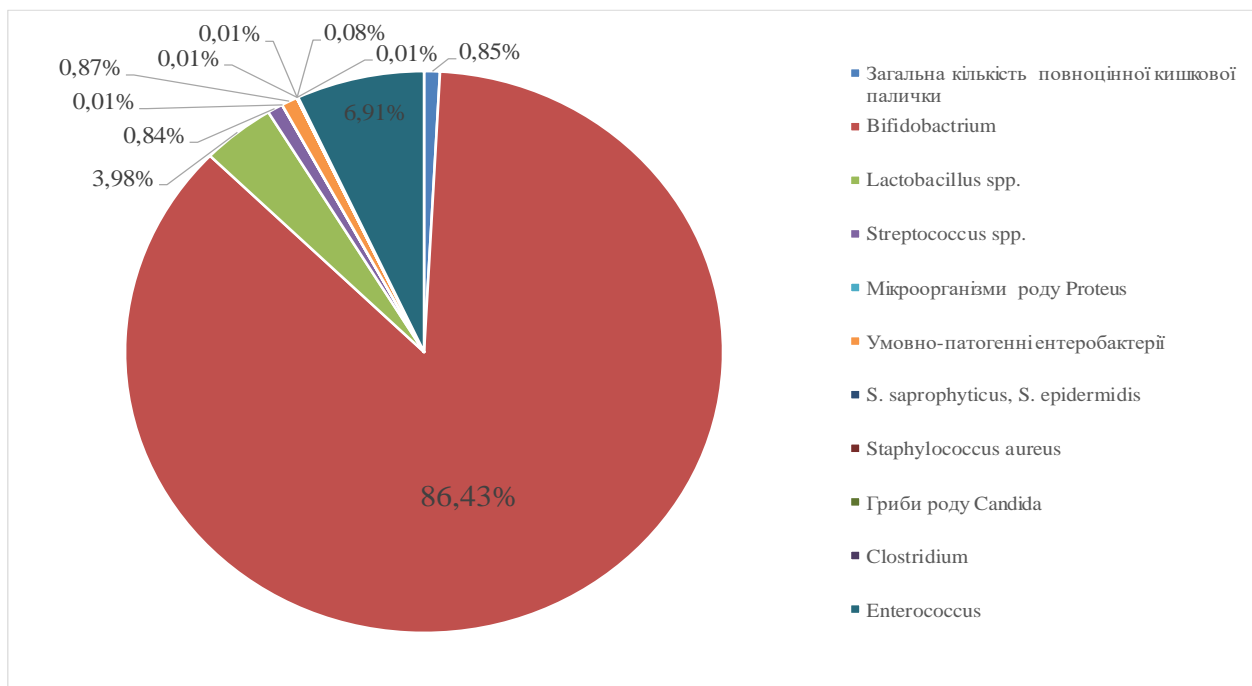


Рис. 1.6. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин за впоювання 1 % водного розчину гліфосату

У двох тварин чисельність *Lactobacillus spp.* навіть перевищувала межу норми. Застосування розчину гліфосату зумовило збільшення умовно-патогенних ентеробактерій: у двох щурів – мікроорганізмів роду *Klebsiella spp.* (4×10^6 і 9×10^4 КУО / г), у однієї тварини – *Citrobacter spp.* (9×10^4 КУО / г) і у однієї – *Enterobacter spp.* (1×10^6 КУО / г). Також, у однієї тварини виявлено *C. albicans* (1000 КУО / г).

У тварин, які отримували 1 % розчин гліфосату з 1 % розчином бензоату натрію кількість мікроорганізмів роду *Bifidobacterium* знаходилася у межах норми, а чисельність *Lactobacillus spp.* перевищувала її. Кількість бактерій роду *Proteus*, сапрофітних представників роду *Staphylococcus* (*S. epidermidis* і *S. saprophyticus*), бактерій роду *Clostridium spp.* залишалися в межах норми. При цьому кількість патогенних представників роду *Staphylococcus* (*S. aureus*) перевищувала норму. У цій групі загальна кількість умовно-патогенних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* склала до 10^4 КУО / г (рис. 1.7).

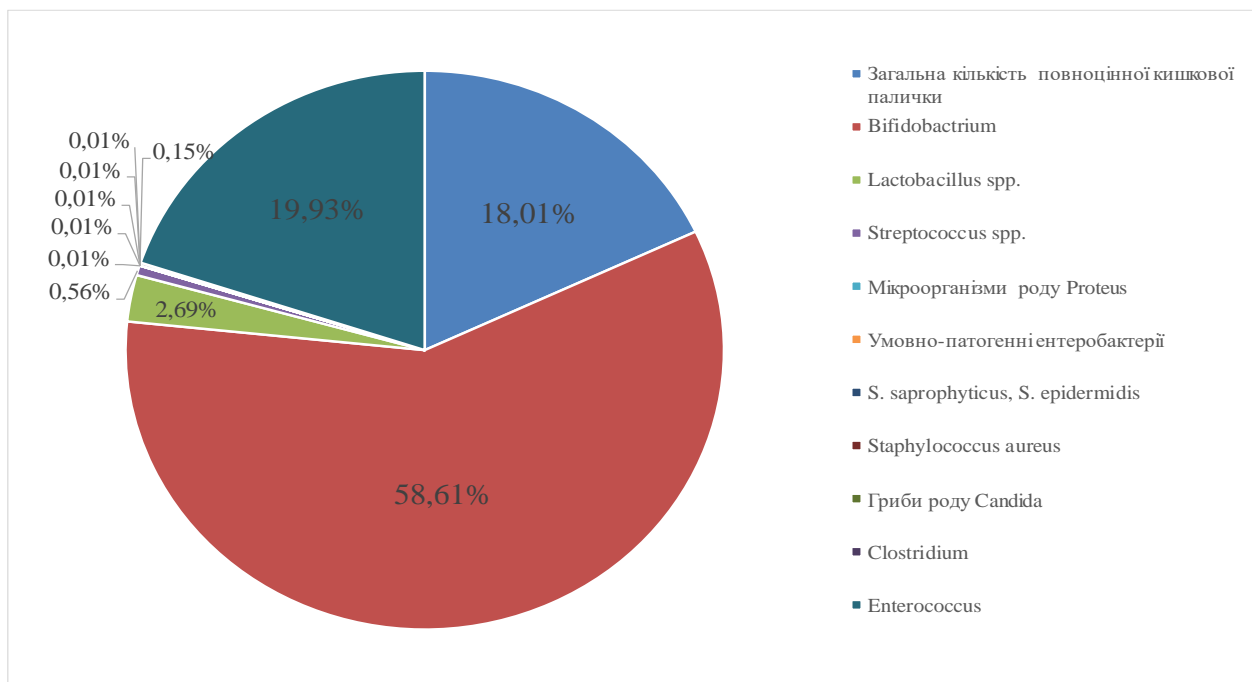


Рис. 1.7. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин за вполювання 1 % водного розчину гліфосату з 1 % розчином бензоату натрію

Також виявлено значні коливання чисельності бактерій роду *Enterococcus spp.*: на 8 порядків у межах кожної з трьох експериментальних груп щурів. При спільному вживанні препаратів гліфосату і бензоату *Candida glabrata* та *Candida albicans* були виявлені у трьох експериментальних тварин (200–8 000 КУО / г).

У тварин, які отримували 1 % розчин гліфосату з 1 % розчином сахарину кількість мікроорганізмів роду *Bifidobacterium* та *Lactobacillus spp* знаходилася в межах фізіологічних значень. Кількість сапрофітних представників роду *Staphylococcus* (*S. epidermidis* і *S. saprophyticus*) і патогенних (*S. aureus*), бактерій роду *Proteus* та бактерій роду *Clostridium spp.* вірогідно не змінилася (рис. 1.8).

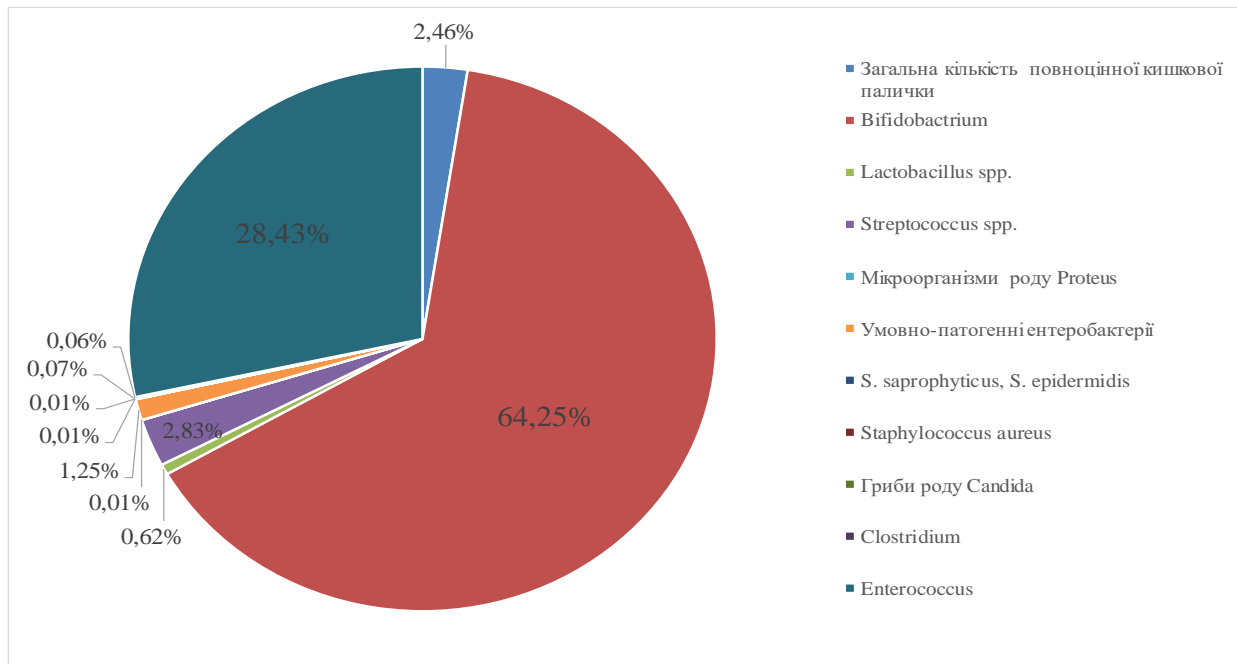


Рис. 1.8. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин за вживання 1 % водного розчину гліфосату з 1 % розчином сахарину

У цьому варіанті експерименту у однієї тварини виявлено три роди умовно-патогенних бактерій: *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.* і *Enterobacter spp.* – 10^6 , 10^6 і 10^7 КУО / г, відповідно, що перевищувало допустимі значення. Крім того, у двох досліджених тварин, у варіанті експерименту з гліфосатом і сахарином, виявлено по 10^6 КУО / г бактерій роду *Pseudomonas*, що

перевищувало референс-діапазони фізіологічних значень. Також у цій групі виявлено *C. glabrata* та *C. albicans* у двох тварин (500 і $5,5 \times 10^5$ КУО / г).

Отже, застосування 1 % водного розчину гліфосату призводить до збільшення умовно-патогенних ентеробактерій: у двох щурів – мікроорганізмів роду *Klebsiella spp.* (4×10^6 і 9×10^4 КУО / г), у однієї тварини – *Citrobacter spp.* (9×10^4 КУО / г) і у однієї – *Enterobacter spp.* (1×10^6 КУО / г) та *C. albicans* (у однієї тварини – 1000 КУО / г). Додавання у воду 1 % водного розчину гліфосату з 1 % розчином бензоату натрію білим щурам сприяє збільшенню загальної кількості умовно-патогенних мікроорганізмів родини *Enterobacteriaceae* вище визначеної норми, а також коливанню чисельності бактерій роду *Enterococcus spp.* (на 8 порядків у межах кожної із трьох експериментальних груп щурів) та грибів роду *Candida* (200 – 8000 КУО / г). А 1 % розчин гліфосату у співвідношенні з 1 % водним розчином сахарину викликає перевищення референс-діапазонів фізіологічних значень трьох родів умовно-патогенних бактерій: *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.* і *Enterobacter spp.* (10^6 , 10^6 і 10^7 КУО / г відповідно), також грибів роду *Candida* (500 і $5,5 \times 10^5$ КУО / г) та бактерій роду *Pseudomonas* (10^6 КУО / г) у мікробіоті кишечника лабораторних тварин (Bilan et al., 2019).

Відомо, що харчові добавки істотно впливають на життєдіяльність нематод, кишкових паразитів хребетних, а також безхребетних, які безладно споживають харчові добавки в місцях скупчення побутових і харчових відходів (Boyko & Brygadyrenko, 2017, 218; Martynov & Brygadyrenko, 2017). Сахарин пригнічує ферментацію глюкози мікробіотою щурів (Pfeffer et al., 1985).

Оскільки гліфосат займає перше місце в світі по виробництву і застосуванню в сільському господарстві, дискусія про його негативний вплив на організм ссавців, особливо на тлі споживання інших речовин чи впливі факторів навколишнього середовища продовжується. Так у дослідженні Lieshchova et al. (2018) досліджений сумісний вплив гліфосату, сахарину і бензоату натрію на організм модельних тварин упродовж 42-добового

експерименту. Встановлено, що сам гліфосат і його суміш зі харчовими добавками суттєво знижували добовий приріст маси тіла тварин, мали виражений супресивний ефект на імунну систему і гемопоез в цілому. В травній системі гліфосат і харчові добавки викликають стан «подразнення» слизової оболонки, і як наслідок, порушення всмоктування поживних речовин з наступним розвитком порушення обмінних процесів. Виникає дисбаланс ферментних систем організму, внаслідок дистрофічних процесів, зокрема в паренхімі печінки, про що свідчить зміна активності ферментів крові, загальної кількості і співвідношення білків плазми крові. Також встановлений негативний вплив гліфосату і його суміші з сахарином і бензоатом натрію на підшлункову залозу, що проявлялося розвитком серозного панкреатиту і різким збільшенням рівня глюкози в крові.

Тобто, незалежно від способу введення гліфосатумісних препаратів в організм людини і тварин його дія може проявлятися токсичністю, індивідуальними порушеннями обміну речовин, тератогенністю, порушенням у клітинному циклі, генетичними дисфункціями, ендокринними патологіями.

Таким чином, використання гербіциду та харчових добавок у раціоні може сприяти розмноженню патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів (стафілококів, стрептококів, дріжджоподібних грибів, ентеробактерій та інших), які присутні в макроорганізмі у вигляді факультативної та перехідної мікрофлори. Це може призвести до можливих патологій шлунково-кишкового тракту, захворювань серцево-судинної системи, порушення обміну речовин, алергії та автоімунних захворювань (Sekirov et al., 2010; Adeola & Aworh, 2013; Nettleton et al., 2016).

Тому нетривале використання гербіцидів і харчових добавок у раціоні лабораторних тварин хоча і не змінило істотно кількість нормальної мікрофлори кишечника (бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*), проте сприяло розмноженню умовно-патогенних ентеробактерій із родів *Klebsiella*, *Citrobacter* та *Enterobacter*, дріжджоподібних грибів роду *Candida*, мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* і бактерій з роду *Pseudomonas*.

1.2.4 Вплив азодикарбонаміду на мікробіоту кишечника

Відомо, що їжа, яку споживає людина і тварини складається з багатьох речовин, які є корисними, зокрема поживні речовини та харчові волокна, або небажаними – природні токсини, залишки пестицидів, мікотоксини, ліки для тварин, інші потенційні забруднювачі, отримані внаслідок виробництва, зберігання чи транспортування продуктів.

Азодикарбонамід як харчова добавка відомий під номером E927. Його використовують для відбілювання та збільшення терміну придатності хліба, оскільки він реагує з вологим борошном як окислювач, а основним продуктом реакції є бісечовина, похідна сечовини, стійка при випіканні. Внаслідок цього хліб стає білішим, вступаючи в реакцію з картоненом, присутнім у борошні. Це також підвищує міцність борошна, покращує здатність тіста утримувати газ і робить хліб еластичнішим. Вторинні продукти реакції включають семікарбазид та етилкарбамат (Cañas et al., 1997; Dennis et al., 1997a, 1997b; Noonan et al., 2008). Повідомляється, що азодикарбонамід є одним із швидкодіючих харчових окислювачів, його використовують також для розпушення хлібобулочних виробів, рису, жувальної гумки, борошна і круп.

Азодикарбонамід – це хімічна сполука з молекулярною формулою $C_2H_4O_2N_4$, кристалічний порошок без запаху від жовтого до оранжево-червоного кольору (рис. 1.9). Його також використовують як піноутворювач у гумовій і пластмасовій промисловості (Sims & Jaafar, 1994).

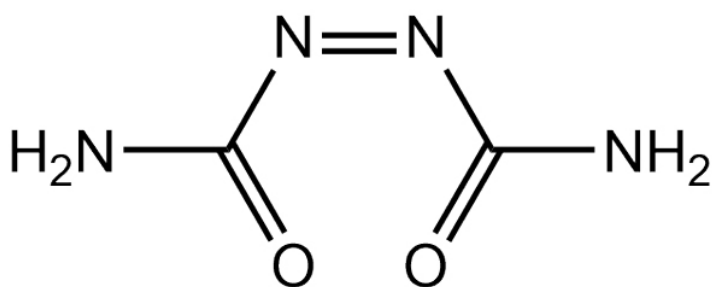


Рис. 1.9. Хімічна формула і фізичний вигляд азодикарбонаміду

Безліч наукових праць присвячено детекції та кількісному визначенню азодикарбонаміду та його метаболітів у продуктах харчування (Ye et al., 2011; Xing et al., 2012; Chen et al., 2016; Yasui et al., 2016; Che et al., 2017; Wang et al., 2018; Chen et al., 2021; Zhang et al., 2021).

Рекомендації Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами щодо безпеки харчових продуктів і здоров'я для корпорацій дозволяють використання азодикарбонаміду. Оскільки ця сполука дозволена FDA як GRAS («Загально визнана як безпечна»), будь-яке підприємство може використовувати її у своїх продуктах харчування і не зобов'язане повідомляти про її використання. У Сполучених Штатах і Канаді азодикарбонамід дозволено додавати до борошна на рівні до 45 ppm.

Проте, широке використання азодикарбонаміду в харчових продуктах викликає проблему забруднення навколишнього середовища і є проблемою охорони здоров'я (Becalski et al., 2004; Nestmann et al., 2005; Zawadzki & Maksymowicz, 2007). У зв'язку з цим, в Австралії та низці країн Європейського Союзу азодикарбонамід заборонений у харчовій промисловості. Цьому сприяло відкриття багатьох фактів впливу цієї речовини на здоров'я людини (Whitehead et al., 1987; Szilagyı & De La Calle, 2006). Дослідження показали, що азодикарбонамід – це респіраторний сенсibilізатор на робочому місці і може викликати захворювання дихальної системи (Arts & Kimber, 2017; 2018). У багатьох результатах досліджень повідомляють про здатність азодикарбонаміду викликати легеневу та шкірну сенсibilізацію (Ferris et al., 1977; Bonsall, 1984; Suojalehto et al., 2018). Відомі деякі випадки професійної астми, пов'язаної з впливом азодикарбонаміду, з яких лише кілька випадків були підтверджені специфічними інгаляційними проблемами (Slovak, 1981; Bechtold et al., 1989; Normand et al. 1989; Li et al., 2015).

Згідно з літературними даними відомо, що істотна кількість азодикарбонаміду виводиться з фекаліями, також легко перетворюється на бісечовину, яка згодом виводиться із сечею, і в семікарбазид – метаболіт ветеринарного препарату нітрофуразону, що володіє сильною канцерогенною,

тератогенною і мутагенною дією (Tian et al., 2021). Семікарбазид канцерогенний для мишей, але не виявляє мутагенну активність або виявляє незначну мутагенність у тесті на мікросоми *Salmonella* (Hirakawa et al., 2003). Семікарбазид, побічний продукт розпаду азодикарбонаміду викликає пошкодження імунних клітин у людини та ДНК у тварин (Tassignon et al., 1999, 2001; Vlastos et al., 2010). Пероральне введення різних доз семікарбазиду (40, 75, 140 мг/кг маси тіла на день) щурам у ювенільному періоді протягом 28 днів показало плейотропну дію (Maranghi et al., 2009). Ряд досліджень продемонстрували здатність азодикарбонаміду викликати пошкодження ДНК за рахунок утворення вільних радикалів, що в результаті призводить до виникнення онкологічних захворювань. Дієта, що містить азодикарбонамід, може змінювати нейроповедінку щурів, але це не пов'язано з ознаками окислювального стресу в головному мозку або нейрогістоморфологічними змінами (Olofinnade et al., 2021). Неодноразово описували вплив азодикарбонаміду на ендокринну систему організму (Ferris et al., 1977; Maranghi et al., 2010).

Gerlach et al. (1998) стверджують, що в дослідах на лабораторних тваринах не спостерігали подразнення шкіри, очей чи дихальних шляхів після нетривалого (упродовж чотирьох тижнів) застосування азодикарбонаміду не зв'язаного з білком. Однак встановлено, що у лабораторних тварин індукування пієлонефриту з утворенням сечових циліндрів і кристалічних осадів у ниркових каналцях спровоковано тривалим оральним введенням високих (> 200 мг/кг маси тіла на добу протягом 1 року) доз азодикарбонаміду. Повідомляється (Hartwig, 2021), що азодикарбонамід викликав мутагенні зміни у бактерій (штами TA100 і TA1535 *Salmonella typhimurium*), але не спостерігали мутагенних ефектів у клітинах ссавців (Abramsson-Zetterberg & Svensson, 2005). Також у ссавців спостерігали негативні результати індикаторних тестів на кластогенність, але були індуковані хромосомні аберації та поліплоїдія. Не було індукції кластогенних чи поліплоїдних

ефектів у кістковому мозку мишей *in vivo*. Також азодикарбонамід не викликав мутацій у дрозофіли.

Незважаючи на це, в літературі мало інформації про токсикокінетичний вплив азодикарбонаміду. Також недостатньо вивчено його вплив на репродуктивну систему, індукцію утворення канцерогенних і мутагенних клітин, вплив на мікробіом кишечника (Fagny et al., 2002).

Давно не викликає сумніву той факт, що хімічні речовини у харчових продуктах, незалежно від їх походження, можуть становити небезпеку для споживача (Cooper et al., 2007; Tian et al., 2021). Навіть якщо харчові добавки дозволені у використанні, часто їх біобезпека визначена на здорових статевозрілих модельних тваринах. Проте раціон людини зазвичай незбалансований не лише за вітамінним і мікроелементним складом, а й за основними поживними речовинами (надлишок вуглеводів і жирів, на тлі нестачі повноцінних білків), що викликає порушення метаболізму та виникнення низки захворювань (метаболічний синдром, цукровий діабет, ожиріння та ін.). Наявність дозволених харчових добавок у продуктах харчування може викликати непередбачувані ефекти на тлі порушень обмінних процесів в організмі, і, безсумнівно впливати на якісні і кількісні показники мікробіоти кишечника.

У проведеному експерименті зразки фекалій відбирали з прямої кишки лабораторних щурів, яких утримували протягом 20 днів на раціоні з додаванням азодикарбонаміду (три дослідні групи: 0,25 %, 1 % і 4 % порошку) та контрольної групи (без додавання азодикарбонаміду) (n = 24). У стерильних умовах 1 г нативних фекалій розтирали у ступці з 9 мл фізіологічного розчину (10^{-1}). Потім з основного розведення (1 : 10) робили серійні 10-кратні розведення до 10^{-10} у фізіологічному розчині і висівали їх на елективно-диференціальні середовища: біфідум-середовище, лактобак-агар, ентерококовий агар, середовище Ендо, вісмут-сульфідний агар, середовище Вільсона-Блера, Байрд-Паркера, декстрозний агар Сабуро, кров'яний агар (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd, Індія) для якісного та кількісного обліку

мікробіоти. Анаеробні умови досягали в ексікаторах із застосуванням анаеропакетів GENbox («Biomerieux», France). Контроль анаеробіозу проводили за допомогою Anaer Indikator («Biomerieux», France).

Кількість живих мікроорганізмів у чашках Петрі визначали шляхом підрахунку колоній, що вирости, в кожному з паралельних посівів одного розведення через 2–4 дні інкубування за температури +37 °С і +24 °С. Визначали середньоарифметичне значення кожного розведення і виражали в КУО/г (колонієутворюючих одиницях на 1 грам маси матеріалу). Ідентифікацію мікроорганізмів проводили з урахуванням вивчення морфології (після фарбування за Грамом мазків), культуральних і біохімічних властивостей виділених культур згідно з визначником бактерій Бергі. Контроль стерильності поживних середовищ проводили у термостаті, куди поміщали чашки Петрі та пробірки з відповідними середовищами без посівного матеріалу.

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Відмінності між величинами контрольної і дослідних груп визначали за допомогою тесту Тьюкі, де відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$ (з урахуванням виправлення Бонферроні).

Проведеними дослідженнями встановлено, що у пробах фекалій щурів як контрольної, так і дослідних груп переважали представники облигатної мікрофлори (близько 90 %), визначено наявність супутньої (факультативної) та транзиторної мікрофлори. Мікробіологічними дослідженнями гемолітичної кишкової палички та ентеробактерій роду *Citrobacter* spp. не встановлено (рис. 1.10–1.13).

За впливу високої концентрації азодикарбонаміду (4 % від маси корму) кількість бактерій роду *Lactobacillus* у вмістимому кишечника вірогідно знижується з 7,7 у контрольній групі до 6,0 у групі з максимальною кількістю добавки. Тим не менш, чисельність лактобацил все ще знаходилася в межах фізіологічної норми.

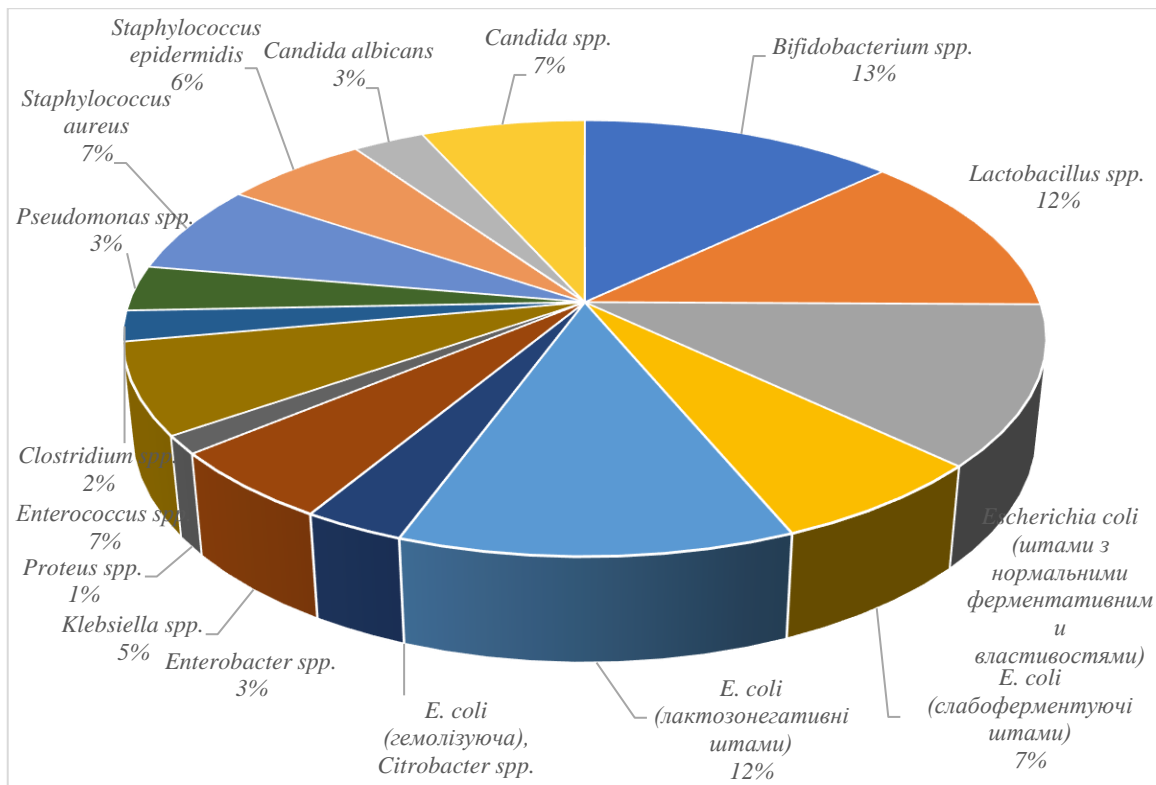


Рис. 1.10. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин без додавання азодикарбонаміду

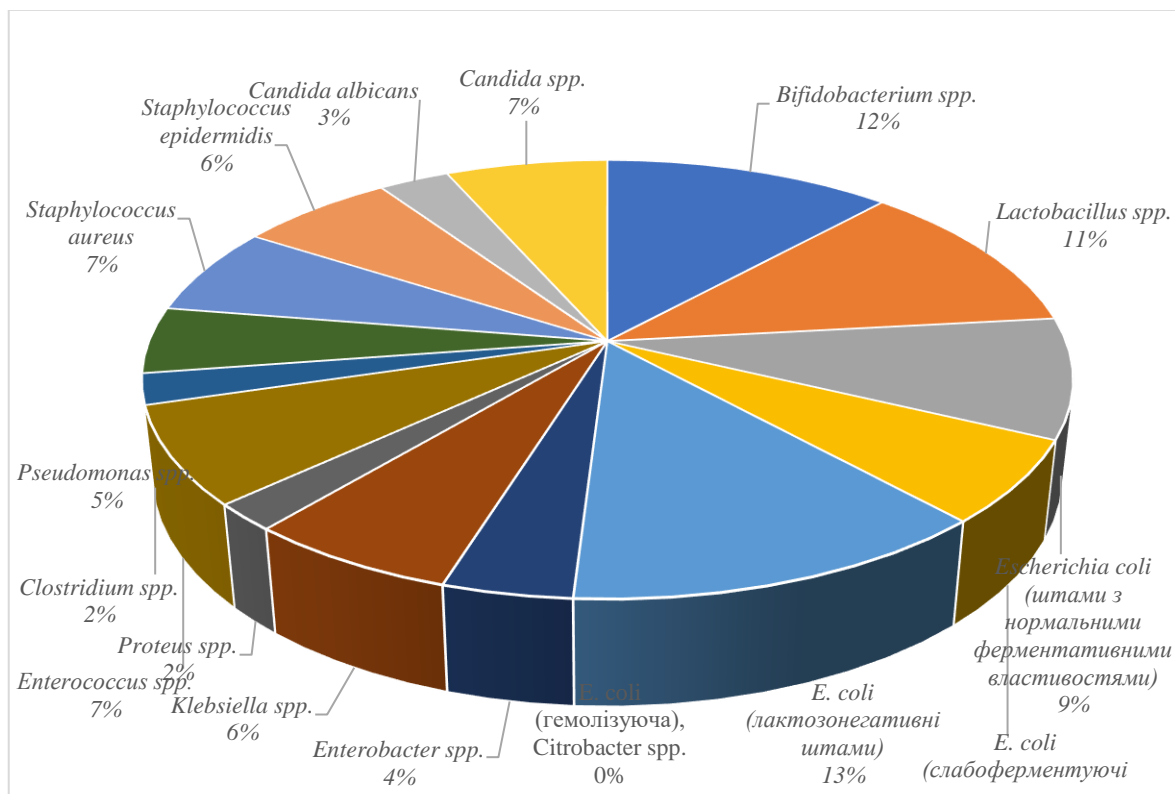


Рис. 1.11. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин за додавання 0,25 % азодикарбонаміду

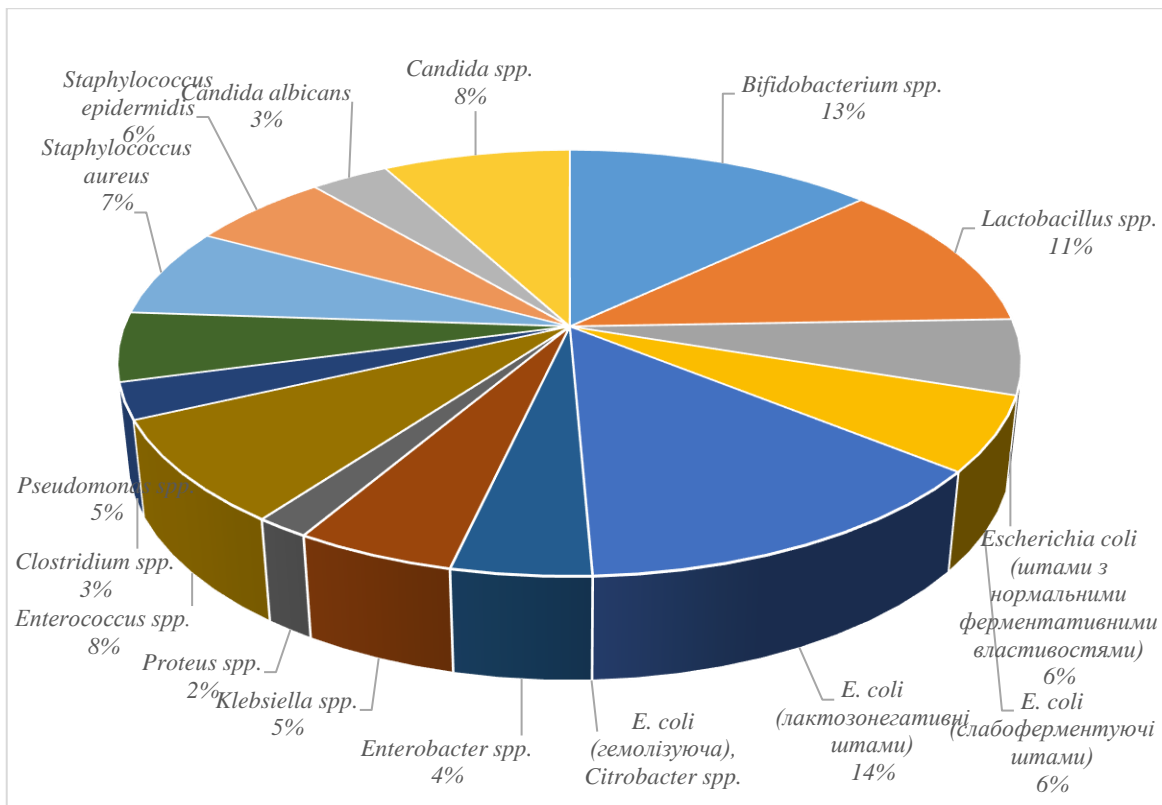


Рис. 1.12. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин за додавання 1,0 % азодикарбонаміду

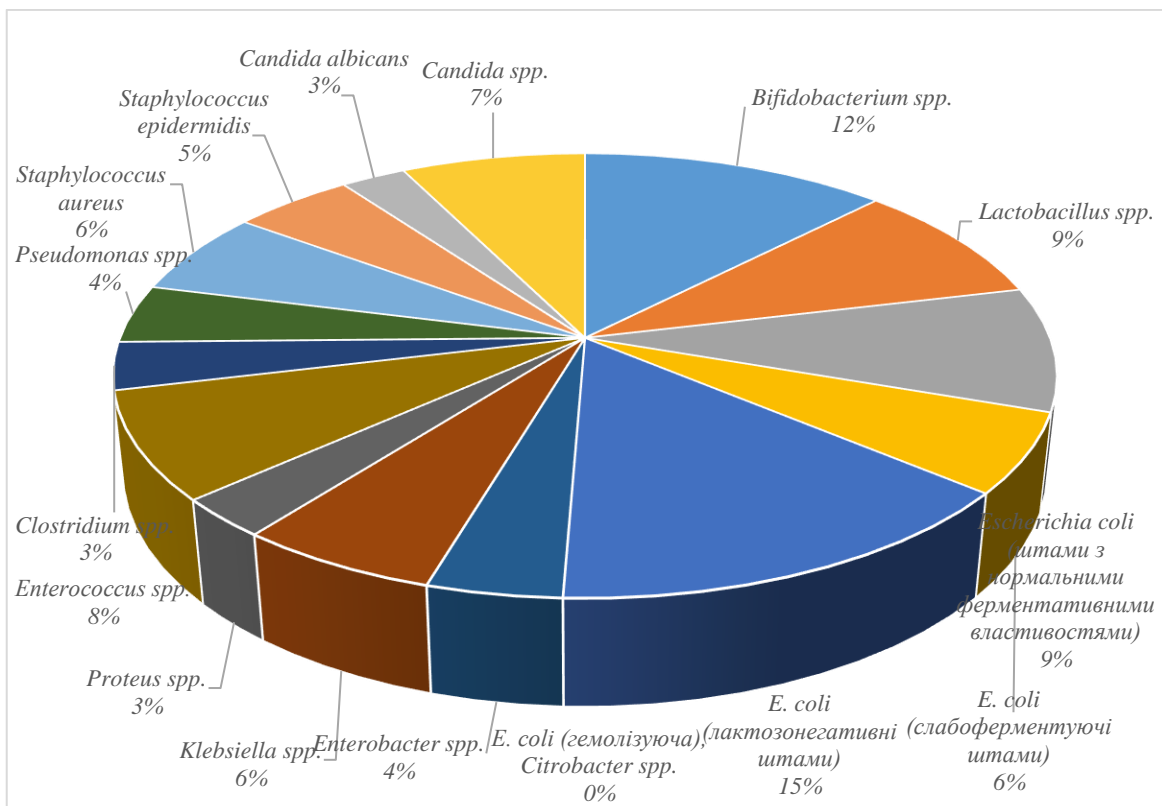


Рис. 1.13. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин за додавання 4,0 % азодикарбонаміду

Також, виражене зниження кількості лактозопозитивних *Escherichia coli* нижче фізіологічної норми виявлено навіть за мінімальної та середньої концентрації азодикарбонаміду (0,25 % і 1 %). Інші групи кишкових мікроорганізмів вірогідно не змінили чисельність за впливу азодикарбонаміду.

Слід зазначити, що зниження представників роду *Lactobacillus* і лактозопозитивних *Escherichia coli* посприяло незначному збільшенню в дослідних групах чисельності представників факультативної (супутньої) мікрофлори: лактозонегативні штами *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Candida* spp.

Отже, високі концентрації азодикарбонаміду (4 % від маси корму) викликали вірогідне зниження кількості бактерій роду *Lactobacillus* до $5,99 \pm 0,37$, порівняно з контрольною групою з $7,66 \pm 0,40 \log$ КУО / г. Виявлено суттєве зниження кількості типової *Escherichia coli* нижче фізіологічної норми навіть за мінімальної (0,25 %) та середньої (1 %) концентрації азодикарбонаміду в раціоні. Додавання азодикарбонаміду до раціону на тлі зниження бактерій роду *Lactobacillus* і типової *Escherichia coli* сприяло незначному збільшенню кількості представників факультативної мікрофлори: лактозонегативної *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Candida* spp. у тварин усіх дослідних груп.

Незважаючи на те, що азодикарбонамід широко використовують як спінювач при виготовленні безлічі термопластів і еластомерів, штучної шкіри, а в Сполученому Королівстві та Ірландії використовують для відбілювання тіста з пшеничного борошна в хлібопекарському виробництві, його застосування в Європі в якості піноутворювача заборонено у виготовленні пластмасових виробів, що мають прямий контакт із харчовими продуктами (Nestmann et al., 2005; Lee et al., 2018).

В лабораторному досліді визначений вплив різних доз азодикарбонаміду на організм лабораторних тварин на тлі споживання ними високожирового раціону за показниками зміни маси тіла, станом і індексами маси внутрішніх

органів, показникам крові, функціональному стані нервової системи. Встановлено, що споживання азодикарбонаміду не викликало змін індексу маси внутрішніх органів, проте 4 і 1 % суттєво знижували інтенсивність набору маси тіла у тварин. В цілому ця харчова добавка, незалежно від дози, викликала функціональні порушення роботи внутрішніх органів, про що свідчила зміна біохімічних показників крові: активність ферментів крові і показники білкового обміну.

Licht & Bahl (2019) стверджують, що хімічні речовини, які застосовуються всередину, можуть впливати на склад мікробіоти кишечника окремих експериментальних тварин і, таким чином, потенційно на здоров'я макроорганізму шляхом вибіркового пригнічення чи посилення певних видів бактерій у складному співтоваристві. У свою чергу, кишкові мікроорганізми по-різному впливають на поглинання і метаболізм хімічних речовин.

Антагоністичні властивості, антибактеріальна дія біфідо-, лактобактерій, кишкової палички щодо патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів зумовлені синтезом бактеріоцинів, різних ферментів, органічних кислот та інших метаболітів. У свою чергу, кишкова паличка, поглинаючи кисень із просвіту кишечника, сприяє розмноженню біфідо- та лактобактерій (Salminen et al., 1995; Моложавая і ін., 2016). У цьому досліді ми спостерігали зміну якісного та кількісного складу представників роду *Escherichia*.

Таким чином, короткострокове застосування азодикарбонаміду в складі раціону, призвело до зниження кількості бактерій роду *Lactobacillus* та лактозопозитивних *Escherichia coli*, а також до недостовірного збільшення кількості представників факультативної (супутньої) мікрофлори. Ці та подальші зміни якісного та кількісного складу кишкової мікрофлори можуть сприяти порушенню гомеостазу макроорганізму, призвести до зниження його захисту від збудників інфекційних хвороб, до уповільнення перистальтики кишечника, розвитку запальних процесів шлунково-кишкового тракту, тощо.

1.2.5. Вплив бурштинової кислоти на мікробіоту кишечника

Розробка та пошук ефективних препаратів для профілактики та лікування порушень обміну речовин, корекція біохімічних показників і підвищення природної резистентності організму людини і тварин залишається актуальною проблемою. Корекція обміну речовин – це напрямок у терапії, що заснований на застосуванні препаратів природного походження, які поєднують ефективність і безпеку, не створюють фармакологічного навантаження завдяки біодоступності (Новіков & Левченкова, 2013). Цим вимогам відповідають природні метаболіти циклу Кребса, зокрема сполуки бурштинової кислоти (Іщейкін і ін., 2012). Бурштинова кислота – це універсальний внутрішньоклітинний метаболіт із широким спектром дії на параметри життєдіяльності живого організму. Система в якій використовується бурштинова кислота виробляє енергію, за своєю потужністю значно перевершує інші системи виробництва енергії організмом. Тому бурштинова кислота забезпечує широкий спектр неспецифічних лікувальних ефектів на основі впливу на процес тканинного обміну: клітинне дихання, транспорт іонів і синтез білків.

Бурштинова кислота ($C_4H_6O_4$) – органічна двохосновна насичена карбонова кислота, метаболіт циклу трикарбонових кислот (цикл Кребса), перетворюється на фумарову кислоту, потім яблучну (рис. 1.14). У промисловості відома як харчова добавка E363 – антиоксидант і регулятор кислотності у продуктах та ліках.

У науковій літературі значна кількість досліджень присвячена фармакологічним ефектам бурштинової кислоти і препаратів на її основі, оскільки вони стимулюють відновлення нервової системи та зміцнюють імунну систему. Досліди *in vitro* показали, що застосування бурштинової кислоти зумовлює збільшення споживання кисню тканинами внаслідок окислення субстратів до кінцевих продуктів – вуглекислого газу, води та тепла. Одна молекула бурштинової кислоти, додана до тканини, забезпечує

окислення значної кількості ендогенних субстратів. Таким чином, перетворення бурштинової кислоти в організмі пов'язане з виробленням енергії, необхідної для життєдіяльності. При збільшенні навантаження на будь-яку систему організму підтримка його функції забезпечуються в основному окисленням бурштинової кислоти (Шахмарданова і ін., 2016).

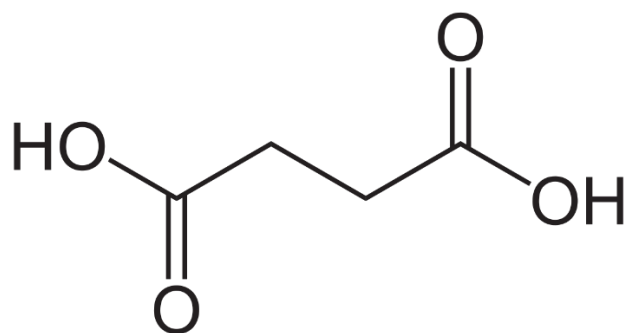


Рис. 1.14. Хімічна формула і фізичний вигляд бурштинової кислоти.

Визначено антигіпоксичну, дезінтоксикаційну та антиоксидантну дію сукцинатів (Новіков і Левченкова, 2013). Біологічні ефекти бурштинової кислоти реалізуються через активацію вироблення енергії дихальним ланцюгом мітохондрій, під час якого пришвидшується утворення АТФ і відновлюючих еквівалентів, а мембранний потенціал стабілізується як у мітохондріях, так і в клітині в цілому (Mallaisse et al., 1997).

Бурштинова кислота (сукцинат) – це лікувально-профілактичний препарат нового покоління, який чинить коригуючий вплив на тканини, сприяє нормалізації обміну речовин в організмі чим зміцнює імунітет. Тому бурштинову кислоту рекомендують для клінічного лікування імунодефіцитів та інфекційних захворювань. Бурштинова кислота впливає на молекулярні, клітинні та медіаторні механізми регуляція імунної системи (Kim et al., 2017). Сила і спрямованість модифікації за дії бурштинової кислоти залежить від стану тканин, а його кінцевий результат виражається в оптимізації параметрів їх функціонування (Sakamoto et al., 1998).

Посилення синтезу енергії за дії бурштинової кислоти особливо помітне в умовах гіпоксії, яка є необхідною умовою розвитку більшості патологічних станів. Дослідження клінічної ефективності додаткового призначення бурштинової кислоти до традиційної терапії показало позитивну динаміку, яка проявляється у зменшенні тривалості інтоксикації, респіраторного синдрому, рідше астенії (Кітура, 2013).

Окиснення бурштинової кислоти необхідна ланка в процесі утворення клітинами двохатомного кисню і забезпечення клітинного дихання, транспорту мікроелементів, синтезу білка, утворення нових клітин імунної системи (Шахмарданова і ін., 2016). Так у групі дітей, хворих на пневмонію, відмітили достовірне зниження рівня атерогенних фракцій ліпідного спектру крові (холестеролу ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності) після прийому бурштинової кислоти. Поряд з цим спостерігали підвищення рівня холестеролу ліпопротеїдів високої щільності і зниження індексу атерогенності. Подібна динаміка індексу атерогенності виявлена у дітей з бронхітом і з неускладненим перебігом респіраторної патології. Зниження рівня холестеролу ліпопротеїдів низької щільності на тлі застосування бурштинової кислоти з антиатерогенним ефектом опосередковано позитивно впливає на імунний статус, оскільки пригнічує конкуруючий вплив холестеролу ліпопротеїдів низької щільності з антигенними субстратами за рецептори на поверхні імунних клітин (Вахітов і ін., 2014)

За гіпобаричної гіпоксії у щурів розвивається фіброз міокарда, який неминуче призводить до систолічної та діастолічної дисфункцій, нейрогормональної активації із подальшою серцевою недостатністю. Водночас бурштинова кислота у поєднанні з інозином діє як високоенергетичний резерв фосфату для підтримки кількості аденозинтрифосфату на рівні, достатньому для забезпечення скорочувальної функції серця (Zadnirgyany et al., 2019).

Бурштинова кислота показала інсулінотропну дію при експериментальному цукровому діабеті завдяки значному підвищенню

активності сукцинатдегідрогенази. Водночас збільшення синтезу інсуліну відбувалося за рахунок покращення метаболічних процесів у панкреатичних острівцях підшлункової залози (Malaisse & Sener, 1993; Malaisse et al., 1993; Cancelas et al., 2001).

Внутрішньовенне введення бурштинової кислоти хворим на гостру гнійну форму пієлонефриту сприяло зникненню симптомів токсикозу, нормалізувало показники крові, порівняно із застосуванням стандартних методів лікування (Hozhenko et al., 2006). У хворих на гострий гнійний пієлонефрит бурштинова кислота позитивно впливала на активність ферментів і вміст метаболітів гліколізу, а також достовірно раніше, порівняно із застосуванням стандартних інфузійних засобів, досягалася нормалізація активності процесів перекисного окиснення ліпідів у плазмі крові та в сечі, що свідчить про стабілізацію структури і функції клітинних мембран нирок (Золотих, 2008)

Бурштинова кислота сприяє гормональній перебудові організму під час вагітності запобігає токсикозам, підтримує діяльність імунної системи, знижує імовірність ускладнень (Ladriere et al., 1996). Плід розвивається в оптимальних умовах із достатнім забезпеченням киснем, зміцнюється плацентарний бар'єр, що перешкоджає проникненню токсинів, вірусів і бактерій в організм дитини. Використання препаратів бурштинової кислоти значно знижує ризик післяпологових ускладнень, а сам процес пологів скорочується і полегшується. Бурштинова кислота посилює відновлення організму матері після пологів (Lebedev et al., 2009; Евглевский і ін., 2013).

Радіозахисну дію бурштинової кислоти пояснюють впливом на метаболічні процеси в клітинах: зниження оксигенації ядра і цитоплазми, підвищення синтезу білка і утворення АТФ, активація клітинного дихання, пригнічення перекисного окислення ліпідів (Ronai et al., 1987; Ivnickij & Shturm, 1990).

Неодноразово показана адаптогенна дія бурштинової кислоти і сукцинатів у моделі іммобілізаційного стресу (Westergaard et al., 1994) та

стресу, викликаного фізичними факторами (Filatova et al., 1984). У досліді на щурах в умовах оксидативного стресу, що викликаний ультрафіолетовим опроміненням, бурштинова кислота і препарати на її основі (“Рамберин”) сприяли зниженню в плазмі крові гідроперекисів ліпідів, дієнових кон’югантів, малонового діальдегіду (Tihomirova, 2005). Доведено, що використання сукцинатумісних препаратів в умовах ультрафіолетового опромінення тварин приводить до стабілізації процесів пероксидації на тлі підвищення активності основних компонентів антиоксидантної системи (Simonova et al., 2018).

Протизапальну дію бурштинової кислоти спостерігали при гепатиті і навіть цирозі печінки. Окрім цього, вона допомагає при жовчокам’яній хворобі, посилюючи виведення солей і сприяючи дренажу печінки (Garnyk et al., 2012). Препарати бурштинової кислоти разом із комплексною терапією в період гострого хронічного холециститу знижують інтенсивність перекисного окиснення ліпідів і підвищують активність системи антиоксидантного захисту незалежно від віку хворих (Рябушко, 2013). Застосування бурштинової кислоти при хронічному панкреатиті посилює активність системи антиоксидантного захисту, що проявляється у збільшенні вмісту відновлених глутатіону та підвищення активності каталази в крові, сприяє зменшенню інтенсивності больового синдрому (Кітура, 2013).

Бурштинова кислота в препараті “Реамберин 1,5 % розчин для інфузій” використовується для лікування кишкових інфекцій із вираженими інтоксикаціями, спричинених шигельозом, сальмонельозом, ротавірусним гастроентеритом, клебсієльозною інфекцією та дизентерією невстановленої етіології (Ferreira et al., 2000; Tihomiriva, 2005).

У ветеринарній практиці лікарські препарати на основі бурштинової кислоти застосовують у лікуванні та профілактиці захворювань різної етіології: корекція обмінних процесів, гнійно-септичні захворювання, запальні процеси, імунодефіцити, інфекційні та паразитарні захворювання, тощо). Поєднання бурштинової кислоти з протипаразитарними препаратами, які

зазвичай є високотоксичними, значно пом'якшує їх негативний вплив. Це підтверджено низкою досліджень на сільськогосподарських тваринах, де показано, що застосування бурштинової кислоти та левоміцетину для телят викликає помітну стимуляцію метаболічних та імунних процесів (Евглевський і ін., 2013).

Бурштинову кислоту та препарати на її основі широко використовують у тваринництві як біостимулятори. У курчат-бройлерів на тлі застосування препарату з бурштиновою кислотою достовірно підвищувалася активність аденозинтрифосфатів у мембранах еритроцитів, нормалізувалися морфологічні та біохімічні показники крові (Рижкова і ін., 2011; Лашин і ін., 2017).

В експерименті на великій рогатій худобі при застосуванні бурштинового біостимулятора в крові виявлено підвищення фагоцитарної активності нейтрофілів, а в постнатальному періоді – підвищення антибактеріальної активності сироватки крові (Іванов і ін., 2009). При застосуванні препарату “Сукциновий біостимулятор” на основі бурштинової кислоти та АТФ-2Ф у корів та їх телят спостерігався широкий спектр позитивних змін. У корів виявляли нормалізацію білкового обміну, що виражалось у підвищенні концентрації загального білка крові до фізіологічної норми, корекція диспротеїнемії у вигляді нормалізації вмісту альбумінів і глобулінів зі зниженням рівня сечовини (Іванов та ін., 2009). Введення бурштинового біостимулятора одночасно з вакцинацією телят сприяло виробленню у них віруснейтралізуючих антитіл до основних компонентів вакцини Комбовак (Shvets, 2011).

У звірівництві бурштинову кислоту згодовували червоній лисиці з 2-місячного віку і до забою, що позитивно вплинуло на гістологію їхньої печінки (Kokorina et al., 2014).

Бурштинова кислота та її похідні мають значний потенціал при використанні у кормах для тварин. На підставі проведених досліджень щодо створення композицій і способів застосування бурштинової кислоти в кормах,

встановлено покращення конверсії корму та модуляцію кишкової мікрофлори. В альтернативних варіантах встановлено, що бурштинова кислота покращує засвоюваність кормів і підтримує здоров'я тварин, сприяючи правильному травленню та підтримуючи функцію імунної системи (Broz et al., 2008). У досліді, проведеному *in vitro*, на патогенних та умовно-патогенних бактеріях (коменсальна *Escherichia coli*, патогенна *Escherichia coli* K88, *Salmonella enterica subsp. enterica*, серовар *Enteritidis* і *Typhimurium*, *Enterococcus faecalis* і *Clostridium perfringens*), які виділені із кишкового вмістимого поросят, встановлено вищу активність бурштинової кислоти, ніж на корисних бактеріях (*Lactobacillus acidophilus* і *Lactobacillus fermentum*). Мінімальна інгібуюча концентрація кислоти, необхідна для придушення росту 90 % організмів шкідливої мікрофлори, становила 31 250 мМ проти 125 000 мМ – для корисної.

У експерименті проведеному Lieshchova et al. (2020) досліджено вплив додавання бурштинової кислоти (0,5 % водний розчин) на мікробіоту кишечника лабораторних тварин на тлі споживання високожирового раціону.

Для дослідження використано 36 білих лабораторних мишей-самців віком три тижні, середня маса 12 ± 2 гр. Тварин розділено на три дослідні групи ($n = 7$) і контрольні ($n = 5$). Раціон усіх дослідних мишей мав надлишковий уміст жиру за рахунок додавання жиру свинячого. Тварини дослідних груп замість води отримували 0,5 % водний розчин бурштинової кислоти. На 15, 30 і 45 добу тварин виводили з експерименту. Для визначення стану мікробіоти кишечника піддослідних тварин відбирали фекалії з прямої кишки після евтаназії з дотриманням правил асептики. Відібрані проби після проведення послідовних розведень у стерильному фізіологічному розчині досліджували методом бактеріологічного посіву на спеціальні живильні середовища. Культивування посівів проводили за температури 26 і 37 °C протягом 24–72 годин. Облік результатів проводили підрахунком кількості колоній, що вирости (КОЕ/г). Ідентифікацію та диференціацію виділених мікроорганізмів вивчали шляхом визначення їх морфологічних ознак, тинкторіальних, культуральних і ферментативних властивостей.

Бактеріоскопією, пофарбованих мазків загальноприйнятими методами, проводили візуальне підтвердження досліджуваних мікроорганізмів.

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Відмінності між величинами контрольної і дослідних груп визначали за допомогою тесту Тьюкі, де відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$ (з урахуванням виправлення Бонферроні).

При дослідженні мікробіоти кишечника у мишей, що утримувалися на високожировому раціоні протягом 45 діб, виявлено вірогідне зниження представників родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* і типової *Escherichia coli* (lac+) (рис. 1.15, 1.17, 1.19). Зниження кількості мікроорганізмів роду *Bifidobacterium* виявлено лише на 45 добу досліджень, але у тварин, до раціону яких було додано бурштинову кислоту, кількість представників цього роду знизилася, вже з 30 доби, і до кінця дослідження різниця у кількості була майже 1,3 раза (рис. 1.16, 1.18, 1.20).

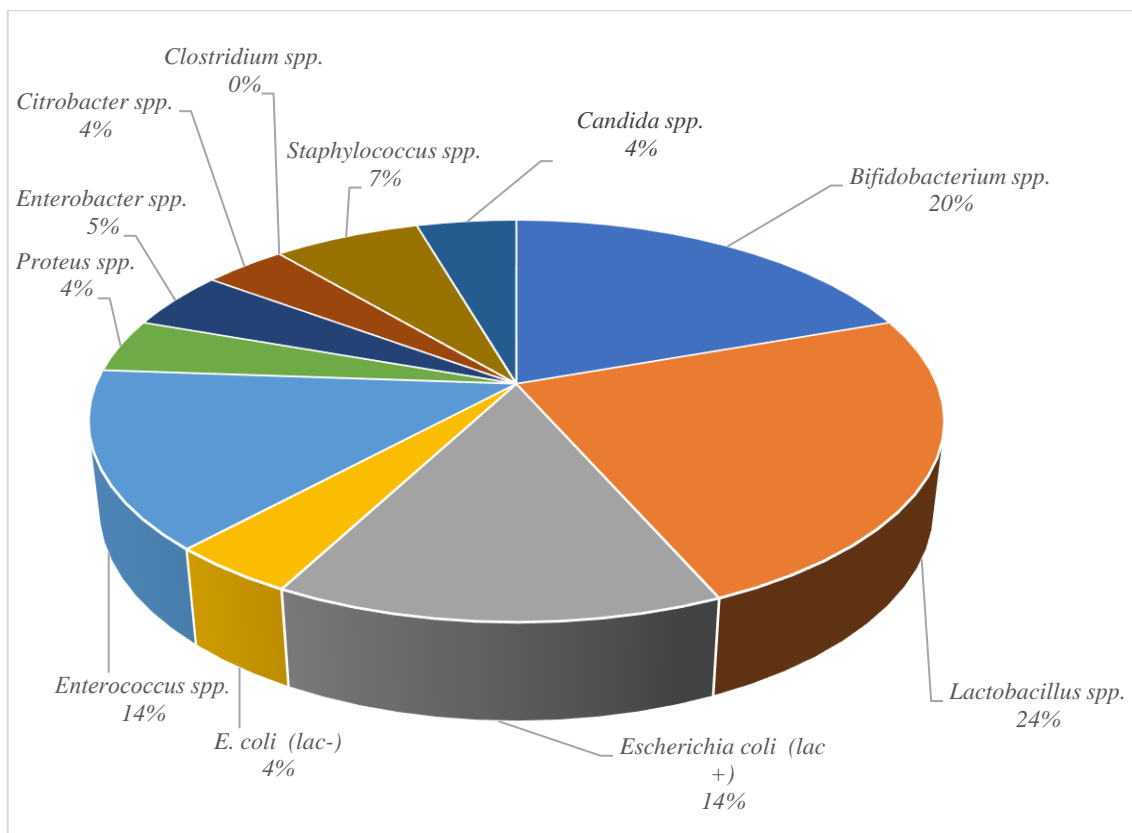


Рис. 1.15. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин за високожирового раціону на 15 добу дослідження

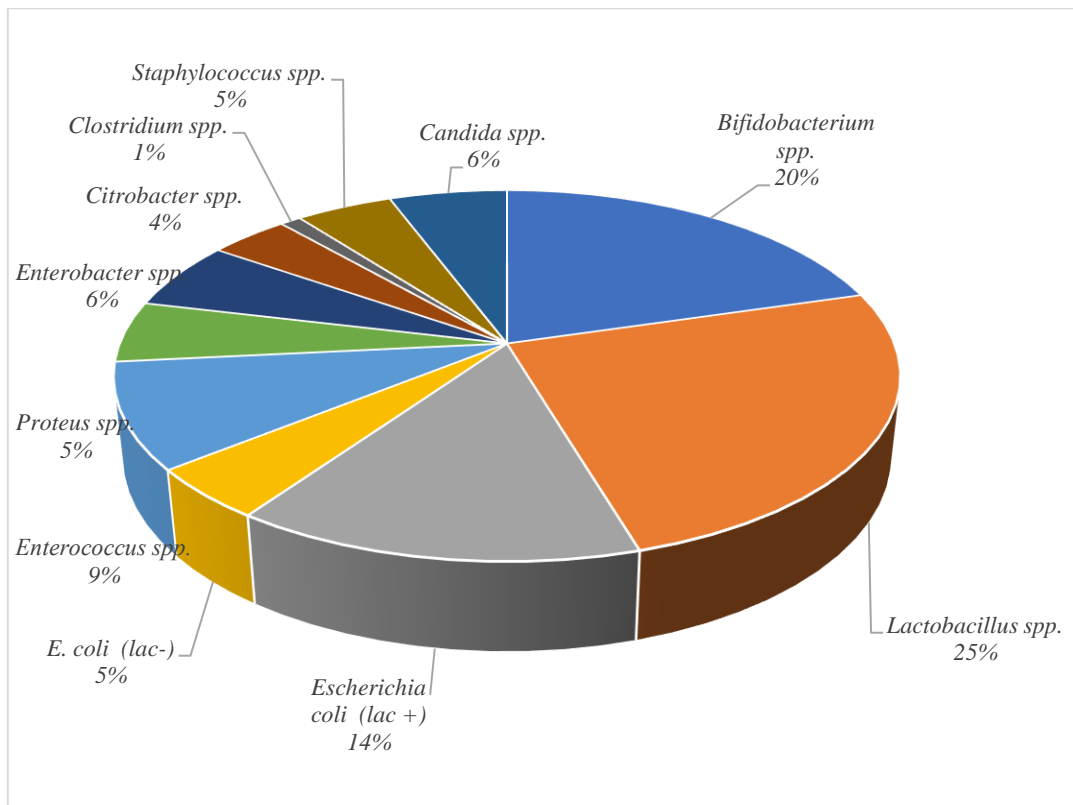


Рис. 1.16. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин, що отримували високожировий раціон і 5 % водний розчин бурштинової кислоти на 15 добу дослідю

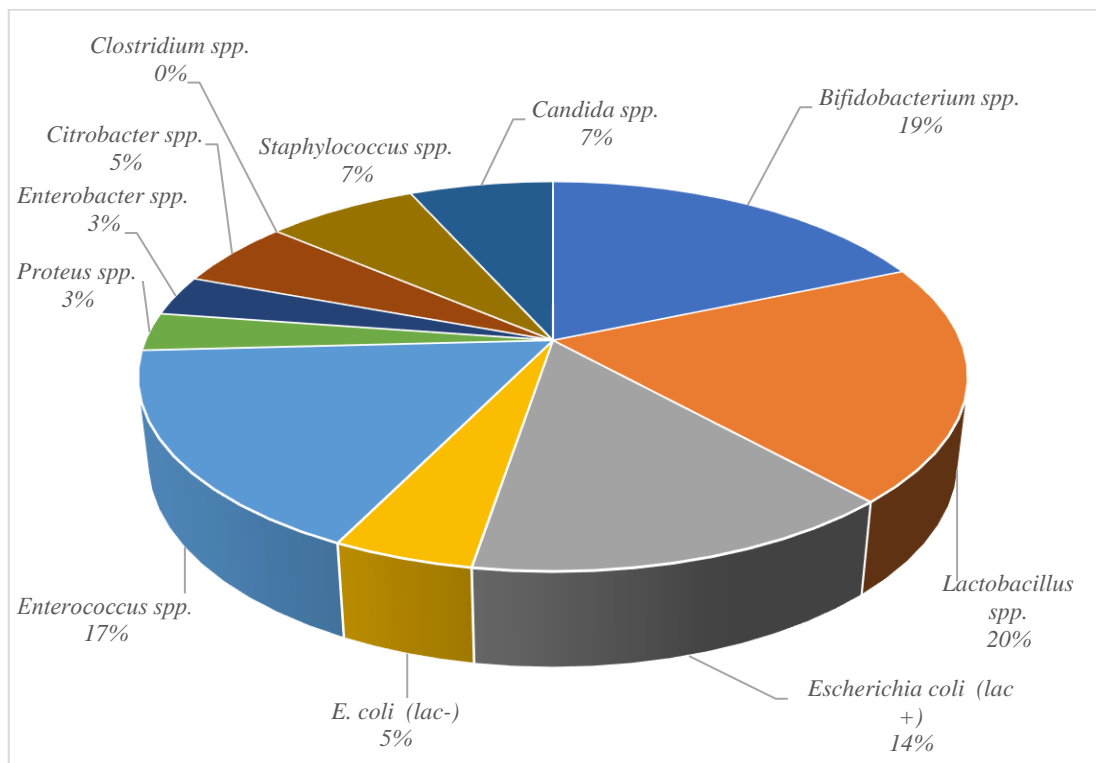


Рис. 1.17. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин за високожирового раціону на 30 добу дослідю

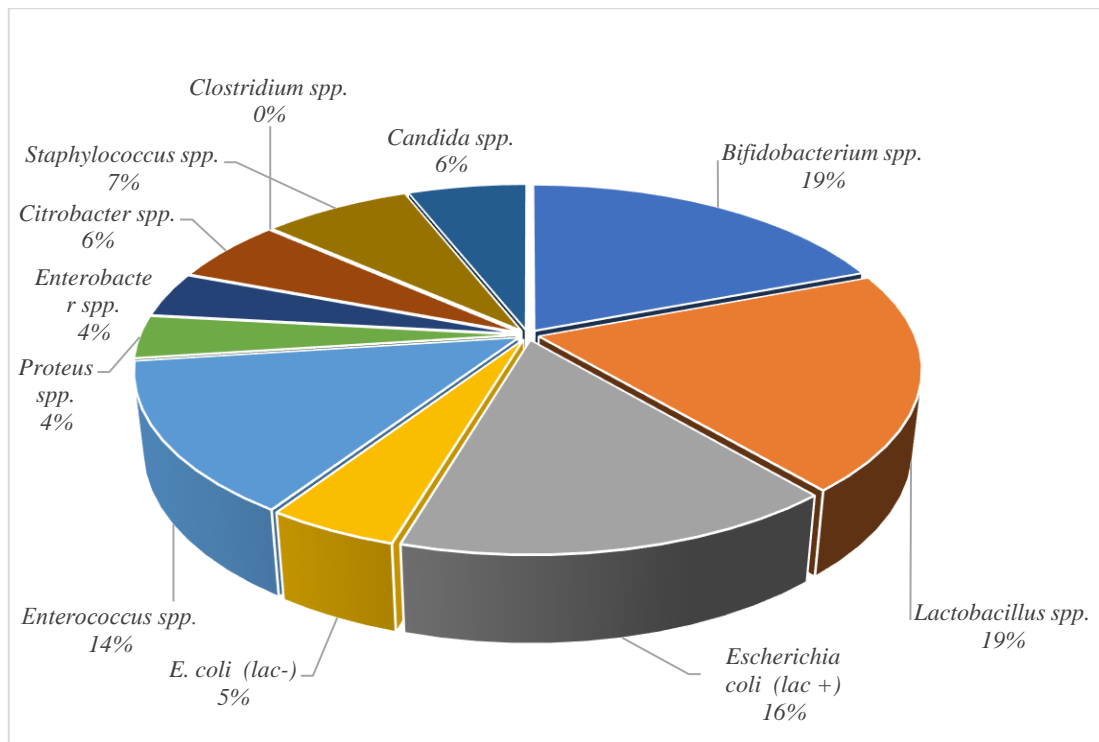


Рис. 1.18. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин, що отримували високожировий раціон і 5 % водний розчин бурштинової кислоти на 30 добу досліджу

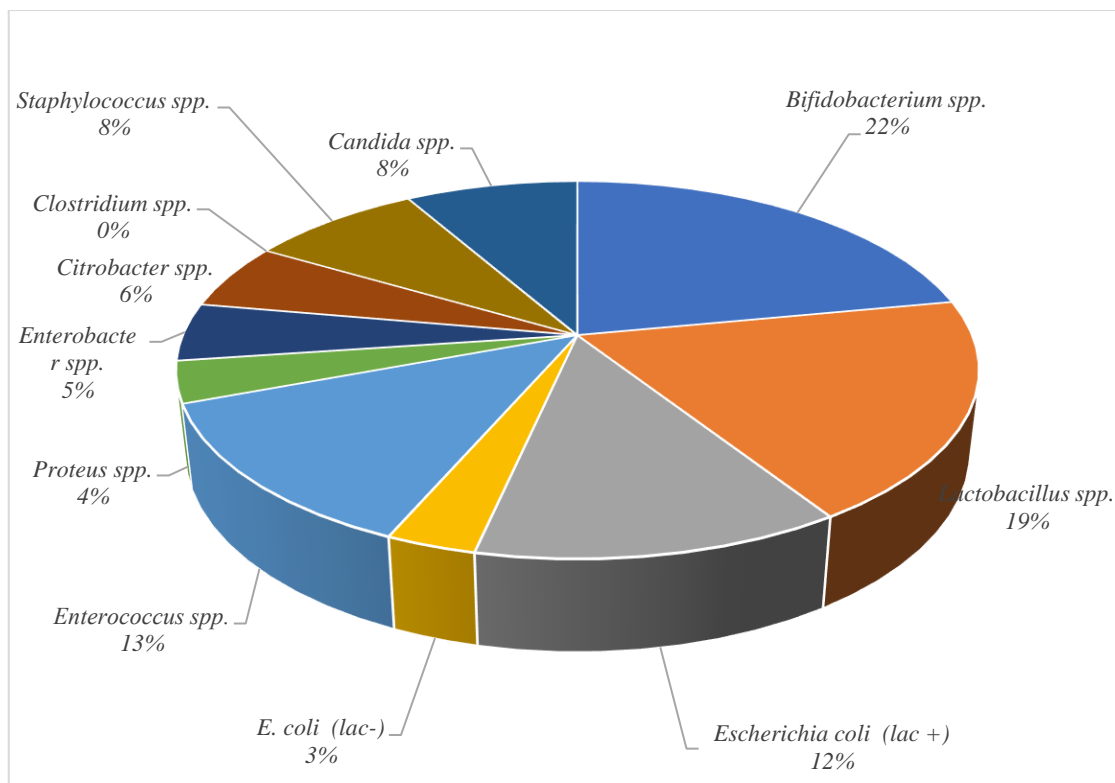


Рис. 1.19. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин за високожирового раціону на 45 добу досліджу

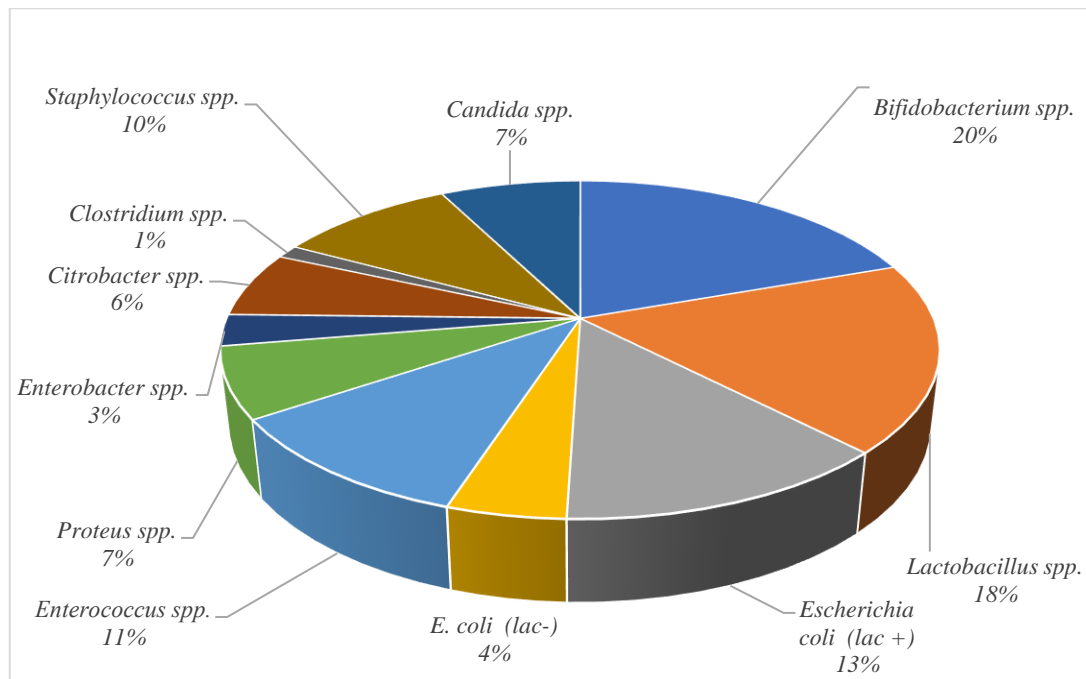


Рис. 1.20. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин, що отримували високожировий раціон і 5 % водний розчин бурштинової кислоти на 30 добу досліджу

Достовірне зниження *Lactobacillus spp.* виявлено з 30 доби досліджень, як у тварин на високожировій дієті, так і з додаванням бурштинової кислоти, проте в останніх кількість *Lactobacillus spp.* знижена дещо більше (в 1,3 і майже 1,7 раза проти 1,2 і 1,5 раза).

У мишей дослідної групи відмічено незначне збільшення кількості лактозопозитивної *Escherichia coli* на 30 добу дослідження та її зниження майже в 1,4 раза до 45 доби, подібно до контрольної групи. Серед інших представників кишкової мікробіоти вірогідних змін не встановлено.

Високожировий раціон знизив кількість мікробіоти кишечника лабораторних тварин представників роду *Bifidobacterium spp.* і типової *Escherichia coli* (на 45 добу), *Lactobacillus spp.* (на 30 та 45 добу). На цьому тлі збільшилася кількість *Enterococcus spp.* (на 30 добу), яка до 45 доби знизилася у 1,3 раза від початку досліджу. Спостерігалось збільшення кількості представників *Citrobacter spp.* (у 1,6 раза на 30 добу та 1,3 раза на 45 добу) та *Candida spp.* (у 1,5 раза до 45 доби).

Додавання бурштинової кислоти до високожирового раціону лабораторних тварин на 45 добу від початку досліду сприяло вірогідному зниженню представників родів *Bifidobacterium* (майже в 1,3 раза), *Lactobacillus* (майже в 1,7 раза) та типової *Escherichia coli* (майже в 1,4 раза) порівняно з групою контролю.

Отже, бурштинова кислота у складі високожирового раціону сприяла зміні кількісного складу основних представників облігатної мікробіоти (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. і типової *Escherichia coli*) у лабораторних тварин. Такі зміни мікробіоти кишечника можуть призвести до розмноження представників факультативної мікробіоти і, як наслідок, до розвитку різних захворювань.

2. ВПЛИВ ПІНОПОЛІСТИРОЛУ НА МІКРОБІОТУ КИШЕЧНИКА

Пластмаса є частиною повсякденного життя мільярдів людей і широко використовуються в промисловості. Пластик – це синтетичний матеріал, виготовлений з вуглеводнів шляхом полімеризації. Матеріали, отримані у результаті переробки викопного палива – нафти, природного газу та кам'яного вугілля серією хімічних реакцій на органічну (вуглецевмісну) сировину. Різні види полімеризації дозволяють виготовляти пластмаси з особливими властивостями: тверді або м'які, непрозорі або прозорі, гнучкі або тверді.

Виробництво пластмас за останні роки значно зросло та становило понад 368 млн. тонн у 2019 році, порівняно з 1950 роком – близько 0,5 млн. тонн. Лише в Європі на виробництві пластмас залучено 1,5 мільйони працівників, а прибутки складають понад 350 мільярдів євро (Plastics Atlas, 2019; Plastics Europe, 2020).

Пластмаси – недорогі, легкі, міцні, довговічні, корозійностійкі матеріали, з високими тепловими та електроізоляційними властивостями. Існує велика кількість полімерів, які мають універсальні властивості та широкий спектр застосування в усіх аспектах повсякденного життя: харчова упаковка, споживчі товари, медичні вироби, будівництво. Проте широкомасштабне та повсюдне використання пластику негативно впливає на навколишнє середовище (Andrady, 2017).

Пінополістирол – легкий синтетичний матеріал, що утворюється спінюванням під тиском полістиролу, складається з атомів водню та вуглецю. Цей матеріал синтезований у 1951 році в Німеччині. Відтоді його широко використовують у багатьох сферах життя людини, зокрема у будівництві як теплоізолятор. Оскільки сировина для його виробництва – звичайний полістирол, то вважалося, що і пінополістирол безпечний для людини. Проте дослідження останніх років показують, що у зв'язку з широким застосуванням різних видів пластику, значна його частина потрапляє у сміття. Для повного розкладання пластику необхідний тривалий час, тому його мікрочастинки

потрапляють у харчові ланцюги різних біосистем, зокрема у прісні та морські водойми. Особливо небезпечний у цьому відношенні мікропластик – новий вид забруднення навколишнього середовища, що складається із частинок діаметром менше 5 мм (Moore, 2008; Barnes et al., 2009). Забруднення мікропластиком вважають другою за важливістю науковою проблемою в екології, поряд із проблемою кліматичних змін і витончення озонового шару атмосфери (Amaral-Zettler et al., 2015). Найбільше забруднені мікропластиком водні біоресурси: океани, моря, внутрішні озера і, навіть, полярні регіони (Moore, 2008; Engler, 2012; Obbard et al., 2014; Eerkes-Medrano et al., 2015).

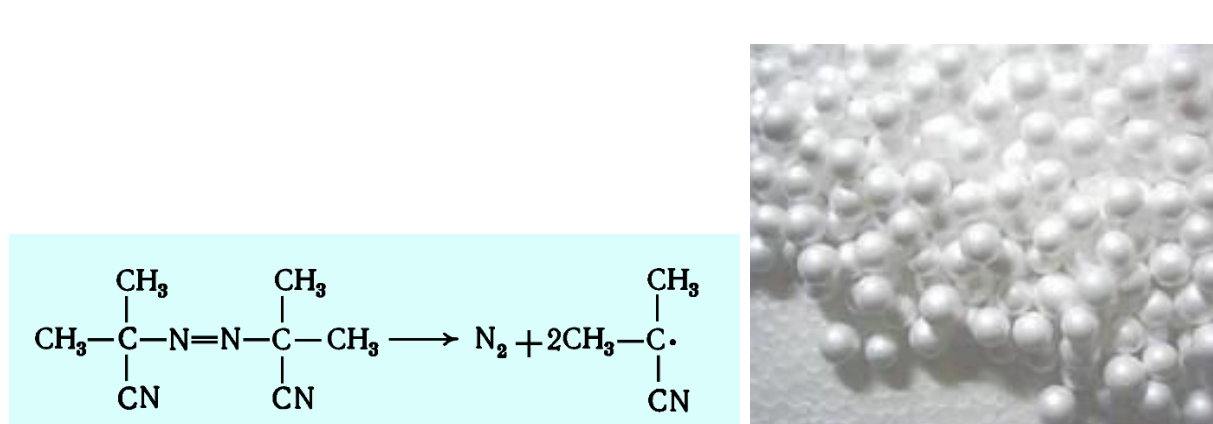


Рис. 2.1. Хімічна формула і фізичний вигляд пінополістиролу

Останні дослідження показують, що поширення мікропластику у ґрунтах постійно зростає, і це постає новою загрозою наземним екосистемам (Horton et al., 2017). Надходячи до ґрунту, часточки пластику безпосередньо впливають на тварин, що там мешкають. Walton et al. (2017) встановили токсичність полівінілхлориду (PVC) часточок різних розмірів на *Enchytraeus crypticus*, що проявлялася зниженням їх здатності до виживання та розмноження (Lahive et al., 2019).

Небезпека для водних організмів пластику полягає в тому, що розмір його мікрочастинок може бути аналогічним розміру їжі багатьох водних організмів, і вони можуть його споживати замість їжі (Cole et al., 2013; Reilly et al., 2017; Steer et al., 2017). Це небезпечно, оскільки частинки пластику не

мають поживної цінності, можуть завдавати травматичних ушкоджень тканинам і органам, чинити токсичний ефект, спричиняти внутрішні пошкодження (блокувати переміщення корму по кишечнику), знижувати ферментативну активність травних залоз, викликати окисний стрес, знижувати інтенсивність росту організму і, навіть, впливати на репродуктивну функцію (Wright et al., 2013; Jeong et al., 2016; Sussarellu et al., 2016; Jovanović, 2017; Rodriguez-Seijo et al., 2017). У результаті заковтування мікро- та наночастинок пластику вони проникають у деякі тканини та кровоносну систему (Avio et al., 2015; Jabeen et al., 2018). У зв'язку з цим необхідні ґрунтовні дослідження впливу мікропластику на організм тварин, адже він через різні харчові ланцюги може впливати на здоров'я людини. Оскільки водні тварини, зокрема молюски та риби, людина часто вживає в їжу, це безперечно несе загрозу її здоров'ю. Тому вивчення впливу різних видів пластику на організм ссавців, їх обмінні процеси стає актуальним завданням.

Вважається, що від 1 % до 4 % частинок полістиролу в кишечнику здатні мігрувати до кровотоку, накопичуватися в плямках Пейєра тонкого кишечника та призводити до локального запалення чи алергічних реакцій у тканинах, пригнічуючи роботу імунної системи. Шкода від пластику може бути внаслідок вилужнення мономерів, пластифікаторів, твердих добавок та інших шкідливих речовин із пластмасових виробів (хімічний спосіб) та при розпаді великих частинок на мікро- або нанопластики у навколишньому середовищі (фізичний спосіб) (Liboiron M., 2016).

Процес виробництва полістиролу знаходиться на п'ятому місці серед джерел небезпечних відходів. При його виробництві забруднюється повітря та утворюється велика кількість рідких і твердих відходів (Matiella & Hsieh, 1991). Thompson та ін. (2009), Farrelly & Shaw (2017), Turner (2020) стверджують, що значну кількість морського сміття становить спінений полістирол, який зустрічається в повітрі та воді, особливо на берегах водойм. Це безсумнівно впливає на тварин: зламані шматочки полістиролу блокують

їх дихальні шляхи, викликають розвиток онкологічних захворювань, проблеми із травленням.

Lambert & Wagner (2016) встановили збільшення утворення нанопластиків під час розкладання полістиролової одноразової кришки чашки кави. Вони стверджують, що після 56 діб експозиції концентрація нанопластиків у зразку полістиролу склала $1,26 \times 10^8$ частинок/мл (середній розмір часток 224 нм) порівняно з $0,41 \times 10^8$ частинок/мл у контролі.

Tamargo et al. (2022) акцентують увагу на тому, що збільшення кількості мікропластику в продуктах харчування та напоях змінює склад кишкового мікробіома, сприяючи біодеградації частинок пластику за допомогою травлення та кишкових бактерій. Мікрочастинки поліетилентерефталату в їжі здатні змінити склад мікробної спільноти товстої кишки людини, тому авторами зроблене припущення, що деякі представники мікробіоти товстої кишки можуть прикріплюватися до поверхні мікрочастинок і сприяють утворенню на них біоплівки.

Galloway (2015) передбачає, що до 2050 року буде додано на планету додаткових 33 мільярди тонн пластмаси, яка є високостійкою до деградації, що є фактором ризику для здоров'я людини та навколишнього середовища.

Однак зараз залишаються недостатньо вивченими питання, пов'язані зі шкідливим впливом мікро- та нанопластиків різного походження на здоров'я людей і хребетних тварин, потрібна подальша робота для встановлення можливих наслідків для їхнього здоров'я.

У роботі Vilan et al. (2022) визначений вплив подрібненого пінополістеролу на мікробіоту кишечника лабораторних тварин. Дослідними тваринами було обрано білих мишей, яким протягом 42 діб згодовували подрібнені частинки пінополістиролу, які додавали до основного раціону. Протягом 10 діб перед дослідом тварини адаптувалися до місця утримання та раціону. Під час дослідження стежили за сухістю підстилки.

Контрольну (першу) групу тварин годували лише основним раціоном та давали чисту воду без обмеження. До основного раціону тваринам другої

групи додавали 0,1 % подрібненого пінополістиролу; третьої групи – 1 %; четвертої групи – 10 %.

Раціон тварин містив такі компоненти: зернова суміш (пшениця: ячмінь: кукурудза – 3: 1: 1) – 5 г; хліб пшеничний (сухарі) – 1,3 г; вівсяна крупа – 2 г; сухе молоко – 2–4 г; рибне борошно – 0,2 г; дріжджі кормові – 0,1 г; кісткове борошно – 0,2 г; зелень (трава конюшини) – 2 г; соковиті корми (морква) – 2 г. Зернову суміш, сухарі подрібнювали в млині до стану борошна, додавали молоко, дріжджі, рибне і кісткове борошно (рис. 2.2). Пінополістирол подрібнювали, додавали до змелених компонентів раціону і виготовляли гранули на кормогрануляторі ГКМ-100 (Техномашстрой, Черкаси, Україна, 2020). Зелень і моркву давали окремо.

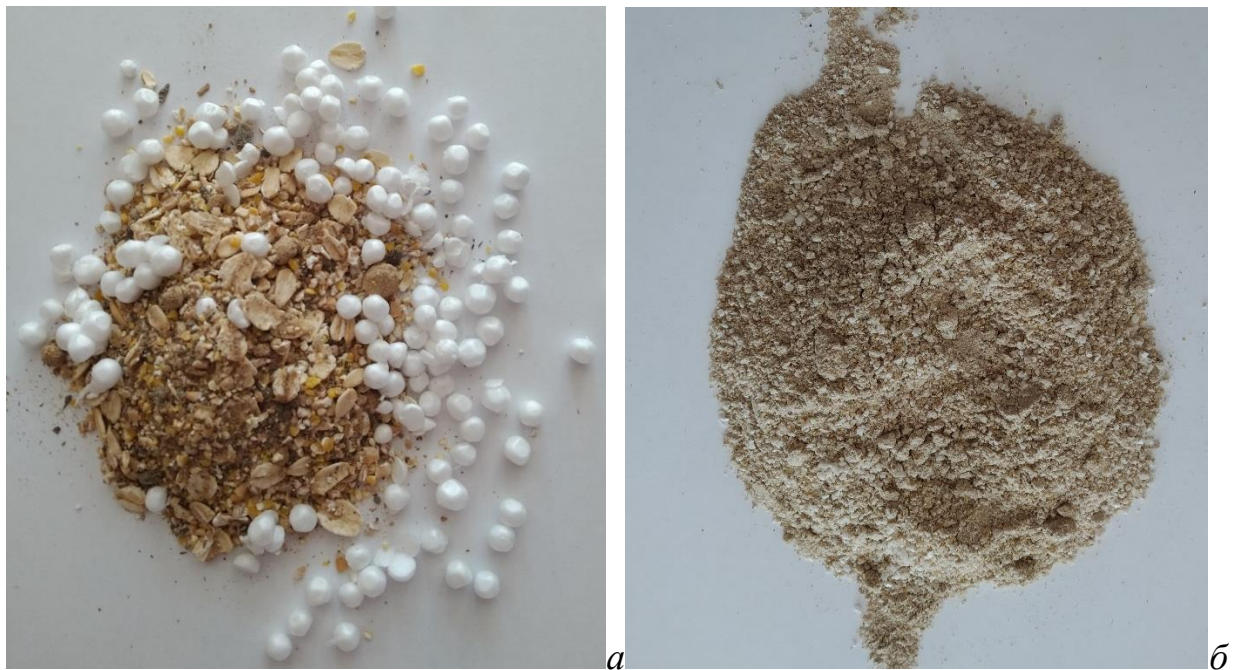


Рис. 2.2. Раціон експериментальних тварин: *a* – загальний вигляд;
б – подрібнений стан

Після закінчення досліду тваринам проводили евтаназію. Дотримуючись правил асептики, після розрізання товстої кишки, проби фекалій відбирали в стерильні бюкси, додавали стерильний фізрозчин (1 : 9) та здійснювали серійні розведення до 10^{-11} (Bilan et al., 2019).

Посіви відповідних розведень проводили на елективно-диференціальні середовища та культивували за 24, 37 та 43 °С протягом 24–72 годин. Анаероби (біфідобактерії, лактобактерії, клостридії) вирощували в ексікаторах, заповнених газовими сумішами (85 % N₂, 5 % CO₂, 10 % H₂). В усіх чашках Петрі рахували КУО/г (колоніє утворюючі одиниці на 1 г вмістимого кишечника) і множили на відповідне розведення (Bilan et al., 2019).

Ідентифікацію виділених мікроорганізмів проводили з урахуванням їх біологічних властивостей згідно з визначником бактерій Бергі. Морфологію та тинкторіальні властивості вивчали під імерсійною системою мікроскопа MICROmed XS-3330.

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Відмінності між величинами контрольної і дослідних груп визначали за допомогою тесту Тьюкі, де відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$ (з урахуванням виправлення Бонферроні).

У результаті проведених досліджень встановлено, що мікробіоту кишечника білих мишей становили основні її представники: бактерії родів *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Proteus*, *Enterococcus*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Candida* (рис. 2.3).

Анаеробні цукролітичні бактерії родів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* висіялися у 100 % тварин контрольної та дослідних груп.

У контрольної групи кількість біфідобактерій досягала в основному 10^{10} та лактобактерій – 10^{10} – 10^{11} , що відповідало референс-показникам фекального біоптату білих мишей (Макарова і ін., 2019).

Серед тварин контрольної групи виявлено штами типової *Escherichia coli* у кількості 10^7 – 10^8 КУО / г, при цьому кількість *Escherichia coli* зі зміненими ферментативними властивостями не перевищувала допустиму кількість (10 %), встановлено поодинокі колонії лактозонегативних штамів. Представники інших родів умовно-патогенних мікроорганізмів визначалася у нормативних межах: *Citrobacter* spp. 10^2 – 10^4 КУО / г, *Klebsiella* spp. 10^2 КУО / г, *Enterobacter* spp. 10^2 – 10^4 КУО / г, *Proteus* spp. 10^2 – 10^3 КУО / г, *Enterococcus*

spp. 10^7 – 10^8 КУО / г, *Clostridium* spp. 10^4 КУО / г, *Staphylococcus* spp. 10^2 – 10^3 КУО / г, *Pseudomonas aeruginosa* 10^2 КУО / г, *Candida* spp. 10^2 КУО / г (рис. 2.3). Патогенну мікрофлору (шигели та сальмонели) і гемолітичні штами бактерій не виявлено.

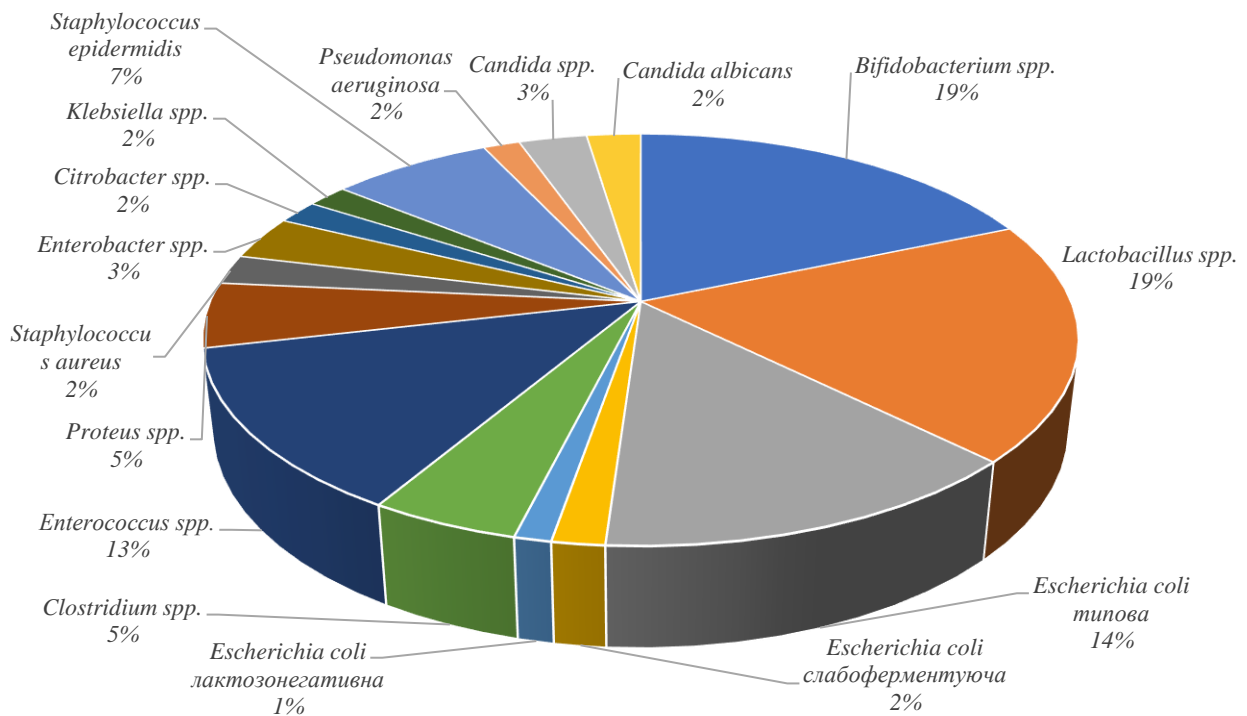


Рис. 2.3. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин на звичайному раціоні (без додавання пінополістиролу)

Подібні результати одержано при дослідженні якісного та кількісного складу мікробіоти кишечника лабораторних тварин, що споживали 0,1 % пінополістиролу у раціоні: *Bifidobacterium* spp. і *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., у тому числі й *Staphylococcus aureus*, визначалася у межах норми (рис. 2.4).

Проте встановлено, що у тварин саме цієї групи не виявлено лактозонегативних штамів *Escherichia coli*. Також, не вірогідно, але спостерігалася тенденція до зниження мікроорганізмів: типової *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp. і тенденція до збільшення кількості штамів слабоферментуючої *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida* spp.

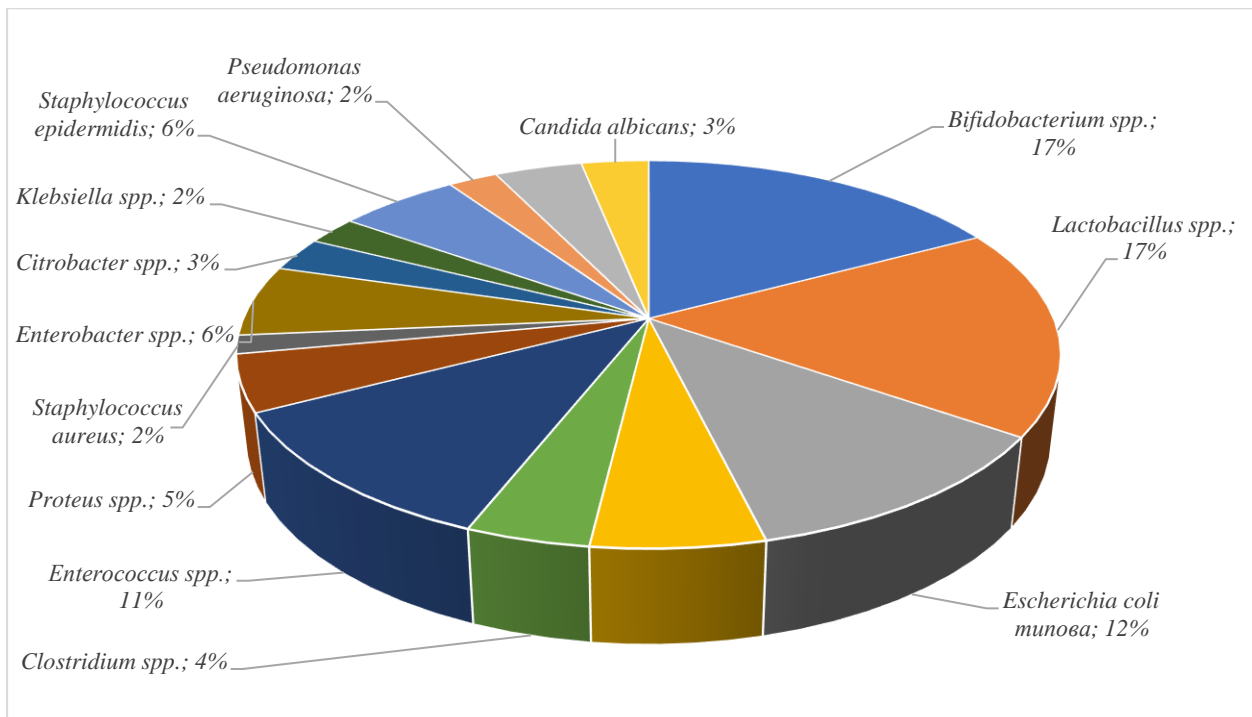


Рис. 2.4. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин із додаванням 0,1 % пінополістиролу до раціону

У дослідних груп мишей, яким додавали пінополістирол у кількості 1 % та 10 %, відмічено вірогідне зниження кількості мікроорганізмів родів *Lactobacillus* (у 1,1 та 1,2 раза відповідно, $P < 0,05$) та *Enterococcus* (у 2,2 та 1,9 раза відповідно, $P < 0,001$). Слід зазначити, що у цих же дослідних груп, особливо у тварин, які отримували 10 % полістиролу до раціону, також відмічено зниження кількості *Bifidobacterium spp.* і типової *Escherichia coli*, хоча й не вірогідне, як представників нормальної мікрофлори кишечника тварин (рис. 2.5, 2.6).

У тварин усіх дослідних груп, які отримували пінополістирол до основного раціону, виявлено зміни у кількісному співвідношенні *Escherichia coli* з нормальними та зміненими ферментативними властивостями. Кількість штамів кишкової палички зі зниженою здатністю ферментувати лактозу (слабоферментуючих) у дослідних груп тварин перевищувала допустимі норми (25 %) і становила 33,4 та 55,0 % на відміну від контрольної групи (10 %). Поодинокі або в допустимій кількості виявлено лактозонегативні штами ешеріхій.

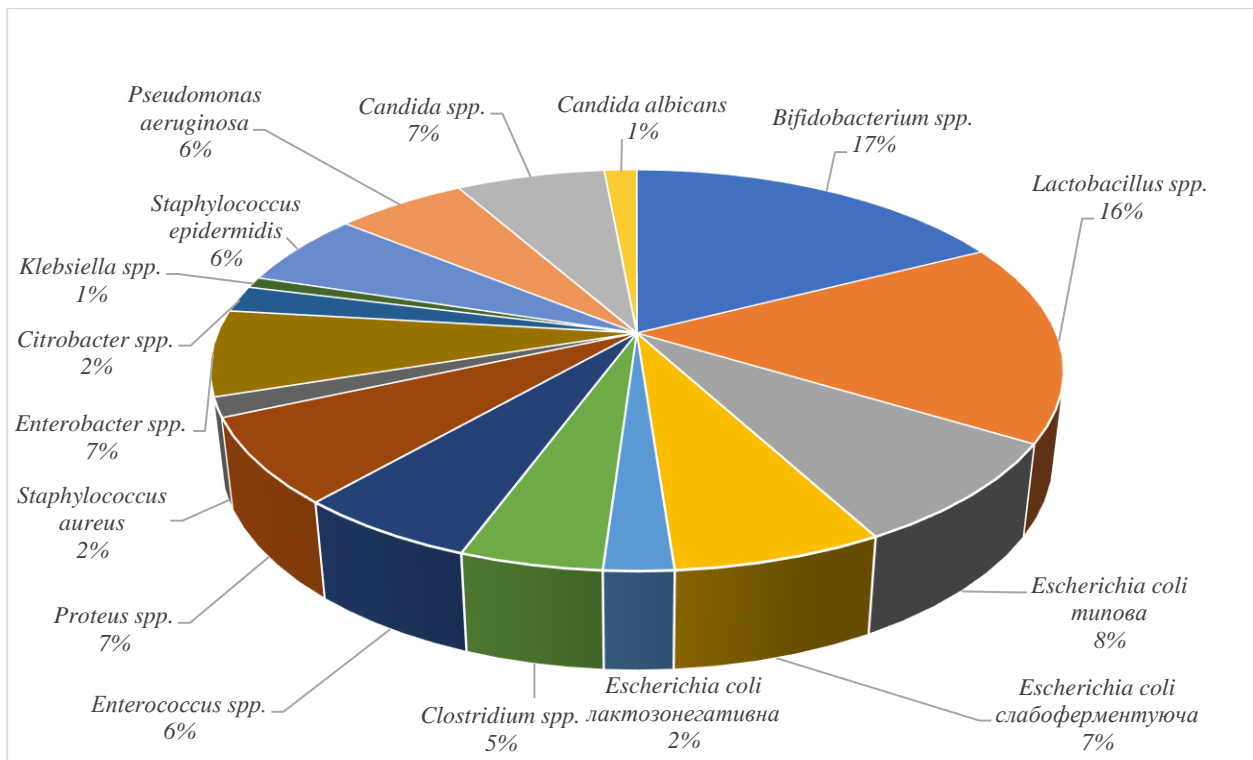


Рис. 2.5. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин із додаванням 1 % пінополістиролу до раціону

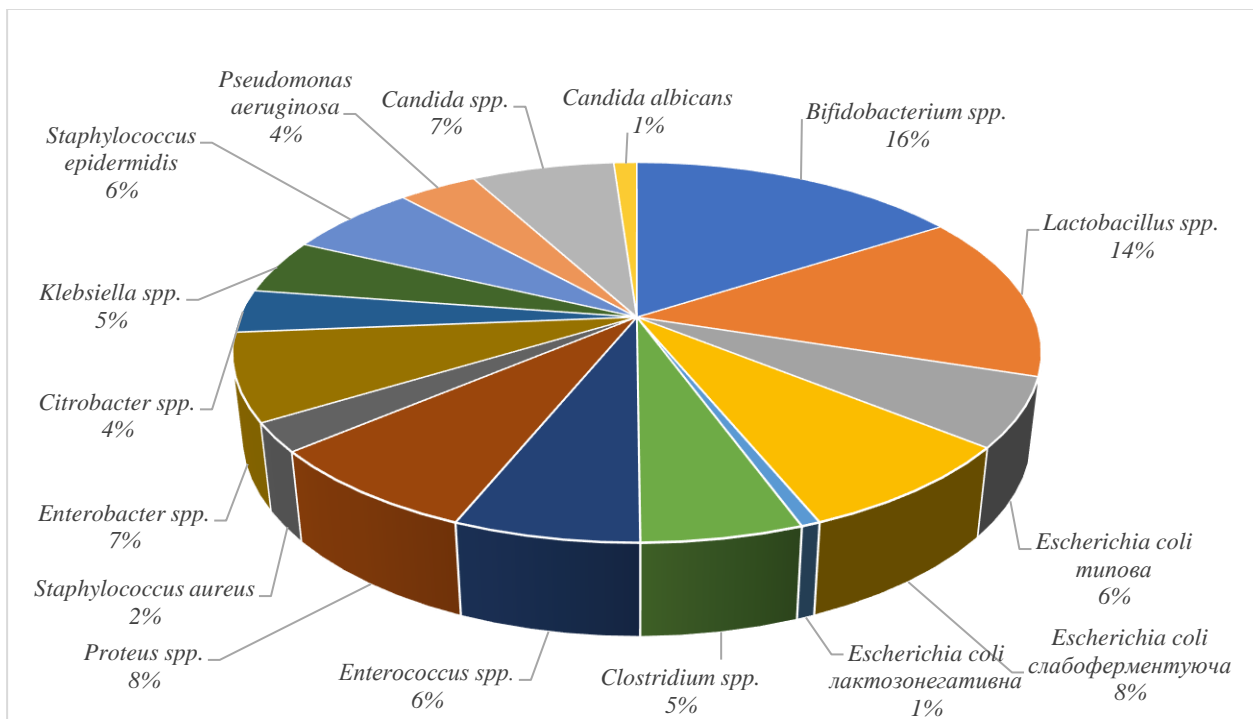


Рис. 2.6. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин із додаванням 10 % пінополістиролу до раціону

Додавання 10 % пінополістиролу до основного раціону призвело до збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій родів *Enterobacter* $4,58 \pm 2,98$ КУО / г проти $1,96 \pm 1,06$ КУО / г у тварин групи контролю ($P < 0,05$) та *Proteus* $4,72 \pm 2,60$ КУО / г проти $2,92 \pm 0,33$ у тварин групи контролю ($P < 0,05$).

У фекаліях більшості дослідних тварин, яким додавали до корму пінополістирол у кількості 1 та 10 %, відмічено збільшення кількості *Pseudomonas aeruginosa* до $3,46 \pm 0,57$ та $2,32 \pm 1,95$ КУО / г ($P < 0,05$ і $P < 0,001$ відповідно) проти $0,92 \pm 0,82$ КУО / г контролю та дріжджеподібних грибів *Candida* spp. $3,93 \pm 0,43$ і $4,21 \pm 0,24$ КУО / г проти $1,71 \pm 0,25$ КУО / г контролю ($P < 0,001$) (рис. 2.5, 2.6). Проте вірогідних відмінностей у вмісті *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* та *Clostridium* spp. не виявлено. Патогенну мікрофлору (шигели і сальмонели) та гемолітичні штами бактерій також не виявлено.

Авторами зроблений висновок, що додавання 0,1 % подрібненого пінополістиролу до основного раціону суттєво не вплинуло на якісний і кількісний уміст мікробіоти кишечника лабораторних тварин: *Bifidobacterium* spp. та *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., у тому числі й *Staphylococcus aureus*, визначався у межах норми, подібно до результатів тварин з контрольної групи. Додавання 1 % подрібненого пінополістиролу в основному раціоні знизило кількість мікроорганізмів родів *Lactobacillus* (у 1,1 та 1,2 раза відповідно, $P < 0,05$) та *Enterococcus* (у 2,2 та 1,9 раза відповідно, $P < 0,001$), а також призвело до зниження кількості *Bifidobacterium* spp. і типової *Escherichia coli*. Додавання 10 % пінополістиролу до основного раціону викликало збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій родів *Enterobacter* $4,6$ КУО / г проти $2,0$ КУО / г у тварин групи контролю ($P < 0,05$) та *Proteus* $4,7$ КУО / г проти $3,0$ у тварин групи контролю ($P < 0,05$). Кількість штамів кишкової палички зі зниженою здатністю ферментувати лактозу у тварин усіх дослідних груп перевищувала допустимі норми (25 %) і становила 33,4 та 55 % на відміну від

контрольної групи (10 %); кількість *Pseudomonas aeruginosa* склала 3,5 та 2,3 КУО / г ($P < 0,05$ та $P < 0,001$ відповідно) проти 0,9 КУО/г контролю та дріжджеподібних грибів *Candida* spp. було 3,9 та 4,2 КУО / г проти 1,7 КУО / г контролю ($P < 0,001$).

Таким чином, додавання пінополістиролу до раціону, особливо у 10 % концентрації, призвело до зміни кількісного складу основних представників облігатної мікрофлори та деяких представників факультативної (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. і типової *Escherichia coli*) у лабораторних тварин. Такі зміни мікробіоти кишечника спричиняють розмноження представників факультативної умовно-патогенної мікрофлори і, як наслідок, можуть зумовити розвиток захворювань різної етіології у макроорганізмі.

3. ВПЛИВ ЛІКАРСЬКИХ РОСЛИН НА МІКРОБІОТУ КИШЕЧНИКА

3.1. Спиртова настоянка *Aralia elata*

Широко відома лікарська рослина *Aralia elata* (Miq.) Seem. 1868 (відома також як аралія маньчжурська (*Aralia mandshurica*) з родини *Araliaceae* – це дерево або чагарник (заввишки до 10 м), поширений у північно-східних регіонах Китаю, Японії, Кореї, на Далекому Сході Російської Федерації. Традиційно для лікування використовують коріння рослини, рідше – листя та кору.

Царство Рослини (*Plantae*)
Клада: Покритонасінні
(*Angiosperms*)
Порядок: Аралієцвіті (*Apiales*)
Родина: Аралієві (*Araliaceae*)
Рід: Аралія (*Aralia*)
Вид: *Aralia elata*



Рис. 3.1. Біологічна класифікація і вигляд *Aralia elata*

Нині коріння *Aralia elata* використовують у класичній фармакології багатьох країн. З них виготовляють спиртові настоянки та таблетовані форми, або ж вони входять до складу комплексних препаратів. Настоянка аралії – етилова настойка (70 %) стандартизована, доступна в аптеках за рецептом і рекомендується людям для внутрішнього застосування у дозі 0,75–1,00 мл двічі на день. “Сапарал” – чистий екстракт коренів *Aralia elata*, таблетка містить 50 мг суміші амонійних солей аралозидів А, В та С. Використовують препарат для внутрішнього застосування у дозі одну таблетку двічі на день.

“Арфазетин” збір – суміш різних видів рослин, до якої входить і корінь аралії (15 %), рекомендується як гіпоглікемічний засіб (Shikov et al., 2016).

Фармакологічні ефекти *Aralia elata* пов’язані з наявністю близько 150 вторинних метаболітів, включаючи флавоноїди, стерини, полісахариди, терпеноїдні сапоніни та терпеноїдні кислоти (Guo et al., 2009; Wang et al., 2011; Clement & Clement, 2015). Однак основними біологічно активними діючими речовинами рослини є сапоніни та флавоноїди (Wang et al., 2014; Zhang et al., 2018). У дослідженні Saito et al. (1993) з 11 сапонінів у листі *Aralia elata* вивчені найбільш активні, які знижували виділення гепатоцитами аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) при СС14-індукованому гепатиті у щурів. Крім цього, сапоніни, екстраговані з листя *Aralia elata*, проявляли значну протипухлинну дію при раку молочної залози людини – як *in vivo*, так і *in vitro* (Li et al., 2019).

Відомо, що лікарські рослини зі складними сумішами сапонінів, флавоноїдів і алкалоїдів можуть викликати побічні реакції чи синергічні ефекти при хімічних взаємодіях в організмі тварин і людини (Saad, 2006). Тому для підтвердження безпеки хімічних речовин з *Aralia elata* для людини проведено низку токсикологічних досліджень на експериментальних тваринах, визначено токсичність і допустимі дози лікарських препаратів для людини (Li et al., 2015; 2016). На мишах при гострому пероральному введенні спиртової настоянки (70 %) визначено LD_{50} – 1,25 г/кг (Turova, 1974). За даними Pivovarova & Lesiovska (2003), для комерційної спиртової настоянки (70 %) корінь аралії (1 частина) : спирт (5 частин) при підшкірній ін’єкції склав $6,3 \pm 0,7$ мл/кг. Досліджено хронічну токсичність спиртової настоянки *Aralia elata* для щурів, яким її вводили протягом чотирьох тижнів по 0,25, 0,5 та 1 г на 1 кг маси тіла на добу. Ці дози не призводили до летального результату та будь-яких клінічних проявів, також не виявлено змін внутрішніх органів при розтині, порушень біохімічних і морфологічних показників крові та аналізів сечі (Jin et al., 2006). Визначаючи гостру токсичність спиртового екстракту з листя *Aralia elata* на щурах при пероральному введенні в дозах 1; 2,15; 4,64 та

10 г/кг Li et al. (2015) виявили порушення поведінки, токсичний синдром і летальний кінець протягом 14 діб. Пероральне введення цих доз викликало також різні побічні ефекти, а смертність збільшувалася відповідно до збільшення дози препарату.

Незважаючи на брак знань про механізм дії, окремі клінічні випробування та експериментальні дослідження довели, що застосування препаратів *Aralia elata* підвищує фізичну працездатність, чинить стресозахисну дію проти широкого спектру стресових факторів, включаючи холодний стрес, іммобілізацію, ультрафіолетове опромінення, низький атмосферний тиск. Цей фітоадаптоген впливає на центральну нервову систему, репродуктивну, імунну, дихальну та травну системи, оптимізує перебіг метаболічного синдрому, виявляючи гіполіпідемічну та антидіабетичну дію, змінюючи згортання крові (Shikov et al., 2016; Lee et al., 2019).

Настоянка аралії є відомим адаптогеном, тому більша частина ефектів її впливу на організм пов'язана із загальними властивостями препаратів аралії. Вони є регуляторами метаболізму, що збільшують здатність організму адаптуватися до різних стресових факторів навколишнього середовища і запобігають виникненню пошкоджень спричинених стресами (Panossian et al., 1999). Фітоадаптогени в малих і середніх дозах діють стимулюючи на центральну нервову систему, а у високих – мають седативний ефект (Montiel-Ruiz et al., 2012; Panossian et al., 2012). Відомості про вплив *Aralia elata* на центральну нервову систему суперечливі. Внутрішнє введення спиртової настоянки аралії мало стимулюючу дію на нервову систему, а препаративні форми при комплексному застосуванні підвищували загальну рухову і дослідницьку активність тварин у тесті «відкрите поле», причому найбільш виражені ці зміни на тлі прийому спиртової настоянки рослини. Емоційний статус щурів-самців у всіх експериментальних групах був вищим, ніж у контролі, а зниження косметичної активності в експериментальних групах, імовірно, пов'язане зі збільшенням загальної рухової активності тварин (Hagin

et al., 2011). Екстракт *Aralia elata*, введений мишам інтраперитонеально (у дозі 10, 30 та 100 мг/кг) за 30 хвилин до застосування пентобарбіталу збільшив час наркозу, що доводить гальмівну дію на центральну нервову систему. Але високі дози екстракту (100 мг/кг) у групи мишей-самок дещо зменшували цей час (Ahumada et al., 1991). Одночасне введення спиртового екстракту кореня аралії (0,5 г/кг) та 5,5-диетилбарбітурату (0,15 мг/г) зменшував час наркозу на 38 %.

Визначено адаптогенний ефект *Aralia elata* (комерційна та некомерційна форми спиртової настойки) при гіпобаричній гіпоксії на мишах (Pospelova & Barnaulov, 2000). Дилатометричними дослідженнями визначено і високу антирадикальну активність (зниження утворення вільних радикалів) спиртової настоянки аралії, за цими показниками вона поступалася лише елеутерококу (Stjorin et al., 2019).

Противиразкова та антисекреторна дія екстракту аралії досліджена на тваринних моделях (лабораторні щури) за виразкової хвороби шлунка. Попередня обробка аралією (50 мг/кг внутрішньочеревно) знижувала частоту і тяжкість уражень залоз шлунка (викликаних холодним стресом), значно знижувала секреторний об'єм шлунка (на 40 %), збільшувала рН вмістимого шлунка та на 81 % знижувала виділення кислоти (Hernandez et al., 1988).

У дослідженнях на лабораторних мишах із неалкогольним стеатогепатитом, спричиненим раціоном із високим вмістом жиру, доведено лікувальний ефект аралозидів *Aralia elata*, виділених із коріння рослини (Luo et al., 2015). Досліджено молекулярні механізми протизапальної та антиапоптотичної дії та доведено загальний захисний ефект сапонінів *Aralia elata* при пошкодженні ендотеліальних клітин кровоносних судин на прикладі ендотелію пупкової вени людини, пошкодженої фактором некрозу- α (TNF- α) (Zhou et al., 2011).

Низкою дослідників виявлено протипухлинну ефективність активних речовин, виділених із *Aralia elata*. У досліді *in vitro* встановлено, що обробка різними дозами аралозиду А клітинної культури ракових клітин нирки людини

(GRC-1 і 786-O) значно знижує їхню життєздатність (Yu, 2011). Цитотоксичність по відношенню до пухлинних клітин людини (A549) також показали і речовини, виділені зі спиртового екстракту листа *Aralia elata* (Kuang et al., 2013).

Li et al. (2019) встановили протиракову активність і фармакологічну безпечність спиртового екстракту з листа *Aralia elata*. Препарат показав високу цитотоксичність на різні лінії пухлинних клітин *in vitro*, а також протипухлинну активність *in vivo* на мишах із раком молочної залози. Екстракт значно пригнічував ріст пухлини та індукував апоптоз клітин MCF-7. У цьому експерименті також досліджено і безпеку препарату аралії для центральної нервової системи та серцево-судинної системи у мишей і собак. У мишей із пухлиною молочної залози, яких лікували з використанням екстракту листа *Aralia elata*, не спостерігали змін поведінки, рухової активності та координації рухів. У собак не виявили змін із боку серцево-судинної системи. Частота серцевих скорочень, показники електрокардіограми (інтервал PR, інтервал RR, тривалість зубців P та QRS), частота дихання, дихальний об'єм, температура тіла та артеріальний тиск не мали суттєвих відмінностей між дослідною та контрольною групами (Li et al., 2019).

Пероральна обробка жінок із недіабетичним ожирінням, які отримують низькокалорійну дієту, препаратом, що містить екстракти *Aralia elata* та *Engelhardia chrysolepis*, викликало зниження загальної маси тіла та маси жиру, зменшення вмісту переліпину в адипоцитах і вмісту тригліцеридів в плазмі крові, стимулювали активність гормоночутливої ліпази (Abidov et al., 2006).

Необхідно зазначити і вплив високожирового харчування на розвиток ожиріння, стеатозу печінки, цукрового діабету другого типу, а також на патогенез дисбіотичного синдрому (Cani et al., 2007; Cho et al., 2009).

Відповідно до класифікації токсичності речовина зі значенням LD₅₀ від 0,5 до 5,0 г/кг перорально настоянка *Aralia elata* є слаботоксичною (Loomis & Hayes, 1996). Дослідженнями Li et al. (2015) визначено, що для екстракту аралії цей показник становить 3,16 г/кг у самок та 5,84 г/кг у самців. При визначенні

гострої токсичності препаратів *Aralia elata* максимальна переносимість у щурів становила 1 г/кг для самок і 2,15 г/кг для самців. Тому застосування спиртової настойки рослини так чи інакше впливатиме на ріст і розвиток макроорганізму, особливо на тлі порушення їх метаболізму, а також, без сумнівно, на його мікробіоту кишечника.

Використання лікарських рослин може мати важливе значення для профілактики захворювань людини, викликаних кишковими мікроорганізмами: при зміні їх кількості, складу угруповань і продукуванні потенційно шкідливих метаболітів (Ahn et al., 1994). Екстракт коренів аралії має протигрибкову дію на *Pyricularia grisea* та протибактеріальну активність по відношенню до грампозитивних бацил. А застосуванням екстракту аралії (125 мг/л і більше) в якості антифунгіцидного засобу, вдалося знизити гниття рисової оболонки на 16 %.

У проведеному Brygadyrenko et al. (2019) досліді визначено вплив різних доз спиртової настойки коренів *Aralia elata* на кишкову мікрофлору молодняку лабораторних щурів на тлі раціону з надлишковим вмістом жиру.

В експерименті тварин (білі безпородні лабораторні щури-самці масою 50 ± 10 г) утримували в стандартних умовах: 12-годинний цикл «день-ніч», доступ до корму і рідини вільний. Раціон усіх тварин мав надлишковий уміст жиру (3600 ккал/кг) внаслідок додавання соняшникової олії. З щурів сформовано чотири групи по 7 у кожній – дві контрольні і дві дослідні. В одній контрольній групі був постійний доступ до чистої води, в іншій – як джерело рідини був 0,1% розчин етанолу. В експериментальних групах як єдине джерело рідини використовували 0,1 і 0,01 % розчини спиртової настоянки коренів *Aralia elata*. Дослід тривав 35 діб.

Вмістиме кишечника дослідних щурів відбирали з дотриманням правил асептики безпосередньо після забою тварин із прямої кишки. Для дослідження брали 1 г нативних фекалій і розтирали у ступці з 9 мл стерильного фізіологічного розчину (10^{-1}), робили серійні десятиразові розведення до 10^{-9} .

Відповідні розведення висівали на елективні живильні середовища та інкубували в термостаті за 37 °С.

Облік результатів проводили через 24–72 год, визначаючи КУО / г, підрахунком колоній, що вирости. З метою ідентифікації та диференціації останніх вивчали морфологічні ознаки, тинкторіальні, культуральні та ферментативні властивості. Шляхом бактеріоскопії, пофарбованих мазків загальноприйнятими методами, проводили візуальне підтвердження досліджуваних мікроорганізмів.

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Відмінності між величинами контрольної і дослідних груп визначали за допомогою тесту Тьюкі, де відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$ (з урахуванням виправлення Бонферроні).

Аналізом досліджень мікробного складу вмістимого кишечника досліджуваних тварин, яким випоювали спиртову настоянку *Aralia elata* (у концентрації 0,1 і 0,01 %), на тлі високожирового раціону, протягом досліду встановлено, що рівень представників нормальної мікрофлори *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Candida* spp., а також деяких лактозонегативних ентеробактерій (роду *Citrobacter*), у експериментальних груп був наближеним до кишкового вмістимого тварин контрольних груп (рис. 3.2–3.5). Також за час досліду не встановлено вірогідних змін у складі кишкової мікробіоти групи щурів, які отримували етанол, порівняно з контролем (без застосування етанолу) (рис. 3.2, 3.2).

Оскільки етанол може бути одним із основних факторів, що впливають на склад мікробіоти кишечника, слід зазначити, що введення до високожирового раціону спиртової настоянки та етанолу сприяло зниженню кількості типової *Escherichia coli*. Однак цей показник був вірогідно ($P < 0,05$) вищим на два порядки при випоюванні високих концентрацій (0,1 %) і на один порядок при споживанні низьких концентрацій (0,01 %) настоянки *Aralia elata*, на відміну від типових *Escherichia coli*, виявлених у тварин при споживанні етанолу.

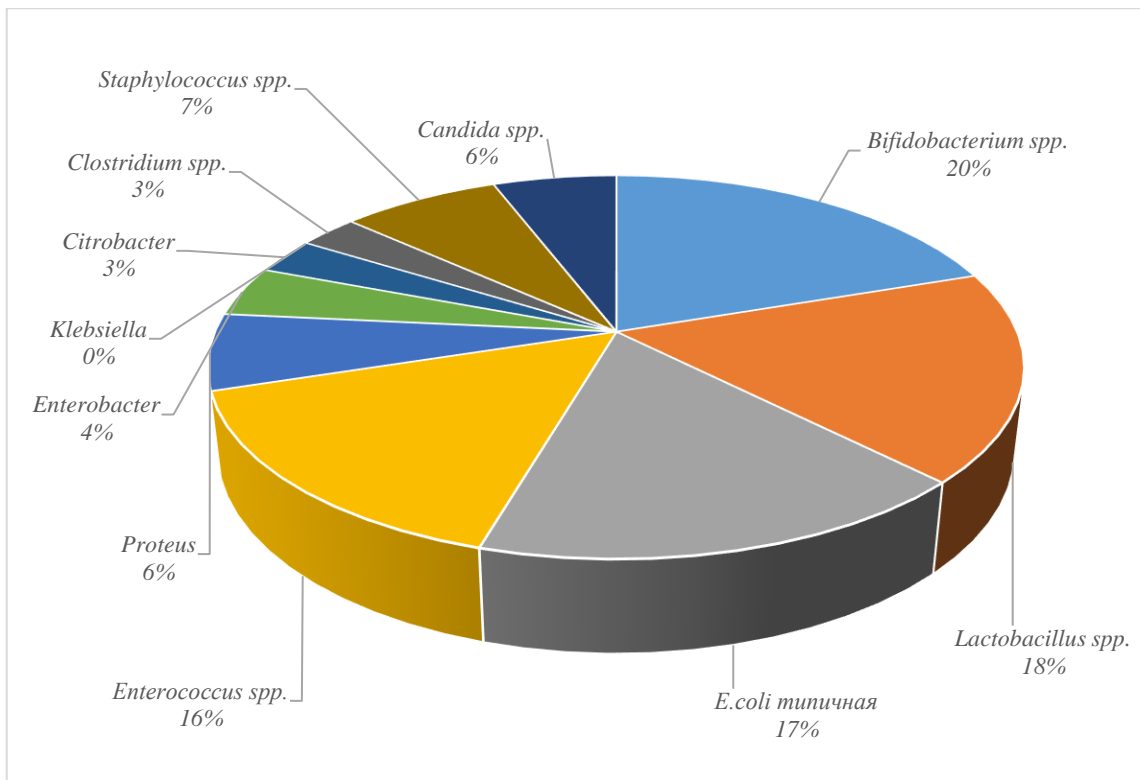


Рис. 3.2. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виділений у тварин контрольної групи (вода) за високожирового раціону

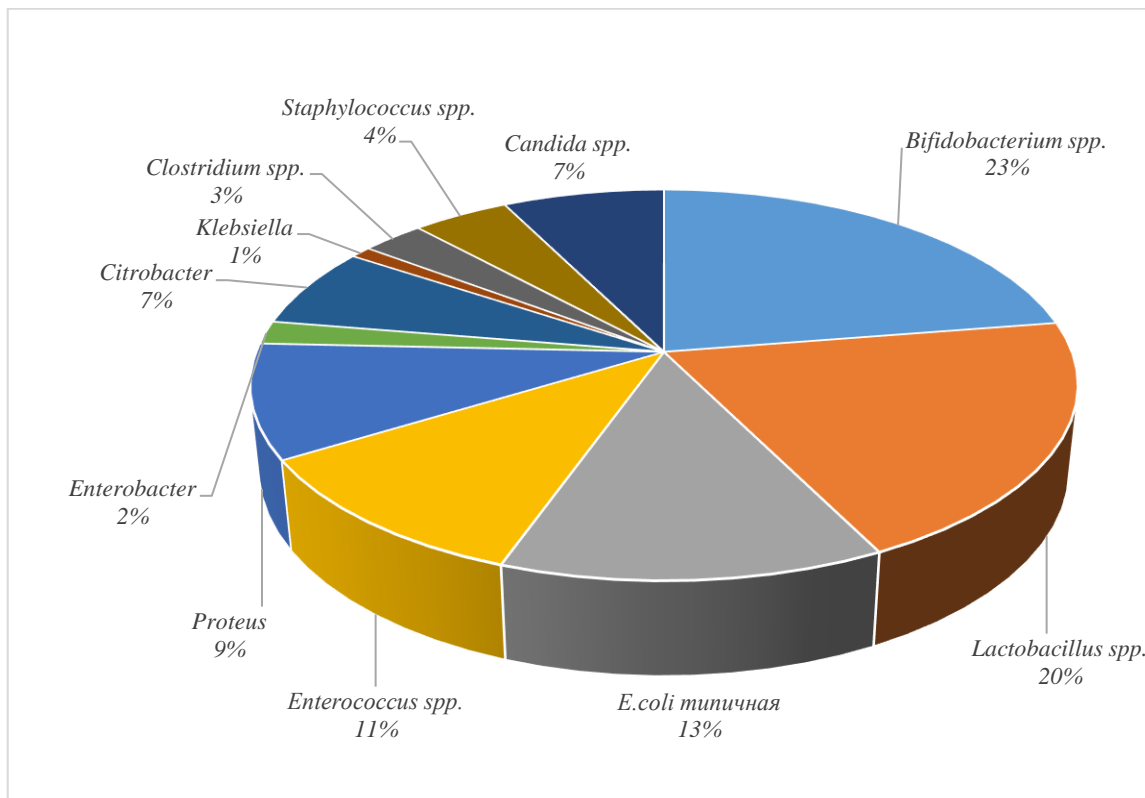


Рис. 3.3. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виділений у тварин контрольної групи (0,1 % етанол) за високожирового раціону

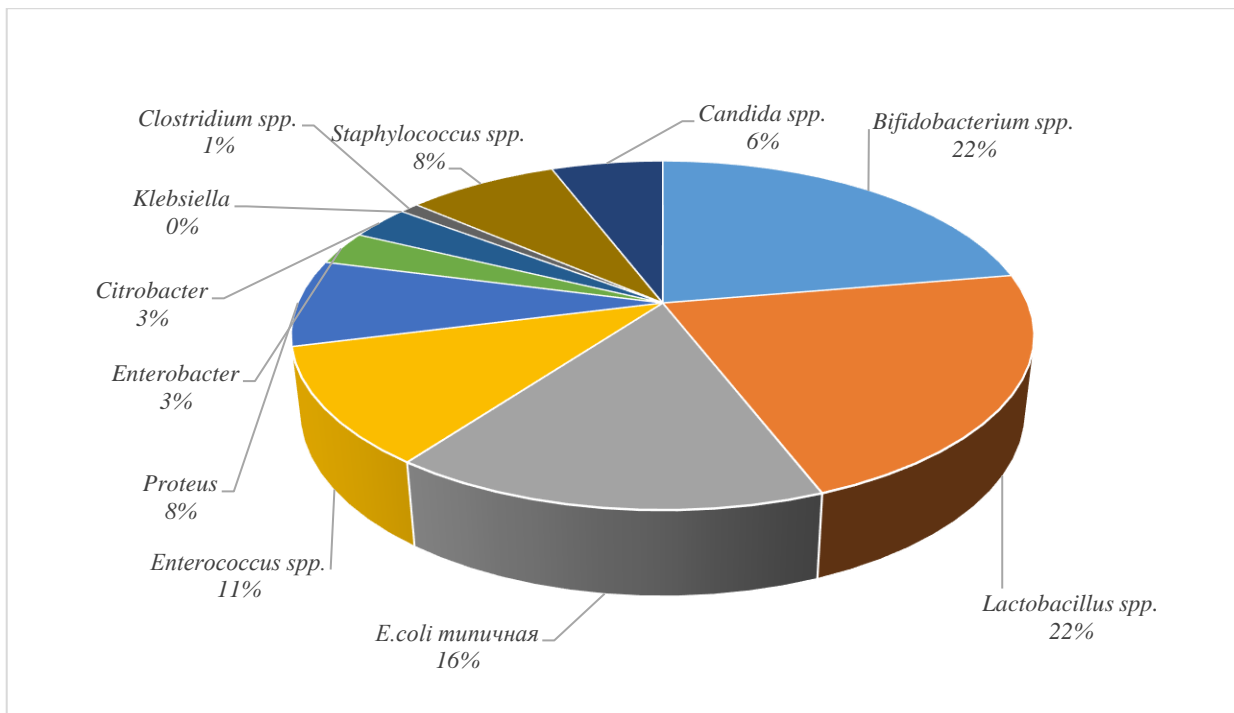


Рис. 3.4. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виділений у тварин дослідної групи (0,1 % настоянка *Aralia elata*) за високожирового раціону

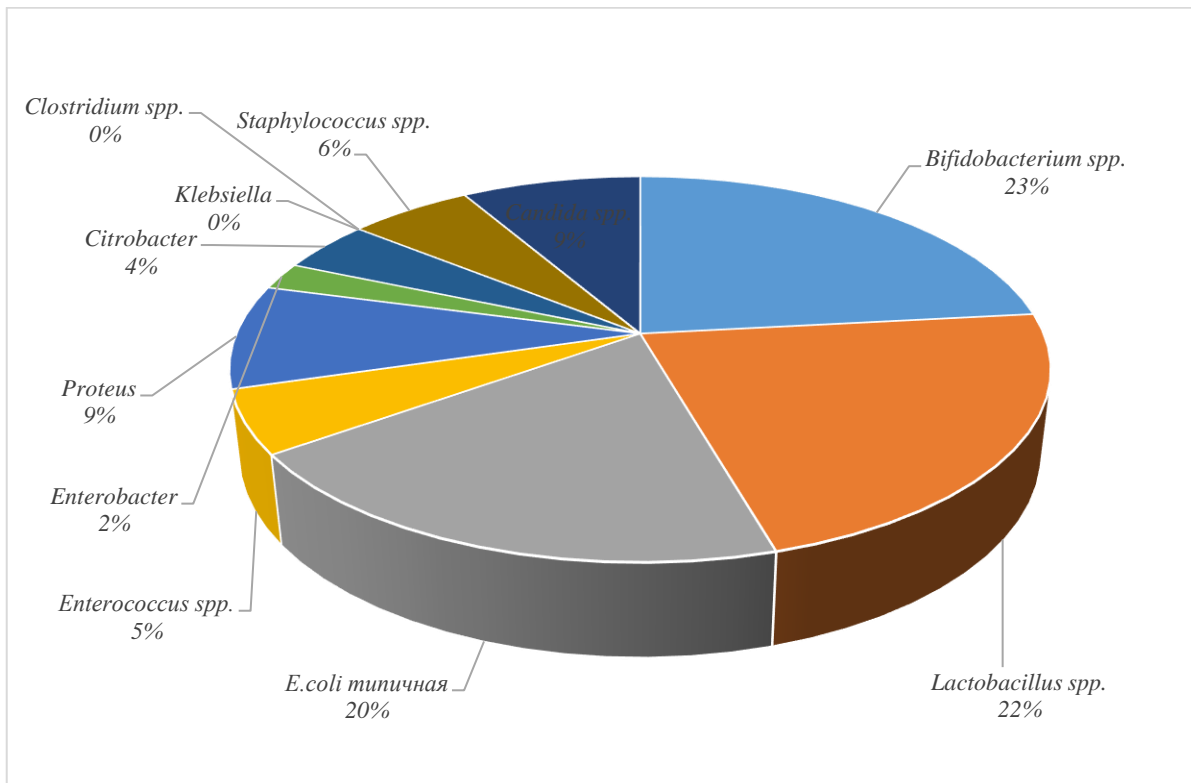


Рис. 3.5. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виділений у тварин дослідної групи (0,01 % настоянка *Aralia elata*) за високожирового раціону

У тварин дослідних груп спостерігалось вірогідне зниження кількості *Enterococcus* spp. майже в 2 і 4 рази, *Enterobacter* spp. – у 2,3 рази, ніж у тварин із групи контролю, які отримували воду. При цьому встановлено, що кількість мікроорганізмів роду *Enterococcus* і *Enterobacter* у складі кишкової мікрофлори прямої кишки щурів дослідних груп (і особливо в концентрації 0,1 %) була наближеною до їх кількості у випорожненнях тварин контрольної групи, яким випоювали етанол.

Додавання до раціону дослідних тварин спиртової настоянки *Aralia elata* у низькій дозі, викликало тенденцію до зменшення кількості мікроорганізмів роду *Clostridium* у кишечнику щурів у 3,3 рази (рис. 3.5), а у високій – до їх зникнення, аналогічно *Klebsiella* spp.

Також встановили, що на 5-у добу культивування, на середовищі Сабуро виявлено ріст різних за розміром і формою колоній пліснявих грибів, які відрізнялися висотою та кольором міцелію. В однієї з шести досліджених тварин, яким випоювали спиртову настоянку *Aralia elata* у високій концентрації (0,1 %) встановлено 4×10^5 КУО / г; у двох, із шести досліджених тварин, яким випоювали спиртову настоянку *Aralia elata* у концентрації 0,01 % – $2-4 \times 10^5$ КУО / г та у чотирьох тварин контрольних груп, яким випоювали 0,1 % етанолу або воду спостерігали зростання $2-4 \times 10^5$ КУО / г.

Таким чином, додавання високої концентрації (0,1 %) спиртової настоянки *Aralia elata* призвело до збільшення кількості типових *Escherichia coli* ($P < 0,05$) на два порядки і на один порядок при випоюванні низької концентрації (0,01 %), на відміну від тварин, яким випоювали етанол.

Авторами зроблені висновки, що у тварин, що отримували спиртову настоянку *Aralia elata* суттєвих змін у складі нормальної кишкової мікрофлори (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Candida* spp.), а також деяких лактозонегативних ентеробактерій (роду *Citrobacter*) не встановлено. Споживання тваринами 0,1 % етанолу достовірно не змінило кількість кишкової мікрофлори порівняно з тваринами, яким випоювали воду. Кількість типових *Escherichia coli* була вірогідно ($P < 0,05$)

вищою на два порядки при впоюванні високої концентрації (0,1 %) і на один порядок при впоюванні низької концентрації (0,01 %) настоянки *Aralia elata*, на відміну від тварин, яким впоювали етанол. У тварин спостерігали вірогідне зниження кількості *Enterococcus* spp. майже в 2 і 4 рази, *Enterobacter* spp. у 2,3 рази, ніж у тварин із групи контролю, яким не давали етанол; зменшення кількості мікроорганізмів роду *Clostridium* при впоюванні 0,01 % настоянки в 3,3 рази, а 0,1 % – до їх зникнення, аналогічно *Klebsiella* spp.

3.2. Лікарські рослини

Застосування лікарських засобів рослинного походження – важливий напрямок терапії, який використовують для лікування захворювань різної етіології через широкий терапевтичний спектр і мінімальні побічні ефекти або їх відсутність. Лікарські рослини застосовують як самостійний вид лікування, так і допоміжний, у комплексі з іншими лікарськими засобами.

Науковці приділяють увагу аналізу груп офіційних і неофіційних лікарських рослин, найбільш придатним для застосування у виготовленні етанольних фітоекстрактів, проводять ботанічний опис (зовнішній вигляд, розміщення стебла в просторі, листорозміщення, форму листової пластинки, краю, тощо), характеризують біоекологічні особливості, хімічний склад основних діючих речовин, особливості заготовки та обробки лікарської рослинної сировини, характеризують захворювання, методи їх лікування і способи отримання лікарських форм (Гарна і ін., 2016).

Народи стародавнього світу застосовували для харчування та лікування людей близько 21 тис. видів рослин. Ще Гіппократ (460–370 р.р. до н.е.), якого називають засновником наукової медицини, у своїй лікувальній практиці використовував близько 200 лікарських рослин без обробки. Найчастіше застосовували солодкий корінь (*Glycyrrhiza*), примулу (*Primula*), женьшень (*Panax*), лимонник китайський (*Schisandra chinensis*), шоломницю (*Scutellaria*), цибулю (*Allium*), часник (*Allium sativum*), спаржу (*Asparagus officinalis*), астрагал (*Astragalus*), корицю (*Cinnamomum verum*), імбир (*Zingiber officinale*), мандарин (*Citrus reticulata*), кизил (*Cornus mas*), блекоту (*Hyoscyamus*), бузину (*Sambucus*), гірчицю (*Sinapis*), ірис (*Iris*), золототисячник (*Centaureum erythraea*), мигдаль (*Prunus dulcis*), м'яту (*Mentha spicata*), тощо.

Нині лікарські рослини застосовують для покращення здоров'я та самопочуття людей, особливо з хронічними запальними процесами, для профілактики та лікування ожиріння, лікування колоректального раку,

остеопорозу, головного болю, мігрені, запаморочення, епілепсії, судом у дітей, тетанії тощо (Guo et al., 2014; Zhan et al., 2016; Chen et al., 2017; Ying et al., 2022).

Мікробіота кишечника є важливим компонентом бар'єру в розвитку та прогресуванні захворювань. Доклінічними та клінічними дослідженнями вчені доводять, що після прийому внутрішньо лікарські рослини, взаємодіють з мікробіотою кишечника чим можуть модулювати її склад і метаболізм. Крім того, рослинні компоненти (гінзенозид, гесперидин, байкалін, даїдин і гліциризин), можуть мати терапевтичну дію за рахунок біоконверсії, опосередкованої кишковою мікробіотою (Chen et al., 2016; Feng et al., 2019).

Науковцями встановлено, що у підтримці здоров'я макроорганізму вирішальну роль відіграє бар'єрна функція кишечника та його мікробіота. Бар'єр слизової оболонки кишечника зберігає здатність перетравлювати, засвоювати поживні речовини та запобігає інвазії патогенів. Кишкковій мікробіоті належить роль учасника обміну поживних речовин, розвитку вродженого імунітету та кліренсі патогенів (Yang et al., 2009; Salman et al., 2016; Kogut, 2019).

Таким чином, розширення сучасних поглядів на вивчення питань взаємодії лікарських рослин і мікробіоти кишечника для зміцнення здоров'я та профілактики захворювань мають актуальність і потенціал у проведенні досліджень.

Рослини родини *Lamiaceae* через наявність в їхньому складі ефірних олій, флавоноїдів, іридоїдів, тритерпеноїдів, дубильних речовин постають цінною лікарською сировиною. В Україні, в медичній практиці, використовують представників 36 родів лікарських рослин цієї родини і 11 родів – у науковій медицині (Дудченко і ін., 1989; Мінарченко, 2005; Котюк і Рахметов, 2016).

Тому вплив рослин на організм лабораторних тварин може бути як прямим, так і опосередкованим: за допомогою пригнічення певних видів мікроорганізмів у кишечнику лабораторних тварин (Bilan et al., 2019).

3.2.1. Меліса лікарська (*Melissa officinalis*)

Меліса лікарська (*Melissa officinalis* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини *Lamiaceae*, батьківщиною якої є територія від Східного Середземномор'я до Ірану, Середньої Азії, Чорного моря та Передньої Азії, і навіть Північної Африки. Може досягати 150 см заввишки (рис. 3.6).

Царство: Рослини (*Plantae*)
Клада: Покритонасінні (*Angiosperms*)
Порядок: Губоцвіті (*Lamiales*)
Родина: Глухокропівові (*Lamiaceae*)
Рід: Меліса (*Melissa*)
Вид: Меліса лікарська (*Melissa officinalis*)



Рис. 3.6. Біологічна класифікація і вигляд меліси лікарської (*Melissa officinalis*)

Вміст ефірної олії у траві – 0,06–0,13 %, у листі – 0,39–0,44 %. Листя і молоді пагони меліси, зрізані до цвітіння, використовують як прянощі в європейській і американській кулінарії. У свіжому чи сушеному вигляді додають до салатів, сиру, супів, дичини, рибних страв, грибів, у чай, оцет, лікери, при засолюванні огірків і помідорів (Shakeri et al., 2016). Ефірну олію меліси, як і інших видів рослин, здавна використовують для знищення або відлякування комах – шкідників комор (Martynov et al., 2019a, 2019b). До складу ефірної олії *Melissa officinalis* входять такі компоненти: монотерпен цитраль (гераніаль + нераль), гераніол, нерол, цитронеллол, цитронеллаль, ліналоол, геранілацетат, мирцен, парацимол, β -каріофіллоксид, β -каріофіллен та інші терпеноїди. Описано понад 200 сполук, що входять до складу ефірної олії, з яких за запах, що нагадує лимонний, відповідають нераль і гераніаль. Їх співвідношення 3 : 4, а також наявність 6-метил-5-гептен-2-вона

та β-каріофілену є критеріями ідентифікації мелісової олії. Друга група речовин меліси – це фенілпропаноїди, серед яких найбільш відома розмаринова кислота (Noguchi-Shinohara et al., 2015). Фенілпропаноїди представлені також етиловим ефіром розмаринової кислоти, кавовою, хлорогеновою, паракумаровою, феруловою та синаповою кислотами. Методом рідинної хроматографії встановлено, що вміст розмаринової кислоти у листі меліси становить 0,54–1,79 %. Фенілпропаноїди проявляють протівірусні, імуномодулюючі, антигістамінні, антиоксидантні та антимикробні властивості (Bounihi et al., 2013; Hamza et al., 2016; Jeung et al., 2016; Safaeian et al., 2016; Shakeri et al., 2016; Sedighi et al., 2019).

За повідомленням Sammar et al. (2019), *Melissa officinalis* посіла третє місце за вмістом антиоксидантів із 57 випробуваних в експерименті видів прямих і лікарських рослин. Серед фенольних речовин антиоксидантну активність виявляють флавоноїди апігенін, космосіїн, лютеолін, цинарозид, а також рамноцитрин (7-метоксикемпферол) та ізокверцитрин (3-глюкозид кверцетину), рамназин (3,7 диметоксикемпферол). Крім того, в рослині містяться фенолкарбонові кислоти: гентизинова, саліцилова, парагідроксibenзойна, ванілінова, бузкова, протокатехова кислоти, а також дубильні речовини та кумарини. Зі стеринів у рослині виявлений даукостерин, а з сапонінів – урсолова кислота. Широкий спектр терапевтичної дії препаратів рослини пов'язаний із вмістом таких речовин: цитронеллаль проявляє седативний ефект, гераніол і цитронелол – спазмолітичні властивості.

Неочищені екстракти та чисті сполуки, виділені з *Melissa officinalis*, демонструють численні фармакологічні ефекти, з яких у клінічних випробуваннях було показано лише анксиолітичну, протівірусну та спазмолітичну дію цієї рослини, а також її вплив на настрій і пам'ять (Shakeri et al., 2016).

Рослину давно і широко застосовують як заспокійливий засіб та оптимізуючий збудливість нервової системи (Ozarowski et al., 2016; Naderi Dastjerdi et al., 2019). Ефірні олії *Melissa officinalis* проявляють

антигіперглікемічний ефект (Hasanein & Riahi, 2015); позитивний вплив при безалкогольній жировій хворобі печінки, спричиненій дієтою з високим вмістом жиру, через регуляцію вісцеральної жирової тканини (Kim et al., 2017). За повідомленням Park et al. (2015), *Melissa officinalis* сприяє зменшенню маси жирової тканини інгібітором ангиогенезу ALS-L1023, а також прискорює відновлення при травмах спинного мозку (Hosseini, 2020).

Melissa officinalis широко використовується у традиційній медицині Європейського Світу та у народній медицині Америки. Наприклад, у Штаті Ріу-Гранді-ду-Сул (Південна Бразилія) цю рослину застосовують для полегшення симптомів, пов'язаних із порушенням функції центральної нервової системи (Gross et al., 2019). Традиційне використання *Melissa officinalis* було зареєстровано переважно в європейських країнах, середземноморському регіоні та країнах Близького Сходу (Shakeri et al., 2016).

Розмаринова кислота міститься у представників родини *Lamiaceae*, у видах, які зазвичай використовуються як кулінарні трави, зокрема *Ocimum basilicum* L. (базилік), *Ocimum tenuiflorum* L. (святий базилік), *Melissa officinalis* L. (меліса), *Salvia rosmarinus* Spenn. (розмарин), *Origanum majorana* L. (майоран), *Salvia officinalis* L. (шавлія), *Thymus vulgaris* L. (чебрець) і *Mentha piperita* L. (м'ята перцева) (Clifford, 1999; Sik et al., 2019). Розмаринова кислота синтезується рослинами для захисту від грибків, бактерій і рослиноїдних організмів. Рослини зберігають розмаринову кислоту у вакуолях, окремо від ферментів-оксидаз. У разі пошкодження рослин оксидази діють на розмаринову кислоту, а фенольні гідроксильні групи розмаринової кислоти окислюються до ортохінонів. Вони зв'язуються з білками бактерій, грибів або рослиноїдних тварин і тим самим інактивують їх (Häusler et al., 1993). Вважається, що розмаринова кислота, що міститься у представників родини *Lamiaceae*, як природна сполука, що проявляє інгібіторну дію на холінестеразу має потенційну ефективність при лікуванні деменції (Shinjo & Green, 2017). Крім того, дослідженнями на тваринах встановлено, що *Melissa officinalis* і

розмаринова кислота можуть покращувати пам'ять при хворобі Альцгеймера (Eivani & Khosronezhad, 2020).

Nitl et al., (2021) припускають, що розмаринова кислота в основному метаболізується кишковою мікрофлорою, забезпечуючи прості фенольні одиниці, які легше засвоюються. В організмі людини молекула розмаринової кислоти зазнає структурних змін, а також реакцій кон'югації та виводиться через нирки.

3.2.2. Лаванда вузьколиста (*Lavandula angustifolia*)

Лаванда вузьколиста, лаванда лікарська (*Lavandula angustifolia* Mill.) – багаторічний чагарник родини *Lamiaceae* висотою у культивованих форм до 100–200 см, у природній флорі – до 50–70 см. Листя супротивне, довгасто-лінійне, із загорнутими краями, 2–6 см завдовжки, сіро-зелене від опушення (рис. 3.7).

Царство: Рослини (*Plantae*)
Клада: Покритонасінні
(*Angiosperms*)
Порядок: Губоцвіті (*Lamiales*)
Родина: Глухокропивові
(*Lamiaceae*)
Рід: Лаванда
(*Lavandula*)
Вид: Лаванда
вузьколиста
(*Lavandula*
angustifolia)



Рис. 3.7. Біологічна класифікація і вигляд лаванди вузьколистої (*Lavandula angustifolia*)

Усі частини рослини містять ефірну олію: листя – до 0,4 %, стебла – до 0,2 %, суцвіття – 3,5–4,5 %. Головною складовою ефірної олії (30–60 %) є складні ефіри спирту L-ліналоолу і кислот (оцтової, масляної, валеріанової та капронової). Крім того, у ній виявлено цинеол, гераніол, борнеол (Karabagias et al., 2019). Газо-рідинною хроматографією встановлено наступний відсоток основних хімічних речовин в олії: ліналілацетат (25–46 %), ліналоол (20–45 %), терпінен-4-ол (1,2–6 %), лавендулілацетат (> 1 %), 1,8-кінеоле (< 2,5 %), 3-октаноне (< 2,5 %), камор (< 1,2 %), лімонени (< 1 %) і альфа-терпінеол (< 2 %) (Koriet, 2021).

Популярними інгредієнтами в іспанській, французькій та італійській кухнях є квітки та олія лаванди. Цю рослину також застосовують у вигляді лікувальних ванн, через заспокійливу дію, у стоматології та для лікування інгаляціями ринітів, ларингітів, пневмонії, для прискорення загоєння ран у післяопераційний період (Wang et al., 2012; Yu & Seol, 2017). Лавандову олію використовують для покращення запаху ліків. У народній медицині спиртові розчини олії лаванди та суцвіття використовують при лікуванні мігрені, неврастенії, стресі (Kennedy & Wightman, 2011; Uritu et al., 2018), ревматизму, серцево-судинних захворювань, при сечокам'яному пієлонефриті, для лікувальних ванн при запаленні суглобів, як ранозагоювальне, при шкірних захворюваннях, невралгіях, ударах, вивихах і паралічах (Ziaee et al., 2015; Sadeghzadeh et al., 2017; Samarth et al., 2017; Cardia et al., 2018; Boukhatem et al., 2020). У побуті квіти лаванди слугують засобом від комах, ними оберігають вовняні вироби від молі.

Як і інші види родини *Lamiaceae*, лаванда є гарним нектароносом, лавандовий мед вважається цілющим. Гібриди лаванди називають лавандинами. Гібриди між *Lavandula angustifolia* і *Lavandula latifolia* називають *Lavandula* × *intermedia*. Вони зацвітають пізніше звичайних англійських лаванд. На основі лаванди розробляють комплексні медичні препарати, що містять наночастки (Shokri et al., 2017; Belova et al., 2019). Протягом століть ефірні олії, що отримують з рослин роду *Lavandula*, використовують у косметичних і терапевтичних засобах. Часто використовуються види *Lavandula angustifolia*, *Lavandula latifolia*, *Lavandula stoechas* і *Lavandula* × *intermedia* (Cavanagh & Wilkinson, 2002; Woronuk et al., 2011).

За повідомленням Peterfalvi et al. (2019), компоненти ефірної олії *Lavandula angustifolia* мають імуномодулюючу активність. Вони здатні збільшувати фагоцитарну активність макрофагів по відношенню до бактерій. Крім того, обговорюється вплив на настрій, поведінку та сприйняття, а також застосування ефірних олій у лікуванні епілепсії, стресу, деменції та хвороби

Альцгеймера (Dobetsberger & Buchbauer, 2011; Oskouie et al., 2018). Ефірні олії *Lavandula angustifolia* покращили когнітивні показники на моделях тварин і людей з нейродегенеративними розладами, зокрема хвороба Альцгеймера та деменція. Повідомляється, що використання ефірних олій та їх компонентів має нейропротекторний ефект (Ayaz et al., 2017). Ефірні олії *Lavandula angustifolia* та лавандину, які зазвичай отримують паровою дистиляцією з квіткових стебел, за хімічним складом представлені терпенами (наприклад, ліналоол і ліналілацетат) і терпеноїдами (наприклад, 1,8-цинеол), які в основному відповідають за характерний смак та біологічні й терапевтичні властивості (Lesage-Meessen et al., 2015). Екстракт *Lavandula angustifolia* має терапевтичний потенціал при лікуванні пошкоджень спинного мозку (Kaka et al., 2019).

В усьому світі, традиційні системи медицини призначають ефірні олії для вирішення різноманітних проблем зі здоров'ям (Raut & Karuprayil, 2014). Фітохімічний склад і його вплив на конкретні етапи життєвого циклу вірусу обговорювалися в роботі Todorov et al. (2014). Склад ефірної олії рослини в різних кліматичних умовах різний. Moradkhani et al. (2010) повідомляють, що на склад і врожайність ефірної олії впливають інтенсивність освітлення, поживні речовини, температура, генотип культурної практики, вік частини рослини, час збору врожаю.

Світове виробництво ефірних олій зростає швидкими темпами, оскільки їх застосування збільшується у фармакології, медицині та харчовій промисловості. *Melissa officinalis* і *Lavandula angustifolia* входять у десятку лікарських і ароматичних рослин, що найбільше застосовуються у світі (Greff et al., 2020). Ефірна олія лаванди має перспективи застосування в лікуванні та загоєнні ран. Дослідження Samuelson et al. (2020) продемонстрували швидке загоєння ран, збільшення експресії колагену та посилення активності білків, які беруть участь у процесі ремоделювання тканин у ранах, оброблених ефірною олією лаванди.

Дослідження ефірних олій має потенціал для виявлення нових біоактивних сполук і створення нових функціональних препаратів для лікування серцево-судинних захворювань, таких як артеріальна гіпертензія, стенокардія, серцева недостатність та інфаркт міокарда (Saljoughian et al., 2018). За останні п'ять років у США витрати на охорону здоров'я, пов'язані з серцево-судинними захворюваннями, зросли на 50 % до понад 350 мільярдів доларів. Інсульт та інфаркт часто призводять до летального результату, а основною проблемою цього є утворення тромбу. Профілактичні підходи включають терапію ацетилсаліциловою кислотою і клопідогрелем на рівні первинного гемостазу, тобто формування первинного тромбу. Таким чином, цікавим постає застосування лікарських рослин, багатих на поліфеноли, для профілактики тромбоутворення. Це підтверджується тим фактом, що кількість публікацій про антиагрегантну дію поліфенолів подвоїлася за останнє десятиліття (Bojic et al., 2019).

Safarabadi et al. (2018) відносять *Lavandula angustifolia* і *Vitex agnus-castus* до найважливіших анальгетичних рослин. Антиноцицептивна дія цих рослин пов'язана з їхніми потенційними ефектами через запальні процеси, гальмування вивільнення арахідонової кислоти, синтез простагландинів і вплив на опіоїдну систему (Safarabadi et al., 2018).

Gangemi et al. (2015) повідомляють про застосування лікарських засобів рослинного походження *Lavandula angustifolia* за контактного дерматиту. Основні біологічні властивості ліналоолу – седативні, анксиолітичні, анальгетичні, протисудомні, протизапальні, місцевоанестезуючі – обговорюються з точки зору впливу хіральності молекули, механізмів активності та типу дослідження (*in vitro*, *in vivo*, клінічні дослідження). Обговорюються нещодавні дані щодо сенсibiliзуючого потенціалу ліналоолу на шкіру в численних наукових дослідженнях, проведених за останні кілька років (Aprotosoiaie et al., 2014).

3.2.3. Шавлія лікарська (*Salvia officinalis*)

Шавлія лікарська (*Salvia officinalis*) – це відома лікарська рослина, яку культивують у низці країн Європейського континенту. Лікарська сировина шавлії – це листя і квітучі верхівки (рис. 3.8).

Царство: Рослини (*Plantae*)
Клада: Покритонасінні
(*Angiosperms*)
Порядок: Губоцвіті (*Lamiales*)
Родина: Глухокропівові
(*Lamiaceae*)
Рід: Шавлія (*Salvia*)
Вид: Шавлія лікарська
(*Salvia officinalis*)



Рис. 3.8. Біологічна класифікація і вигляд шавлії лікарської (*Salvia officinalis*)

Цінність шавлії, як лікарської рослини, становить ефірна олія, що складається з D- α -пінена, цинеолу (біля 15 %), α - і β -туйона, D-борнеола і D-камфори. Також у листках виявлені алкалоїди, флавоноїди, дубильні речовини, олеанолова і урсолова кислоти, а в плодах міститься 19–25 % жирної олії у вигляді гліцеридів лінолевої кислоти. *Salvia officinalis* використана як еталонна рослина з добре задокументованою антиоксидантною активністю (Miliauskas et al., 2004). Спостерігалася кореляція між здатністю екстрактів *Salvia officinalis* до поглинання радикалів із загальним вмістом фенольних сполук.

Застосування лікарських рослин роду *Salvia*, які мають ароматичні речовини, наполегливо рекомендується багатьма дослідниками, через терапевтичні властивості: антисептичні, спазмолітичні, протимікробні, протиревматичні, протидіабетичні й вітрогінні (Jakovljević et al., 2019; Ghowsi et al., 2020); значну антиоксидантну та антипроліферативну активність щодо

пухлинних клітин (Loizzo et al., 2014). Антиоксидантні властивості *Salvia officinalis* пояснюються головним чином високим рівнем фенольних сполук (Hudz et al., 2019). Pop et al. (2016) вказують на те, що екстракт *Salvia officinalis* має найсильнішу антиоксидантну здатність із 5 вивчених видів роду шавлії.

Karayel & Akcura (2019) виявили, що леткі компоненти олії *Salvia sclarea* та *Salvia officinalis* порівняно багатші терпенами, а кількість леткої олії відрізняється залежно від екологічних факторів.

Хоча олію насіння *Salvia officinalis* можна класифікувати як олеїново-лінолеву олію, переважаючою жирною кислотою в шавлії є ліноленова кислота (близько 54 %). Серед токолів основними ізомерами як у насінні, так і в олії були – токоферол. Що стосується каротиноїдів, їх концентрація становила близько 0,75 мг/100 г насіння і 0,16 мг/100 г олії, з переважанням лютеїну. Олія та насіння *Salvia officinalis* показали вищий антиоксидантний потенціал порівняно з дослідженими зразками *Salvia sclarea*, що можна пояснити вищим умістом загального вітаміну Е та каротиноїдів (Zivkovic et al., 2017).

Шавлія та її екстракт проявляють антибактеріальну дію проти *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*. Встановлено, що *Salmonella typhimurium* стійка до екстракту *Salvia sclarea*, а *Escherichia coli* – до екстракту *Salvia officinalis* (Pop et al., 2016; Zazharskyi et al., 2019a; 2019b).

Результати підтверджують, що рід *Salvia* можна вважати природним ресурсом потенційних протипухлинних засобів (AlMotwaa et al., 2020).

У сучасній науковій медицині трава *Salvia* широко застосовується. Наукові дослідження виявили протипухлинні, протизапальні, протибольові, антиоксидантні, антибактеріальні, антимуtagenні, гіпоглікемічні, нейропротективні, гіполіпідемічні властивості екстрактів шавлії (Hamidroug et al., 2014; Monsefi et al., 2015; 2017).

Шавлія містить ефірну олію, кумарини, алкалоїди, флавоноїди, сапоніни, склареол, розмаринову кислоту, дигідрокверцетин, рутин, кумарин, умбелліферон, галову, цикорієву та ферулову кислоти, солі К, Са, Fe, Mn, Zn,

Лі, визначено поліфеноли, фенольні та флавоноїдні глікозиди. З фенольних речовин виявлено глікозиди лютеоліну (42 %) та апігеніну (27 %), основні леткі сполуки екстракту – α -туйон (32,3 %), камфора (29,7 %), 1,8-цинеол (6,2 %) та гумулен (5,1 %).

Склареол – це біологічно активний гідрофобний дитерпен в ефірній олії шавлії, широко вивчений завдяки його протизапальній та антиоксидантній дії. У досліджах на мишах, яких утримували на дієті з високим умістом жиру встановили, що Sclareol-завантажені ліпідні наночастинки (L-Sc) покращують метаболічний профіль мишей із ожирінням шляхом зменшення ожиріння, покращується чутливість до інсуліну, толерантність до глюкози та підвищується рівень холестеролу ліпопротеїдів високої щільності у плазмі крові. Використання склареолу разом із ліпідними наноносіями може бути перспективним для лікування метаболічних порушень шляхом зменшення жирової тканини (Cerrı et al., 2019).

Lieshchova et al. (2021) у досліджах на щурах, яких утримували протягом 30 діб на високожировому раціоні та додавали два види *Salvia*, встановили різке збільшення маси тіла тварин при додаванні *Salvia officinalis* і уповільнення набору маси при додаванні до раціону *Salvia sclarea*, порівняно з контролем. Цей факт викликає інтерес, так як одночасно в групі щурів, які споживали *Salvia officinalis* спостерігалось зниження потреби в кормі, порівняно з контрольною групою і з тваринами, що споживали *Salvia sclarea*.

Tkachuk & Sharoval (1987) стверджують, що саме ефірні олії *Salvia sclarea* впливають на імунну систему, а також ферментативну активність крові. Lieshchova et al. (2021) також спостерігали зміну ферментативної активності крові щурів при додаванні до високожирового раціону подрібненої *Salvia*. Так поїдання *Salvia officinalis* викликало сильне збільшення активності лужної фосфатази, а *Salvia sclarea* помірно, активність аспартатамінотрансферази і аланінамінотрасферази достовірно не відрізнялися від показників контрольних тварин. Так само, порівняно з контрольною групою, у щурів що отримували *Salvia officinalis* незначно, а у

тварин, що отримували *Salvia sclarea* значно й вірогідно знижувалася активність гамма-глутамілтрансферази, але у всіх групах цей показник перебував у межах референтних значень.

У дослідженнях Agadzhanian (2015) на сироватці крові людини з концентрацією глюкози 10 ммоль/л і рівнем загального холестерину 8,2 ммоль/л *in vitro* була досліджена гіпоглікемічна та гіполіпідемічна активність екстрактів листя *Salvia officinalis*. Результати показали, що водний і спиртовий екстракти цієї рослини знижували концентрацію глюкози та рівень холестерину в сироватці крові (Bassil et al., 2015).

Yang et al. (2014) оцінили ефективність *Salvia sclarea* в лікуванні ендотеліальної дисфункції, спричиненої хронічним іммобілізаційним стресом у щурів. Лікування 5 %, 10 % і 20 % *Salvia sclarea* значно знизило систолічний артеріальний тиск, а лікування 20 % *Salvia sclarea* суттєво уповільнило серцеві скорочення порівняно з групою хронічного іммобілізаційного стресу. *Salvia sclarea* знижувала сироваткові концентрації кортикостерону (10 % і 20 %) і малонового діальдегіду (10 %, 20 %), результати подібні до тих, що спостерігалися при застосуванні ніфедипіну. Крім того, 20 % *Salvia sclarea* значно збільшило виробництво оксиду азоту та рівень експресії eNOS, а також розслабило кільця аорти у щурів, які піддалися хронічному іммобілізаційному стресу.

Відсутність уніфікованих методів екстракції біологічно активних сполук з лікарських рослин чи лікарської сировини, використання різноманітних варіантів їх екстрагування значно ускладнює проведення процедури їх ідентифікації та визначення складу в рослинних об'єктах (Milevskaya et al., 2019). Тому в нашому дослідженні ми вибрали стратегію домішування подрібнених сухих рослин у гранульований комбікорм тварин.

У проведеному дослідженні використано 20 дорослих білих безпородних лабораторних щурів-самців масою 200 ± 10 г. Щурів розділили на контрольну групу та три дослідні групи по 5 тварин у кожній. Щурів утримували в полікарбонатних клітках із сталевими решітчастими кришками

і кормовими заглибленнями, по 5 особин у клітці за температури 20–22 °С і відносній вологості повітря 50–65 %. Світловий режим становив 12 годин світла та 12 годин темряви. Відповідно до режиму, проводили провітрювання, воду тварини одержували *ad libitum*.

Раціон усіх тварин мав надлишковий вміст жиру (3 600 ккал/кг). Високожировий раціон складали на основі стандартного раціону (75 % зерносуміш (кукурудза, зерно соняшнику, пшениця, ячмінь), 8 % коренеплоди (картопля, морква), 2 % м'ясо-кісткове борошно, 2 % мінерально-вітамінний комплекс) із введенням 15 % соняшnikової олії. Контрольна група тварин отримувала високожировий раціон, а дослідні – високожировий раціон із додаванням лікарських рослин. Першій дослідній групі до високожирового раціону додатково давали 5 % подрібнених сухих молодих пагонів *Salvia officinalis*; другій – 5 % *Melissa officinalis*; третій – 5 % *Lavandula angustifolia*. Основні складові раціону подрібнювали в млині (зерно, м'ясо-кісткове борошно, мінерально-вітамінний комплекс, сухі пагони лікарських рослин) і змішували, потім додавали олію та виготовляли гранули на весь період досліду (30 діб). Коренеплоди у відповідній кількості у свіжому вигляді додатково давали щодня. У тварин був вільний доступ до корму.

Для дослідження якісних і кількісних показників мікробіоти кишечника тварин відбирали проби фекалій у стерильні бюкси, безпосередньо після забою, застосовуючи правила асептики, розрізали кишку та виймали вмістиме.

У стерильний бюкс, дотримуючись правил асептики та антисептики, поміщали 1 г фекалій і додавали 9 мл стерильного фізіологічного розчину. Таким чином, отримали десятикратне розведення (10^{-1}). Для приготування необхідних розведень використовували 9 мл стерильного фізіологічного розчину і вносили 1 мл вмістимого попередньої пробірки. Так робили до отримання розведення 10^{-9} (Aitbali et al., 2018).

Після приготування усіх розведень із кожної пробірки стерильною піпеткою відбирали по 0,1 мл розчину та вносили у чашку Петрі з відповідним елективним середовищем (біфідум-середовищем, лактобакт агаром, ентерокок

агаром, Ендо, вісмут-сульфідним агаром, агаром Вільсона-Блера, Байрд-Паркера, Сабуро), збільшуючи кожне розведення ще у 10 разів. Розчин розтирали по поверхні стерильним шпателем до повного його поглинання агаром. Культивування проводили у термостаті за температури 37 °С протягом 24–72 год. Підрахунок колоній проводили на усіх чашках із середовищами. Рахували КУО/г (колоніє утворюючі одиниці на 1 г вмістимого кишечника) та множили на відповідне розведення.

Ідентифікацію окремих видів ентеробактерій проводили шляхом визначення їхніх ферментативних властивостей і застосовували стерильні скошені агаризовані середовища Олькеницького, Крістенсена та Сімонса. Пробірки витримували у термостаті за температури 37 °С протягом 24 годин.

Із культур, які вирости робили мазки, після фіксування препаратів на предметних скельцях, проводили фарбування за Грамом і мікроскопіювання за допомогою світлового мікроскопу Leica DM 1000.

Аналіз даних проводили за допомогою програми Statistica 6.0 (StatSoft Inc., USA). Відмінності між величинами контрольної і дослідних груп визначали за допомогою тесту Тьюкі, де відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$ (з урахуванням виправлення Бонферроні).

У результаті проведених досліджень встановлено, що бактерії родів *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* формували основу всіх виділених мікроорганізмів контрольної та дослідних груп щурів (по 14 %). Патогенної мікрофлори (шигели і сальмонели) та гемолітичних штамів бактерій не виявлено у жодної групи. Кількість біфідобактерій у тварин контрольної групи досягала в основному 10^{10} та лактобактерій – 10^8 – 10^9 КУО/г, що відповідало референс-показникам фекального біоптату лабораторних щурів. У цієї ж групи тварин серед представників факультативної мікрофлори майже 13 % виділено представників типової кишкової палички (рис. 3.9) Кількість інших мікроорганізмів факультативної та транзиторної мікрофлори становила від 2 до 6 %.

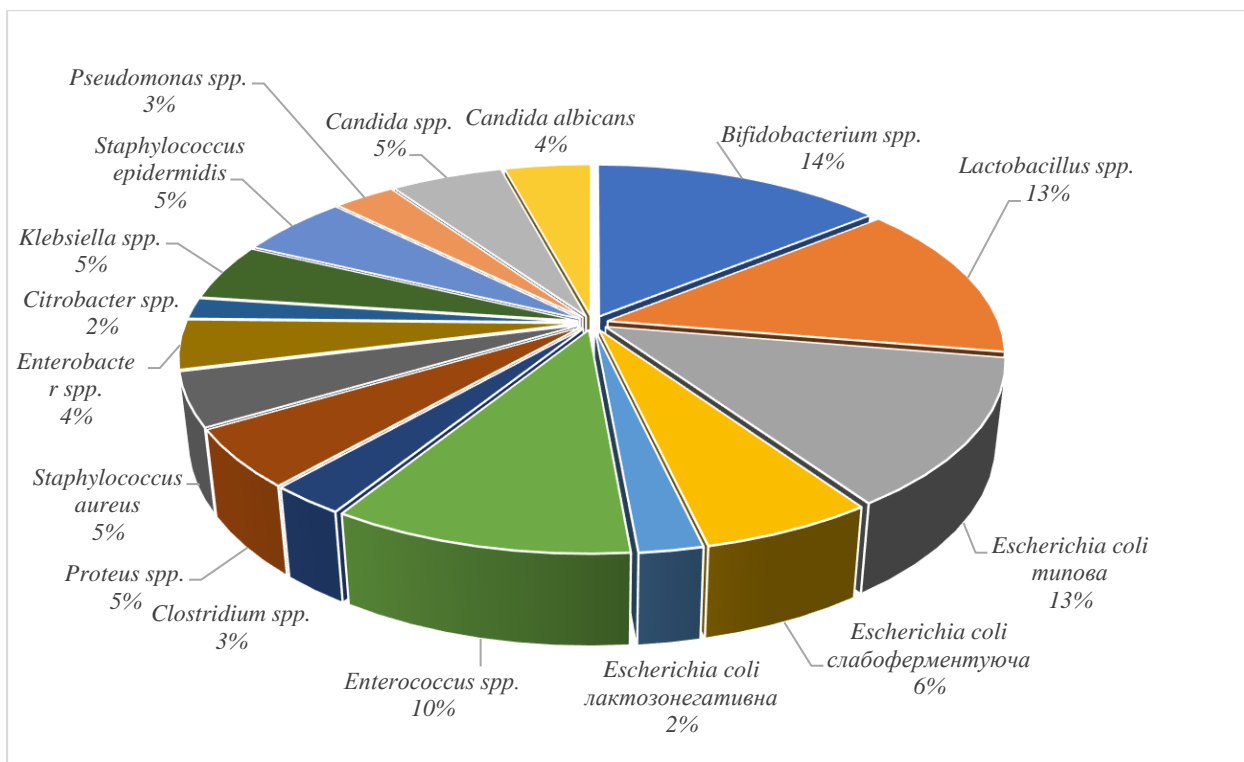


Рис. 3.9. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин, які споживали високожировий раціон

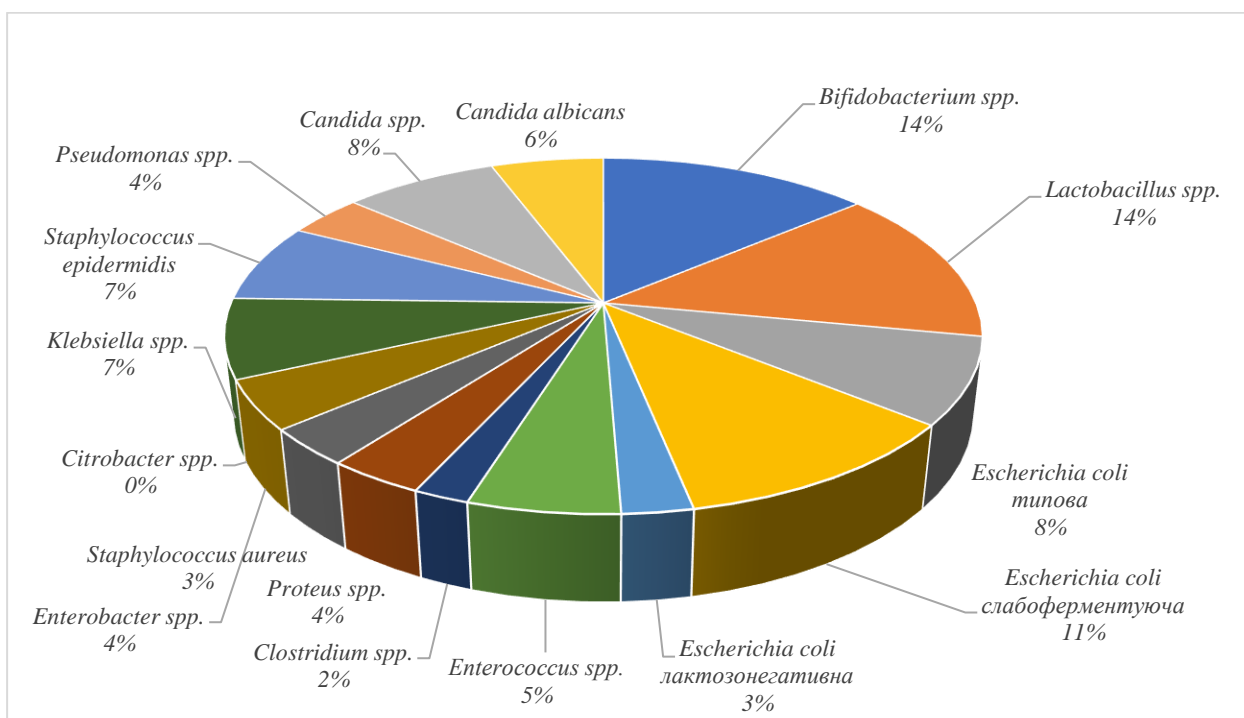


Рис. 3.10. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин, яким додавали до раціону *Salvia officinalis*

Слід зазначити, що у всіх дослідних тварин, які споживали лікарські рослини, не виявлено умовно-патогенних ентеробактерій роду *Citrobacter* ($P < 0,05$), проте прослідковувалося невірогідне збільшення кількості *Klebsiella* spp.

Поїдання суцвіть *Salvia officinalis* щурами викликало вірогідне зниження чисельності типової *Escherichia coli* ($P < 0,001$) та підвищення слабоферментуючої *Escherichia coli* ($P < 0,01$). Також збільшується кількість грибів роду *Candida* ($P < 0,001$) (рис. 3.10). Проте зафіксували невірогідне зниження *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Staphylococcus aureus*.

Додавання до раціону модельних тварин *Melissa officinalis* не змінило чисельності типової *Escherichia coli* та знижувало чисельність слабоферментуючих штамів цього виду бактерій ($P < 0,001$). Як і за впливу *Salvia officinalis*, у кишечнику щурів встановлено збільшення чисельності грибів роду *Candida* до 8 % ($P < 0,05$) (рис. 3.11). На тлі цього встановлено невірогідне зниження лактозонегативної *Escherichia coli*, *Enterococcus* spp., *Clostridium* spp.

Поїдання щурами у складі комбікорму сухого листя *Lavandula angustifolia* також знижує чисельність повноцінної *Escherichia coli* ($P < 0,05$) та збільшує чисельність слабоферментуючої форми цієї бактерії ($P < 0,001$). Також, як за інших видів рослин, достовірно збільшується чисельність грибів роду *Candida* до 9 % ($P < 0,001$) (рис. 3.12).

Згодовування *Lavandula angustifolia* невірогідно знизило кількість *Enterococcus* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas* spp. і підвищило чисельність *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*.

Таким чином, лікарські рослини у раціоні лабораторних тварин суттєво змінили кількісне співвідношення *Escherichia coli* з нормальними та зміненими ферментативними властивостями.

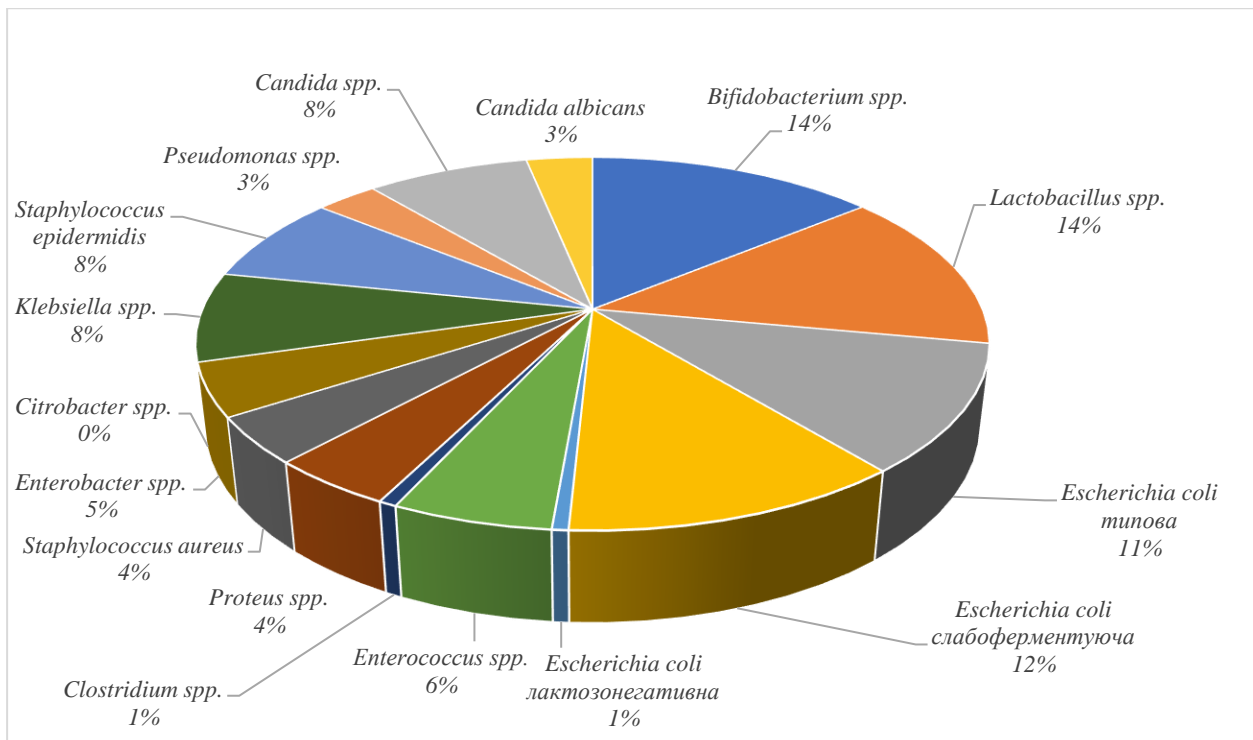


Рис. 3.11. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин, яким додавали до раціону *Melissa officinalis*

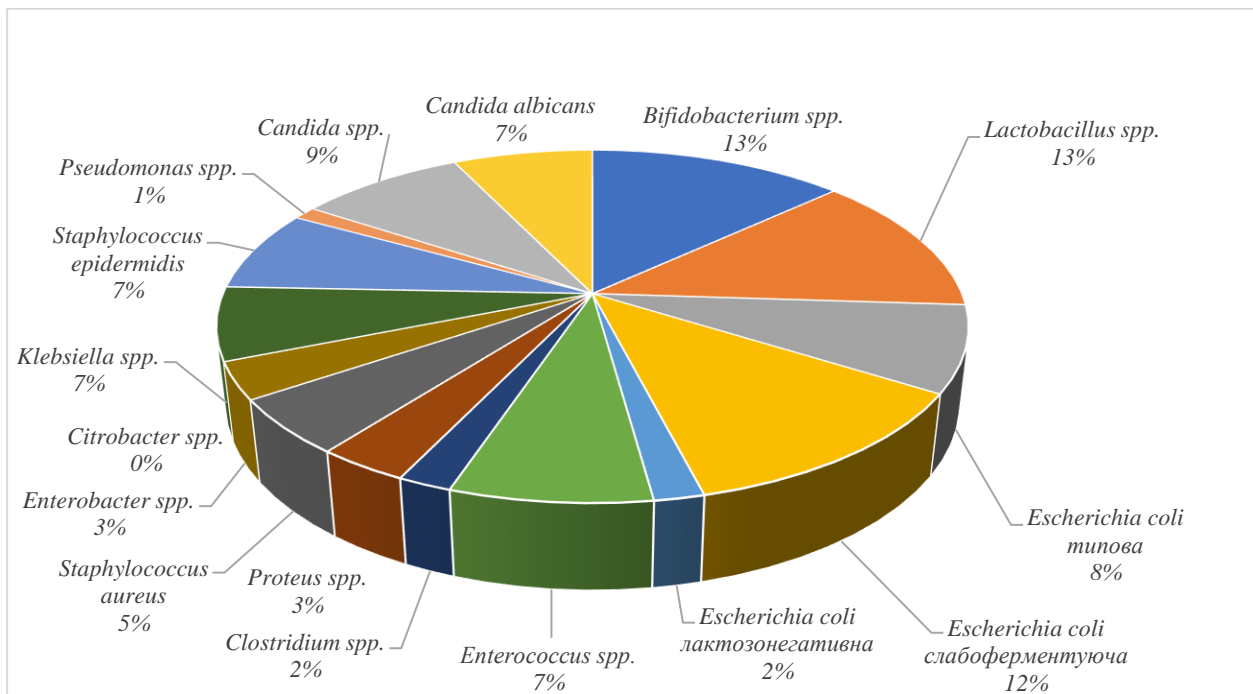


Рис. 3.12. Кількісний і якісний склад мікробіоти кишечника, виявлений у тварин, яким додавали до раціону *Lavandula angustifolia*

У всіх дослідних групах не вдалося виділити умовно-патогенних ентеробактерій роду *Citrobacter* ($P < 0,05$); у дослідних групах, яким додавали *Salvia officinalis* і *Lavandula angustifolia* спостерігали збільшення чисельності грибів роду *Candida* ($P < 0,05$ та $P < 0,001$ відповідно).

Додавання лікарських рослин (*Salvia officinalis*, *Melissa officinalis*, *Lavandula angustifolia*) до раціону лабораторних тварин суттєво змінило кількісне співвідношення *Escherichia coli* з нормальними та зміненими ферментативними властивостями. Чисельність типової *Escherichia coli* за згодовування *Salvia officinalis* і *Lavandula angustifolia* зменшилася в 1,7 і 1,6 рази; слабоферментуючої форми *Escherichia coli* навпаки збільшилася за згодовування всіх лікарських рослин у 1,8–2,1 рази відносно тварин, що споживали високожировий раціон.

Не виявлено умовно-патогенних ентеробактерій роду *Citrobacter* ($P < 0,05$), проте спостерігалося достовірне збільшення чисельності грибів роду *Candida* ($P < 0,05$ і $P < 0,001$). Серед інших представників кишкової мікробіоти вірогідних змін не встановлено.

Останніми роками активно обговорюється важливість і цінність лікарських рослин у лікуванні різних захворювань. Лікарські рослини від природи наділені цінними біологічно активними сполуками, які є основою традиційної медицини. Відомо, що протягом усієї історії людства багато інфекційних захворювань лікували лікарськими травами. Рослинні лікарські засоби зазвичай класифікують за їх походженням (отримані з коренів, стебел, листя чи плодів рослини), смаку та ефективності (препарати, що усувають мокротиння та полегшують кашель, тонізують, тощо) (Гарна і ін., 2016).

Нині, рослинні харчові добавки набувають все більшої популярності та широкого розповсюдження, проте інформація про ризики щодо їх застосування є обмеженою та має протиріччя. Крім того, остаточно не відомо хімічний склад, до кінця не встановлені активні сполуки та не з'ясовано механізми їх дії. Тому рослинні лікарські засоби для клінічного застосування не набули широкого визнання. Встановлено два шляхи взаємодії між

кишковою мікробіотою і рослинними лікарськими засобами за яких відбуваються фізіологічні зміни макроорганізму. Один шлях відбувається абсорбованими активними малими молекулами, що утворилися завдяки кишковій мікробіоті із рослинних лікарських засобів. Інший – завдяки здатності рослинних лікарських засобів регулювати склад кишкової мікробіоти та її виділень.

У родині *Lamiaceae* є рослини, які використовуються в кулінарії та мають різноманітне промислове застосування в основному завдяки високому вмісту цінних фенольних сполук (Trivellini et al., 2016). Вважається, що природні феноли мали б менший вплив на навколишнє середовище та здоров'я людини, ніж більшість звичайних інгредієнтів, що використовують у косметичній промисловості, сільському господарстві й харчових добавках-консервантах.

У всьому світі найпоширенішими проблемами зі здоров'ям вважають ожиріння та переїдання, тому для контролю ваги люди все частіше використовують препарати на основі лікарських рослин. Однак ці препарати можуть бути токсичними та викликати порушення обміну речовин, незважаючи на заяви виробників про безпеку природної рецептури їх лікарських засобів (Bersani et al., 2015).

Boyko & Brygadyrenko (2021) встановили можливу дію лікарських рослин з родини *Lamiaceae* на макроорганізм, що може здійснюватися через різні види кишкових паразитичних нематод роду *Strongyloides*, специфічних до різних видів модельних тварин і людини. Ефірна олія *Lavandula officinalis* мала аналогічну дію на ці види нематод, у 4 рази підвищивши смертність личинок *S. papillosus*, але не вплинувши на личинки *H. contortus*.

Додавання до раціону модельних тварин сухої трави *Lavandula angustifolia* та *Melissa officinalis* сприяло інтенсивному набору маси, при меншому споживанні корму порівняно з контрольною групою, яка споживала лише раціон із підвищеним вмістом жиру. Сухі подрібнені пагони *Salvia officinalis* при додаванні до високожирового раціону викликали достовірне

зменшення фізичної активності дослідних щурів (Lieshchova & Brygadyrenko, 2021).

Антистресовий ефект олії *Salvia sclarea* спостерігали на щурах під час введення ефірної олії шляхом внутрішньочеревної ін'єкції або інгаляції тваринам (Seol et al., 2010).

Останніми десятиліттями у господарствах, які займаються інтенсивним птахівництвом, для боротьби з хворобами та поліпшення показників росту широко застосовують антибіотики-стимулятори росту (Castanon, 2007). Проте, слід пам'ятати, що залишки антибіотиків у продуктах тваринного походження становлять небезпеку здоров'ю споживачів. Також, неконтрольоване застосування антибіотиків сприяє розвитку стійкості до них у мікроорганізмів (Witte, 2000; Salman et al., 2016; Mehdi et al., 2018; Kogut, 2019). Враховуючи високий попит на високоякісні продукти птахівництва, пошуком нових препаратів, які могли б замінити антибіотики, займаються вчені всього світу. Нові препарати та додаткові чи альтернативні ліки з різних рослинних складових змогли підвищити продуктивний потенціал, зберегти здоров'я бройлерів і були б доступнішими, ніж синтетичні. Кульбаба лікарська (*Taraxacum officinale* Weber) з родини *Asteraceae* (*Compositae*) і її частини зазвичай вживають у їжу та використовують у фітотерапії, через широкий спектр біологічно активних речовин (полісахариди, поліфеноли, терпеноїди, тощо). Ця рослина має антиоксидантну та протизапальну активність, що призводить до різноманітних біологічних ефектів. Кульбаба може доповнювати раціон як альтернатива антибіотикам для підвищення продуктивності в птахівництві, може покращити засвоювання корму бройлерами, тощо (Kogut, 2019; Peng et al., 2017).

Натуральну рослину кульбаба лікарська (*Taraxacum officinale*) використовували як фітопрепарат, з її листя ідентифікували хімічні сполуки та досліджували їх у водному і спиртовому екстрактах. Встановлено, що концентрація 0,5 мг/мл обох екстрактів особливо пригнічувала ріст, грампозитивних мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus*), а спиртовий екстракт

у цій же концентрації був ефективнішим для грамнегативних бактерій (*Escherichia coli*). У той же час концентрація 0,1 мг/мл не діяла на мікроорганізми (Jassim et al., 2012).

Мао et al. (2022) довели, що введення кульбаби в дозі 500 мг/кг до раціону бройлерів приводить до зміцнення функції кишкового бар'єру через посилення експресії генів білків щільного з'єднання та муцину, зниження протизапальних цитокінів і покращення структури кишкової мікробіоти. На 21 добу застосування відносна кількість *Firmicutes* у групах, яким вводили кульбабу, була вищою ($P = 0,09$), відносна кількість *Lactobacillus* у групах із низькою дозою кульбаби у кормі (500 мг/кг) та з додаванням 20 % хлортетрацикліну до преміксу зросла ($P < 0,05$), тоді як *Bacteroidete*, *Bacteroides* та *Alistipes* відносна кількість у групах з додаванням кульбаби та хлортетрацикліну була знижена ($P < 0,05$). На 42-у добу відносна кількість *Actinobacteriota* в групі, якій вводили хлортетрациклін, мала тенденцію до збільшення ($P = 0,05$), а відносна кількість *Lysinibacillus* у цій же групі була вищою ($P = 0,02$). Порівняно з контрольною групою, на 21 добу вміст пропіонової та масляної кислот у групі, якій вводили хлортетрациклін до корму був вищим, а вміст масляної кислоти в групі з високою дозою кульбаби (1 000 мг/кг), був нижчим ($P < 0,10$).

Zazharskyi et al. (2019) повідомляють про те, що спитровий екстракт *Melissa officinalis* сильно пригнічував ріст колоній бактерій *Salmonella typhimurium*, слабо – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* та *Corynebacterium xerosis*, і взагалі не діяв на *Proteus mirabilis*, *Listeria monocytogenes* і гриб *Candida albicans*. Ці ж автори вказують на високу активність спиртової настойки трави *Salvia sclarea* проти *Escherichia coli* та *Proteus vulgaris*, і, в той же час, дуже низьку активність відносно *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium xerosis* та гриба *Candida albicans*.

Більш широкий спектр антибактеріальної активності в експериментах *in vitro* був виявлений Zazharskyi et al. (2020) у *Vitex angus-castus*, етиловий

екстракт листя якого, сильно пригнічував ріст *Corinebacterium xerosis*, *Serratia marcescens*, *Salmonella typhimurium*, *Proteus mirabilis*; слабо уповільнював ріст колоній *Rhodococcus equi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, і взагалі не пригнічував ріст колоній *Enterobacter aerogenes*, *Listeria ivanovi*, *L. inobiac* *L. innocua*, *L. innocua*, *L. innocua*. Таким чином, випробувані дослідниками рослини по-різному уповільнюючи активність кишкової мікрофлори, можуть опосередковано визначати фізіологічний стан модельних тварин.

Mohammed (2012) ідентифікував хімічні компоненти листя *Mirabilis jalapa L.* у водному та спиртовому екстрактах і встановив наявність глікозидів, дубильних речовин, фенольних сполук, смол, алкалоїдів, білків, мікроелементів К, Na, Fe (у концентрації 161, 2, 19, 18,7 мкг/мл відповідно), Zn, Ca (з концентраціями 14,2, 12 мкг/мл відповідно), Cd, Cu, Pb (з концентраціями 0,8, 0,3, 0,1 мкг/мл відповідно). Дослідником було встановлено, що екстракти *Mirabilis jalapa L.* у концентрації 0,5 мг/мл є ефективними інгібіторами росту *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Proteus mirabilis*.

Al-Somat et al. (2014) стверджують про найвищу значущу антибактеріальну активність олії *Nigella sativa* за концентрації 4 % щодо *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* порівняно з дисками Augmentin® (P < 0,05).

Подібні результати отримали Abu-Zaid et al. (2021), вони довели, що порошок насіння *Trigonella foenum-graecum* і *Nigella sativa* володіє антимікробною активністю: встановлено найбільшу зону пригнічення (24–20 мм) проти *K. pneumonia*, за ними слідує *S. aureus* (20–18 мм) і *C. albicans* (15 мм) відповідно. Порошок із насіння рослин проявляв бактеріостатичну та бактерицидну дію з МІК 20 та МБК 40 мг/мл проти *K. pneumonia*, і МІК 40 та МБК 60 мг/мл проти *S. aureus*. Також, протимікробну активність проявляють порошки насіння рослин *Nigella sativa L.*, *Cucurbita pepo*, *Sesamum radiatum*, *Trigonella foenum-graecum*, *Linum usitatissimum*. Таким чином, ці засоби

можуть бути альтернативою хімічним речовинам і застосовуватися у харчовій промисловості.

Вивчений вплив водного і спиртового екстрактів кропиви дводомної (*Urtica dioica*) на ріст різних бактерій. Виявлено, що концентрація 0,5 мг/мл була ефективним інгібітором росту *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* та *Proteus mirabilis*.

Відомо, що традиційно для лікування розладів роботи шлунково-кишкового тракту застосовують лікарські рослини. Thumann et al. (2019) знайшли вісім відповідних досліджень *in vitro*, які були проведені з шістьма лікарськими рослинами, 17 досліджень *in vivo*, проведених на експериментальних тваринах за участю семи лікарських рослин та три випробування на людях, проведених із двома рослинами. Існують найбільш переконливі докази використання інуліну як пребіотику, і в цьому контексті досить інтенсивно досліджувалась пребіотична активність кореня цикорію. Gong & Yang (2012) вказують на те, що корисна для здоров'я модуляція мікробіоти кишечника може відбуватися завдяки добавкам насіння льону. В свою чергу харчові волокна насіння льону ферментуються мікробіотою кишечника до коротколанцюгових жирних кислот, які діють як пребіотики.

Gonçalves et al. (2019) доводять, що мікробіота кишечника людини приймає участь у метаболізмі розмаринової кислоти. Автори встановили інгібуючу дію сирого та перевареного водних екстрактів розмарину на метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), метицилін-чутливого *S. aureus* (MSSA), *S. aureus*, *Listeria monocytogenes*. Проте ферментований екстракт розмарину діяв помірно на метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus*, метицилін-чутливого *S. aureus*.

Van Tilburg et al. (2014), повідомляють, що застосування кореня імбиру для лікування синдрому подразненого кишечника: у 46,7 % пацієнтів спостерігали поліпшення при застосуванні 1 г кореня імбиру, і 33,3 % – на 2 г. Крім того, імбир класифікують як протиблювотний засіб широкого спектра дії,

що здатний вгамовувати біль і впливати на перистальтику кишечника (Grzanna et al., 2005; Terry et al., 2011).

В Індії зазвичай використовується *Punica granatum* як засіб народної медицини для лікування захворювань, що викликають патогенні бактерії. Pai et al. (2011) досліджуючи антибактеріальну активність екстрактів шкірки граната (спиртових і водних) щодо різних кишкових патогенів, встановили значний інгібуючий ефект відносно *Shigella flexneri* та *Aeromonas hydrophila* етанольного екстракту.

Oso et al. (2019) вивчаючи вплив харчових добавок із рослинною сумішшю (гірський спориш (*Aerva lanata*), бетель (*Piper betle*), перчатка зубата (*Cynodon dactylon*) та перець чорний (*Piper nigrum*) на показники мікрофлори сліпої кишки встановили незначне збільшення концентрації біфідобактерій у вмістимому сліпої кишки ($P = 0,053$) зі збільшенням кількості добавок у кормі на рівні 1 %. Крім того, виявлено поліпшення показників росту, морфології кишечника та засвоюваності органічних речовин і триптофану в клубовій кишці.

За даними Qureshi et al. (2015) відомо, що листя кульбаби (*Taraxacum officinale*) і насіння гуньби сінної (*Trigonella foenum-graecum*) володіють антибактеріальними властивостями проти *Escherichia coli* на агарі Мюллера-Хінтона: екстракт листя кульбаби проявив зону затримки росту 2 мм, а насіння гуньби сінної – 2,1 мм у концентрації 0,5 мг/мл і 0,05 мг/мл екстракту відповідно.

Qiao et al. (2022) доводять, що *Firmicutes* і *Bacteroidetes* найбільш домінуючі типи сліпої кишки у бройлерів і становлять 71,36 і 23,4 % у жирних курчат і 53,44 і 41,09 % у худих курчат відповідно. Дієтичні добавки з полісахаридом астрагалу перетинчастого (*Astragalus membranaceus*) і полісахариди солодки уральської (*Glycyrrhiza uralensis*) збільшують співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroidetes*, а також масу тіла худих курчат порівняно з контрольною групою. Споживання таких дієтичних добавок може помітно збільшити рівні *Prevotella*, *Parabacteroides* і *Ruminococcus*, які, за

даними Zhang et al. (2017) і Chen et al. (2019), беруть участь у деградації полісахаридів і виробництві коротколанцюгових жирних кислот. Зменшення *Bacteroidetes* після споживання пов'язане зі зниженням чисельності *Bacteroides*.

Препарати з лікарських рослин здатні підтримувати збалансовано кишкову мікроекосистему. Зниженню великої кількості патогенних *Escherichia coli* та *Enterococcus in vivo* та збільшенню *Lactobacillus* та *Bifidobacterium* сприяли бофуцушосан, куркумін, *Morinda officinalis* (McFadden et al., 2015; Chen et al., 2017; Fujisaka et al., 2017).

Екстракт солодки сприяє збільшенню кількості *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* та *Enterococcus* і може використовуватися для лікування порушень мікробіоти кишечника та пригнічувати ріст *Clostridium* та *Brucella*, що може допомогти у лікуванні раку товстої кишки (Qiao et al., 2018). Ramiah et al. (2014) встановили, що харчові добавки з часником городнім (*Allium sativum*) і болотником (*Callitriche*) можуть покращити показники росту бройлерів. За рахунок додавання часнику та м'яти болотної (*Mentha pulegium*) до основного раціону у тонкому кишечнику відмічено зменшення кількості кишкової палички та збільшення кількості лактобацил. Такі добавки до раціону може бути альтернативою антибіотикам, що стимулюють ріст тварин.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

Кишечник макроорганізму населяють 100 трильйонів клітин, представники яких відносяться до декількох домінуючих типів: *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Verrucomicrobia* та *Fusobacteria*, з яких два типи *Firmicutes* і *Bacteroidetes* формують основний склад (Gill et al., 2006; ElRakaiby et al., 2014; Dikeocha et al., 2022). Нині відомо, що мікробіота кишечника відіграє значну роль у різних аспектах здоров'я, оскільки її кількісний і якісний склад здатний до змін через генетику, дієти, стреси, гормони, харчові добавки, антибіотики, хіміотерапевтичні препарати, внутрішній рН, наявність та ефективність травних ферментів та інших факторів довкілля (пестициди, розчинники, фарби, промислові отрути, відходи підприємств, тощо) (Aguilera et al., 2013; Maranduba et al., 2015).

Кишкова мікробіота приймає участь в активації, інактивації чи посиленні токсичності ліків і ксенобіотиків, контролює ефективність деяких ліків (Goldman et al., 1974). Біотрансформація лікарських засобів мікробіотою кишечника відбувається гідролітичними і реактивними реакціями, деметилюванням та дезамінуванням до сполук, які більш ефективні і легко засвоюються. Кишкова мікробіота, завдяки модуляції метаболізму господаря та створенню конкурентного середовища для рецептора ліків, здатна контролювати ефективність деяких ліків (Wilson & Nicholson, 2017).

Доведено, що антибіотики змінюють якісний склад мікробіоти та знижують функцію її ферментів, що має негативні наслідки для здоров'я організму (Jin et al., 2014; Li et al., 2015). Через дизбіоз кишкової мікробіоти, який виникає на тлі тривалого чи неконтрольованого застосування антибіотиків, порушується імунний гомеостаз господаря, що може призводити до збільшення ризиків захворювання людини інфекціями бактеріальної чи грибкової етіології (Francino, 2016). Крім того, через розвиток резистентності бактерій, за надмірного використання антибіотиків, з'являються труднощі в боротьбі з бактеріальними інфекціями.

Ксенобіотики, які не пройшли до кінця всі процеси метаболізму у печінці, накопичуються в організмі та спричиняють запалення, наслідком яких будуть тяжкі захворювання. Якщо ксенобіотики не біотрансформуються належним чином, вони накопичуються в організмі, і це може спричинити запалення, що веде до виникнення захворювань (Michalopoulos, 2007). Мікробіота кишечника, завдяки виробництву ферментів, здатна метаболізувати ксенобіотики до форм, які стають менш токсичними та згодом реабсорбуються у тонкому кишечнику або виводяться з фекаліями (Övervik et al., 1990; Nicholson & Wilson, 2003; Meinel et al. 2009). Наслідками біотрансформації ксенобіотиків мікробіотою кишечника можуть бути зміни періодів їх напіврозпаду, способів впливу їх на макроорганізм і швидкості циркуляції їх у крові чи швидкості досягнення їх біологічних рецепторів.

Нині, економіка країн світу та добробут населення значною мірою залежать від розвитку тваринництва, яке забезпечує населення продуктами харчування, а промисловість – сировиною. Продуктивність тварин на 50–80 % залежить від чинників виробництва, з яких найважливішим є годівля. Потреба в кормах реалізується через інтенсивне землеробство, використання мінеральних добрив, гербіцидів та інсектицидів (Кирилук, 2015). Кількість хімічних речовин, що використовуються в пестицидах, засобах для чищення, косметичних і гігієнічних продуктах, щорічно зростає. Цим пояснюється вплив різноманітних забруднювачів навколишнього середовища на людей у всьому світі.

Нами виявлено, що короткочасне застосування гербіцидів і харчових добавок у раціоні лабораторних тварин сприяло розмноженню умовно-патогенних ентеробактерій родів *Klebsiella*, *Citrobacter* і *Enterobacter*, дріжджоподібні грибів роду *Candida*, бактерій роду *Pseudomonas* та *Staphylococcus aureus* у вмістимому кишечнику.

У своїх дослідженнях ми виявили, що такі забруднювачі навколишнього середовища як частинки пінополістиролу, в основному раціоні у лабораторних тварин, здатні змінювати кількісний склад основних

представників облигатної мікрофлори (*Bifidobacterium* spp.) та деяких факультативної (*Lactobacillus* spp. і типової *Escherichia coli*). 10 %-ва концентрація пінополістиролу в основному раціоні призвела до збільшення кількості умовно-патогенних ентеробактерій родів *Enterobacter* ($P < 0,05$) та *Proteus* ($P < 0,05$), а 1 %-ва концентрація – знизила кількість мікроорганізмів *Enterococcus* ($P < 0,001$). Ці зміни можуть сприяти розмноженню факультативних умовно-патогенних мікроорганізмів і розвитку різних захворювань.

Відомо, що азодикарбонамід використовують як піноутворювач у гумовій і пластмасовій промисловості (Sims, & Jaafar, 1994), як харчова добавка (E927) для відбілювання та збільшення терміну придатності хліба (Ye et al., 2011; Xing et al., 2012; Yasui et al., 2016; Zhang et al., 2021). Результатами наших досліджень встановлено, що короткострокове застосування високої концентрації (4 % від маси корму) азодикарбонамиду, у складі високожирового раціону, призвело до зниження чисельності бактерій роду *Lactobacillus* і *Escherichia coli* з нормальними ферментативними властивостями нижче фізіологічної норми навіть за мінімальної та середньої концентрації азодикарбонамиду (0,25 % і 1 %). Подібні результати ми одержали у дослідгах на лабораторних тваринах від застосування бурштинової кислоти. Ця дієтична добавка у високожировому раціоні сприяла зміні кількісного складу основних представників облигатної мікрофлори (*Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. і типової *Escherichia coli*) у лабораторних тварин. У перспективі такі зміни мікробіоти кишечника можуть спричинити розмноження представників факультативної мікрофлори, що матиме негативні наслідки для організму.

На сьогоднішній день встановлено, що споживання лікарських рослин може мати важливе значення для профілактики захворювань, спричинених зміною кількості та складу кишкових мікроорганізмів і модулюванні генезу потенційно шкідливих метаболітів у людини та тварин (Ahn et al., 1994). Прикладом лікарської рослини є *Aralia elata*, що часто використовується в китайській, корейській та японській традиційній медицині. Вона здатна

регулювати обмін речовин, стимулювати нервову систему, має протигрибкову дію на *Pyricularia grisea* та протимікробну активність щодо гампозитивних бацил (Panossian et al., 1999; Kharin et al., 2011). У своїй же дослідженнях ми визначали дію спиртової настоянки коренів *Aralia elata* на кишкову мікробіоту лабораторних щурів на тлі раціону з надлишковим вмістом жиру. Нами встановлено, що у тварин дослідних груп спостерігалось достовірне зниження кількості *Enterococcus* spp. майже в 2 та 4 рази, *Enterobacter* spp. у 2,3 рази, ніж у тварин із групи контролю, яким не давали алкоголь; також зменшення кількості мікроорганізмів роду *Clostridium* при впоюванні 0,01 % настоянки в 3,3 рази, а 0,1 % – до їх зникнення, аналогічно *Klebsiella* spp. Слід зазначити, що кількість типових *Escherichia coli* була вірогідно ($P < 0,05$) вищою на два порядки при впоюванні високої концентрації (0,1 %) і на один порядок при впоюванні низької концентрації (0,01 %) настойки коренів *Aralia elata*, на відміну від тварин, яким випаювали етанол.

У наступних дослідах на лабораторних тваринах, яким додавали до високожирового раціону 5 % подрібнених сухих молодих пагонів *Salvia officinalis*, *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis* суттєво змінилося кількісне співвідношення *Escherichia coli* з нормальними та зміненими ферментативними властивостями у вмістимому кишечника. Чисельність типової *Escherichia coli* за згодовування *Salvia officinalis* і *Lavandula angustifolia* зменшилася в 1,7 і 1,6 рази; слабоферментуючої форми *Escherichia coli* навпаки збільшилася за згодовування всіх лікарських рослин у 1,8–2,1 рази відносно до контролю. Слід зазначити, що на тлі додавання лікарських рослин до раціону, не вдалося виділити умовно-патогенних ентеробактерій роду *Citrobacter* ($P < 0,05$), проте спостерігали збільшення чисельності грибів роду *Candida* ($P < 0,05$ та $P < 0,001$).

Таким чином, зміна кількісного та/або якісного складу мікробіоти з послідовним порушенням функції кишечника, відбувається через дію ксенобіотиків чи лікарських препаратів. З іншого боку сама кишечна мікробіота здатна активізувати дію, інактивувати чи посилювати токсичність

ліків і ксенобіотиків шляхом вивільнення ферментів. Подальше вивчення взаємодії між кишковою мікробіотою і ксенобіотиками або ліками, виявленими в організмі господаря, має перспективу. Розуміння питання такої взаємодії сприятиме розробці схем лікування різних захворювань, у тому числі й хронічних, завдяки нормалізації порушених функцій за рахунок речовин рослинного походження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамчук Т. В. Регламенти використання підсолоджувачів в Україні та деякі питання їхньої безпечності. *Environment and Health*. 2014. 2. С. 41–44.
2. Вахитов Х. М., Симонова Н. Н., Генералова Е. В., Вахитова Л. Ф., Ибрагимова Ж. Р., Оленев Н. В. Обменные нарушения при патологии органов дыхания у детей и пути их коррекции с помощью солей янтарной кислоты. *Вестник Казанского технологического университета*. 2014. 17(2). С. 236–238.
3. Гарна С. В., Владимировна І. М., Бурд Н. Б. та ін. Сучасна фітотерапія: навч. посіб. Харків. «Друкарня Мадрид». 2016. 580 с.
4. Дубинина Н. В. Формирование микрофлоры кишечника и ее влияние на здоровье человека и процессы старения. *Вестник Харьковского национального фармацевтического университета*. 2016. Т. 25, № 1. С. 23–30.
5. Дудченко Л. Г., Зозьяков А. С., Кривченко В. В. Пряно-ароматические и пряно-вкусовые растения: Справочник. Киев: Наук. Думка. 1989. 304 с.
6. Егшатын Л. В., Ткачева О. Н., Кафарская Л. И., Шкопоров А. Н., Тяхт А. В. Изменения кишечной микрофлоры, ассоциированные с возрастом и образом жизни. *Ожирение и метаболизм*. 2015. №12(2). С. 3–9.
7. Евглевский А. А., Евглевская Е. П., Михалева Т. И., Михайлова О. Н. Иммунометаболическая активность препарата на основе янтарной кислоты и левамизола. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. 2013. 1. Р. 64–65.
8. Іщейкін К. Є., Рябушко М. М., Кітура О. Є., Білаш В. П. Вплив бурштинової кислоти на стан прооксидантної та антиоксидантної систем у хворих на неалкогольний стеатогепатит. 2012. *Світ медицини та біології*. 4(35). С. 134–136.
9. Іванов Д. В., Крапивіна Е. В., Федоров Ю. Н., Албулов А. І. Иммунореактивность у телочек при вакцинации против лептоспироза на фоне подкожного введения сукцината хитозана. *Сільськогосподарська біологія*. 2009. 2. С. 104–110.
10. Золотых М. А. Обоснование применения янтарной кислоты для инфузионной терапии у больных острым пиелонефритом с целью коррекции почечной ишемии. Автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук. Челябинск. Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования. 2008. 20 с.
11. Камінська М. В. Комплексний метод визначення складу мікрофлори кишковика лабораторних тварин. *Сільськогосподарська мікробіологія*. 2015. 22. С. 60–65.
12. Кітура О. Є. Застосування янтарної кислоти в лікуванні хронічного панкреатиту. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2013. 13, 2(42). С. 112–114.
13. Котюк Л.А., Рахметов Д.Б. Біологічно активні речовини *Origanum vulgare L.* Физиология растений и генетика. 2016. 48(1). С. 20 – 25.
14. Кузнецова О. М., Чміль В. Д. Гліфосат: поведінка у навколишньому середовищі та рівні залишків. *Современные проблемы токсикологии*. 2010. 48(1). С. 87–95.
15. Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г., Богородская С. Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. *Клиническая лабораторная диагностика*, 2016. 61(10). С. 723–726.
16. Кирилюк Є. М. Сучасні концепції наповнення агропродовольчого ринку та розв'язання продовольчої проблеми. *Агросвіт*. 2015. № 16. С. 3–9.
17. Лашин А. П., Симонова Н. В., Саяпина И. Ю. Влияние янтарной кислоты на иммунобиохимический статус новорожденных телят. *Дальневосточный аграрный вестник*. 2017. 4(52). С. 70–75.

18. Макарова М., Крышень К., Алякринская А. и др. Характеристика кишечной микрофлоры у людей и лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарной медицины*, 2019. № 4. С. 97–105.
19. Масляк Р.П., Флюнт Р.Б., Романович М.С., Божик Л.С. Імунорегуляція мікрофлори шлунково-кишкового тракту у людини і тварин. *Науковий вісник ЛНУВМБТ ім. С.З. Гжицького*. 2012. Т. 14. № 3(53). Ч. 1. С. 173–181.
20. Мінарченко В. М. Лікарські судинні рослини України (медичне та ресурсне значення). Київ. Фітосоціоцентр. 2005. 324 с.
21. Моложавая О. С., Ивахнюк Т. В., Макаренко А. Н., Брозь Р. В. Функции кишечной микрофлоры организма в норме и при патологии. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2016. №4-1 (56). С. 14–19.
22. Новиков В. Е., Левченкова О. С. Новое направление поиска средств с антигипоксической активностью и мишени их действия. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013. 76(5). С. 37–47.
23. Путніков А. В., Голота Ю. В., Сергійчук Т. М. та ін. Кількісні та функціональні показники кишкової нормобіоти щурів. *Мікробіологія і біотехнологія*. 2015. 2. С. 89–100.
24. Рембовский В. Р., Могиленкова Л. А. Естественные процессы детоксикации химических веществ, загрязнителей среды обитания человека. *Экология*. 2015. 16. С. 216–239.
25. Рыжкова Г. Ф., Александрова Е. В., Евглевский А. А., Евглевская Е. П. Влияние биостимуляторов на основе янтарной кислоты на морфологические и биохимические показатели крови цыплят-бройлеров. *Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии*. 2011. 5. С. 71–74.
26. Рябушко М. М. Ефективність препарату янтарної кислоти у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у віковому аспекті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2003. 3, 1 (102). С. 188–191.
27. Саловарова В. П., Приставка А. А., Берсенева О. А. Введение в биохимическую экологию: учеб. пособие. Иркутск. Изд-во Иркут. гос. унта, 2007. 159 с.
28. Шахмарданова С. А., Гулевская О. Н., Хананашвили Я. А., Зеленская А. В., Нефедов Д. А., Галенко-Ярошевский П. А. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2016. 3. С. 16–30.
29. Юрин В. М. Основы ксенобиологии. Минск, БГУ, 2001. 236 с.
30. Abidov M. T., del Rio M. J., Ramazanov T. Z., Klimenov A. L., Dzhamirze S., Kalyuzhin O. V. Effects of *Aralia mandshurica* and *Engelhardtia chrysolepis* extracts on some parameters of lipid metabolism in women with nondiabetic obesity. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2006. 141(3). P. 343–346. doi:10.1007/s10517-006-0167-3
31. Abramsson-Zetterberg L., Svensson K. Semicarbazide is not genotoxic in the flow cytometry-based micronucleus assay in vivo. *Toxicology Letters*. 2005. 155(2). P. 211–217. doi:10.1016/j.toxlet.2004.09.019
32. Abu-Zaid A. A., Al-Barty A., Morsy K., Hamdi H. In vitro study of antimicrobial activity of some plant seeds against bacterial strains causing food poisoning diseases. *Brazilian Journal of Biology*. 2022. 82. doi:10.1590/1519-6984.256409
33. Acquavella J. F., Weber J. A., Cullen M. R., Cruz O. A., Martens M. A., Holden L. R., Riordan S, Thompson M., Farmer D. Human ocular effects from self-reported exposures to Roundup® herbicides. *Human and Experimental Toxicology*. 1999. 18(8). P. 479–486. doi:10.1191/096032799678847087

34. Adeola A. A., Aworh O. C. Effects of sodium benzoate on storage stability of previously improved beverage from tamarind (*Tamarindus indica* L.). *Food Science and Nutrition*. 2013. 2(1). P. 17–27. doi:10.1002/fsn3.78
35. Agadzhanian A. A. Hypoglycemic and hypolipidemic activity of the leaf extract of *Salvia officinalis* L. *Eurasian Union of Scientists. Series: Medical, Biological and Chemical Sciences*. 2015. 12(21). P. 5–8.
36. Aguilera M., Vergara P., Martínez V. Stress and antibiotics alter luminal and wall-adhered microbiota and enhance the local expression of visceral sensory-related systems in mice. *Neurogastroenterology & Motility*. 2013. 25(8). P. 515–529. doi:10.1111/nmo.12154
37. Ahn Y.-J., Kwon J.-H., Chae S.-H., Park J.-H., Yoo J.-Y. Growth-inhibitory responses of human intestinal bacteria to extracts of oriental medicinal plants. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 1994. 7(5). P. 257–261. doi:10.3109/08910609409141363
38. Ahumada F., Trincado M. A., Arellano J. A., Hancke J., Wikman G. Effect of certain adaptogenic plant extracts on drug-induced narcosis in female and male mice. *Phytotherapy Research*. 1991. 5(1). P. 29–31. doi:10.1002/ptr.2650050108
39. Aitbali Y., Ba-M'hamed S., Elhidar N., Nafis A., Soraa N., Bennis M. Glyphosate based-herbicide exposure affects gut microbiota, anxiety and depression-like behaviors in mice. *Neurotoxicology and Teratology*. 2018. 67. P. 44–49. doi:10.1016/j.ntt.2018.04.002
40. AlMotwaa S. M., Alkhatib M. H., Alkreathy H. M. Incorporating ifosfamide into salvia oil-based nanoemulsion diminishes its nephrotoxicity in mice inoculated with tumor. *BioImpacts*. 2019. 10(1). P. 9–16. doi:10.15171/bi.2020.02
41. Al-Somat M., Al-Adhal A., Ghanem N., Al-Moyed K., Shopit A. Al-Kamarany M. A. Susceptibility of clinical bacterial isolates and control strains to *nigella sativa* oil. *British Biomedical Bulletin*. 2014. 2(1). P. 95–103.
42. Amaral-Zettler L. A., Zettler E. R., Slikas B., Boyd G. D., Melvin D. W., Morrall C. E., Proskurowski G., Mincer T. J. The biogeography of the Plastisphere: implications for policy. *Frontiers in Ecology and the Environment*. 2015. 13(10). P. 541–546. doi:10.1890/150017
43. Amerio P., Motta A., Toto P., Pour S. M., Pajand R., Feliciani C., Tulli A. Skin toxicity from glyphosate-surfactant formulation. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. 2004. 42(3). P. 317–319. doi:10.1081/clt-120038769
44. Anderson R. L., Kirkland J. J. The effect of sodium saccharin in the diet on caecal microflora. *Food and Cosmetics Toxicology*. 1980. 18(4). P. 353–355. doi:10.1016/0015-6264(80)90188-1
45. Andrady A. L. The plastic in microplastics: A review. *Marine Pollution Bulletin*. 2017. 119(1). P. 12–22. doi:10.1016/j.marpolbul.2017.01.082
46. Aprotosoae A. C., Hancianu M., Costache I. I., Miron, A. Linalool: A review on a key odorant molecule with valuable biological properties. *Flavour and Fragrance Journal*. 2014. 29(4). P. 193–219. doi:10.1002/ffj.3197
47. Arts J., Kimber I. Azodicarbonamide (ADCA): A reconsideration of classification as a respiratory sensitizer. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2017. 89. P. 268–278. doi:10.1016/j.yrtph.2017.07.018
48. Arts J., Kimber I. Azodicarbonamide (ADCA): A reconsideration of classification as a respiratory sensitiser. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018. 94. P. 332–333. doi:10.1016/j.yrtph.2018.01.011
49. Atashgahi S., Shetty S. A., Smidt H., de Vos W. M. Flux, impact, and fate of halogenated xenobiotic compounds in the gut. *frontiers in physiology*. 2018. 9. doi:10.3389/fphys.2018.00888
50. Avio C. G., Gorbi S., Milan M., Benedetti M., Fattorini D., d'Errico G., Pauletto M., Bargelloni L., Regoli F. Pollutants bioavailability and toxicological risk from microplastics to marine mussels. *Environmental Pollution*. 2015. 198. P. 211–222. doi:10.1016/j.envpol.2014.12.021

51. Ayaz M., Sadiq A., Junaid M., Ullah F., Subhan F., Ahmed J. Neuroprotective and anti-aging potentials of essential oils from aromatic and medicinal plants. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017. 9. P. 168. doi:10.3389/fnagi.2017.00168
52. Bakali E., Hong J., Gillespie J., Tincello D. Saccharin increases perception of bladder filling in a forced diuresis experiment. *Neurourology and Urodynamics*. 2016. 36(5). P. 1363–1368. doi:10.1002/nau.23112
53. Barnes D. K. A., Galgani F., Thompson R. C., Barlaz M. Accumulation and fragmentation of plastic debris in global environments. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2009. 364(1526). P. 1985–1998. doi:10.1098/rstb.2008.0205
54. Bates N., Edwards N. Glyphosate toxicity in animals. *Clinical Toxicology*. 2013. 51(10). P. 1243–1243. doi:10.3109/15563650.2013.851390
55. Benbrook C. M. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. *Environmental Sciences Europe*. 2016. 28. P. 3. doi:10.1186/s12302-016-0070-0
56. Baran M. J., Cibiński M. Glyphosate-based phospho-organic herbicides – an outline of action, metabolism and the selected effects on humans and other organisms. *Archives of Physiotherapy and Global Researches*. 2014. 18(1). P. 35–45. doi:10.15442/apgr.19.2.10
57. Bassil M., Daher C. F., Mroueh M., Zeeni, N. *Salvia libanotica* improves glycemia and serum lipid profile in rats fed a high fat diet. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015. 15. P. 384. doi:10.1186/s12906-015-0917-8
58. Behrens M., Blank K., Meyerhof W. Blends of non-caloric sweeteners saccharin and cyclamate show reduced off-taste due to TAS2R bitter receptor inhibition. *Cell Chemical Biology*. 2017. 24(10). P. 1199–1204. doi:10.1016/j.chembiol.2017.08.004
59. Becalski A., Lau B. P.-Y., Lewis D., Seaman S. W. Semicarbazide formation in azodicarbonamide-treated flour: A model study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2004. 52(18). P. 5730–5734. doi:10.1021/jf0495385
60. Bechtold W. E., Medinsky M. A., Cheng Y. S., Hobbs C. H. Azodicarbonamide: Methods for the analysis in tissues of rats and inhalation disposition. *Xenobiotica*, 1989. 19(9). P. 1003–1012. doi:10.3109/00498258909043157
61. Belova M. M., Shipunova V. O., Kotelnikova P. A., Babenyshev A. V., Rogozhin E. A., Cherednichenko M. Y., Deyev S. M. «Green» synthesis of cytotoxic silver nanoparticles based on secondary metabolites of *Lavandula angustifolia* Mill. *Acta Naturae*. 2019. 11(2). P. 47–53. doi:10.32607/20758251-2019-11-2-47-53
62. Bersani F. S., Coviello M., Imperatori C., Francesconi M., Hough C. M., Valeriani G., De Stefano G., Posocco F. B. M., Santacroce R., Minichino A., Corazza O. Adverse psychiatric effects associated with herbal weight-loss products. *Biomed Research International*. 2015. 120679. doi:10.1155/2015/120679
63. Bian X., Chi L., Gao B., Tu P., Ru H., Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS One*. 2017a. 12(6). P. e0178426. doi:10.1371/journal.pone.0178426
64. Bian X., Tu P., Chi L., Gao B., Ru H., Lu K. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions. *Food and Chemical Toxicology*. 2017b. 107. P. 530–539. doi:10.1016/j.fct.2017.04.045
65. Bilan M. V., Lieshchova M. A., Tishkina N. M., Brygadyrenko, V. V. Combined effect of glyphosate, saccharin and sodium benzoate on the gut microbiota of rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. 10(2). P. 228–232. doi:10.15421/021934
66. Bilan M. V., Lieshchova M. A., Brygadyrenko V. V., Podliesnova V. E. (2022). The effect of polystyrene foam on the white mice's intestinal microbiota. *Microbiological Journal*, 5.
67. Bissonnette D. J., List S., Knoblich P., Hadley M. The effect of nonnutritive sweeteners added to a liquid diet on volume and caloric intake and weight gain in rats. *Obesity*. 25(9). 2017. P. 1556–1563. doi:10.1002/oby.21920
68. Bojic M., Males Z., Antolic A., Babic I., Tomicic M. Antithrombotic activity of flavonoids and polyphenols rich plant species. *Acta Pharmaceutica*. 2019. 69(4). P. 483–495.

69. Bolognesi C., Carrasquilla G., Volpi S., Solomon K. R., Marshall E. J. P. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions: Association to occupational exposure to glyphosate. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2009. 72(15–16). P. 986–997. doi:10.1080/15287390902929741
70. Bonsall J. L. Allergic contact dermatitis to azodicarbonamide. *Contact Dermatitis*. 1984. 10(1). P. 42–49. doi:10.1111/j.1600-0536.1984.tb00060.x
71. Bounihi A., Hajjaj G., Alnamer R., Cherrah Y., Zellou A. *In vivo* potential anti-inflammatory activity of *Melissa officinalis* L. essential oil. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2013. 101759. doi:10.1155/2013/101759
72. Bourie F., Olsson K., Iskhakov B., Buras A., Fazilov G., Shenouda M. Bodnar R. J. Murine genetic variance in muscarinic cholinergic receptor antagonism of sucrose and saccharin solution intakes in three inbred mouse strains. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2017. 163. P. 50–56. doi:10.1016/j.pbb.2017.10.007
73. Boukhatem M. N., Sudha T., Darwish N., Chader H., Belkadi A., Rajabi M., Houche A., Benkebailli F., Oudjida F., Mousa S. A. A new eucalyptol-rich lavender (*Lavandula stoechas* L.) essential oil: Emerging potential for therapy against inflammation and cancer. *Molecules*. 2020. 25(16). 3671. doi:10.3390/molecules25163671
74. Boyko O., Brygadyrenko V. Nematicidal activity of essential oils of medicinal plants. *Folia Oecologica*. 2021. 48(1). P. 42–48. doi:10.2478/foecol-2021-0005
75. Boyko A. A., Brygadyrenko V. V. Changes in the viability of *Strongyloides ransomi* larvae (Nematoda, Rhabditida) under the influence of synthetic flavourings. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. 8(1). P. 36–40.
76. Boyko O. O., Brygadyrenko V. V. The impact of certain flavourings and preservatives on the survivability of larvae of nematodes of Ruminantia. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018. 9(1). P. 118–23. doi:10.15421/021817
77. Bradberry S. M., Proudfoot A. T., Vale J. A. Glyphosate poisoning. *Toxicological Reviews*. 2004. 23(3). P. 159–167. doi:10.2165/00139709-200423030-00003
78. Broz J., Seon A., Simoes-Nunes C. 2008. Use of succinic acid. International Patent Classification A23K 1/16 (2006.01). International Application Number PCT/EP2009/2009/055901. International Publication Number 2010/031602 A1.
79. Brumovský M., Bečanová J., Kohoutek J., Borghini M., Nizzetto L. Contaminants of emerging concern in the open sea waters of the Western Mediterranean. *Environmental Pollution*. 2017. 229. P. 976–983. doi:10.1016/j.envpol.2017.07.082
80. Brygadyrenko V. V., Lieshchova M. A., Bilan M. V., Tishkina N. M., Horchanok A. V. Effect of alcohol tincture of *Aralia elata* on the organism of rats and their gut microbiota against the background of excessive fat diet. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. 10(4). P. 497–506. doi:10.15421/021973
81. Cancelas J., Villanueva-Penacarrillo M., Valverde I., Malaisse W. Synergistic insulinotropic effects of succinic acid dimethyl ester and exendin-4 in anaesthetized rats. *International Journal of Molecular Medicine*. 2001. doi:10.3892/ijmm.8.3.269
82. Cañas B. J., Diachenko G. W., Nyman P. J. Ethyl carbamate levels resulting from azodicarbonamide use in bread. *Food Additives and Contaminants*. 1997. 14(1). P. 89–94. doi:10.1080/02652039709374501
83. Cani P. D., Amar J., Iglesia, M. A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A. M., Fava F., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007. 56(7). P. 1761–1772. doi:10.2337/db06-1491
84. Cardia G., Silva-Filho S. E., Silva E. L., Uchida N. S., Cavalcante H., Cassarotti L. L., Salvadego V., Spironello R. A., Bersani-Amado C. A., Cuman R. Effect of lavender (*Lavandula angustifolia*) essential oil on acute inflammatory response. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018. 1413940. doi:10.1155/2018/1413940
85. Castanon J. I. R. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry Science*. 2007. 86(11). P. 2466–2471. doi:10.3382/ps.2007-00249.

86. Cavanagh H. M. A., Wilkinson J. N. Biological activities of lavender essential oil. *Phytotherapy Research*. 2002. 16(4). P. 301–308. doi:10.1002/ptr.1103
87. Cerri G. C., Lima L. C. F., Lelis D. D., Barcelos L. D., Feltenberger J. D., Mussi S. V., Monteiro R. S., dos Santos R. A. S., Ferreira L. A. M., Santos S. H. S. Sclareol-loaded lipid nanoparticles improved metabolic profile in obese mice. *Life Sciences*. 2019. 218. P. 292–299. doi:10.1016/j.lfs.2018.12.063
88. Chan C. B., Hashemi Z., Subhan F. B. The impact of low and no-caloric sweeteners on glucose absorption, incretin secretion, and glucose tolerance. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2017. 42(8). P. 793–801. doi:10.1139/apnm-2016-0705
89. Che W., Sun L., Zhang Q., Zhang D., Ye D., Tan W., Wang L., Dai C. Application of visible/near-infrared spectroscopy in the prediction of azodicarbonamide in wheat flour. *Journal of Food Science*. 2017. 82(10). P. 2516–2525. doi:10.1111/1750-3841.13859
90. Chen D., Yang X., Yang J., Lai G., Yong T., Tang X., Shuai O., Zhou G., Xie Y., Wu Q. Prebiotic effect of fructooligosaccharides from *Morinda officinalis* on Alzheimer's disease in rodent models by targeting the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017. 9. P. 403. doi:10.3389/fnagi.2017.00403
91. Chen D., Chen G., Ding Y., Wan P., Peng Y., Chen Ch., Ye H., Zeng X., Ran L. Polysaccharides from the flowers of tea (*Camellia sinensis* L.) modulate gut health and ameliorate cyclophosphamide-induced immunosuppression. *Journal of Functional Foods*. 2019. 61. P. 103470, doi:10.1016/j.jff.2019.103470
92. Chen F., Jun J., Dan-Dan T., Qi W., Yong-Hui L., Jun-Qing Zh., Chen Ch., Tengfei W. Targeting obesity for the prevention of chronic cardiovascular disease through gut microbiota-herb interactions: an opportunity for traditional herbs. *Current Pharmaceutical Design*. 2017. 23(8). doi:10.2174/1381612822666161014115724
93. Chen F., Liu L., Zhang W., Wu W., Zhao X., Chen N., Zhang M., Guo F., Qin Y. Visual determination of azodicarbonamide in flour by label-free silver nanoparticle colorimetry. *Food Chemistry*. 2021. 337. P. 127990. doi:10.1016/j.foodchem.2020.127990
94. Chen F., Wen Q., Jiang J., Li H. L., Tan Y. F., Li Y. H., Zeng N. K. Could the gut microbiota reconcile the oral bioavailability conundrum of traditional herbs? *Journal of Ethnopharmacology*. 2016. 179. P. 253–264. doi:10.1016/j.jep.2015.12.031
95. Chen L., Cui H., Dong Y., Guo D., He Y., Li X., Yuan Z., Zou H. Simultaneous detection of azodicarbonamide and the metabolic product semicarbazide in flour by capillary electrophoresis. *Food Analytical Methods*. 2016. 9(5). P. 1106–1111. doi:10.1007/s12161-015-0276-6
96. Cho S. O., Ban J. Y., Kim J. Y., Jeong H. Y., Lee I. S., Song K.-S., Bae K. H., Seong Y. H. *Aralia cordata* protects against amyloid β protein (25-35)-induced neurotoxicity in cultured neurons and has antidementia activities in mice. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2009. 111(1). P. 22–32. doi:10.1254/jphs.08271fp
97. Choo E., Dando R. No detriment in taste response or expression in offspring of mice fed representative levels of sucrose or non-caloric sucralose while pregnant. *Physiology and Behavior*. 2018. 184. P. 39–45. doi:10.1016/j.physbeh.2017.11.001
98. Claus S. P., Guillou H., Ellero-Simatos S. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? *Npj Biofilms and Microbiomes*. 2016. 2(1). doi:10.1038/npjbiofilms.2016.3
99. Clement J., Clement E. The medicinal chemistry of genus *Aralia*. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015. 14(24). P. 2783–2801. doi:10.2174/1568026615666141208110021
100. Clifford M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 1999. 79(3). P. 362–372.
101. Cole M., Lindeque P., Fileman E., Halsband C., Goodhead R., Moger J., Galloway T. S. Microplastic ingestion by zooplankton. *Environmental Science & Technology*. 2013. 47(12). P. 6646–6655. doi:10.1021/es400663f

102. Cressey D. Widely used herbicide linked to cancer. *Nature*. 2015. doi:10.1038/nature.2015.17181
103. Collings A. Metabolism of cyclamate and its conversion to cycloheximine. *Diabetes Care*. 1989. 12. P. 50–55.
104. Cooper K. M., Samsonova J. V., Plumpton L., Elliott C. T., Kennedy D. G. Enzyme immunoassay for semicarbazide –the nitrofurantoin metabolite and food contaminant. *Analytica Chimica Acta*. 2007. 592(1). P. 64–71. doi:10.1016/j.aca.2007.04.013
105. Cortinovis C., Davanzo F., Rivolta M., Caloni F. Glyphosate-surfactant herbicide poisoning in domestic animals: An epidemiological survey. *Veterinary Record*. 2015. 176(16). P. 413–413. doi:10.1136/vr.102763
106. Daly K., Darby A. C., Hall N., Nau A., Bravo D., Shirazi-Beechey S. P. Dietary supplementation with lactose or artificial sweetener enhances swine gut *Lactobacillus* population abundance. *British Journal of Nutrition*. 2014. 111(S1). P. 30–5. doi:10.1017/s0007114513002274
107. Daly K., Darby A. C., Hall N., Wilkinson M.C., Pongchaikul P., Bravo D., Shirazi-Beechey S. P. Bacterial sensing underlies artificial sweetener-induced growth of gut *Lactobacillus*. *Environmental Microbiology*. 2015. 18(7). P. 2159–71. doi:10.1111/1462-2920.12942
108. Daly K., Darby A. C., Shirazi-Beechey S. P. Low calorie sweeteners and gut microbiota. *Physiology and Behavior*. 2016. 164. P. 494–500. doi:10.1016/j.physbeh.2016.03.014
109. Dennis M. J., Massey R. C., Ginn R., Parker I., Crews C., Zimmerli B., Zoller O., Rhyn P., Osborne B. The effect of azodicarbonamide concentrations on ethyl carbamate concentrations in bread and toast. *Food Additives and Contaminants*. 1997a. 14(1). P. 95–100. doi:10.1080/02652039709374502
110. Dennis M. J., Massey R. C., Ginn R., Willetts P., Crews C., Parker I. The contribution of azodicarbonamide to ethyl carbamate formation in bread and beer. *Food Additives and Contaminants*. 1997b. 14(1). P. 101–108. doi:10.1080/02652039709374503
111. Dess N. K., Dobson K., Roberts B. T., Chapman C. D. Sweetener Intake by rats selectively bred for differential saccharin intake: Sucralose, stevia, and acesulfame potassium. *Chemical Senses*. 2017. 42(5). P. 381–392. doi:10.1093/chemse/bjx017
112. Dikeocha I. J., Al-Kabsi A. M., Miftahussurur M., Alshawsh M. A. Pharmacomicrobiomics: Influence of gut microbiota on drug and xenobiotic metabolism. *The FASEB Journal*. 2022. 36(6). Portico. doi:10.1096/fj.202101986r
113. Dobetsberger C., Buchbauer G. Actions of essential oils on the central nervous system: An updated review. *Flavour and Fragrance Journal*. 2011. 26(5). P. 300–316. doi:10.1002/ffj.2045
114. Edwards Q. A., Kulikov S. M., Garner-O’Neale L. D., Metcalfe C. D., Sultana T. Contaminants of emerging concern in surface waters in Barbados, West Indies. *Environmental Monitoring and Assessment*. 2017. 189(12). P. 245–257. doi:10.1007/s10661-017-6341-4
115. Eerkes-Medrano D., Thompson R. C., Aldridge D. C. Microplastics in freshwater systems: A review of the emerging threats, identification of knowledge gaps and prioritisation of research needs. *Water Research*. 2015. 75. P. 63–82. doi:10.1016/j.watres.2015.02.012
116. Eivani M., Khosronezhad N. *Melissa officinalis*: A memory enhancer remedy. *Physiology and Pharmacology*. 2020. 24(3). P. 159–164. doi:10.32598/ppj.24.3.10
117. El-Demerdash F. M., Yousef M. I., Elagamy E. I. Influence of paraquat, glyphosate, and cadmium on the activity of some serum enzymes and protein electrophoretic behavior (in vitro). *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. 2001. 36(1). P. 9–42. doi:10.1081/pfc-100000914
118. ElRakaiby M., Dutilh B. E., Rizkallah M. R., Boleij A., Cole J. N., Aziz R. K. Pharmacomicrobiomics: The impact of human microbiome variations on systems pharmacology and personalized therapeutics. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*. 2014. 18(7). P. 402–414. doi:10.1089/omi.2014.0018

119. Engler R. E. The complex interaction between marine debris and toxic chemicals in the ocean. *Environmental Science & Technology*. 2012. 46(22). P. 12302–12315. doi:10.1021/es3027105
120. Fagny C., Vandeveld M., Svoboda M., Robberecht P. Ribonucleotide reductase and thymidine phosphorylation: Two potential targets of azodicarbonamide. *Biochemical Pharmacology*. 2002. 64(3). P. 451–456. doi:10.1016/S0006-2952(02)01185-1
121. Farrelly T. A., Shaw I. C. Polystyrene as hazardous household waste. In: Mmerek D, editor. *Household hazardous waste management*. London: IntechOpen; 2017. P. 45–60. doi:10.5772/65865
122. Feng W., Ao H., Peng C., Yan D. Gut microbiota, a new frontier to understand traditional Chinese medicines. *Pharmacological Research*. 2019. 142. P. 176–191. doi:10.1016/j.phrs.2019.02.024
123. Ferreira F., Ladrrière L., Vincent J.-L., Malaisse W. Prolongation of survival time by infusion of succinic acid dimethyl ester in a caecal ligation and perforation model of sepsis. *Hormone and Metabolic Research*. 2000. 32(08). P. 335–336. doi:10.1055/s-2007-978647
124. Ferris B. G., Peters J. M., Burgess W. A., Cherry R. B. Apparent effect of an azodicarbonamide on the lungs: A preliminary report. *Journal of Occupational Medicine*. 1977. 19(6). P. 424–425.
125. Filatova G. F., Kuznecova G. A., Bobkov Ju. G. Soderzhanie kateholaminov v organah kryz pri ohlazhdenii na fone proizvodnyh jantarnoj kisloty. *Bjulleten' Jeksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 1986. 102(9). P. 15–16.
126. Fowler S. P. G. Low-calorie sweetener use and energy balance: Results from experimental studies in animals, and large-scale prospective studies in humans. *Physiology and Behavior*. 2016. 164. P. 517–523. doi:10.1016/j.physbeh.2016.04.047
127. Fujisaka S., Usui I., Nawaz A., Igarashi Y., Okabe K., Furusawa Y., Watanabe S., Yamamoto S., Sasahara M., Watanabe Y., Nagai Y., Yagi K., Nakagawa T., Tobe K. Bofutsushosan improves gut barrier function with a bloom of *Akkermansia muciniphila* and improves glucose metabolism in mice with diet-induced obesity. *Scientific Reports*. 2020. 10(1). doi:10.1038/s41598-020-62506-w
128. Galloway T. S. Micro- and nano-plastics and human health. In: Bergmann M., Gutow L., Klages M., editors. *Marine anthropogenic litter*. Cham: Springer; 2015. P. 343–366. doi:10.1007/978-3-319-16510-3_13
129. Ganie Z. A., Jugulam M., Jhala A. J. Temperature influences efficacy, absorption, and translocation of 2,4-D or glyphosate in glyphosate-resistant and glyphosate-susceptible common ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) and giant ragweed (*Ambrosia trifida*). *Weed Science*. 2017. 65(5). P. 588–602. doi:10.1017/wsc.2017.32
130. Gangemi S., Minciullo P. L., Miroddi M., Chinou I., Calapai G., Schmidt R. J. Contact dermatitis as an adverse reaction to some topically used European herbal medicinal products - Part 2: *Echinacea purpurea* – *Lavandula angustifolia*. *Contact Dermatitis*. 2015. 72(4). P. 193–205. doi:10.1111/cod.12328
131. Gardner J. G., Nelson G. C. Herbicides, glyphosate resistance and acute mammalian toxicity: Simulating an environmental effect of glyphosate-resistant weeds in the USA. *Pest Management Science*. 2008. 64(4). P. 470–478. doi:10.1002/ps.1497
132. Garnyk T. P., Frolov V. M., Tereshin V.O., Kruglova O. V. Garnyk K. V., Petrisheva V. O. Efficiency of succinic acid preparation in treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with irritable bowel syndrome. *Fitoterapiia*. 2012. 4. P. 10–16.
133. Gerlach R. F., Medinsky M. A., Hobbs C. H., Bice D. E., Bechtold W. E., Cheng Y.-S., Gillett N. A., Birnbaum L. S., Mauderly J. L. Effect of four-week repeated inhalation exposure to unconjugated azodicarbonamide on specific and non-specific airway sensitivity of the guinea pig. *Journal of Applied Toxicology*. 1989. 9(3). P. 145–153. doi:10.1002/jat.2550090303

134. Gil H.-W., Park J.-S., Park S.-H., Hong S.-Y. Effect of intravenous lipid emulsion in patients with acute glyphosate intoxication. *Clinical Toxicology*. 2013. 51(8). P. 767–771. doi:10.3109/15563650.2013.821129
135. Gill S. R., Pop M., DeBoy R. T., Eckburg P. B., Turnbaugh P. J., Samuel B. S., Gordon J. I., Relman D. A., Fraser-Liggett C. M., Nelson K. E. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*. 2006. 312(5778). P. 1355–1359. doi:10.1126/science.1124234
136. Ghowsi M., Yousofvand N., Moradi S. Effects of *Salvia officinalis* L. (common sage) leaves tea on insulin resistance, lipid profile, and oxidative stress in rats with polycystic ovary: An experimental study. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2020. 10(3). P. 263–272.
137. Goldman P., Peppercorn M. A., Goldin B. R. Metabolism of drugs by microorganisms in the intestine. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1974. 27(11). P. 1348–1355. doi:10.1093/ajcn/27.11.1348
138. Gonçalves G. A., Corrêa R.C.G., Barros L., Dias M. I., Calhelha R.C., Correa V.G., Bracht A., Peralta R.M., Ferreira I.C.F.R. Effects of in vitro gastrointestinal digestion and colonic fermentation on a rosemary (*Rosmarinus officinalis* L) extract rich in rosmarinic acid. *Food Chemistry*. 2019. 271. P. 393–400. doi:10.1016/j.foodchem.2018.07.132
139. Gong T., Wei Q.-W., Mao D.-G., Nagaoka K., Watanabe G., Taya K., Shi F.-X. Effects of daily exposure to saccharin and sucrose on testicular biologic functions in mice. *Biology of Reproduction*. 2016. 95(6). P. 116–116. doi:10.1095/biolreprod.116.140889
140. Gong J., Yang Ch., Advances in the methods for studying gut microbiota and their relevance to the research of dietary fiber functions, *Food Research International*. 2012. 48(2). P. 916–929. doi:10.1016/j.foodres.2011.12.027
141. Greff B., Lakatos E., Szigeti J., Varga L. Co-composting with herbal wastes: Potential effects of essential oil residues on microbial pathogens during composting. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 2020. 51(5). P. 457–511. doi:10.1080/10643389.2020.1732780
142. Gross A. V., Stolz E. D., Muller L. G., Rates S. M. K., Ritter M. R. Medicinal plants for the "nerves": A review of ethnobotanical studies carried out in South Brazil. *Acta Botanica Brasilica*. 2019. 33(2). P. 269–282. doi:10.1590/0102-33062018abb0386
143. Grzanna R., Lindmark L., Frondoza C. G. Ginger-an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. *Journal of Medicinal Food*. 2005. 8(2). P. 125–132. doi:10.1089/jmf.2005.8.125
144. Guo Y., Li Y., Xue L., Severino R. P., Gao S., Niu J., Qin L. P., Zhang D., Brömme D. *Salvia miltiorrhiza*: an ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporotic drugs. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014. 155(3). P. 1401–1416. doi:10.1016/j.jep.2014.07.058
145. Guo M., Zhang L., Liu Z. Analysis of saponins from leaves of *Aralia elata* by liquid chromatography and multi-stage tandem mass spectrometry. *Analytical Sciences*. 2009. 25(6). P. 753–758. doi:10.2116/analsci.25.753
146. Guyton K. Z., Loomis D., Grosse Y., El Ghissassi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Scoccianti C., Mattock H., Straif K. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology*. 2015. 16(5). P. 490–491. doi:10.1016/s1470-2045(15)70134-8
147. Hamidpour M., Hamidpour R., Hamidpour S., Shahlari M. Chemistry, pharmacology, and medicinal property of sage (*Salvia*) to prevent and cure illnesses such as obesity, diabetes, depression, dementia, lupus, autism, heart disease, and cancer. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*. 2014. 4(2). P. 82–88. doi:10.4103/2225-4110.130373
148. Hamza A. A., Ahmed M. M., Elwey H. M., Amin A. *Melissa officinalis* protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats and potentiates its anticancer activity on MCF-7 cells. *PloS One*. 2016. 11(11). e0167049. doi:10.1371/journal.pone.0167049

149. Harin S. A., Lunev A. A., Bukatin M. V. Assessment of functional-behavioral activity of rats on the background of the application of *Aralia mandshurica* drugs. *Successes in Modern Natural Sciences*. 2011. 8. P. 75–75.
150. Hartwig A. Azodicarbonamide [MAK Value Documentation, 2017]. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. 2018. P. 1034–1074. doi:10.1002/3527600418.mb12377e6318
151. Hashimoto K. Food coloring, sodium benzoate preservative, and D-serine: Implications for behavior. *Handbook of Behavior, Food and Nutrition*. 2011. 32. P. 577–584. doi:10.1007/978-0-387-92271-3_38
152. Hasanein P., Riahi H. Antinociceptive and antihyperglycemic effects of *Melissa officinalis* essential oil in an experimental model of diabetes. *Medical Principles and Practice*. 2015. 24(1). P. 47–52. doi:10.1159/000368755
153. Häusler E., Petersen M., Alfermann A. Isolation of protoplasts and vacuoles from cell suspension cultures of *Coleus blumei* Benth. *Plant Cell Reports*. 1993. 12(9). P. 510–512. doi:10.1007/bf00236097
154. Hernandez D. E., Hancke J. L., Wikman G. Evaluation of the anti-ulcer and antisecretory activity of extracts of *Aralia elata* root and *Schizandra chinensis* fruit in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*. 1988. 23(1). P. 109–114. doi:10.1016/0378-8741(88)90120-1
155. Hietanen E., Linnainmaa K., Vainio H. Effects of phenoxyherbicides and glyphosate on the hepatic and intestinal biotransformation activities in the rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*. 2009. 53(2). P. 103–112. doi:10.1111/j.1600-0773.1983.tb01876.x
156. Hirakawa K., Midorikawa K., Oikawa S., Kawanishi S. Carcinogenic semicarbazide induces sequence-specific DNA damage through the generation of reactive oxygen species and the derived organic radicals. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2003. 536(1–2). P. 91–101. doi:10.1016/s1383-5718(03)00030-5
157. Hitl M., Kladar N., Gavaric N., Bozin B. Rosmarinic acid – human pharmacokinetics and health benefits. *Planta Medica*. 2021. doi:10.1055/a-1301-8648
158. Horton A. A., Walton A., Spurgeon D. J., Lahive E., Svendsen C. Microplastics in freshwater and terrestrial environments: Evaluating the current understanding to identify the knowledge gaps and future research priorities. *Science of The Total Environment*, 2017. 586. P. 127–141. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.01.190
159. Hosseini S. R., Kaka G., Joghataei M. T., Hooshmandi M., Sadraie S. H., Yaghoobi K., Mansoori K., Mohammadi A. Coadministration of dexamethasone and *Melissa officinalis* has neuroprotective effects in rat animal model with spinal cord injury. *Cell Journal*. 2017. 19(1). P. 102–116. doi:10.22074/cellj.2016.4868
160. Hozhenko A. I., Vladymyrova M. P., Kuzmenko I. A. Influence of succinic acid and Preductal on osmoregulation function of kidneys of white rats during gentamicin nephropathy. *Odeskyi Medychnyi Zhurnal*. 2006. 4. P. 8–11
161. Hudz N., Yezerska O., Shanaida M., Sedlackova V. H., Wiczorek P. P. Application of the Folin-Ciocalteu method to the evaluation of *Salvia sclarea* extracts. *Pharmacia*. 2019. 66(4). P. 209–215. doi:10.3897/pharmacia.66.e38976
162. Ivnickij Ju. Ju., Shturm R. X-ray protection for mice radiation of sodium succinate. *Radiobiologija*. 1990. 80(5). P. 7–16.
163. Jabeen K., Li B., Chen Q., Su L., Wu C., Hollert H., Shi H. Effects of virgin microplastics on goldfish (*Carassius auratus*). *Chemosphere*. 2018. 213. P. 323–332. doi:10.1016/j.chemosphere.2018.09.031
164. Jakovljević M., Jokić S., Molnar M., Jašić M., Babić J., Jukić H., Banjari I. Bioactive profile of various *Salvia officinalis* L. preparations. *Plants*. 2019. 8(3). P. 55. doi:10.3390/plants8030055
165. Jassim A. K. M. N., Farhan S. A., Noori O. M. Identification of dandelion *Taraxacum officinale* leaves components and study its extracts effect on different microorganisms. *Journal of Al-Nahrain University*. 2012. 15(3). P. 7–14.

166. Jeong C.-B., Won E.-J., Kang H.-M., Lee M.-C., Hwang D.-S., Hwang U.-K., Zhou B., Souissi S., Lee S.-J., Lee J.-S. microplastic size-dependent toxicity, oxidative stress induction, and p-jnk and p-p38 activation in the monogonont rotifer (*Brachionus koreanus*). *Environmental Science & Technology*. 2016. 50(16). P. 8849–8857. doi:10.1021/acs.est.6b01441
167. Jeong H. G., Kang M. J., Kim H. G., Oh D. G., Kim J. S., Lee S. K., Jeong T. C. Role of intestinal microflora in xenobiotic-induced toxicity. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2012. 57(1). P. 84–99. doi:10.1002/mnfr.201200461
168. Jeung I. C., Jee D., Rho C. R., Kang S. *Melissa officinalis* L. extracts protect human retinal pigment epithelial cells against oxidative stress-induced apoptosis. *International Journal of Medical Sciences*. 2016. 13(2). P. 139–146. doi:10.7150/ijms.13861
169. Jin M. J., Kim U., Kim I. S., Kim Y., Kim D.-H., Han S. B., Kim D.-H., Kwon O.-S., Yoo H. H. Effects of gut microflora on pharmacokinetics of hesperidin: a study on non-antibiotic and pseudo-germ-free rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2010. 73(21–22). P. 1441–1450. doi:10.1080/15287394.2010.511549
170. Jin J. Y., Yang H. K., Kim J. M., Ko M. S., Hong H. J., Jin Y. G., Kim D. G., et al. Four-week repeated oral toxicity study of the extract of *Aralia elata* in rats. *Journal of Toxicology and Public Health*. 2006. 22(4). P. 445–452.
171. Jones K. C. International programme on chemical safety (IPCS) environmental health criteria. *Environmental Pollution*. 1994. 84(2). P. 203. doi:10.1016/0269-7491(94)90105-8
172. Jovanović B. Ingestion of microplastics by fish and its potential consequences from a physical perspective. *Integrated Environmental Assessment and Management*. 2017. 13(3). P. 510–515. Portico. doi:10.1002/ieam.1913
173. Kaka G., Yaghoobi K., Davoodi S., Hosseini S. R., Sadraie S. H., Mansouri K. Assessment of the neuroprotective effects of *Lavandula angustifolia* extract on the contusive model of spinal cord injury in wistar rats. *Frontiers in Neuroscience*. 2016. 10. P. 25. doi:10.3389/fnins.2016.00025
174. Karabagias I. K., Karabagias V. K., Riganakos K. A. Physico-chemical parameters, phenolic profile, *in vitro* antioxidant activity and volatile compounds of ladastacho (*Lavandula stoechas*) from the region of Saidona. *Antioxidants*. 2019. 8(4), P. 80. doi:10.3390/antiox8040080
175. Karayel H. B., Akcura M. Examination of the changes in components of the volatile oil from abyssinian sage, musk sage and medical sage [*Salvia aethiopis* L., *Salvia sclarea* L. and *Salvia officinalis* L. (hybrid)] growing in different locations. *Grasas y Aceites*. 2019. 70(3). e319. doi:10.3989/gya.0715182
176. Kello D. WHO drinking water quality guidelines for selected herbicides. *Food Additives and Contaminants*. 1989. 6(1). P. 79–85. doi:10.1080/02652038909373761
177. Kennedy D. O., Wightman E. L. Herbal extracts and phytochemicals: Plant secondary metabolites and the enhancement of human brain function. *Advances in Nutrition*. 2011. 2(1). P. 32–50. doi:10.3945/an.110.000117
178. Khoshnoud M. J., Siavashpour A., Bakhshizadeh M., Rashedinia M. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2017. 32(2). P. e22022. doi:10.1002/jbt.22022
179. Kim H.-J., Kim S., Lee A. Y., Jang Y., Davaadamdin O., Hong S.-H., Kim J. S., Cho M.-H. The effects of *Gymnema sylvestre* in high-fat diet-induced metabolic disorders. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2017. 45(04). P. 813–832.
180. Kim J., Lee H., Lim J., Oh J., Shin S. S., Yoon M. The angiogenesis inhibitor ALS-L1023 from lemon-balm leaves attenuates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease through regulating the visceral adipose-tissue function. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. 18(4). P. 846. doi:10.3390/ijms18040846

181. Kniss A. R. Long-term trends in the intensity and relative toxicity of herbicide use. *Nature Communication*. 2017. 8(1). doi:10.1038/ncomms14865
182. Kobetičová K., Mocová K. A., Mrháčková L., Fryčová Z., Kočí V. Artificial sweeteners and the environment. *Czech Journal of Food Sciences*. 2016. 34(2). P. 149–153. doi:10.17221/220/2015-cjfs
183. Kogut M. H. The effect of microbiome modulation on the intestinal health of poultry. *Animal Feed Science and Technology*. 2019. 250. P. 32–40, doi:10.1016/j.anifeedsci.2018.10.008
184. Kokorina A., Okulova I., Bespyatykh O. Influence of succinic acid in liver histology of red fox. *Agrarnaja Nauka Evro-Severo-Vostoka*. 2014. 2(39). P. 39–42.
185. Koppel N., Maini Rekdal V., Balskus E. P. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 2017. 356(6344). doi:10.1126/science.aag2770
186. Koriem K. M. M. Lavandulae aetheroleum oil: A review on phytochemical screening, medicinal applications, and pharmacological effects. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021. 1(3). P. 9836–9847. doi:10.33263/BRIAC113.98369847
187. Kuang H.-X., Wang Z.-B., Wang Q.-H., Yang B.-Y., Xiao H.-B., Okada Y., Okuyama T. Triterpene glucosides from the leaves of *Aralia elata* and their cytotoxic activities. *Chemistry and Biodiversity*. 2013. 10(4). P. 703–710. doi:10.1002/cbdv.201200087
188. Labrecque M. T., Malone D., Caldwell K. E., Allan A. M. Impact of ethanol and saccharin on fecal microbiome in pregnant and non-pregnant mice. *Journal of Pregnancy and Child Health*. 2015. 2(5). doi:10.4172/2376-127x.1000193
189. Ladriere L., Zhang T.-M., Malaisse W. J. Effects of succinic acid dimethyl ester infusion on metabolic, hormonal, and enzymatic variables in starved rats. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1996. 20(4). P. 251–256. doi:10.1177/0148607196020004251
190. Lahive E., Walton A., Horton A. A., Spurgeon D. J., Svendsen C. Microplastic particles reduce reproduction in the terrestrial worm *Enchytraeus crypticus* in a soil exposure. *Environmental Pollution*. 2019. 255. P. 113174. doi:10.1016/j.envpol.2019.113174
191. Lambert S., Wagner M. Characterisation of nanoplastics during the degradation of polystyrene. *Chemosphere* 2016. 145. P. 265–268. doi:10.1016/j.chemosphere.2015.11.078
192. Landrigan P. J., Belpoggi F. The need for independent research on the health effects of glyphosate-based herbicides. *Environmental Health*. 2018. 17. P. 51. doi:10.1186/s12940-018-0392-z
193. Lebedev A. F., Shvec O. M., Evglevskij A. A., Evglevskaja E. P., Epifanov A. V., Popov V. S. Development and usage of medicines based on succinic acid. *Veterinarija*. 2009. 3. P. 48–51.
194. Lee B., Hong R., Lim P., Cho D., Yeom M., Lee S., Kang K. S., Lee S. C., Shim I., Lee H., Hahm D.-H. The ethanolic extract of *Aralia continentalis* ameliorates cognitive deficits via modifications of BDNF expression and anti-inflammatory effects in a rat model of post-traumatic stress disorder. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2019. 19. P. 11. doi:10.1186/s12906-018-2417-0
195. Lee H.-L., Chen K.-W., Chi C.-H., Huang J.-J., Tsai L.-M. Clinical presentations and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxication. A review of 131 cases. *Academic Emergency Medicine*. 2000. 7(8). P. 906–910. doi:10.1111/j.1553-2712.2000.tb02069.x
196. Lee J. J., Cho M. Y., Kim B. H., Lee S. Development of eco-friendly polymer foam using overcoat technology of deodorant. *Materials*. 2018. 11(10). P. 1898. doi:10.3390/ma11101898
197. Lesage-Meessen L., Bou M., Sigoillot J. C., Faulds C. B., Lomascolo A. Essential oils and distilled straws of lavender and lavandin: A review of current use and potential application in white biotechnology. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2015. 99(8). P. 3375–3385. doi:10.1007/s00253-015-6511-7
198. Liboiron M. Redefining pollution and action: the matter of plastics. *Journal of Material Culture*. 2016. 21. P. 87–110. doi:10.1177/1359183515622966

199. Li F., He X., Niu W., Feng Y., Bian J., Xiao H. Acute and sub-chronic toxicity study of the ethanol extract from leaves of *Aralia elata* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015. 175. P. 499–508. doi:10.1016/j.jep.2015.10.002
200. Li F., He X., Niu W., Feng Y., Bian J., Kuang H., Xiao H. Sub-chronic safety evaluation of the ethanol extract of *Aralia elata* leaves in Beagle dogs. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2016. 79. P. 1–11. doi:10.1016/j.yrtph.2016.05.005
201. Li F., Wang W., Xiao H. The evaluation of anti-breast cancer activity and safety pharmacology of the ethanol extract of *Aralia elata* Seem. leaves. *Drug and Chemical Toxicology*. 2019. P. 1–10. doi:10.1080/01480545.2019.1601211
202. Li H., He J., Jia W. The influence of gut microbiota on drug metabolism and toxicity. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2015. 12(1). P. 31–40. doi:10.1517/17425255.2016.1121234
203. Li M., Guo X., Wang H., Wen Y., Yang H. Rapid and label-free Raman detection of azodicarbonamide with asthma risk. *Sensors and Actuators, B: Chemical*. 2015. 216. P. 535–541. doi:10.1016/j.snb.2015.04.103
204. Licht T. R., Bahl M. I. Impact of the gut microbiota on chemical risk assessment. *Current Opinion in Toxicology*. 2019. 15. P. 109–113. doi:10.1016/j.cotox.2018.09.004
205. Lieshchova M. A., Bilan M. V., Bohomaz A. A., Tishkina N. M., Brygadyrenko V. V. Effect of succinic acid on the organism of mice and their intestinal microbiota against the background of excessive fat consumption. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. 11(2). P. 153–161 doi:10.15421/022023
206. Lieshchova M. A., Bilan M. V., Evert V. V., Kravtsova M. V., Mylostyvyi R. V.. Morphofunctional state of the rat's liver under the influence of *Aralia elata* alcohol tincture during the high-fat diet. *Scientific Messenger of Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies. Series: Veterinary sciences*. 2022. 24(108). P. 75–81. doi: 10.32718/nvlvet10811
207. Lieshchova M. A., Bohomaz A. A., Brygadyrenko V. V. Effect of *Salvia officinalis* and *S. sclarea* on rats with a high-fat hypercaloric diet. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021. 12(3). P. 555–264. doi:10.15421/022176
208. Lieshchova M. A., Brygadyrenko V. V. Influence of *Lavandula angustifolia*, *Melissa officinalis* and *Vitex angus-castus* on the organism of rats fed with excessive fat-containing diet. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021. 12(1). P. 169–180. doi:10.15421/022125
209. Lieshchova M. A., Brygadyrenko V. V., Tishkina N. M., Gavrilin P. M., Bohomaz A. A. Impact of polyvinyl chloride, polystyrene, and polyethylene on the organism of mice. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. 10(1). P. 50–55. doi:10.15421/021908
210. Lieshchova M.A., Tishkina N. M., Bohomaz A. A., Gavrilin P. M., Brygadyrenko V. V. Combined effect of glyphosphate, saccharin and sodium benzoate on rats. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018. 9(4). P. 591–597. doi:10.15421/021888
211. Lohner S., Toews I., Meerpohl J. J. Health outcomes of non-nutritive sweeteners: Analysis of the research landscape. *Nutrition Journal*. 2017. 16(1). doi:10.1186/s12937-017-0278-x
212. Loizzo M. R., Abouali M., Salehi P., Sonboli A., Kanani M., Menichini F., Tundis R. *In vitro* antioxidant and antiproliferative activities of nine *Salvia* species. *Natural Product Research*. 2014. 28(24). P. 2278–2285. doi:10.1080/14786419.2014.939086
213. Loomis T. A., Hayes A. W. (Eds.) Numbers in toxicology. *Loomis's essentials of toxicology*. 1996. Academic Press. P. 17–32. doi:10.1016/b978-012455625-6/50002-7
214. Lozano V. L., Defarge N., Rocque L. M., Mesnage R., Hennequin D., Cassier R., et al. Sex-dependent impact of Roundup on the rat gut microbiome. *Toxicology Reports*. 2018. 5. P. 96–107. doi:10.1016/j.toxrep.2017.12.005
215. Luis G., Solange M., Mir L. Effects of herbicide glyphosate and glyphosate-based formulations on aquatic ecosystems. *Herbicides and Environment*. 2011. 16. P. 343–68. doi:10.5772/12877

216. Luo Y., Dong X., Yu Y., Sun G., Sun X. Total aralosides of *Aralia elata* (Miq) Seem (Tasaes) ameliorate nonalcoholic steatohepatitis by modulating IRE1 α -mediated JNK and NF- κ B pathways in ApoE mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015. 163. P. 241–250. doi:10.1016/j.jep.2015.01.017
217. Malaisse W. J., Nadi A. B., Ladriere L., Zhang T.-M. Protective effects of succinic acid dimethyl ester infusion in experimental endotoxemia. *Nutrition*. 1997. 13(4). P. 330–341.
218. Malaisse W. J., Sener A. Metabolic effects and fate of succinate esters in pancreatic islets. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1993. 264(3). P. 434–440. doi:10.1152/ajpendo.1993.264.3.e434
219. Malaisse W. J., Rasschaert J., Villanueva-Penacarrillo M. L., Valverde I. Respiratory, ionic, and functional effects of succinate esters in pancreatic islets. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1993. 264(3). P. 428–433. doi:10.1152/ajpendo.1993.264.3.e428
220. Mamy L., Barriuso E., Gabrielle B. Environmental fate of herbicides trifluralin, metazachlor, metamitron and sulcotrione compared with that of glyphosate, a substitute broad spectrum herbicide for different glyphosate-resistant crops. *Pest Management Science*. 2005. 61(9). P. 905–916. doi:10.1002/ps.1108
221. Maranduba C. M. da C., De Castro S. B. R., Souza G. T. de, Rossato C., da Guia F. C., Valente M. A. S., Rettore J. V. P., et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *Journal of Immunology Research*. 2015. P. 1–14. doi:10.1155/2015/931574
222. Maranghi F., Tassinari R., Marcoccia D., Altieri I., Catone T., De Angelis G., Testai, E., Mastrangelo S., Evandri M. G., Bolle P., Lorenzetti S. The food contaminant semicarbazide acts as an endocrine disrupter: Evidence from an integrated in vivo/in vitro approach. *Chemico-Biological Interactions*. 2010. 183(1). P. 40–48. doi:10.1016/j.cbi.2009.09.016
223. Maranghi F., Tassinari R., Lagatta V., Moracci G., Macrì C., Eusepi A., Di Virgilio A., Scattoni M. L., Calamandrei G. Effects of the food contaminant semicarbazide following oral administration in juvenile Sprague–Dawley rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2009. 47(2). P. 472–479. doi:10.1016/j.fct.2008.12.003
224. Martynov V. O., Brygadyrenko V. V. The influence of synthetic food additives and surfactants on the body weight of larvae of *Tenebrio molitor* (Coleoptera, Tenebrionidae). *Biosystems Diversity*. 2017. 25(3). P. 236–42. doi:10.15421/011736
225. Martynov V. O., Hladkyi O. Y., Kolombar T. M., Brygadyrenko V. V. Impact of essential oil from plants on migratory activity of *Sitophilus granarius* and *Tenebrio molitor*. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019a. 10(4). P. 359–371. doi:10.15421/021955
226. Martynov V. O., Titov O. G., Kolombar T. M., Brygadyrenko V. V. Influence of essential oils of plants on the migration activity of *Tribolium confusum* (Coleoptera, Tenebrionidae). *Biosystems Diversity*. 2019b. 27(2). P. 177–185. doi:10.15421/011924
227. Mao Q., Manservigi F., Panzacchi S., Mandrioli D., Menghetti I., Vornoli A., et al. The Ramazzini Institute 13-week pilot study on glyphosate and Roundup administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: Effects on the microbiome. *Environmental Health*. 2018. 17. P. 50. doi:10.1186/s12940-018-0394-x
228. Mao J., Wang Y., Wang W., Duan T., Yin N., Guo T., Guo H., Liu N., An X., Qi J. Effects of *Taraxacum mongolicum* (dandelion) on growth performance, expression of genes coding for tight junction protein and mucin, microbiota composition and short chain fatty acids in ileum of broiler chickens. *BMC Veterinary Research*. 2022. 18(1). doi:10.1186/s12917-022-03278-5
229. Matiella J. E., Hsieh T. C. Volatile compounds in scrambled eggs. *Journal of Food Science*. 1991. 56(2). P. 387–390. doi:10.1111/j.1365-2621.1991.tb05286.x
230. Molin W. T. Glyphosate, a unique global herbicide. *Weed Technology*, 1998. 12(3). P. 564–565. doi:10.1017/s0890037x0004433x

231. McFadden R.-M. T., Larmonier C. B., Shehab K. W., Midura-Kiela M., Ramalingam R., Harrison Ch. A., et al. The role of Curcumin in modulating colonic microbiota during colitis and colon cancer prevention. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015. 21(11). P. 2483–2494. doi:10.1097/mib.0000000000000522
232. Mehdi Y., Létourneau-Montminy M.-P., Gaucher M.-L., Chorfi Y., Suresh G., Rouissi T., Brar S. K., et al. Use of antibiotics in broiler production: Global impacts and alternatives. *Animal Nutrition*. 2018. 4(2). P. 170–178. doi:10.1016/j.aninu.2018.03.002.
233. Meinel W., Schensny S., Brigelius-Floer R., Blaut M., Glatt H. Impact of intestinal microbiota on the intestinal and hepatic phase 2 levels of xenobiotic-metabolizing enzymes in rats. *Metab Ordinance*. 2009. 37(6). P. 1179–1186.
234. Michalopoulos G. K. Liver regeneration. *Journal of Cellular Physiology*. 2007. 213(2). P. 286–300. doi:10.1002/jcp.21172
235. Milevskaya V. V., Prasad S., Temerdashev Z. A. Extraction and chromatographic determination of phenolic compounds from medicinal herbs in the Lamiaceae and Hypericaceae families: A review. *Microchemical Journal*. 2019. 145. P. 1036–1049. doi:10.1016/j.microc.2018.11.041
236. Miliuskas G., Venskutonis P. R., van Beek T. A. Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. *Food Chemistry*. 2004. 85(2). P. 231–237. doi:10.1016/j.foodchem.2003.05.007
237. Mohammed M. T. Study of some *Vinca Rosea l.* (Apocynaceae) leaves components and effect of its extract on different microorganisms. *Al-Mustansiriyah Journal of Science*. 2007. 18(1). P. 28–36.
238. Montiel-Ruiz R. M., Roa-Coria J. E., Patiño-Camacho S. I., Flores-Murrieta F. J., Déciga-Campos M. Neuropharmacological and toxicity evaluations of ethanol extract from *Rhodiola rosea*. *Drug Development Research*. 2012. 73(2). P. 106–113. doi:10.1002/ddr.21001
239. Monsefi M., Abedian M., Azarbahram Z., Ashraf M. J. *Salvia officinalis* L. induces alveolar bud growing in adult female rat mammary glands. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 2015. 5(6). P. 560–567.
240. Monsefi M., Nadi A., Alinejad Z. The effects of *Salvia officinalis* L. on granulosa cells and *in vitro* maturation of oocytes in mice. *International Journal of Reproductive Biomedicine*. 2017. 15(10). P. 649–660.
241. Moore C. J. Synthetic polymers in the marine environment: A rapidly increasing, long-term threat. *Environmental Research*. 2008. 108(2). P. 131–139. doi:10.1016/j.envres.2008.07.025
242. Moradkhani H., Sargsyan E., Bibak H., Naseri B., Sadat-Hosseini M., Fayazi-Barjin A., Meftahzade H. *Melissa officinalis* L., a valuable medicine plant: A review. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2010. 4(25). P. 2753–2759.
243. Motta E. V. S., Raymann K., Moran N. A. Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018. 115(41). P. 10305–10310. doi:10.1073/pnas.1803880115
244. Naderi Dastjerdi M., Darooneh T., Nasiri M., Moatar F., Esmaili S., Ozgoli G. Investigating the effect of *Melissa officinalis* on after-pains: A randomized single-blind clinical trial. *Journal of Caring Sciences*. 2019. 8(3). P. 129–138. doi:10.15171/jcs.2019.019
245. Naim M., Zechman J. M., Brand J. G., Kare M. R., Sandovsky V. Effects of sodium saccharin on the activity of trypsin, chymotrypsin, and amylase and upon bacteria in small intestinal contents of rats. *Experimental Biology and Medicine*. 1985. 178(3). P. 392–401. doi:10.3181/00379727-178-42022
246. Nestmann E. R., Lynch B. S., Musa-Veloso K., Goodfellow G. H., Cheng E., Haighton L. A., Lee-Brotherton V. M. Safety assessment and risk-benefit analysis of the use of azodicarbonamide in baby food jar closure technology: Putting trace levels of semicarbazide

- exposure into perspective – A review. *Food Additives and Contaminants*. 2005. 22(9). P. 875–891. doi:10.1080/02652030500195312
247. Nettleton J. E., Reimer R. A., Shearer J. Reshaping the gut microbiota: Impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiology and Behavior*. 2016. 164. P. 488–493. doi:10.1016/j.physbeh.2016.04.029
 248. Njagi G. D. E., Gopalan H. N. B. Cytogenetic effects of the food preservatives – Sodium benzoate and sodium sulphite on *Vicia faba* root meristems. *Mutation Research/Genetic Toxicology*. 1982. 102(3). P. 213–219. doi:10.1016/0165-1218(82)90131-8
 249. Nicholson J. K., Wilson I. D. Opinion: understanding 'global' systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism. *Nature reviews. Drug discovery*. 2003. 2(8). P. 668–676. doi:10.1038/nrd1157
 250. Nielsen L. N., Roager H. M., Casas M. E., Frandsen H. L., Gosewinkel U., Bester K., Licht T. R., Hendriksen N. B., Bahl M. I. Glyphosate has limited short-term effects on commensal bacterial community composition in the gut environment due to sufficient aromatic amino acid levels. *Environmental Pollution*. 2018. 233. P. 364–376. doi:10.1016/j.envpol.2017.10.016
 251. Nikitina M., Lieshcheva M., Kokarev A. Morphogenesis and structure of immune formations of rabbits' intestines in the period of post-natal adaptation: monograph. Riga, Latvia: "Baltija Publishing". 2021. 134 p
 252. Noguchi-Shinohara M., Ono K., Hamaguchi T., Iwasa K., Nagai T., Kobayashi S., Nakamura H., Yamada M. Pharmacokinetics, safety and tolerability of *Melissa officinalis* extract which contained rosmarinic acid in healthy individuals: A randomized controlled trial. *PloS One*. 2015. 10(5). P. e0126422. doi:10.1371/journal.pone.0126422
 253. Normand J.-C., Grange F., Hernandez C., Ganay A., Davezies P., Bergeret A., Prost G. Occupational asthma after exposure to azodicarbonamide: Report of four cases. *British Journal of Industrial Medicine*. 1989. 46(1). P. 60–62. doi:10.1136/oem.46.1.60
 254. Noonan G. O., Begley T. H., Diachenko G. W. Semicarbazide formation in flour and bread. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2008. 56(6). P. 2064–2067. doi:10.1021/jf073198g
 255. Obbard R. W., Sadri S., Wong Y. Q., Khitun A. A., Baker I., Thompson R. C. Global warming releases microplastic legacy frozen in Arctic Sea ice. *Earth's Future*. 2014. 2(6). P. 315–320. Portico. doi:10.1002/2014ef000240
 256. Olofinnade A. T., Onalapo A. Y., Onalapo O. J., Olowe O. A., Adeyeba O. A. Food-added azodicarbonamide alters haematological parameters, antioxidant status and biochemical/histomorphological indices of liver and kidney injury in rats. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. 2021. 32(2). P. 39–50. doi:10.1515/jbcpp-2019-0341
 257. Olorunsogo O. O., Bababunmi E. A., Bassir O. Effect of glyphosate on rat liver mitochondria *in vivo*. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 1979. 22(1). P. 357–364. doi:10.1007/bf02026955
 258. Oskouie A. A., Yekta R. F., Tavirani M. R., Kashani M. S., Goshadrou F. *Lavandula angustifolia* effects on rat models of Alzheimer's disease through the investigation of serum metabolic features using NMR metabolomics. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2018. 10(2). P. 83–92.
 259. Oso A. O., Suganthi R. U., Manjunatha Reddy G. B., Malik P. K., Thirumalaisamy G., Awachat V. B., Selvaraju S., Arangasamy A., Bhatta R. Effect of dietary supplementation with phytogetic blend on growth performance, apparent ileal digestibility of nutrients, intestinal morphology, and cecal microflora of broiler chickens. *Poultry Science Journal*. 2019. 98(10). P. 4755–4766. doi: 10.3382/ps/pez191.
 260. Övervik E., Lindeskog P., Midtvedt T., Gustafsson J. Mutagen ex-cretion and cytochrome P-450-dependent activity in sterile and normal rats fed a diet containing fried meat. *FoodChemical Toxicol*. 1990. 28(4). P. 253–261.

261. Ozarowski M., Mikolajczak P. L., Piasecka A., Kachlicki P., Kujawski R., Bogacz A., Bartkowiak-Wieczorek J., Szulc M., et al. Influence of the *Melissa officinalis* leaf extract on long-term memory in scopolamine animal model with assessment of mechanism of action. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2016. P. 9729818. doi:10.1155/2016/9729818
262. Pai V., Rubee T., Rituparna Ch., Mamatha B. Evaluation of the antimicrobial activity of *Punica granatum* peel against the enteric pathogens: An invitro study. Asian Journal of Plant Science and Research. 2011. 1(2). P. 57–62.
263. Panossian A., Wikman G., Wagner H. Plant adaptogens III. Earlier and more recent aspects and concepts on their mode of action. Phytomedicine. 1999. 6(4). P. 287–300. doi:10.1016/s0944-7113(99)80023-3
264. Panossian A., Wikman G., Kaur P., Asea A. Adaptogens stimulate neuropeptide Y and Hsp72 expression and release in neuroglia cells. Frontiers in Neuroscience. 2012. 6(6). P. 1–12. doi:10.3389/fnins.2012.00006
265. Park H.-W., Park E. H., Yun H.-M., Rhim H. Sodium benzoate-mediated cytotoxicity in mammalian cells. Journal of Food Biochemistry. 2011. 35(4). P. 1034–1046. doi:10.1111/j.1745-4514.2010.00432.x
266. Park B. Y., Lee H., Woo S., Yoon M., Kim J., Hong Y., et al. Reduction of adipose tissue mass by the angiogenesis inhibitor ALS-L1023 from *Melissa officinalis*. PloS One. 2015. 10(11). P. e0141612. doi:10.1371/journal.pone.0141612
267. Peng M. F., Fang X. Y., Su-Hui W. U., Miao M. S. Application and analysis of chinese patent medicines containing dandelion. Proceedings of 2017 3rd International Conference on Green Materials and Environmental Engineering (GMEE 2017). 2017. P. 273–278.
268. Peterfalvi A., Miko E., Nagy T., Reger B., Simon D., Miseta A., Czéh B., Szereday L. Much more than a pleasant scent: A review on essential oils supporting the immune system. Molecules. 2019. 24(24). P. 4530. doi:10.3390/molecules24244530
269. Pinto D. E., Foletto K. C., Nunes R. B., Lago P. D., Bertoluci M. C. Long-term intake of saccharin decreases post-absorptive energy expenditure at rest and is associated to greater weight gain relative to sucrose in wistar rats. Nutrition and Metabolism. 2017. 14(1). P. 216–228. doi:10.1186/s12986-017-0165-7
270. Pivovarova A. S., Lesiovskaya E. E. Study of interaction of combinations of preparation from medicinal plants with tonic effects. Rastitelnye Resursy. 2003. 1. P. 94–101.
271. Plastics Atlas. Facts and figures about the world of synthetic polymers. Second Edition. Berlin: Heinrich Boll Foundation, 2019. 52 p.
272. Plastics Europe. Plastics – the Facts 2020 An analysis of European plastics production, demand and waste data. Brussels – Belgium. 2020. P. 12–16.
273. Prakash S., Rodes L., Coussa-Charley M., Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: Next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. Biologics: Targets and Therapy. 2011. 5. P. 71–86. doi:10.2147/btt.s19099
274. Ponnusamy K., Choi J. N., Kim J., Lee S.-Y., Lee C. H. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces. Journal of Medical Microbiology. 2011. 60(6). P. 817–827. doi:10.1099/jmm.0.028126-0
275. Pop A. V., Tofana M., Socaci S. A., Pop C., Rotar A. M., Nagy M., Salanta, L. Determination of antioxidant capacity and antimicrobial activity of selected *Salvia* species. Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca – Food Science and Technology. 2016. 73(1). P. 14–18. doi:10.15835/buasvmcn-fst:11965
276. Pospelova M. L., Barnaulov O. D. The antihypoxant and antioxidant effects of medicinal plants as the basis for their use in destructive diseases of the brain. Human Physiology. 2000. 26(1). P. 86–91. doi:10.1007/bf02760723
277. Putnikov A. V., Holota Y. V., Sergeychuk T. M., Ostapchuk A. M., Zakordonets L. V., Ostapchenko L. I., Tolstanova G. M. Quantitative and functional characteristics of rat intestinal microbiota. Microbiology and Biotechnology. 2015. 2. P. 89–100.

278. Qureshi S., Banday M. T., Adil S., Shakeel I., Munshi Z. H. Effect of dandelion leaves and fenugreek seeds with or without enzyme addition on performance and blood biochemistry of broiler chicken and evaluation of their in vitro antibacterial activity. *The Indian Journal of Animal Sciences*. 2015. 85(11). P. 1248–1254.
279. Qiao H., Zhang L., Shi H., Song Y., Bian Ch. Astragalus affects fecal microbial composition of young hens as determined by 16S rRNA sequencing. *AMB Expr*. 2018. 8. P. 70 doi:10.1186/s13568-018-0600-9
280. Ramiah S. K., Zulkifli I., Rahim N. A., Ebrahimi M., Meng G. Y. Effects of two herbal extracts and virginiamycin supplementation on growth performance, intestinal microflora population and fatty acid composition in broiler chickens. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*. 2014. 27(3). P. 375–382. doi: 10.5713/ajas.2013.13030
281. Raut J. S., Karuppayil S. M. A status review on the medicinal properties of essential oils. *Industrial Crops and Products*. 2014. 62. P. 250–264.
282. Reilly K., Fileman E., McNeal A. W., Lindeque P., Cole M. Microplastic ingestion by decapod larvae. Fate and Impact of Microplastics in Marine Ecosystems. 2017. 118. doi:10.1016/b978-0-12-812271-6.00114-9
283. Roberts A. The safety and regulatory process for low calorie sweeteners in the United States. *Physiology and Behavior*. 2016. 164. P. 439–444. doi:10.1016/j.physbeh.2016.02.039
284. Rodriguez-Seijo A., Lourenço J., Rocha-Santos T. A. P., da Costa J., Duarte A. C., Vala H., Pereira R. Histopathological and molecular effects of microplastics in *Eisenia andrei* Bouché. *Environmental Pollution*. 2017. 220. P. 495–503. doi:10.1016/j.envpol.2016.09.092
285. Ronai E., Tretter L., Szabados G., Horvath I. The inhibitory effect of succinate on radiation-enhanced mitochondrial lipid peroxidation. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*. 1987. 51(4). P. 611–617. doi:10.1080/09553008414552141
286. Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E., Korem T., Zeevi D., Costea P. I., et al. Environmental factors dominate over host genetics in shaping human gut microbiota composition. *Nature*. 2018. 555. P. 210–5. doi:10.1038/nature25973
287. Rowland I. R. Factors Affecting metabolic activity of the intestinal microflora. *Drug Metabolism Reviews*. 1988. 19(3–4). P. 243–261. doi:10.3109/03602538808994135
288. Ruiz-Ojeda F. J., Plaza-Díaz J., Sáez-Lara M. J., Gil A. Effects of sweeteners on the gut microbiota: A review of experimental studies and clinical trials. *Advances in Nutrition*. 2019. 10(1). P. 31–48. doi:10.1093/advances/nmy037
289. Saad B., Azaizeh H., Abu-Hijleh G., Said O. Safety of traditional arab herbal medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2006. 3(4). P. 433–439.
290. Sadeghzadeh J., Vakili A., Bandegi A. R., Sameni H. R., Zahedi Khorasani M., Darabian M. *Lavandula* reduces heart injury via attenuating tumor necrosis factor-alpha and oxidative stress in a rat model of infarct-like myocardial injury. *Cell Journal*. 2017. 19(1). P. 84–93. doi:10.22074/cellj.2016.4148
291. Saito S., Ebashi J., Sumita S., Furumoto T., Nagamura Y., Nishida K., Isiguro I. Comparison of cytoprotective effects of saponins isolated from leaves of *Aralia elata* Seem. (Araliaceae) with synthesized bisdesmosides of oleanoic acid and hederagenin on carbon tetrachloride-induced hepatic injury. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1993. 41(8). P. 1395–1401. doi:10.1248/cpb.41.1395
292. Safaeian L., Sajjadi S. E., Javanmard S. H., Montazeri H., Samani F. Protective effect of *Melissa officinalis* extract against H₂O₂-induced oxidative stress in human vascular endothelial cells. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2016. 11(5). P. 383–389. doi:10.4103/1735-5362.192488
293. Safarabadi A. M., Abbaszadeh S., Sepahvand H., Ebrahimi F. An overview of the important analgesic herbs in Iran. *Anaesthesia Pain and Intensive Care*. 2018. 22(4). P. 522–528.

294. Sakamoto M., Takeshige K., Yasui H., Tokunaga K. Cardioprotective effect of succinate against ischemia/reperfusion injury. *Surgery Today*. 1998. 28(5). P. 522–528. doi:10.1007/s005950050177
295. Saljoughian S., Roohinejad S., Bekhit A. E. A., Greiner R., Omidizadeh A., Nikmaram N., Khaneghah A. M. The effects of food essential oils on cardiovascular diseases: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018. 58(10). P. 1688–1705. doi:10.1080/10408398.2017.1279121
296. Salman M. T., Khan R. A., Shukla I. Antibacterial Activity of *Nigella Sativa* Linn. seeds against multiple antibiotics resistant clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *International Archives of BioMedical and Clinical Research*. 2016. 2(3). doi:10.21276/iabcr.2016.2.3.24
297. Salminen S., Isolauri E., Onnela T. Gut flora in normal and disordered states. *Chemotherapy*. 1995. 41(1). P. 5–15. Portico. doi:10.1159/000239391
298. Samarth R. M., Samarth M., Matsumoto Y. Medicinally important aromatic plants with radioprotective activity. *Future Science OA*. 2017. 3(4). FSO247. doi:10.4155/fsoa-2017-0061
299. Samuelson R., Lobl M., Higgins S., Clarey D., Wysong A. The effects of lavender essential oil on wound healing: A review of the current evidence. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2020. 26(8). P. 680–690. doi:10.1089/acm.2019.0286
300. Saurette E. M., Groza L. G., Blowes D. W., Ptacek C. J. Storage and preservation of artificial sweeteners in groundwater samples. *Groundwater Monitoring and Remediation*. 2017. 37(4). P. 71–81. doi:10.1111/gwmr.12249
301. Sclafani A., Ackroff K. Flavor preferences conditioned by nutritive and non-nutritive sweeteners in mice. *Physiology and Behavior*. 2017. 173. P. 188–199. doi:10.1016/j.physbeh.2017.02.008
302. Seol G. H., Shim H. S., Kim P. J., Moon H. K., Lee K. H., Shim I., Suh S. H., Min S. S. Antidepressant-like effect of *Salvia sclarea* is explained by modulation of dopamine activities in rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2010. 130(1). P. 187–190. doi:10.1016/j.jep.2010.04.035
303. Shakeri A., Sahebkar A., Javadi B. *Melissa officinalis* L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016. 188. P. 204–228. doi:10.1016/j.jep.2016.05.010
304. Shikov A. N., Pozharitskaya O. N., Makarov V. G. *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen: An overview of pharmacological studies. *Phytomedicine*. 2016. 23(12). P. 1409–1421. doi:10.1016/j.phymed.2016.07.011
305. Shinjyo N., Green J. Are sage, rosemary and lemon balm effective interventions in dementia? A narrative review of the clinical evidence. *European Journal of Integrative Medicine*. 2017. 1(5). P. 83–96. doi:10.1016/j.eujim.2017.08.013
306. Shokri A., Saeedi M., Fakhari M., Morteza-Semnani K., Keighobadi M., Hosseini Teshnizi S., Kelidari H. R., Sadjadi S. Antileishmanial activity of *Lavandula angustifolia* and *Rosmarinus officinalis* essential oils and nano-emulsions on *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER). *Iranian Journal of Parasitology*. 2017. 12(4). P. 622–631.
307. Shvets O. M. The use of the new preparation «Amber bio-stimulator» to rising efficacy of vaccination against virus diseases of horned cattle. *Veterinary Agriculture Animals*. 2011. 6. P. 13–15.
308. Shwide-Slavin C., Swift C., Ross T. Nonnutritive sweeteners: Where are we today? *Diabetes Spectrum*. 2012. 25(2). P. 104–110. doi:10.2337/diaspect.25.2.104
309. Sik B., Kapcsandi V., Szekelyhidi R., Hanczke E. L., Ajtony Z. Recent advances in the analysis of rosmarinic acid from herbs in the *Lamiaceae* family. *Natural Product Communications*. 2019. 14(7). doi:10.1177/1934578X19864216
310. Simonova N., Dorovskikh V., Kropotov A., Kotelnikova M., Shtarberg M., Maysak, A., Chernysheva A., Kabar M. Comparative effectiveness of succinic acid and reamberin in the

- oxidative stress in experiment. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2018. 1(70). P. 78–82. doi:10.12737/article_5c126def73b749.24896834
311. Sims G. L. A., Jaafar H. A. S. A chemical blowing agent system (CBAS) based on azodicarbonamide. *Journal of Cellular Plastics*. 1994. 30(2). P. 175–188. doi:10.1177/0021955X9403000205
312. Slovak A. J. Occupational asthma caused by a plastics blowing agent, azodicarbonamide. *Thorax*. 1981. 36(12). P. 906–909. doi:10.1136/thx.36.12.906
313. Snider D. M., Roy J. W., Robertson W. D., Garda D. I., Spoelstra J. Concentrations of artificial sweeteners and their ratios with nutrients in septic system wastewater. *Groundwater Monitoring and Remediation*. 2017. 37(3). P. 94–102. doi:10.1111/gwmr.12229
314. Sousa T., Paterson R., Moore V., Carlsson A., Abrahamsson B., Basit A. W. The gastrointestinal microbiota as a site for the biotransformation of drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008. 363(1–2) P. 1–25. doi:10.1016/j.ijpharm.2008.07.009
315. Stanner S. The science of low-calorie sweeteners – separating fact from fiction. *Nutrition Bulletin*. 2010. 35(4). P. 357–362. doi:10.1111/j.1467-3010.2010.01848.x
316. Steer M., Cole, M., Thompson R. C., Lindeque P. K.. Microplastic ingestion in fish larvae in the western English Channel. *Environmental Pollution*. 2017. 226. P. 250–259. doi:10.1016/j.envpol.2017.03.062
317. Stella J., Ryan M. Glyphosate herbicide formulation: A potentially lethal ingestion. *Emergency Medicine Australasia*. 2004. 16(3). P. 235–239. doi:10.1111/j.1742-6723.2004.00593.x
318. Stjopin S. G., Rodionova R. A., Stjopina M. A., Dikusar E. A. Antiradical activity of alcoholic tinctures of medicinal plants. *Achievements of Fundamental Clinical Medicine and Pharmacy*. 2019. VGMU, Vitebsk.
319. Su-Ah J., Ahmed M., Eun J.-B. Physicochemical characteristics, textural properties, and sensory attributes of low-calorie cereal bar enhanced with different levels of saccharin during storage. *Journal of Food Processing and Preservation*. 2017. 42(2). e13486. doi:10.1111/jfpp.13486
320. Suez J., Korem T., Zeevi D., Zilberman-Schapira G., Thaiss C. A., Maza O., Israeli D., Zmora N., Gilad S., Weinberger A., Kuperman Y., et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014. 514(7521). P. 181–186. doi:10.1038/nature13793
321. Suojalehto H., Malo J.-L., Cullinan P. The classification of azodicarbonamide (ADCA) as a respiratory sensitiser; adding to the weight of evidence. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018. 94. P. 330–331. doi:10.1016/j.yrtph.2018.01.006
322. Sussarellu R., Suquet M., Thomas Y., Lambert C., Fabioux C., et al. Oyster reproduction is affected by exposure to polystyrene microplastics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. 113(9). P. 2430–2435. doi:10.1073/pnas.1519019113
323. Szilagyi S., De La Calle M. B. Semicarbazide in baby food: A European survey. *European Food Research and Technology*, 2006. 224(1). P. 141–146.
324. Tamargo A., Molinero N., Reinoso J. J., Alcolea-Rodriguez V., Portela R., Bañares M. A., Fernández J. F., Moreno-Arribas M. V. PET microplastics affect human gut microbiota communities during simulated gastrointestinal digestion, first evidence of plausible polymer biodegradation during human digestion. *Scientific Reports*. 2022. 12(1). P. 528. doi:10.1038/s41598-021-04489-w
325. Tassignon J., Ismaili J., Le Moine A., Van Laethem F., Leo O., Vandeveld M., Goldman M. Azodicarbonamide inhibits T-cell responses *in vitro* and *in vivo*. *Nature Medicine*. 1999. 5(8). P. 947–950. doi:10.1038/11392
326. Tassignon J., Vandeveld M., Goldman M. Azodicarbonamide as a new T cell immunosuppressant: Synergy with cyclosporin A. *Clinical Immunology*. 2001. 100(1). P. 24–30. doi:10.1006/clim.2001.5041

327. Terry R., Posadzki P., Watson L. K., Ernst E. The use of ginger (*Zingiber officinale*) for the treatment of pain: a systematic review of clinical trials. *Pain Medicine*. 2011. 12(12). P. 1808–1818. doi:10.1111/j.1526-4637.2011.01261.x
328. Tian L., Gu P., Wu C., Xu A., Dou X., Shi F., Chen F. Progress in analytical methods for the determination of azodicarbonamide in wheat flour and its products. *Shipin Kexue / Food Science*. 2021. 42(9). P. 347–354. doi:10.7506/spkx1002-6630-20200507-073
329. Tihomirova O. V. Therapeutic effectiveness of the medicine Reamberin in children who are ill with acute intestinal infections with expressed symptoms of intoxication. *Remberin 1.5% solution for infusions – use in paediatric practice*. 2005. NTFF Polisan. Sankt-Peterburg.
330. Thompson R. C., Moore C. J., Saal Vom F. S., Swan S. H. Plastics, the environment and human health: current consensus and future trends. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. 2009. 1. P. 1–14. doi:10.1098/rstb.2009.0053
331. Thursby E., Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*. 2017. 474(11). P. 1823–1836. doi:10.1042/bcj20160510
332. Tkachuk V. G., Shapoval V. V. The effect of *Salvia sclarea* ether oil on the immunological and enzymatic systems. *Vrachebnoe Delo*. 1987. 5. P. 83–84.
333. Todorov D., Hinkov A., Shishkova K., Shishkov S. Antiviral potential of Bulgarian medicinal plants. *Phytochemistry Reviews*. 2014. 13(2). P. 525–538. doi:10.1007/s11101-014-9357-1
334. Trivellini A., Lucchesini M., Maggini R., Mosadegh H., Villamarin T. S. S., Vernieri P., Mensuali-Sodi A., Pardossi A. Lamiaceae phenols as multifaceted compounds: Bioactivity, industrial prospects and role of “positive-stress”. *Industrial Crops and Products*. 2016. 83. P. 241–254. doi:10.1016/j.indcrop.2015.12.039
335. Tsiaoussis J., Antoniou M. N., Koliarakis I., Mesnage R., Vardavas C. I., Izotov B. N., Psaroulaki A., Tsatsakis A. Effects of single and combined toxic exposures on the gut microbiome: Current knowledge and future directions. *Toxicology Letters*. 2019. 312. P. 72–97. doi:10.1016/j.toxlet.2019.04.014
336. Turner A. Foamed polystyrene in the marine environment: sources, additives, transport, behavior, and impacts. *Environ Sci Technol*. 2020. 54(17). P. 10411-10420. doi:10.1021/acs.est.0c03221
337. Turova A. D. Medicinal plants of USSR and their applications. 1974. *Medicina*, Moscow.
338. Uritu C. M., Mihai C. T., Stanciu G. D., Dodi G., Alexa-Stratulat T., Luca A., Leon-Constantin M. M., Stefanescu R., Bild V., Melnic S., Tamba B. I. Medicinal plants of the family Lamiaceae in pain therapy: A review. *Pain Research and Management*. 2018. P. 7801543. doi:10.1155/2018/7801543
339. van Tilburg M. A. L., Palsson O. S., Ringel Y., Whitehead W. E. Is ginger effective for the treatment of irritable bowel syndrome? A double blind randomized controlled pilot trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2014. 22(1). P. 17–20. doi:10.1016/j.ctim.2013.12.015
340. Vasconcelos M. A., Orsolin P. C., Silva-Oliveira R. G., Nepomuceno J. C., Spanó M. A. Assessment of the carcinogenic potential of high intense-sweeteners through the test for detection of epithelial tumor clones (warts) in *Drosophila melanogaster*. *Food and Chemical Toxicology*. 2017. 101. P. 1–7. doi:10.1016/j.fct.2016.12.028
341. Vlastos D., Moshou H., Epeoglou K. Evaluation of genotoxic effects of semicarbazide on cultured human lymphocytes and rat bone marrow. *Food and Chemical Toxicology*. 2010. 48(1). P. 209–214. doi:10.1016/j.fct.2009.10.002
342. Woronuk G., Demissie Z., Rheault M., Mahmoud S. Biosynthesis and therapeutic properties of *Lavandula* essential oil constituents. *Planta Medica*. 2011. 77(1). P. 7–15. doi:10.1055/s-0030-1250136
343. Vymazal J., Dvořáková Březinová T. Removal of saccharin from municipal sewage: The first results from constructed wetlands. *Chemical Engineering Journal*. 2016. 306. P. 1067–1070. doi:10.1016/j.cej.2016.08.043

344. Walton A., Lahive E., Svendsen C., Galloway T. Effects of PVC and nylon microplastics on survival and reproduction of the small terrestrial earthworm *Enchytraeus crypticus*. *Fate and Impact of Microplastics in Marine Ecosystems*. 2017. 20. doi:10.1016/b978-0-12-812271-6.00022-3
345. Wang D., Yuan X., Liu T., Liu L., Hu Y., Wang Z., Zheng Q. Neuroprotective activity of lavender oil on transient focal cerebral ischemia in mice. *Molecules*. 2012. 17(8). P. 9803–9817. doi:10.3390/molecules17089803
346. Wang M., Xu X., Xu H., Wen F., Zhang X., Sun H., Yao F., Sun G., Sun X. Effect of the total saponins of *Aralia elata* (Miq) Seem on cardiac contractile function and intracellular calcium cycling regulation. *Journal of Ethnopharmacology*. 2014. 155(1). P. 240–247. doi:10.1016/j.jep.2014.05.024
347. Wang Q.-H., Zhang J., Ma X., Ye X.-Y., Yang B.-Y., Xia Y.-G., Kuang H.-X. A new triterpenoid saponin from the leaves of *Aralia elata*. *Chinese Journal of Natural Medicines*. 2011. 9(1). P. 17–21. doi:10.1016/s1875-5364(11)60012-5
348. Wang X., Zhao C., Huang W., Wang Q., Liu C., Yang G. Near-infrared hyperspectral imaging for detection and quantification of azodicarbonamide in flour. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2018. 98(7). P. 2793–2800. doi:10.1002/jsfa.8776
349. Westergaard N., Sonnewald U., Schousboe A. Release of α -ketoglutarate, malate and succinate from cultured astrocytes: possible role in amino acid neurotransmitter homeostasis. *Neuroscience Letters*. 1994. 176(1). P. 105–109. doi:10.1016/0304-3940(94)90882-6
350. Williams G. M., Kroes R., Munro I. C. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2000. 31(2). P. 117–165. doi:10.1006/rtph.1999.1371
351. Wilson I. D., Nicholson J. K. Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Translational Research*. 2017. 179. P. 204–222. doi:10.1016/j.trsl.2016.08.002
352. Witte W. Selective pressure by antibiotic use in livestock. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000. 16. P. 19–24. doi:10.1016/s0924-8579(00)00301-0
353. Whitehead L. W., Robins T. G., Fine L. J., Hansen D. J. Respiratory symptoms associated with the use of azodicarbonamide foaming agent in a plastics injection molding facility. *American Journal of Industrial Medicine*. 1987. 11(1). P. 83–92. doi:10.1002/ajim.4700110109
354. Weihrauch M. R., Diehl V. Artificial sweeteners – do they bear a carcinogenic risk? *Annals of Oncology*. 2004. 15(10). P. 1460–1465. doi:10.1093/annonc/mdh256
355. Wright S. L., Thompson R. C., Galloway T. S. The physical impacts of microplastics on marine organisms: A review. *Environmental Pollution*. 2013. 178. P. 483–492. doi:10.1016/j.envpol.2013.02.031
356. Xing Y.-N., Ni H.-G., Chen Z.-Y. Semicarbazide in selected bird's nest products. *Journal of Food Protection*. 2012. 75(9). P. 1654–1659. doi:10.4315/0362-028X.12-065
357. Yadav A., Kumar A., Das M., Tripathi A. Sodium benzoate, a food preservative, affects the functional and activation status of splenocytes at non cytotoxic dose. *Food and Chemical Toxicology*. 2016. 88. P. 40–47. doi:10.1016/j.fct.2015.12.016
358. Yamashita H., Matsuhara H., Miotani S., Sako Y., Matsui T., Tanaka H., Inagaki N. Artificial sweeteners and mixture of food additives cause to break oral tolerance and induce food allergy in murine oral tolerance model for food allergy. *Clinical and Experimental Allergy*. 2017. 47(9). P. 1204–1213. doi:10.1111/cea.12928
359. Yang H. J., Kim K. Y., Kang P., Lee H. S., Seol G. H. Effects of *Salvia sclarea* on chronic immobilization stress induced endothelial dysfunction in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2014. 14. P. 396. doi:10.1186/1472-6882-14-396
360. Yang Y., Iji P. A., Choct M. Dietary modulation of gut microflora in broiler chickens: a review of the role of six kinds of alternatives to in-feed antibiotics. *World's Poultry Science Journal*. 2009. 65(1). P. 97–114. doi:10.1017/s0043933909000087

361. Yang Y.-Y., Liu W.-R., Liu Y.-S., Zhao J.-L., Zhang Q.-Q., Zhang M., Ying G.-G. Suitability of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) and artificial sweeteners (ASs) as wastewater indicators in the Pearl River Delta, South China. *Science of the Total Environment*. 2017. 590–591. P. 611–619. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.03.001
362. Yasui A., Oishi M., Hayafuji C., Kobayashi C., Shindo T., Ozawa H., Nakazato M. Analysis of azodicarbonamide in wheat flour and prepared flour mixes. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*. 2016. 57(5). P. 133–138. doi:10.3358/shokueishi.57.133
363. Ye J., Wang X.-H., Sang Y.-X., Liu Q. Assessment of the determination of azodicarbonamide and its decomposition product semicarbazide: Investigation of variation in flour and flour products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2011. 59(17). P. 9313–9318. doi:10.1021/jf201819x
364. Ying H. Z., Xie W., Wang M. C., He J. Q., Zhang H. H., Yu C. H. Gut microbiota: An emerging therapeutic approach of herbal medicine for prevention of colorectal cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. 12. P. 969526. doi:10.3389/fcimb.2022.969526
365. Yu S. H., Seol G. H. *Lavandula angustifolia* Mill. oil and its active constituent linalyl acetate alleviate pain and urinary residual sense after colorectal cancer surgery: A randomised controlled trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017. P. 3954181. doi:10.1155/2017/3954181
366. Yu L. The antitumor effects of araloside A extracted from the root bark of *Aralia elata* on human kidney cancer cell lines. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011. 5(4). P. 462–467. doi:10.5897/ajpp10.317
367. Yu Y., Zhou Q.-X. Adsorption characteristics of pesticides methamidophos and glyphosate by two soils. *Chemosphere*. 2005. 58(6). P. 811–816. doi:10.1016/j.chemosphere.2004.08.064
368. Zadnipyryany I. V., Sataieva T. P., Tretiakova O. S., Zukow W. Myocardial interstitial matrix as novel target for succinic acid treatment strategies during experimental hypobaric hypoxia. *Russian Open Medical Journal*. 2019. 8(2). P. e0201. doi:10.15275/rusomj.2019.0201
369. Zawadzki M., Maksymowicz K. Suspected azodicarbonamide poisoning in a patient with acute hemorrhaging pancreatitis. *Archiwum Medycyny Sądowej i Kryminologii*. 2007. 57(4). P. 430–432.
370. Zazharskyi V. V., Davydenko P. O., Kulishenko O. M., Borovik I. V., Zazharska N. M., Brygadyrenko V. V. Antibacterial and fungicidal activities of ethanol extracts of 38 species of plants. *Biosystems Diversity*. 2020. 28(3). P. 281–289. doi:10.15421/012037
371. Zazharskyi V. V., Davydenko P. O., Kulishenko O. M., Borovik I. V., Brygadyrenko V. V. Antimicrobial activity of 50 plant extracts. *Biosystems Diversity*. 2019a. 27(2). P. 163–169. doi:10.15421/011922
372. Zazharskyi V., Davydenko P., Kulishenko O., Borovik I., Brygadyrenko V., Zazharska, N.. Antibacterial activity of herbal infusions against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Pseudomonas aeruginosa* *in vitro*. *Magyar Állatorvosok Lapja*. 2019b. 141. P. 693–704.
373. Zhan H. D., Zhou H. Y., Sui Y. P., Du X. L., Wang W. H., Dai L., Sui F., Huo H. R., Jiang T. L. The rhizome of *Gastrodia elata* Blume – An ethnopharmacological review. *Journal of ethnopharmacology*. 2016. 189. P. 361–385. doi:10.1016/j.jep.2016.06.057
374. Zhang J., Yang G., Wen Y., Liu S., Li C., Yang R., Li W. Intestinal microbiota are involved in the immunomodulatory activities of longan polysaccharide. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017. 61(11). 1700466. doi:10.1002/mnfr.201700466
375. Zhang L., Xin F., Cai Z., Zhao H., Zhang X., Yao C. A colorimetric sensing platform for azodicarbonamide detection in flour based on MnO₂ nanosheets oxidative system. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2021. 413(19). P. 4887–4894. doi:10.1007/s00216-021-03451-z

376. Zhang Y., Wang W., He H., Song X., Yao G., Song S. Triterpene saponins with neuroprotective effects from a wild vegetable *Aralia elata*. *Journal of Functional Foods*. 2018. 45. P 313–320. doi:10.1016/j.jff.2018.04.026
377. Zhou P., Xie W., Luo Y., Lu S., Dai Z., Wang R., Sun G., Sun X. Protective effects of total saponins of *Aralia elata* (Miq.) on endothelial cell injury induced by TNF- α via modulation of the PI3K/Akt and NF- κ B signalling pathways. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. 20(1). P. 36. doi:10.3390/ijms20010036
378. Ziaee M., Khorrami A., Ebrahimi M., Nourafcan H., Amiraslanzadeh M., Rameshrad M., Garjani M., Garjani A. Cardioprotective effects of essential oil of *Lavandula angustifolia* on isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rat. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. 14(1). P. 279–289.
379. Zivkovic J., Ristic M., Kschonsek J., Westphal A., Mihailovic M., Filipovic V., Bohm V. Comparison of chemical profile and antioxidant capacity of seeds and oils from *Salvia sclarea* and *Salvia officinalis*. *Chemistry and Biodiversity*. 2017. 14(12). e1700344. doi:10.1002/cbdv.201700344

Наукове видання

Білан Марина Володимирівна

Лещова Марина Олексіївна

**КОРЕКЦІЯ МІКРОБІОТИ КИШЕЧНИКА ПІД ВПЛИВОМ
КСЕНОБІОТИКІВ ТА ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ**

Монографія

Підписано до друку 09.12.2022.

Формат 60x84/16. Папір офсетний. Друк цифровий.

Ум. друк. арк. 7,44. Наклад 25 прим. Замовлення № 169.

Видавництво та друкарня ПП «Ліра ЛТД».

вул. Наукова, 5, м. Дніпро, 49107.

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи

до Державного реєстру видавців, виготовлювачів

та розповсюджувачів видавничої продукції

ДК № 6042 від 26.02.2018.

dnipro.lira@gmail.com | +38 (067) 561-57-05 | lira.dp.ua