

Читать
онлайн
Read
online

Шевелева С.А., Маркова Ю.М., Ефимочкина Н.Р., Минаева Л.П., Быкова И.Б.,
Зинурова Е.Е., Смотрина Ю.В., Полянина А.С., Стеценко В.В., Хотимченко С.А.

Микробные риски, обусловленные микропластиками в пищевой цепи, и меры возможного противодействия (обзор литературы). Часть 1. Поступление с пищей и влияние на микробиоту кишечника

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, Москва, Россия

Загрязнение окружающей среды полимерными отходами и микропластиками (МП) в последнее время становится актуальной проблемой для здравоохранения в связи с появлением множества свидетельств о том, что МП оказывают влияние на здоровье живых организмов, в том числе человека. МП повсеместно присутствуют в питьевой воде и различных группах пищевых продуктов, обнаруживаются в образцах кала, тканей толстой кишки и крови людей. При пероральном поступлении МП первым объектом для их взаимодействия с организмом является микробиота желудочно-кишечного тракта. Учитывая эссенциальное значение кишечной микробиоты для здоровья человека, изучение негативных последствий такого контакта приобретает особую важность.

Результаты обобщённых в обзоре экспериментальных исследований in vitro и in vivo свидетельствуют о том, что МП оказывают негативное влияние на состав микробного сообщества и состояние кишечного барьера, а также сами подвергаются микробной деградации в желудочно-кишечном тракте. В моделях in vivo поступление МП в кишечник сопровождается увеличением α -разнообразия микробиоты, предположительно, за счёт прикреплённых к частицам посторонних микроорганизмов, в том числе в составе сформированных на их поверхности биоплёнок.

Конкурируя с представителями нормофлоры, эти микроорганизмы способны ферментативно разрушать или преодолевать мукозальный барьер. Одновременно биоплёночный матрикс, ассоциируясь с кишечной слизью, обеспечивает для частиц МП задержку в слое муцина и прямой контакт с апикальной частью эпителиоцитов, что приводит к раздражению, местному воспалению и повреждению кишечного барьера.

МП и продукты их биотрансформации могут и системно влиять на организм хозяина, транслоцируясь из кишечника в кровотоки.

В обзоре подчёркивается, что для идентификации и характеристики рисков для здоровья, связанных с поступлением различных МП с пищей, исследования по оценке их взаимодействия с микробиотой и путей их биотрансформации в кишечнике являются необходимыми.

Ключевые слова: микропластик; полимерные частицы; микроорганизмы; микробиота кишечника; биоплёнки; мукозальный барьер

Для цитирования: Шевелева С.А., Маркова Ю.М., Ефимочкина Н.Р., Минаева Л.П., Быкова И.Б., Зинурова Е.Е., Смотрина Ю.В., Полянина А.С., Стеценко В.В., Хотимченко С.А. Микробные риски, обусловленные микропластиками в пищевой цепи, и меры возможного противодействия (обзор литературы). Часть 1. Поступление с пищей и влияние на микробиоту кишечника. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(12): 1334–1347. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-12-1334-1347> <https://elibrary.ru/ilsoi>

Для корреспонденции: Маркова Юлия Михайловна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 109240, Москва. E-mail: yulia.markova.ion@gmail.com

Участие авторов: Шевелева С.А., Маркова Ю.М. — написание текста, редактирование; Хотимченко С.А. — редактирование; Ефимочкина Н.Р., Минаева Л.П., Быкова И.Б., Зинурова Е.Е., Смотрина Ю.В., Полянина А.С., Стеценко В.В. — сбор и обработка данных. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Работа выполнена за счёт средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № FGMF-2023-0005).

Поступила: 11.11.2023 / Принята к печати: 15.11.2023 / Опубликована: 28.12.2023

Svetlana A. Sheveleva, Yulia M. Markova, Natalya R. Efimochkina, Lyudmila P. Minaeva,
Irina B. Bykova, Elena E. Zinurova, Yulia V. Smotrina, Anna S. Polyagina, Valentina V. Stetsenko,
Sergey A. Khotimchenko

Microbial risks associated with microplastics in the food chain and possible control measures (literature review). Part 1. Dietary intake and influence on the gut microbiota

Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, 109240, Russian Federation

Environmental contamination by polymer wastes and microplastics (MPs) has recently become important for health care, due to the emergence of a lot of evidence that MPs affect the health of living organisms, including humans.

MPs commonly presented in drinking water and various groups of food products, and are found in human stool, colon tissue, and blood samples. When MPs are orally ingested, the first object for their interaction with the organism is the gastrointestinal microbiota. Considering the essential importance of the intestinal microbiota for human health, the study of the negative consequences of such contact becomes very important.

The results of “in vitro” and “in vivo” experimental studies summarized in the review indicate MPs to have negative effects on the microbial community composition and of the intestinal barrier state, and are themselves subject to microbial degradation in the gastrointestinal tract. “In vivo” studies, the entry of MPs into the intestine is accompanied by an increase in α -diversity of the microbiota, presumably due to foreign microorganisms attached to the particles, including those in as part of biofilms formed on their surfaces.

Competing with representatives of normal intestinal flora, these microorganisms are able to enzymatically degrade or overcome the mucosal barrier. Simultaneously the biofilm matrix associate with intestinal mucus and provides MPs particles with retention in the mucin layer and direct contact with the apical part of epitheliocytes. This leads to irritation, local inflammation, and damage to the intestinal barrier.

MPs and their biotransformation products can also systemically affect the host organism, translocating from the intestine into the bloodstream. The review emphasizes that to identify and characterize the health risks associated with the intake of various MPs from food, studies assessing their interaction with the microbiota and biotransformation pathways in the intestine are necessary.

Keywords: microplastics; polymeric particles; microorganisms; gut microbiota; biofilms; mucosal barrier

For citation: Sheveleva S.A., Markova Yu.M., Efimochkina N.R., Minaeva L.P., Bykova I.B., Zinurova E.E., Smotrina Yu.V., Polyamina A.S., Stetsenko V.V., Khotimchenko S.A. Microbial risks associated with microplastics in the food chain and possible control measures (literature review). Part 1. Dietary intake and influence on the gut microbiota. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2023; 102(12): 1334–1347. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-12-1334-1347> <https://elibrary.ru/ilsoii> (In Russ.)

For correspondence: Yulia M. Markova, Senior researcher, Laboratory of biosafety and analysis of nutr microbiome, Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, 109240, Russian Federation. E-mail: yulia.markova.ion@gmail.com

Information about the authors:

Sheveleva S.A.,	https://orcid.org/0000-0001-5647-9709	Markova Yu.M.,	https://orcid.org/0000-0002-2631-6412
Efimochkina N.R.,	https://orcid.org/0000-0002-9071-0326	Minaeva L.P.,	https://orcid.org/0000-0003-1853-5735
Bykova I.B.,	https://orcid.org/0000-0001-7288-312X	Zinurova E.E.,	https://orcid.org/0000-0002-6639-2524
Smotrina Yu.V.,	https://orcid.org/0000-0001-8842-0525	Polyamina A.S.,	https://orcid.org/0000-0002-2766-7716
Stetsenko V.V.,	https://orcid.org/0000-0001-6470-171X	Khotimchenko S.A.,	https://orcid.org/0000-0002-5340-9649

Contribution: Sheveleva S.A., Markova Yu.M. – writing and editing of the text; Khotimchenko S.A. – editing of the text; Efimochkina N.R., Minaeva L.P., Bykova I.B., Zinurova E.E., Smotrina Yu.V., Polyamina A.S., Stetsenko V.V. – data collection and analysis. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. This work was carried out within the framework of the Program of Fundamental Scientific Research project of the Ministry of science and higher education of the Russian Federation No FGMP-2023-0005.

Received: November 11, 2023 / Accepted: November 15, 2023 / Published: December 28, 2023

Микропластики как новые загрязнители пищи: происхождение, некоторые свойства, значимые источники

Глобальное загрязнение окружающей среды пластиковыми массами и их отходами долго считалось проблемой экологии, но в последние годы его актуальность стала очевидной для здравоохранения. Это связано с их невидимыми частицами – микропластиками (МП), обнаруживаемыми во многих видах пищевых продуктов и в питьевой воде по всей планете. Экспериментальные исследования свидетельствуют о возможности токсического действия МП на живой организм, а также о не прямых негативных эффектах за счёт присоединения к МП других биотических и абиотических факторов [1, 2]. В реальных условиях охарактеризовать прямые риски МП для здоровья весьма сложно из-за трудности количественного анализа и постоянной изменчивости их физико-химических характеристик (гетерогенности по размеру, форме, составу, кристалличности, плотности), особенно при содержании в образце разных частиц, физической деструкции и химической миграции в течение жизненного цикла и превращения МП в нанопластики (НП) [3, 4]. Тогда как опасения по поводу того, что МП могут действовать как переносчики патогенов и их токсинов и угрожать биобезопасности пищи, имеют совершенно серьёзные основания. Они опираются на хорошо известные данные о способности пластиков, применяемых в медицине и пищевой промышленности, адгезировать бактериальные биоплёнки, обеспечивая персистенцию возбудителей и создавая высокие инфекционные риски для пациентов и потребителей [5]. В случае МП, площадь поверхности которых увеличивается за счёт дробления на мелкие частицы, значимо возрастают и их контакты со множеством микроскопических организмов – бактерий, микроводорослей, простейших, грибов, вирусов, что заканчивается формированием «пластисферы» – биоплёночной экосистемы на пластике [6].

Укрепляет эти опасения растущее число сообщений о присутствующих в пластисфере патогенах различных видов как на крупном пластиковом мусоре, попадающем в моря, озёра, реки, прибрежные территории и свалки по всему миру, так и на частицах МП [7, 8].

Согласно современным представлениям, к НП относят частицы с размерами от 0,001 до 1 мкм, а к МП – от 1 до 1000 мкм (1 до 0,001 мм) [9], при этом размеры бактериальных клеток (0,6–10 мкм) сопоставимы с размерами как НП, так и МП. Исключением являются волокна, которые счи-

таются МП, даже если только их длина, но не поперечник, превышает 5000 мкм (5 мм) [10].

Эти знания важны для характеристики микробных рисков, ассоциированных с МП и НП в пище, в том числе и механизмов развития токсикоинфекций, при которых такие частицы служат носителями возбудителей. Например, можно полагать, что при проглатывании МП наибольшая вероятность транслокации через стенку кишечника путём трансцитоза или парацеллюлярного транспорта будет иметь место для частиц, размер которых не превышает размеров бактерий. С этой же точки зрения важны происхождение и источники МП.

Например, вторичные МП, образующиеся в окружающей среде при разложении пластикового мусора, синтетических тканей, износе автомобильных покрышек и включающиеся в пищевые цепи на её разных этапах, безусловно, будут более потенциально опасны, чем такие же МП, попадающие с пылью из воздуха, где не поддерживается микробный рост. И тем более опасны, чем первичные МП/НП, то есть специально изготавливаемые в качестве скрабов, доставщиков активных ингредиентов для зубных паст и средств косметики и подвергающиеся соответствующей обработке [10–12].

На наличие частиц МП сегодня пристально изучаются разнообразные объекты живой и неживой природы, а получаемые данные свидетельствуют о наибольшем уровне загрязнения морских экосистем. По убыванию следуют пресноводные и наземные экосистемы и атмосфера [12–14]. Это не может не обуславливать более частое присутствие МП в водных биоресурсах (рыба, включая мари- и аквакультуру, водных беспозвоночных, морских млекопитающих) и, как следствие, поступление в организм человека с рыбными продуктами, а наземных животных – с кормами из рыбной муки [15]. Показатели контаминации МП различных видов пищевых продуктов подробно рассмотрены в обзорах Toussaint V. и соавт. и Varboza L.G.A. и соавт. в 2019 г. [13, 14]. Сопоставлять результаты обобщённых в них исследований трудно из-за разных методов пробоподготовки и анализа. Но на основе сведений о частоте обнаружения и концентрации единиц МП на единицу массы образца можно составить следующий рейтинг нагруженности ими (по убыванию) разных видов пищевых продуктов: морепродукты (двустворчатые моллюски и ракообразные) > рыба морская и пресноводная непотрошёная (преимущественно мелкие виды типа анчоусов) > бутилированная питьевая вода > пиво (в различной потребительской упаковке) > молоко > мёд > сахар > поваренная соль (преимущественно морская или из

солёных озёр) > соленья, приготовляемые с морской солью. С учётом этого сегодня важно представлять механизмы генерации пластисфер, а также их реальную и потенциальную роль для биобезопасности указанных видов продуктов.

Другим значимым источником контаминации пищевых продуктов МП признаются упаковочные материалы [16]. Предполагают, что предметы упаковки, то есть пластиковые бутылки, картонные коробки с покрытием и крышки, могут выделять МП в результате механического истирания или старения, а многоразовые пластиковые и даже стеклянные ёмкости могут быть загрязнены в процессе их очистки и наполнения. Это подтверждается обнаружением частиц МП в питьевой воде, расфасованной в бутылки из пластика и стекла, а также в пакеты из ламинированного картона. Здесь не выявляется значительной корреляции между типом упаковки и уровнем МП, и даже фиксируются частицы, имеющие другой вид полимера, чем в упаковке, но при этом вода в многоразовой таре, как правило, более загрязнена МП, чем в одноразовой [17, 18].

В целом сведения о химическом составе выявляемых в продуктах МП и аффинности к ним разных микроорганизмов в обзорах варьируются или отсутствуют. В публикациях отечественных авторов [19], посвящённых контаминации МП гидросферы, указывается, что в 90% основными типами таких загрязнителей являются полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид, полистирол и полиэтилентерефталат. Логично ожидать наличие их остатков в цепи водных пищевых биоресурсов.

Зато часто отмечается обнаружение МП в форме волокон в жидких продуктах и питьевой воде [16]. Так, в Мексике в 2020 г. во всей выборке из 23 образцов молока были обнаружены частицы МП, из которых 95,6% имели тип волокон. Они состояли из сульфополимеров, и поскольку полисульфоны и их эфиры широко используются в ультра- и микрофильтрационных мембранах в пищевой промышленности, было высказано мнение, что МП могли происходить из фильтрационных установок [20]. Примечательно, что одной из целей мембранных технологий является удаление посторонних микроорганизмов из продукции.

Очевидно, что МП, попадающие в пищевые продукты и питьевую воду из упаковки или в процессе технологической переработки, будут иметь иной характер взаимодействия с микрофлорой данных объектов и иные последствия для организма при пероральном поглощении, чем МП/НП, загрязняющие водные биоресурсы на ранних этапах пищевой цепи, и этот аспект требует изучения.

Поэтому задачей данного обзора является рассмотрение характера рисков, связанных с загрязнением пищевых продуктов МП, происходящими из разных источников, в свете их микробиологической безопасности, оценки возможных негативных последствий для здоровья и обоснования мер противодействия.

Изучение микробиологических эффектов на организм микропластиков, поглощаемых с пищей, с позиций оценки риска для здоровья

Текущие сведения об экспозиции МП организма человека. Присутствие МП/НП в пищевых продуктах обуславливает пероральное воздействие на человека, результат которого зависит как от количества и состояния проглоченных частиц, так и от их взаимодействия с потенциальными мишенями в просвете кишечника, а при проникновении в кровотоки — в тканях и органах [16]. На сегодняшний день получено определённое представление об экспозиции частицами МП с пищей, но фундаментальные механизмы их эффектов на организм досконально не изучены.

Так, исходя из потребления ряда пищевых продуктов и питьевой воды в США, сочли, что поглощение МП детьми составляет 203–223 частицы в сутки [21]. В исследовании [22] было смоделировано накопление МП у детей в течение жизни с использованием физиологически обоснованной

фармакокинетической модели, и их суточное поступление оценили в 553 частицы. В работе [23], тоже ориентированной на детей, потребление МП из бутылочек для кормления в 48 странах оценено величинами в диапазоне 14 600–4 550 000 частиц на одного младенца в день. Самые низкие величины пришлись на африканско-азиатский регион, а самые высокие — на Океанию, Северную Америку и Европу, тогда как их средний уровень был в 2600 раз выше уровня общего потребления МП взрослыми из воды, пищи и воздуха (до 600 частиц) в работе [21]. Данные по взрослым людям тоже варьируются: по оценкам китайских учёных, только за счёт питья из стаканчиков на основе полипропилена, полиэтилентерефталата (ПЭТ) или полиэтилена, используемых по 4–5 дней в неделю, людьми могут проглатываться от 37 613 до 89 294 частиц МП в год [24]. В 2022 г. в работе [25] был представлен расчёт поглощения МП человеком, основанный на данных ФАО-ВОЗ о максимальном годовом потреблении шести групп продуктов (напитки, приправы, мёд, мясо, морепродукты и овощи) и среднем содержании в них частиц МП/кг. В ней показана возможность ежегодного поступления $1,42–1,54 \cdot 10^5$ частиц на душу населения только с этими продуктами, что составляет по массе 398–431 г МП, эквивалентной потреблению 50 пластиковых пакетов (размером $0,04 \times 250 \times 400$ мм, плотностью $0,98$ г/см³).

При этом большой диапазон потенциального поглощения частиц наряду с существенными аналитическими проблемами их количественного определения подчёркивает и большую неопределённость воздействия на человека [26]. Нанопластик вызывает особую озабоченность, поскольку прогнозируется, что он легче проникает в биологические ткани, но сведений о нагрузке им пищевых продуктов не получено [27].

На фоне растущих данных о МП/НП как потенциальном факторе вреда стали появляться и публикации о реальности их присутствия в кишечнике и проникновения во внутреннюю среду организма человека вне каких-либо экспериментов с преднамеренным приёмом частиц. Так, в исследовании [28] были обнаружены МП девяти различных типов во всех образцах кала, собранного от людей в восьми странах (Финляндия, Италия, Япония, Нидерланды, Польша, Россия, Великобритания, Австрия). В среднем выявлено 20 частиц/10 г кала, причём чаще всего это были полипропилен и полиэтилентерефталат. В этой небольшой по масштабу работе, ставшей по факту первым свидетельством наличия МП в организме человека, авторы призвали к дальнейшим исследованиям для понимания последствий для здоровья человека и особенно для лиц с заболеваниями ЖКТ. Далее появились данные об обнаружении МП у взрослых людей в кале [29–34], толстой кишке [35], крови [36, 37].

В 2021 г. МП размером $\sim 5–10$ мкм были обнаружены в плаценте родильниц [38], размером > 50 мкм в плаценте матерей и меконии детей после кесарева сечения [39], и МП из ПЭТ в фекалиях младенцев на грудном вскармливании [29], что может быть косвенным свидетельством преодоления ими кишечного и плацентарного барьеров материнского организма. Хотя, по мнению [26], источники этих пластиков следует отслеживать более тщательно, особенно в плане возможного попадания в образцы загрязнителей из воздуха.

В целом же текущие данные о проникновении МП в кровеносную систему, органы и ткани в организме человека и их влияния на здоровье весьма немногочисленны, а известные механизмы их транслокации во внутреннюю среду, поглощения клетками и токсичности были предложены в результате экспериментальных исследований на животных. Соответственно в числе потенциальных токсикологических путей описаны индукция окислительного стресса и воспаления, цитотоксичность, апоптотические эффекты, иммунные реакции, нарушение кишечного барьера и микробиоты. Показана также способность МП служить переносчиками вредных химических веществ и микроорганизмов [40–44].

В ряде опытов на животных, моделирующих воздействие в раннем возрасте, установлено токсическое влияние МП на метаболизм и иммунный баланс матери и плода, а также на микробиом [26, 42].

Однако почти все эти исследования имеют очевидные ограничения: использование высоких доз МП, значительно превышающих выявляемые их уровни в пище и воде; оценка МП преимущественно сферической формы либо состоящих из одного типа полимера (чаще всего полистирола); изучение острой токсичности и значительно реже – последствий долгосрочного воздействия [3]. Кроме того, применяемые модели не могут в полной мере имитировать сценарии реального воздействия, поскольку частицы МП, обнаруживаемые в окружающей среде, обычно состоят из смесей МП разных видов, форм и размеров, которые невозможно воспроизвести в лаборатории [45].

Тем не менее результаты модельных исследований можно рассматривать как важные признаки потенциальных неблагоприятных эффектов МП, но пока в своём большинстве они не могут быть непосредственно применимы для оценки риска для здоровья.

В то же время зафиксированные в таких работах дисбиотические и иммунные нарушения в ЖКТ наталкивают на мысль сфокусироваться на пристальном изучении эффектов МП, которые реализуются в кишечнике. А именно на их взаимодействии с кишечной микробиотой как первой линией контакта организма с любыми поступающими перорально чужеродными веществами, взаимосвязях её состава и функций с показателями системного воспаления и иммунной дисфункции и потреблением частиц МП/НП с пищей и водой. Подобный подход может оказаться доступной и полезной стратегией для характеристики риска.

С позиций оценки микробиологического риска (ОМР) не менее важным представляется изучение роли МП как векторов переноса инфекционных агентов в организм хозяина. Хотя на сегодня отсутствуют данные о подтверждённых инцидентах или фактах заражения инфекциями и инвазиями от агентов на МП, общеизвестны негативные последствия в виде гнойно-воспалительных, лёгочных и других заболеваний, обусловленных возбудителями, прикрепляющимися к поверхности и длительно сохраняющимися в составе микробных биоплёнок на медицинском, кондиционерном, водопроводном оборудовании и принадлежностях из пластика [46]. Принципиальных различий с МП здесь нет, разве что увеличивается площадь обсеменяемой поверхности и шире спектр микробных патогенов, с которыми могут контактировать МП в окружающей среде. Поэтому для продвигенции ОМР и разработки промежуточных мер управления данным риском актуальной задачей является характеристика его профиля с идентификацией такого фактора вреда в пище, как частицы МП/НП, колонизированные микробными патогенами.

Рассмотрим, как эти задачи решаются научным сообществом по данным литературы.

Влияние МП, присутствующих в окружающей среде, на микробиоту кишечника человека и животных. Загрязняя окружающую среду, МП неизбежно попадают в кишечник многих видов животных и человека, но данных о воздействии естественно поглощаемых МП на состояние кишечной микробиоты в литературе практически нет. Нам удалось обнаружить лишь две публикации 2023 г. с результатами подобных исследований. Первая посвящена связи между экологически значимыми концентрациями смесей МП, которые постоянно попадают в кишечник диких морских птиц, и изменениями в их микробиоме [47]. В ней установлено, что содержание МП в кишечнике северных глупышей (*Fulmarus glacialis*) и буревестников Кори (*Calonectris borealis*) значимо коррелирует с микробным разнообразием и с уменьшением численности комменсальной флоры преджелудков и клоаки, но также с увеличением количества зоонозных патогенов и микробов, устойчивых к антибиотикам и разлагающих пластик. Авторы второй работы [48], приняв во внимание, что

частицы МП и НП были обнаружены в 100% отобранных контейнеров из полипропилена, полистирола, полиэтилена и полиэтилентерефталата для еды навынос в разных городах Китая, изучили микробиоту кишечника и полости рта у 390 студентов, часто (более 3 раз в неделю), иногда (до 1 раза в неделю) или никогда не употребляющих пищу из таких контейнеров, и оценили различия между когортами. Они показали, что у всех потребляющих пищу из контейнеров отмечались более частые желудочно-кишечные дисфункции и кашель, а также изменения микробиоты кишечника и полости рта в сторону повышения разнообразия, чем у не потребляющих. У «частых» потребителей повышались уровни кишечных *Collinsella* и оральных *Thiobacillus* spp., тогда как у «редких» – кишечных *Faecalibacterium*. Авторы не анализировали концентрации МП и НП в контейнерах, но выдвинули гипотезу о том, что наблюдаемые изменения состава, структуры и функций микробиоты у людей могут быть вызваны пластиковыми загрязнителями в пищевой цепи.

Таким образом, несмотря на то, что эти работы единичны, в них отражены достоверные свидетельства наличия функциональных нарушений и однонаправленных дисбиотических сдвигов в кишечнике человека и тепловых позвоночных, обусловленных потреблением МП. Но из-за отсутствия стандартизованных методов измерения частиц в пище, а также из-за этических ограничений ожидать активного развития исследований по характеристике риска воздействия МП/НП на организм человека и его микробиоту в ближайшее время нельзя.

Однако в этом направлении прогрессивно растёт массив информации, получаемой в экспериментальных исследованиях *in vivo* на животных различных видов, от беспозвоночных до млекопитающих, и *in vitro* на моделях-имитаторах желудочно-кишечного тракта человека, хемотатах или симуляторах кишечной микрофлоры – SHIME-реакторах [49, 50].

Оценка влияния МП на микробиоту кишечника в экспериментальных исследованиях. В результате многочисленных исследований на водных (рыбки данио, карп обыкновенный, морская медака, морские мидии) и почвенных (коллемболы, дождевые черви, нематоды *C. elegans*) организмах при воздействии на них МП и НП во всех случаях выявлены негативные изменения в микробных сообществах кишечника: дисбиозы, увеличение α -разнообразия и относительной численности потенциально патогенных бактерий, таких как *Shewanella*, *Plesiomonas*, *Flavobacterium*, *Bacillaceae*, нарушения метаболических реакций флоры [51]. Вплоть до того, что пересадка в пищеварительный канал *C. elegans* фекальной микробиоты человека устранила у этих нематод токсичность, вызванную нанопластиком, а авторы опыта предположили, что некоторые микробы играют защитную роль в нашем кишечнике [52].

В экспериментах на млекопитающих, преимущественно мышах и крысах, практически без исключения, как и у менее организованных животных, подтверждается уязвимость микробиоты к воздействию МП/НП. Метагеномное секвенирование генов 16S рРНК в содержимом толстой кишки испытываемых животных по сравнению с интактными стабильно демонстрирует нарушение α - и β -разнообразия, изменение численности и структуры бактериальных популяций на разных таксономических уровнях, даже основных филотипов (*Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Proteobacteria*). После перорального воздействия МП доминируют изменения в комменсальной части флоры, часто в родах *Staphylococcus*, *Clostridium* и *Bacteroides*, за счёт избыточного роста провоспалительных видов. Вовлекаются и представители резидентной облигатно анаэробной флоры, такие как *Bifidobacterium*, *Prevotella*, *Veillonella*, *Ruminococcus*, *Blautia*, отклонения в уровнях которых у человека ассоциированы с развитием неинфекционных метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний [51, 53–55]. Так, снижение численности *Actinobacteria* на фоне уменьшения продукции слизи в толстой кишке и дисфункции кишечного барьера у мышей группой экспертов ФАО признано применимой характери-

стикой для оценки токсичности МП полистирола для здоровья человека [49].

Такая же направленность эффектов МП разных типов и размеров (избыточный рост патобионтов, нарушение гомеостаза кишечника и метаболических функций резидентной флоры) наблюдается в исследованиях *in vitro* на биореакторах желудочно-кишечного пищеварения, которые включают моделируемое микробное сообщество человека [56].

При этом глубина и спектр таких эффектов могут варьироваться в зависимости от природы, размера, формы, растворимости частиц, длительности их приёма. Из всего круга способных попадать в пищевую цепь МП/НП в аспекте воздействия на кишечник и его микроэкологию лучше всего охарактеризованы частицы полистирола сферической формы (8 публикаций из 19 найденных для этого обзора), за ним по убыванию цитируемых работ идут полиэтилен, полимолочная кислота, полиэтилентерефталат. Отдельные работы посвящены оценке эффектов смесей частиц разных видов [49, 57, 58].

Сопоставлять показатели воздействия на микробиоту МП разных видов между собой сложно из-за различий экспериментальных моделей, выражения размеров частиц (г/л, число частиц в массе/объёме и др.), уровней дозировки (при пересчёте варьируются от 15 мкг до 100 мг на кг массы тела или объём модели в день) [51], продолжительности воздействия, тогда как описать особенности стбт.

Так, *МП полистирола* в диапазоне размеров от 0,5 до 50 мкм за срок субхронического эксперимента на мышах, получавших воду с концентрацией 100 и 1000 мкг МП/л [53, 54], индуцировали уменьшение численности в микробиоте *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и α -*Proteobacteria*, среди которых ингибировалось до 15 родов бактерий. Соответственно неосновные филоциты и другие протеобактерии, в том числе класса γ (к которому относятся все *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae* и другие грамтрицательные микроорганизмы, основным компонентом внешней мембраны которых является липополисахарид), становятся доминирующими. Такой механизм чаще всего приводит к повышению концентрации эндотоксина в просвете кишечника, нарушению кишечного барьера, транслокации в кровотоки и системному воспалению. В работе [51] Jiménez-Arroyo С. и соавт. описывают похожие результаты на другой мышинной модели (C57BL/6) при дозе ПС 100 мкг/день (но без уточнения класса протеобактерий), но тут же признают, что в целой серии опытов на таких же мышах после приёма ПС МП обнаруживалось повышение удельного веса протеобактерий.

МП полиэтилена низкой плотности (с размером от 1 до 2 мкм) были испытаны в модели *in vitro*, состоящей из искусственной слизистой оболочки, имитирующей экосистему толстой кишки у детей раннего возраста, и 2 культур клеток – кишечного эпителия Caco-2 и секретирующих слизь бокаловидных клеток HT29-MTX [45]. В модели определяли структуру и метаболическую активность микробиома с помощью метабаркодирования 16S и измеряли концентрации образующихся газов, короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), летучих органических соединений (ЛОС) и других микробных продуктов. За 2 нед введения ПЭ вызвал значимые сдвиги в сообществе, увеличив α -разнообразие, а также содержание бактерий *Enterobacteriaceae* и *Dethiosulfovibrionaceae* (потенциально вредные агенты филоцита *Synergistota*). Это было связано со снижением производства бутирата и существенными изменениями в профилях ЛОС.

В исследовании [55] на мышах C57BL/6 состав и разнообразие кишечной флоры после скармливания различных количеств МП ПЭ (6; 60 и 600 мг/день) в течение 5 нед изменилось у всех животных, но в группе на самой высокой концентрации показатели количества видов и разнообразия были наибольшими. Авторы также наблюдали значительное увеличение численности кишечных комменсалов *Staphylococcus* наряду с достоверным снижением предста-

вителей защитной флоры *Parabacteroides* в опытных группах по сравнению с контрольными. Кроме того, уровни провоспалительного цитокина IL-1 α в сыворотке крови у мышей в группах кормления были значительно выше, чем в контроле, что отражает связь между воспалением и ростом уровня комменсалов в кишечнике.

МП полимолочной кислоты (ПМК), которая позиционируется как безвредный биопластик, тоже показал свою способность приводить к изменениям в составе и метаболизме микробиоты толстой кишки в модели *in vitro* и при приёме добровольцами его частиц двух размеров – миллиметровых (ПМК-g) и микрометровых (ПМК-m) в реалистичном количестве (0,166 г/день) [57]. Результаты (повышение доли *Bacteroides* на ПМК-m, при снижении содержания *Parabacteroides* на ПМК-g и др.) носили характер тенденции. Но выявленные сдвиги, предполагающие биотрансформацию ПМК в процессе прохождения по ЖКТ и индуцированное ею изменение метаболизма сообщества, подтвердились при помощи Рамановской спектроскопии и полевой эмиссионной сканирующей электронной микроскопии (показана деградация МП ПМК под биоплёнкой из кишечных бактерий), а также биоинформационного анализа (на фоне ПМК-g в метагеноме кишечника установлена высокая экспрессия последовательности, отвечающей за достаточно редкую для кишечной флоры человека пуллуланазную активность). При этом отмеченный здесь же рост числа *Bifidobacterium* авторы не трактуют как преимущество, а просто констатируют способность ряда штаммов рода к синтезу пуллулазы, разрушающей связи полисахаридных сополимеров ПМК или сами ветви ПМК на более мелкие молекулы.

МП полиэтилентерефталата (ПЭТ) до сих пор рассматривался как модель небiorазлагаемого пластика. Но недавно [58, 59] показали, что некоторые представители кишечного микробного сообщества способны к биотрансформации ПЭТ в кишечнике, тем самым изменяя его биодоступность или токсичность, обусловленную выделением эндокринных дисрапторов фталатов. В опытах на здоровых добровольцах и в объединённой статической и динамической модели ЖКТ, имитирующей желудок, тонкий кишечник и три части толстой кишки, [58] показали, что МП ПЭТ (доза 166 мг/день, размер 160 ± 110 мкм, неправильная форма) уменьшил биоразнообразие, а также количество полезных бактерий, таких как *Christensenellaceae*, увеличив пропорции *Escherichia/Shigella* и *Bilophila*, что часто связано с провоспалительным статусом в кишечнике.

В симуляторе микробной экосистемы кишечника человека M-SHIME было обнаружено, что МП ПЭТ (доза 2 г/день, размер 100–300 мкм, неправильная форма) более сильно угнетает микробиоту в просвете, чем в слизистой оболочке, скорее всего в связи со стабилизацией кишечных микробов в слизи и муцине [59]. Кроме того, совместное воздействие МП и фталатов, высвобождающихся в M-SHIME, по сравнению с МП без фталатов усугубляло сдвиги в составе флоры и изменяло её метаболическую функцию. В частности, снижало выработку КЦЖК, которые играют ключевую роль в трофике колоноцитов хозяина и их защите от воспаления.

По данным [56], при переваривании гранул (2,8–3,6 мм) и измельчённых МП ПЭТ (50–300 мкм) в дозе 166 мг в модели *in vitro* разных отделов ЖКТ не наблюдалось заметных изменений размера или структуры частиц на уровне желудка и тонкого кишечника. А на уровне толстой кишки измельчённые частицы ПЭТ вызвали несколько изменений в составе/разнообразии микробиоты: снижение во всех её отделах общего количества микроорганизмов на 3 и более lg за 72 ч; заметное снижение численности *Bifidobacterium* и *Clostridium* spp. за 48 ч. Аналогично, секвенирование 16S рРНК показало снижение индексов α -разнообразия в популяциях бактерий толстой кишки и соотношения *Firmicutes/Bacteroidetes*, особенно в поперечной и нисходящей ободочной кишке, уже в первые 24 ч ферментации.

На уровне филотипов было снижено количество *Bacteroidetes* во всех отделах толстой кишки, тогда как доля *Firmicutes* увеличилась в восходящей, *Proteobacteria* и *Synergistetes* в поперечной и *Desulfobacteria* – в нисходящей ободочной кишке. На уровне родов наиболее важными были различия в относительной численности *Bacteroides* и *Parabacteroides* spp. – обнаружено значительное снижение во всех отделах ободочной кишки с наиболее очевидным эффектом в поперечном и нисходящем отделах.

Оценка потенциальных рисков для микробиоты от воздействия смеси различных МП. В большинстве предыдущих исследований подобного рода изучалось воздействие только одного типа МП с вариантами зависимости от разных доз и других параметров частиц либо изучались последствия, не связанные с воздействием собственно на микробиоту. Ниже приведена выдержка из материалов ФАО, обобщающих данные о негативных эффектах сочетанного воздействия МП на модельные организмы и культуры тканей (табл. 1).

Судя по полученным результатам, основными последствиями были окислительный стресс, повреждение систем детоксикации, нарушение параметров врождённого иммунитета.

Важно отметить, что иммунные и окислительные реакции на слизистых опосредуются при участии ассоциированной с ними микробиоты. Поэтому как минимум в трёх исследованиях, где обнаружена модуляция параметров врождённого иммунитета (снижение фагоцитоза от затравки смесью частиц поливинилхлорида и полиэтилена у промысловых рыб дорада и лаврака) и повреждения в кишечнике (растрескивание ворсинок, расщепление энтероцитов у рыбок данио, уменьшение усвоения кальция в кишечнике у нематод *C. elegans* на смеси полиамида, полиэтилена, полипропилена, поливинилхлорида, полистирола), этим эффектам сопутствовали микробиологические сдвиги.

С учётом этого [66] провели эксперимент на взрослых крысах (возраст 6 нед) линии Sprague-Dawley с пероральным введением смеси 10 МП (полипропилен 60%, полиэтилен-терефталат 15%, полистирол 11%, вискоза 5%, полиэтилен 4,8%, полиоксиметилен 2%, поликарбонат 0,67%, полиамид 0,54%, поливинилхлорид 0,54% и полиуретан 0,4%) в дозе 12 мг/кг массы тела в день в течение 6 нед, исходя из типов и концентраций, которым люди подвергаются в повседневной жизни. Путём секвенирования гена 16S рРНК и метаболического профилирования на основе МС высокого разрешения изучен состав микробиома кишечника и метаболитов сыворотки крови крыс.

Было показано, что ежедневное воздействие смеси МП по сравнению с контролем достоверно ($p < 0,05$) нарушает структуру микробиома: на уровне филотипов отмечено буквально истощение *Bacteroidota* (в 2,6 раза), но повышение доли *Firmicutes* (в 1,46 раза) и *Fusobacteriota* (в 3,3 раза). Негативные изменения отмечены среди семейств, особенно для *Muribaculaceae*, *Oscillospiraceae*, *Bacteroidaceae*, *Neisseriaceae*, *Prevotellaceae* и *Veillonellaceae*, более всего отклонявшихся от контроля.

Также были значительно нарушены 47 метаболитов, в основном трикарбоновых кислот, участвующих в цикле Кребса, метаболизме гликолата и дикарбоксилата, D-глутамина и D-глутамата, а также аланина, аспартата и глутамата. Сдвигался профиль липидов и жирных кислот, органических кислот, их производных и изофлавоноидов. Важно отметить, что в работах, посвящённых сочетанному характеру микробиологических эффектов при воздействии и других алиментарных факторов, заостряется внимание на подобных механизмах подавления полезных популяций, которые опосредуются угнетением функций печени и выработки вторичных желчных кислот (ВЖК). В свою очередь дефицит ВЖК, приводя к каскаду иммунных и метаболических нарушений в просвете кишечника, может предшествовать развитию метаболических патологий в дальнейшем. Такой механизм по отношению к МП/МП требует внимания.

В целом смесь МП заметно провоцировала дисбиоз в кишечнике, что в дальнейшем приводило к нарушению метаболизма крови. Корреляция между этими изменениями расценивалась как значительная ($R_{\text{но}} > 0,5$ или $< -0,5$; $p < 0,05$). Так, дайдзеин, уровень которого увеличивался в 4,4 раза у опытных крыс, имел тесные положительные (с *Oscillospiraceae*, *Pasteurellaceae* и *Veillonellaceae*) и отрицательные связи (с *Bacteroidaceae* и *Muribaculaceae*), то есть с семействами, доли которых в микробиоме отклонялись в наибольшей степени.

Сочетанное изучение микробиома и метаболизма даёт новое представление о механизме токсичности МП и их комбинаций у млекопитающих и перспективно для точной оценки потенциальных рисков для здоровья этих факторов вреда в пище.

Влияние на кишечную микробиоту доз, размеров и продолжительности поглощения МП. Влияние других атрибутов микропластиков помимо химического состава на микробиоту кишечника, развитие связанного с дисбиозом воспаления и лежащие в его основе механизмы изучены пока недостаточно.

Оценка эффекта воздействия различных количеств МП ПЭ (6; 60 и 600 мг/день в течение 5 нед) на мышах C57BL/6 [55] при всех дозах показала достоверный рост численности *Staphylococcus* наряду с истощением *Parabacteroides* по сравнению с интактной группой. Доза 600 мг/день обусловила только большее биоразнообразие и большее число видов кишечных микробов, чем в 10 и 100 раз меньшие дозы. Разные количества МП ПЭ влияли на уровни секреции специфических цитокинов в сыворотке крови, но высокая доза индуцировала наибольший уровень провоспалительного IL-1a. Также все дозы данного диапазона МП ПЭ снизили долю клеток Th17 и Treg среди CD4⁺ у опытных мышей, при этом не повлияв на их соотношение за выбранный срок эксперимента. В *colon* и *caecum* мышей, получавших МП ПЭ в высокой концентрации, наблюдались более высокая экспрессия рецепторов TLR4, AP-1, IRF5 и признаки воспаления. Активации передачи сигналов TLR4 как пускового фактора развития воспаления подтверждает зависимость от дозы МП.

В процитированной ранее работе [48] ярко показано в эксперименте на мышах, что частичное уменьшение размера и количества вводимых перорально МП/НП не может исправить дисбактериоз кишечника, вызванный частицами этого пластика, переходящими в пищевую продукцию из пластиковой упаковки. В трёх группах данной модели были испытаны дозы однотипных микрочастиц и наночастиц на уровне 500; 500 и 200 мкг соответственно. Хотя популяции некоторых бактерий у мышей, найденных у получавших 500 мкг НП и 500 мкг МП, уменьшались при введении 200 мкг НП, кишечная микробиота всех опытных групп отличалась от контроля, и ожидаемого устранения или снижения степени проявления нарушений не произошло.

В 2021 г. было сообщено о связи между размером и зарядом частиц с их токсичностью в мышинной модели [67]. Испытывали ПС трёх типов (стандартный, отрицательно заряженный карбоксилированный и положительно заряженный аминированный). Частицы имели сферическую форму и два размера – 70 нм и 5 мкм в диаметре. Пероральное воздействие уже за 28 дней привело к повреждению кишечника, росту доли условно патогенных родов и ухудшению барьерной функции слизистой. Частицы ПС размером 5 мкм оказали более заметное воздействие на различные роды кишечных бактерий, чем их наноразмерные аналоги.

Примечательно, что и в ряде других работ, где пишут об одновременном испытании вариантов доз и размеров МП в микрометровом диапазоне, существенной разницы по влиянию на микробиоту между десятикратно возрастающими дозами и стократно увеличивающимися размерами частиц МП авторы не отмечают [53, 54].

Но ситуация с частицами НП сегодня противоречива. Так, сообщения о токсичности для кишечника НП полистирола

Таблица 1 / Table 1

Негативные эффекты сочетанного воздействия МП на модельные организмы (по материалам ФАО [49])
Negative Effects of combined exposure of MPs on model organisms (according to FAO [49])

Полимеры* Polymer type*	Размер частиц Particle size	Модельный организм Model organism	Концентрация МП MPs concentration	Время экспозиции Exposure time	Эффекты Effects	Применимость для оценки токсичности для человека Applicability for human toxicity assessment	Источник по материалам ФАО Source according to FAO
ПЭТ / PET Целлофан / Cellorhane Полиакрилат / Polyacrylate Полиакрилонитрил Polyacrylonitrile	Н.д. No data	Султанка средиземноморская <i>Mullus surmuletus</i> Striped red mullet <i>Mullus surmuletus</i>	Н.д. No data	Полевые исследования Field study	Активация системы детоксикации (повышение уровня фермента глутатион S-трансферазы (GSTs)) Activation of detoxification system (increase of level of glutathione S-transferase (GST culture))	—	[60]
ПС / PS NH ₂ -ПС / NH ₂ -PS COOH-ПС / COOH-PS	60 нм (nm)	Клетки мышечных макрофагов (RAW 264.7) Клетки бронхального эпителия человека (BEAS-2B) Mouse macrophage cells (RAW 264.7) Human bronchial epithelial cells (BEAS-2)	5; 10; 20; 40 мкг/мл (µg/mL)	2; 4; 6; 8; 16; 24 ч (h)	Окислительный стресс (образование АФК) Изменения сворачивания белков Стресс эндоплазматического ретикулума Индукция аутофагической гибели клеток Oxidative stress (ROS formation). Alterations in protein folding Endoplasmic reticulum stress. Induction of autophagic cell death	Да Yes	[61]
ПЭ сверхвысокомолекулярного веса (УНМВП), ПС Ultra high molecular weight polyethylene (УНМВП), PS	0.1; 1; 10 мкм (µm) 20; 40; 200 нм (nm)	Культура мононуклеарных клеток периферической крови человека (PBMN) Human cells (PBMN)	100 мкм ³ частиц / 1 клетку PBMN 100 µm ³ / 1 PBMN cell	12; 24 ч (h)	Повышение активности остеокластов (выброс остеолитических цитокинов: TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8) Increased activity of osteoclasts (osteolytic cytokine release: TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8)	Да Yes	[62]
ПЭТ, нейлон-6,6 (вода после замачивания чайных пакетиков) PET, nylon-6,6 (Teabag leachates)	102 нм (nm) 52 мкм (µm)	<i>Daphnia magna</i>	50; 5; 0.5%	24; 48 ч (h)	Накопление внутри организма Нарушение развития панциря Неподвижность Accumulation inside the organism. Violation of the development of the shell. Immobility	—	[63]
ПВХ / PVC ПЭ / PE	40–150 мкм (µm)	Лейкоциты головной почки (НКЛ): лорала <i>Spartus aurata</i> , лаврак обыкновенный <i>Dicentrarchus labrax</i> Head Kidney Leukocytes (HKL): <i>Parus aurata</i> , <i>Dicentrarchus labra</i>	1; 10; 100 мг/мл (mg/mL)	1; 24 ч (h)	Модуляция параметров врождённого иммунитета (снижение фагоцитоза, усиление дыхательной активности) Окислительный стресс (экспрессия гена <i>mpf2</i>) Modulation of innate immune parameters (decreased phagocytosis, increased respiratory burst) Oxidative stress (expression of the <i>mpf2</i> gene)	—	[64]
ПА / PA ПЭ / PE ПП / PP ПВХ / PVC ПС / PS	~ 70; 0.1; 1; 5 мкм (nm)	<i>Danio rerio</i> , нематода <i>Caenorhabditis elegans</i>	0.001; 0.01; 0.1; 1; 10 мг/л (mg/mL) 0.5; 1; 5; 10 мг/м ² (mg/m ²)	10 дней / days 2 дня / days	Повреждение кишечника (расщепление ворсинок, расщепление энтероцитов) у рыб Снижение выживаемости нематод в зависимости от размера и дозы ПС МП Уменьшение средней длины тела и репродуктивной способности (размер выводка, количество эмбрионов) у нематод Снижение уровня Ca ²⁺ в кишечнике нематод Окислительный стресс (повышенная экспрессия <i>gst-4</i>) у нематод Intestinal damage (cracking of villi, enterocytes splitting) in fish PS MP size and dose-dependent decreased survival rate (nematodes) Reduction of mean body length and reproductive capacity (brood size, embryo number) (nematodes) Decreased intestinal Ca ²⁺ levels (nematodes) Oxidative stress (increased expression of <i>gst-4</i>) in nematodes	Да Yes	[65]

Примечание. *ПА – полиамид; ПВХ – поливинилхлорид; ПП – полипропилен; ПС – полистирол; ПЭ – полиэтилен; ПЭТ – полиэтилентерефталат.
 Note: *PA – polyamide; PE – polyethylene; PET – polyethylene terephthalate; PP – polypropylene; PS – polystyrene; PVC – polyvinyl chloride.

Таблица 2 / Table 2

Примеры микроорганизмов и их ферментов, участвующих в биотрансформации пластика, пригодных для использования в пищевой промышленности**Examples of microorganisms and their enzymes involved in the biotransformation of plastics that can be used in the food industry**

Вид пластика Type of plastic	Микроорганизм Microorganism	Ферменты Enzymes	Образуемые продукты, эффекты Formed products, effects	Источник Reference
ПС PS	<i>Bacillus paralicheniformis</i>	Моно- и диоксигеназа, пероксидаза, эстераза, гидролаза Mono- and dioxygenase, peroxidase, esterase, hydrolase	Оксид стирола Styrene oxide	[80]
	<i>Pseudomonas putida</i>	Нет данных No data	Полигидроксиалканоаты Polyhydroxyalkanoates	[80]
	<i>Pseudomonas</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Aspergillus niger</i> и ряд микробных сообществ / and a range of microbial communities	Монооксигеназный комплекс Monoxygenase complex	Стирол, толуол, бензол и акролеин Styrene, toluene, benzene and acrolein	[84]
	Микроскопические грибы и бактерии (Microscopic fungi and bacteria) – <i>Pestalotiopsis</i> spp., <i>Ceriporia</i> spp., <i>Cyatoderma dendriticum</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>Serratia marcescens</i>)	Лигнинпероксидазы Lignin peroxidases	Карбонильные группы, пероксидные группы Carbonyl groups, peroxide groups	[80]
	Кишечные симбионты насекомых семейства <i>Tenebrionidae</i> : Intestinal symbionts of insects of the <i>Tenebrionidae</i> family: • рода (genus) <i>Tenebrio</i> (<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella</i> spp., <i>Citrobacter</i>), <i>Spiroplasmataceae</i> , <i>Enterococcaceae</i> , <i>Rhodanobacteraceae</i> (<i>Dyella</i> spp.), <i>Xanthomonadaceae</i> (<i>Lysobacter</i> spp.), <i>Comamonadaceae</i> (<i>Leptothrix</i> spp.), <i>Rhizobiaceae</i> (<i>Agrobacterium</i> spp.), <i>Nitrosomonadaceae</i> (<i>Nitrosomonas</i> spp.), <i>Nitrospiraceae</i> (<i>Nitrospira</i> spp.), <i>Streptococcaceae</i> (<i>Lactococcus</i> spp.), <i>Weeksellaceae</i> (<i>Elizabethkingia</i> spp.), <i>Listeriaceae</i> (<i>Listeria</i> spp.), <i>Hyphomicrobiaceae</i> (<i>Pedomicrobium</i> spp.), <i>Lamiaceae</i> (<i>Aquihabitans</i> spp.), <i>Yersiniaceae</i> (<i>Serratia marcescens</i>), <i>Enterococcaceae</i>); • рода (genus) <i>Zophobas</i> (<i>Enterococcaceae</i> (<i>Enterococcus</i> spp.), <i>Dysgonomonas</i> , <i>Sphingobacterium</i>) • рода (genus) <i>Tribolium</i> (<i>Moraxellaceae</i> (<i>Acinetobacter</i> spp.))	Неидентифицированные пищеварительные ферменты личинок и ферменты их микробиоты Unidentified larval digestive enzymes and enzymes of their microbiota	Разложение частиц Particle degradation	[51]
ПЭТ PET	Бактерии и грибы (bacteria and fungi) <i>Penicillium citrinum</i> , <i>Clostridium botulinum</i>	Эстеразы Esterases	–	[80]
	<i>Pseudomonas</i> и (and) <i>Acidovorax</i> spp.	Гидролаза Hydrolase	Терефталевая кислота; повреждения поверхности пластика Terephthalic acid; plastic surface damage	[79]
	<i>Ideonella sakaiensis</i>	ПЭТ-аза / PETase МГЕТ-аза / MHETase	Моно-(2-гидроксиэтил) терефталевая кислота (МГЕТ) Мономеры терефталат и этиленгликоль Mono(2-hydroxyethyl) terephthalic acid (MHET) Monomers terephthalic acid and ethylene glycol	[80, 85]
	<i>Thermobifida fusca</i> , <i>Pseudomonas mendocina</i> , <i>Fusarium solani pisi</i>	Кутиназы Cutinases	Повреждения поверхности пластика Damage to the plastic surface	[80]
	<i>Pseudomonas aestusnigri</i>	Карбоксилэстераза Carboxylesterase	Моно-(2-гидроксиэтил) терефталевая кислота (МГЕТ) Mono(2-hydroxyethyl) terephthalic acid (MHET)	[85]
ПЭ PE	<i>Rhodococcus ruber</i>	Алкангидроксилаза Alkanhydroxylase	Деструкция предварительно фрагментированной формы ПЭ Destruction of pre-fragmented form of PE	[79]

Продолжение таблицы 2 на стр. 1342. / Continuation of table 2 on page 1342.

Продолжение Таблицы 2. Начало на стр. 341. / Continuation of Table 2. Beginning on page 341.

Вид пластика Type of plastic	Микроорганизм Microorganism	Ферменты Enzymes	Образующие продукты, эффекты Formed products, effects	Источник Reference
ПЭ РЕ	<i>Rhodococcus ruber</i> Грибы (Fungi) <i>Phanerochaete chrysosporium</i> , <i>Trametes versicolor</i>	Лакказа / Laccase Лигнинпероксидаза Lignin peroxidase Марганцевая пероксидаза Manganese peroxidase	Карбонильные группы Carbonyl groups	[80]
	Кишечные симбионты насекомых: Intestinal insect symbionts • семейства (family) <i>Tenebrionidae</i> рода (genus) <i>Tenebrio</i> (<i>Leptotrichiaceae</i> (<i>Sebaldella termitidis</i>), <i>Brevibacteriaceae</i> (<i>Brevibacterium</i> spp.), <i>Erwiniaceae</i> (<i>Pantoea</i> spp.), <i>Streptococcaceae</i> (<i>Lactococcus</i> spp.), <i>Weeksellaceae</i> (<i>Elizabethkingia</i> spp.), <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Citrobacter</i> spp., <i>Kosakonia</i> spp.)) • семейства (family) <i>Pyralidae</i> видов (species) <i>Galleria mellonella</i> (<i>Bacillaceae</i> (<i>Bacillus</i> spp.), <i>Yersiniaceae</i> (<i>Serratia</i> spp.), <i>Trichocomaceae</i> (<i>Aspergillus flavus</i>) & <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Enterobacter</i> spp.), <i>Plodia interpunctella</i> (<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Enterobacter asburiae</i>), <i>Bacillaceae</i> (<i>Bacillus</i> spp.))	Возможно, эстераза <i>Tenebrio</i> , а также другие неидентифицированные пищеварительные ферменты насекомых и ферменты их микробиоты Possibly <i>Tenebrio</i> esterase as well as other unidentified insect digestive enzymes and enzymes of their microbiota	Разложение частиц Particle degradation	[51]
ПП РР	Грибы (Fungi) <i>Phanerochaete chrysosporium</i> , <i>Engyodontium album</i> Бактерии (Bacteria) <i>Bacillus</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Stenotrophomonas panacihumi</i>	Нет данных No data	Биодеградация предварительно фрагментированной формы ПП и МП ПП Biodegradation of pre-fragmented form of PP and PP MPs	[86–88]
	Кишечные симбионты насекомых семейства <i>Tenebrionidae</i> : Intestinal symbionts of insects of the <i>Tenebrionidae</i> family: • рода (genus) <i>Tenebrio</i> (<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Kluivera</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.), <i>Streptococcaceae</i> (<i>Lactococcus</i> spp.), <i>Spiroplasmataceae</i> (<i>Spiroplasma</i> spp.)) • <i>Zophobas</i> (<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Citrobacter</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp.), <i>Enterococcaceae</i> (<i>Enterococcus</i> spp.))	Неидентифицированные ферменты микробиоты насекомых Unidentified enzymes of insect microbiota	Деполимеризация и разложение Depolymerisation and degradation	[51]

с размерами от 30 до 700 нм, и тем более сильнее выраженной, чем у аналогичных МП, касаются только исследований на моделях низкоорганизованных животных (рыбки данио – тяжёлый дисбактериоз, оксидативный стресс и воспаление; мидии – снижение фильтрационной активности (питания); дафнии – повреждение микроворсинок кишечника) [49, 68]. Тогда как свидетельств о более интенсивных эффектах НП, чем МП, для млекопитающих и в моделях кишечных имкробных экосистем (SHIME) нам найти не удалось. Возможно, это связано с разной продолжительностью контакта частиц с эпителием и иммуночитами слизистой и их рецепторами, когда частицы НП в отличие от МП механически быстрее продвигаются по пищеварительному каналу. Это предположение прослеживается в тех работах, где одновременно оцениваются микробиологические и иммунологические эффекты.

То, что МП/НП распознаются врождённой иммунной системой позвоночных и беспозвоночных, подвергаясь иммунной эксклюзии, уже хорошо доказано [49]. Помимо активации фагоцитов также происходит индукция тканевых и гуморальных факторов с экспрессией генов провоспалительных интерлейкинов IL-1 α , IL-1 β и IFN и комплемента, при этом более сильные ответы вызывают более крупные частицы. Что касается концентраций, то здесь же указывается, что концентрации МП ПВХ и ПЭ выше, чем обнаруживаемые в окружающей среде, вызывали снижение фагоцитоза, и скорее всего из-за размеров частиц (40–150 мкм), превышающих размер исследованных лейкоцитов рыб [64].

Рассматривая механизмы влияния МП крупных размеров и их уровней на развитие дисбиоза, можно обратиться к недавно проведённому сравнению [69] воздействия 30 лекарственных соединений на смоделированное из 32 видов

микробное сообщество с воздействием на каждый изолят по отдельности. Перекрёстная защита, в ходе которой виды, чувствительные к лекарствам, становились защищёнными в сообществе, встретилась в 6 раз чаще, чем обратное явление. Причём перекрёстная защита снижалась, а индивидуальная чувствительность увеличивалась при более высоких концентрациях препаратов, что позволило заключить: устойчивость микробных сообществ может нарушиться только тогда, когда возмущения становятся сильнее. Путём метаболического профилирования сообществ, обработанных препаратами, авторы также показали, что защите сообщества механически способствуют как биотрансформация, так и биоаккумуляция лекарств.

Что касается продолжительности воздействия, то этот аспект в литературе также основан на понимании стабильности микробиоты у индивидуумов и первичности субстратных взаимодействий. Показано, что эффекты МП и НП ПС у мышей могут зависеть от времени воздействия и лучше проявляются не при кратковременном, а при среднесрочном воздействии (до 42 дней). Хроническое воздействие МП ПВХ (60 дней, 2 мкм, округлая неправильная форма) и МП ПС (90 дней, 5 мкм, круглые гранулы) снижало относительную численность комменсалов и влияло на численность условно патогенных бактерий у взрослых мышей. Эти изменения привели к снижению содержания желчных кислот и нарушению липидного обмена [51]. В работе [45], где продолжительность воздействия МП ПЭ была 2 нед, на синтез муцина и барьерную функцию модельной слизистой за этот срок МП влияния не оказал, но успел вызвать сдвиг в составе микробиоты, проявившийся в резком повышении редких бактерий, способных разлагать органические остатки типа углеводов (*Sinergistota*).

Таким образом, МП большого размера способны сильнее действовать на иммунитет, а их большие концентрации ослабляют иммунологическую защиту. Более длительное время воздействия вызывает и более отчётливые эффекты, перерастающие в стойкие нарушения метаболизма.

Механизмы нарушений кишечного барьера при пероральном поглощении МП/НП. Сегодня достаточно чётко прослежена эмпирическая связь между факторами воспаления, генерируемыми слизистой, и увеличением разнообразия кишечной флоры при поглощении частиц полистирола. Но для понимания, каким может быть механизм этого процесса, важно обратиться к общим закономерностям взаимодействия микрофлоры со слизистым слоем.

Как известно, микробиота индуцирует экспрессию в клетках слизистой генов, кодирующих секрецию кишечного полимера муцина Muc2 – основного защитного компонента гликокаликса, имеющего мукопротеиновую природу. У нокаутированных по Muc2(–/–) мышей развивается спонтанное воспаление в ответ на агрессивное воздействие кишечной флоры из-за отсутствия данного компонента кишечной слизи [70]. В норме для постоянного оборота слизистой непрерывный распад муцина обеспечивается облигатно присутствующими муцин-деградирующими *Clostridium*, *Lachnoclostridium* и *Parabacteroides* spp. Среди мукозальных кишечных бактерий человека, утилизирующих муцин как источник азота и углерода, описаны также *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides* видов *thetaiotaomicron*, *fragilis*, *caccae* [71, 72]. Эти микробы колонизируют слой слизи, используя питательные вещества, полученные из неё же [73]. Микробиом увеличивает потребление кишечной слизи, например, при дефиците клетчатки в питании, голодании, холодовом стрессе, что ведёт к истончению её внутреннего слоя, изменениям структуры сообщества и усилению воспаления [74].

В контексте рассматриваемой проблемы предполагается, что микробное разнообразие в кишечнике вырастает именно за счёт прикреплённых к МП микроорганизмов [50]. Эти микроорганизмы либо конкурируют с представителями нормофлоры за питательные субстраты (в том числе и структурные компоненты муцина), подвергая мукозальный барьер той или иной степени ферментативного разрушения, либо преодолевают его с помощью флагеллярного аппарата или транслокации через физиологически истончённые участки мукуса.

Основой муцина является полипептидный стержень (ядро), к которому через N-ацетилгалактозамин O-гликозидной связью (за гидроксилы серина или треонина) присоединены углеводные цепи, состоящие из фукозы, галактозы, N-ацетилглюкозамина, сиаловой кислоты и других олигосахаридов. Одному и тому же белковому остову муцина присуща их большая вариабельность, а в случае присоединения к ним сульфатных групп – и длина. Гликозилированные, устойчивые к протеазам участки ядра в кишечном Muc2 чередуются с чувствительными негликозилированными, обогащёнными цистеиновыми остатками Cys в C-концевых районах. Cys также могут быть распределены по всей длине молекулы и вовлечены в формирование дисульфидных связей, важных для олигомеризации и образования секретруемого муцинового геля [75].

Столь разветвлённая структура муцина делает его достаточно доступным для широкого спектра ферментов, таких как муциназы (гликозилтрансферазы, катализирующие разрывы связей с ядром для каждого из сахаридных остатков), гликосульфатазы, сульфотрансферазы, сиалидазы, сиалат-O-ацетилэстеразы, N-ацетилнейраминидазы, дестабилизирующих гель слизи и удаляющих муциновые углеводно-ловушки для адгезинов. Расщепление муцина приводит к локальному распаду слизи, поэтому обладание деградирующими Muc2 ферментами имеет решающее значение для проникновения микробов через эти участки. Известно, что многие кишечные симбионты в этом про-

цессе характеризуются узкой специфичностью или направленностью на промежуточные метаболиты в отличие от патогенов.

Так, простейший паразит *Entamoeba histolytica* деполимеризует Muc2 [76], а представитель микробиоты *B. thetaiotaomicron* – редкий рамногалактуронан-II. Среди кишечных патогенов наиболее широко муколитическим набором характеризуются вибрионы и таксономически близкие аэромонады, плезимонады. У *V. cholerae* это муциназа (растворимая гемагглютининпротеаза Nap A), которая обладает как муцинолитической, так и цитотоксической активностью, но также и гиалуронидаза, нейраминидаза, цинк-зависимая протеаза, которые расщепляют компоненты слизи, покрывающей эпителий. Учитывая высокую частоту участия данных бактерий в пластисфере [8], пероральному поступлению МП/НП с водными биоресурсами, возможно, следует уделять более пристальное внимание для снижения рисков разрушения защитного кишечного барьера.

В контексте МП/НП всё большее внимание уделяется феноменам «дыр» в муциновом барьере: когда микроорганизмы, попавшие в ЖКТ на этих частицах, контактируют с кишечными М-клетками, предназначенными для захвата и доставки микробов в подлежащую лимфоидную ткань, или с боковыми мембранами между соседними эпителиальными клетками слизистой, имеющими тонкий гликокаликс или не защищёнными им совсем [51]. Эти механизмы по сравнению с ферментативной конкуренцией представляются более сложными для микробов, но тем не менее, как свидетельствуют достижения инфектологии, они являются основной точкой проникновения большого количества кишечных патогенов, включая бактерии (например, *S. typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Yersinia enterocolitica*, энтеропатогенные *E. coli*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *H. pylori* и *V. cholerae*), вирусы (например, реовирус, ВИЧ-1 и вирус полиомиелита) и паразиты (например, *Cryptosporidia*) [70]. Как правило, речь идёт о патогенах, обладающих комплексом биоактивных факторов вирулентности, которые способствуют прикреплению и инвазии микробов в слизистую.

Таким образом, при пероральном воздействии МП/НП процесс нарушения кишечного барьера можно описать как ряд последовательных этапов. Повышение разнообразия и усиление микробного роста в просвете кишечника в присутствии МП и НП изменяют толщину слоя слизи, вызывая его аномальную инвазию и адгезию микроорганизмами. Бактериальные биоплёнки, которыми неизбежно обрастают частицы полимеров, в этих нарушениях выполняют свою функцию: их биоматрикс ассоциируется с кишечной слизью, МП задерживаются в слое муцина и вступают в прямой контакт с апикальной частью эпителиоцитов. Это приводит к раздражению, местному воспалению и повреждению кишечного барьера [77].

Очевидно, что биофизическое преимущество в таком процессе будет за микробами, ассоциированными с частицами большего размера, тогда как транслокации следует ожидать от организмов, переносимых на частицах нанометрового или микрометрового диапазона, не превышающего размер пор между боковыми мембранами или фагоцитирующих клеток собственной пластинки.

В случае ассоциации биоплёночного матрикса МП/НП с патогенными агентами процесс может разрешаться при активизации экспрессии у патогенов факторов, обеспечивающих подвижность, поскольку способствует преодолению физического слизистого барьера. Фактически значительная часть бактериальных патогенов слизистых оболочек является жгутиковой, используя этот аппарат для колонизации слизи и достижения устойчивой инфекции либо для проникновения через уязвимые участки. Но эти механизмы будут рассмотрены в следующем разделе обзора, посвящённом образованию биоплёнок на МП/НП и их роли как векторов переноса патогенных микроорганизмов.

Биотрансформация МП/НП при участии микробиоты ЖКТ и связанные с ней последствия для организма

Исходя из целей утилизации синтетических макро- и микропластиков в масштабах планеты сегодня весьма активно изучается их биоразложение (биокоррозия) под влиянием микроорганизмов. Исследования показывают, что, несмотря на гидрофобность, высокую молекулярную массу, длинную полимерную цепь, некоторые пластически активные микробные ферменты способны превращать их в экологически чистые конечные соединения [78]. Микробную деградацию полимеров подразделяют на четыре основных этапа: биодетериорацию (ослабление структуры), биофрагментацию, ассимиляцию и минерализацию [79].

В верхних слоях почв и водоёмах пластики разлагаются преимущественно под влиянием аэробных микробов до CO₂, H₂O, олиго-, ди- и мономеров или продуктов их превращений, в глубоких – анаэробных до CH₄, H₂O и других метаболитов. Промежуточные продукты распада могут включаться в микробную биомассу или накапливаться в окружающей среде.

Эти процессы в основном описаны для макропластиков при производстве компоста, очистке стоков, на свалках, но большинство исследователей не видят принципиальных различий в механизмах разложения частиц МП/НП, отмечая, что они могут образовываться также и в процессе деградации, а высокое соотношение площади их поверхности к объёму усиливает адсорбцию органических веществ, обогащая атакующие их микробы дополнительными субстратами [51]. По мнению Журиной М.В. и соавт. [19], МП/НП подвергаются биодеградации даже в большем масштабе, чем мегапластики.

В лабораторных условиях чаще изучается влияние чистых бактериальных штаммов, в то же время отмечается, что в природе активные в отношении пластика микробы действуют синергически и в консорциумах. Кроме того, их численность и видовое разнообразие влияют на скорость деградации, которая без специальных приёмов, например, предварительного облучения пластика УФ, исчисляется годами и десятилетиями [80].

Виды микроорганизмов, разлагающих пластик. В природных средах биокоррозию полимеров вызывают многие микробы, но бактерии и микроскопические грибы признаются наиболее значимыми. Впрочем, универсальных деструкторов среди них нет, для каждого типа пластика определяют роды, виды и даже штаммы, обладающие наибольшей эффективностью. В частности, для ПС в почве и донных отложениях это представители *Bacillus*, в том числе *subtilis* & *paralicheniformis*, *Pseudomonas*, в том числе *aeruginosa*, *Curvularia* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* [80]. Для ПЭТ в разных природных объектах – штамм β-протеобактерий *Ideonella sakaiensis* 201-F6, который не только расщепляет ПЭТ, но и ассимилирует его в качестве единственного источника углерода и энергии [79, 80], некоторые виды грибов *Fusarium*, *Aspergillus* и *Penicillium* spp., *Humicola insolens*, *Thermobifida* и др.

Согласно мнению, выраженному Jiménez-Arroyo С. и соавт. [51], некоторые из наиболее стойких типов МП в пище и воде, такие как ПЭТ и ПП, могут подвергаться биологическому разрушению под действием штаммов *Acinetobacter*, *Nocardia*, *Thermobifida*, *Pseudomonas* или *Brevibacillus* spp. А по данным лабораторных исследований, эффективно разлагают разные виды пластиков в основном представители *Pseudomonas*, *Bacillus* и *Klebsiella* spp. [81].

Также показано, что помимо свободноживущих микроорганизмов значительную роль в разложении пластика в окружающей среде играют биотические сообщества.

Самое простое – это микробиота биоплёнок на поверхности полимеров, поскольку они способствуют адгезии бактерий и их персистенции [82]. Так, в составе микробных обрастаний, формирующихся на поверхности ПЭТ в водных системах в разном климате, показано доминирование

представителей фило типов *Bacteroidetes*, γ-*Proteobacteria* и α-*Proteobacteria*, а повреждения его поверхности возникают в местах скопления активных возбудителей биокоррозии. Важно, что данный механизм может быть промежуточным этапом при разложении МП в пище ещё до её поступления в ЖКТ человека [79].

Сегодня описаны технологии разложения пластика с использованием насекомых или их личинок, основой которых является действие микрофлоры кишечного канала. Так, личинки мучного жука (*Tenebrio molitor*) могут разлагать ПС, ПП, ПЭ, полиэтилен низкой плотности и ПВХ, а также полилактид. Есть данные о деградации пластиков комплексом микробных и эукариотических ферментов личинок пчелиной огнёвки (*Galleria mellonella*), некоторых жесткокрылых и чешуекрылых [51].

Природа ферментов, играющих ключевую роль в биодеградации пластмасс под действием конкретных микроорганизмов, во многих случаях остаётся неизвестной. Однако доказано участие в ней целого ряда таких их классов, как лактазы, оксигеназы, липазы, гидролазы, пероксидазы, эстеразы, протеазы, амидазы, кутиназы. Основное их количество ответственно за модификацию поверхности пластиков, меньшее – за разрушение внутренних сайтов молекул [83]. В табл. 2 представлены сведения о микроорганизмах и ферментах, участвующих в биотрансформации пластмасс, часто используемых в пищевой промышленности и потенциально способных попадать в пищевые продукты в виде частиц МП. Преимущественно в неё включались сведения о микроорганизмах, способных действовать при температурах от 30 до 40 °С, которые имеют место в ЖКТ млекопитающих и человека.

Как видно, бактерии двух родов *Pseudomonas* и *Bacillus* (кстати, практически постоянно присутствующих в составе транзитной кишечной флоры человека) в процессе направленной биокоррозии могут в той или иной степени разлагать все виды пластиков. Многие из бактерий, идентифицированных в микробиоте насекомых, используемых для деструкции ПС, ПЭ, ПП, а именно представители семейств *Streptococcaceae* (*Lactococcus* spp.), *Enterococcaceae* (*Enterococcus* spp.), *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterobacter* spp.), являются также и частью основной и факультативной микробиоты кишечника человека, либо, как *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Listeria*, его условно патогенных бактерий. Кроме того, очевидным является факт накопления в среде, в которой взаимодействуют микроорганизмы и МП/НП, посторонних веществ в виде продуктов деполимеризации или деградирующих частиц изменённой формы и размера.

Это указывает на высокий потенциал трансформации поступающих в составе пищи МП/НП в кишечнике человека, где они подвергаются воздействию заведомо более широкого спектра микробов и их ферментов. Теоретически такая вероятность может даже повышаться при дисбиозе и избыточном росте *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и других комменсальных и патогенных бактерий в кишечнике.

Потенциальное влияние на здоровье биотрансформации пластика кишечным микробиомом. На беспозвоночных и ракообразных (антарктический криль, дождевые черви и улитки) в естественных условиях было продемонстрировано измельчение в кишечнике исходных частиц ПС, ПЭ и ПЭТ [51]. Но исследований, связывающих микробную деградацию МП с кишечной микрофлорой у млекопитающих, пока нет. Правда, в недавних, хотя и немногочисленных экспериментах [58, 90] с использованием моделей пищеварительного тракта человека достаточно убедительно показано, что МП подвергаются биотрансформации именно во время транзита по толстой кишке и что это зависит от параметров её заселения микробиотой.

Так, Тамарго А. и соавт. [56, 58] с использованием ИК-Фурье-спектроскопии, FESEM и спектров комбинационного рассеяния света наблюдали изменения размера и структуры перевариваемых частиц МП ПЭТ. Анализ показал, что во время желудочно-тонкокишечного

пищеварения и толстокишечной ферментации характерная «изломанная» морфология МП сохранялась, а на поверхности частиц наблюдались отложения кристаллических и органических веществ сразу после тонкокишечного отдела. Однако после динамической ферментации *in vitro* в толстой кишке поверхности частиц ПЭТ заметно менялись в сторону аморфизации, а также повышались концентрации органических веществ, исходящих от используемых нутриентов и микробиоты толстой кишки. Кроме того, на поверхности МП были зафиксированы микробы.

Такая эволюция указывает на тенденцию к структурной деградации и признаки образования органической короны на частицах ПЭТ МП в кишке человека за время достаточно короткого по времени пищеварительного транзита. Безусловно, подобные исследования нуждаются в развитии, особенно для понимания изменений химии пластиков и кишечного содержимого.

Соответственно это диктует и необходимость изучения токсичности и биодоступности высвобождаемых компонентов МП/НП. Гигиеническое значение данной проблемы высветилось в Китае в 2008 г. после инцидента с несанкционированным добавлением к детскому питанию меланина. Из-за токсичности меланина в соединении с циануровой кислотой (ЦА) у ряда потребителей возникли острый нефролитиаз и почечная недостаточность, зафиксированы летальные исходы. Тогда считалось, что ЦА является исключительно примесью меланина, но исследование 2013 г. показало, что ЦА вырабатывается кишечными бактериями *Klebsiella*, которые, как предполагается, присутствуют в микробиоме примерно у 1% населения. В специальном эксперименте *in vivo* крыс подвергли воздействию меланина в сочетании с антибиотиками или без них. У крыс на меланине с антибиотиками клебсиеллы не обнаруживались и не наблюдалось образования ЦА, а у получавших только меланин, среди особей, показавших присутствие *Klebsiella* в составе флоры, значительно увеличивался риск камнеобразования в почках. Продукция ЦА бактериями *Klebsiella* была подтверждена *in vitro* [89]. В этом прецедентном наблюдении доказано, что микробная активность кишечника влияет на метаболизм и токсичность загрязнителей пищи. Однако оценку воздействия МП/НП на здоровье человека путём исследования ответа разных органов и систем, без данных о взаимодействиях пластических метаболитов с другими химическими веществами и микробиотой в ЖКТ, уже нельзя считать достаточной.

Тем более накоплено много сведений о том, что МП/НП могут выступать в качестве носителей разных соединений, используемых в пластмассах в качестве красителей, биоцидов, пластификаторов (например, фталаты, бисфенол А, 4-нонилфенол, бромированные антипирены, полициклические ароматические углеводороды), или же сорбированных ими из окружающей среды (таких как хлорорганические пестициды, полихлорированные бифенилы (ПХБ), кадмий, цинк, никель, свинец и др.). Многие из таких соединений и их производные могут отрицательно влиять на организм человека. Например, формальдегид, бензол, фуран, ПХБ хорошо известны как канцерогенные и мутагенные вещества. Фталаты, нонилфенол и бисфенол обладают ксеногормональной активностью, могут нарушать работу эндокринной и репродуктивной систем [26]. В недавнем обзоре [51] уже приводятся свидетельства об обнаружении мономеров ПЭТ (терефталевой кислоты) и поликарбоната (бисфенола А) в кале детей и взрослых, а также дериватов фталатов [ди-(2-этилгексил) фталата, ди-н-бутилфталата и диметилфталата], выделяемых из бутылок для напитков на основе ПЭТ, в моделируемой кишечной среде, что однозначно подтверждает участие кишечной микробиоты в биоразложении ПЭТ и ПК.

Заключая данную часть обзора, важно подчеркнуть, что для идентификации и характеристики рисков для здоровья, обусловленных пероральным потреблением с пищевыми продуктами конкретных видов МП/НП, необходимо оценивать пути их биотрансформации в кишечнике, в том числе с использованием комплекса современных биоинформационных, молекулярных, морфологических методов определения выделяемых из пластиков соединений, а также популяций и (или) штаммов микроорганизмов, которые их метаболизируют.

Продукты биотрансформации МП/НП могут локально взаимодействовать с эпителием слизистых ЖКТ и его микробиотой. С большой вероятностью, всасываясь в кишечнике, они могут циркулировать системно, влияя на организм хозяина на внекишечном уровне. Поэтому для прогноза транслокации и возможных последствий требуются такие подходы, как функциональный анализ и модели, предсказывающие индукцию поступающими пластиками (в том числе с биоплёночным покрытием) определённых ферментов, защитных белков и других факторов в микробиоте хозяина, в слое мукуса и эпителиоцитах, выстилающих кишечник.

Литература

(п.п. 1–18, 20–45, 47–78, 81–90 см. References)

- Журина М.В., Богданов К.И., Ганнесен А.В., Мартыянов С.В., Плакунов В.К. Микропластики — новая экологическая ниша в пластифере для мультитвидовых микробных биопленок. *Микробиология*. 2022; 91(2): 131–49. <https://doi.org/10.31857/S0026365622020148> <https://elibrary.ru/loxefl>
- Диденко Л.В., Садретдинова О.В., Шевлягина Н.В., Автандилов Г.А., Новокоснова И.В., Карпова Т.И. и др. Морфологические особенности биопленок в потенциально опасных водных системах. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; (1): 15–20. <https://elibrary.ru/pfrczf>
- Плакунов В.К., Ганнесен А.В., Мартыянов С.В., Журина М.В. Биокоррозия синтетических пластмасс: механизмы деградации и способы защиты. *Микробиология*. 2020; 89(6): 631–45. <https://doi.org/10.31857/S0026365620060142> <https://elibrary.ru/tkvvyw>
- Котова И.Б., Тактарова Ю.В., Цавкелова Е.А., Егорова М.А., Бубнов И.А., Малахова Д.В. и др. Микробная деградация пластика и пути ее интенсификации. *Микробиология*. 2021; 90(6): 627–59. <https://doi.org/10.31857/S0026365621060082> <https://elibrary.ru/koxxdg>

References

- Sheng C., Zhang S., Zhang Y. The influence of different polymer types of microplastics on adsorption, accumulation, and toxicity of triclosan in zebrafish. *J. Hazard. Mater.* 2021; 402: 123733. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.123733>
- Catarino A.I., Kramm J., Völker C., Henry T.B., Everaert G. Risk posed by microplastics: Scientific evidence and public perception. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* 2021; 29: 100467. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2021.100467>
- WHO. Microplastics in drinking-water; 2018. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/326499/9789241516198-eng.pdf>
- Nguyen B., Claveau-Mallet D., Hernandez L.M., Xu E.G., Farner J.M., Tufenkji N. Separation and analysis of microplastics and nanoplastics in complex environmental samples. *Acc. Chem. Res.* 2019; 52(4): 858–66. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00602>
- Galié S., García-Gutiérrez C., Miguélez E.M., Villar C.J., Lombó F. Biofilms in the food industry: health aspects and control methods. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 898. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00898>
- Zettler E.R., Mincer T.J., Amaral-Zettler L.A. Life in the “plastisphere”: Microbial communities on plastic marine debris. *Environ. Sci. Technol.* 2013; 47(13): 1737–46. <https://doi.org/10.1021/es401288x>
- Haram L.E., Carlton J.T., Centurioni L., Choong H., Cornwell B., Crowley M., et al. Extent and reproduction of coastal species on plastic debris in the North Pacific Subtropical Gyre. *Nat. Ecol. Evol.* 2023; 7(5): 687–97. <https://doi.org/10.1038/s41559-023-01997-y>
- Tavelli R., Callens M., Grootaert C., Abdallah M.F., Rajkovic A. Foodborne pathogens in the plastisphere: Can microplastics in the food chain threaten microbial food safety? *Trends in Food Sci. Technol.* 2022; 129: 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.08.021>
- Hartmann N.B., Hüffer T., Thompson R.C., Hassellöv M., Verschoor A., Daugaard A.E., et al. Are we speaking the same language? Recommendations for a definition and categorization framework for plastic debris. *Environ. Sci. Technol.* 2019; 53(3): 1039–47. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b05297>

10. The European Chemicals Agency. Annex XV restriction report – proposal for a restriction; substance name(s): Intentionally added microplastics. ECHA; 2019. Available at: <https://echa.europa.eu/documents/10162/05bd96c3-b969-0a7c-c6d0-441182893720>
11. Hahladakis J.N., Velis C.A., Weber R., Iacovidou E., Purnell P. An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *J. Hazard. Mater.* 2018; 344: 179–99. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2017.10.014>
12. Skåre J.U., Alexander J., Haave M., Jakubowicz I., Knutsen H.K., Lusher A., et al. Microplastics; occurrence, levels and implications for environment and human health related to food. Opinion of the Steering Committee of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. Oslo: Norwegian Scientific Committee for Food and Environment (VKM); 2019. Available at: https://norceresearch.brage.unit.no/norceresearch-xmlui/bitstream/handle/11250/2648641/Sk%C3%A5re_2019_Mic.pdf?sequence=1
13. Toussaint B., Raffael B., Angers-Loustau A., Gilliland D., Kestens V., Petrillo M., et al. Review of micro- and nanoplastic contamination in the food chain. *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control. Expo. Risk Assess.* 2019; 36(5): 639–73. <https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1583381>
14. Barboza L.G.A., Dick Vethaak A., Lavorante B.R.B.O., Lundebye A.K., Guilhermino L. Marine microplastic debris: An emerging issue for food security, food safety and human health. *Mar. Pollut. Bull.* 2018; 133: 336–48. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.05.047>
15. Lusher A., Hollman P.C.H., Mendoza-Hill J. FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper No. 615. Microplastics in fisheries and aquaculture: status of knowledge on their occurrence and implications for aquatic organisms and food safety. Rome; 2017. Available at: <https://www.fao.org/3/I7677E/I7677E.pdf>
16. Geueke B. FPF Dossier: Microplastics; 2020. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3725591>
17. Öbmann B.E., Sarau G., Holtmannspötter H., Pischetsrieder M., Christiansen S.H., Dicke W. Small-sized microplastics and pigmented particles in bottled mineral water. *Water Res.* 2018; 141: 307–16. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2018.05.027>
18. Schymanski D., Goldbeck C., Humpf H.U., Fürst P. Analysis of microplastics in water by micro-Raman spectroscopy: Release of plastic particles from different packaging into mineral water. *Water Res.* 2018; 129: 154–62. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.11.011>
19. Zhurina M.V., Bogdanov K.L., Gannesen A.V., Mart'yanov S.V., Plakunov V.K. Microplastics as a new ecological niche for multispecies microbial biofilms within the plastisphere. *Mikrobiologiya.* 2022; 91(2): 131–49. <https://doi.org/10.1134/S0026261722020126> <https://elibrary.ru/ceqxs0> (in Russian)
20. Kutralam-Suniasamy G., Pérez-Guevara F., Elizalde-Martínez I., Shruti V.C. Branded milks – Are they immune from microplastics contamination? *Sci. Total Environ.* 2020; 714: 136823. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136823>
21. Cox K.D., Covernton G.A., Davies H.L., Dower J.F., Juanes F., Dudas S.E. Human consumption of microplastics. *Environ. Sci. Technol.* 2019; 53(12): 7068–74. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b01517>
22. Mohamed Nor N.H., Kooi M., Diepens N.J., Koelmans A.A. Lifetime accumulation of microplastic in children and adults. *Environ. Sci. Technol.* 2021; 55(8): 5084–96. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c07384>
23. Li D., Shi Y., Yang L., Xiao L., Kehoe D.K., Gun'ko Y.K., et al. Microplastic release from the degradation of polypropylene feeding bottles during infant formula preparation. *Nat. Food.* 2020; 1(11): 746–54. <https://doi.org/10.1038/s43016-020-00171-y>
24. Zhou G., Wu Q., Tang P., Chen C., Cheng X., Wei X.F., et al. How many microplastics do we ingest when using disposable drink cups? *J. Hazard. Mater.* 2023; 441: 129982. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.129982>
25. Bai C.L., Liu L.Y., Hu Y.B., Zeng E.Y., Guo Y. Microplastics: A review of analytical methods, occurrence and characteristics in food, and potential toxicities to biota. *Sci. Total Environ.* 2022; 806(Pt. 1): 150263. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150263>
26. Sripada K., Wierzbicka A., Abass K., Grimalt J.O., Erbe A., Röllin H.B., et al. A children's health perspective on nano- and microplastics. *Environ. Health Perspect.* 2022; 130(1): 15001. <https://doi.org/10.1289/EHP9086>
27. Revel M., Châtel A., Mouneyrac C. Micro(nano)plastics: A threat to human health? *Curr. Opin. Env. Sci. Health.* 2018; 1: 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2017.10.003>
28. Schwabl P., Köppel S., Königshofer P., Bucsecs T., Trauner M., Reiberger T., et al. Detection of various microplastics in human stool: a prospective case series. *Ann. Intern. Med.* 2019; 171(7): 453–7. <https://doi.org/10.7326/M19-0618>
29. Zhang J., Wang L., Trasande L., Kannan K. Occurrence of polyethylene terephthalate and polycarbonate microplastics in infant and adult feces. *Environ. Sci. Technol. Letters.* 2021; 8(11): 989–94. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.1c00559>
30. Zhang N., Li Y.B., He H.R., Zhang J.F., Ma G.S. You are what you eat: Microplastics in the feces of young men living in Beijing. *Sci. Total Environ.* 2021; 767: 144345. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144345>
31. Luqman A., Nugraha-praja H., Wahyuono R.A., Islami I., Haekal M.H., Fardiansyah Y., et al. Microplastic contamination in human stools, foods, and drinking water associated with Indonesian coastal population. *Environments.* 2021; 8(12): 138. <https://doi.org/10.3390/environments8120138>
32. Wibowo A.T., Nugraha-praja H., Wahyuono R.A., Islami I., Haekal M.H., Fardiansyah Y., et al. Microplastic contamination in the human gastrointestinal tract and daily consumables associated with an Indonesian farming community. *Sustainability.* 2021; 13(22): 12840. <https://doi.org/10.3390/su132212840>
33. Yan Z., Liu Y., Zhang T., Zhang F., Ren H., Zhang Y. Analysis of microplastics in human feces reveals a correlation between fecal microplastics and inflammatory bowel disease status. *Environ. Sci. Technol.* 2022; 56(1): 414–21. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c03924>
34. Ho Y.W., Lim J.Y., Yeoh Y.K., Chiou J.C., Zhu Y., Lai K.P., et al. Preliminary findings of the high quantity of microplastics in faeces of Hong Kong residents. *Toxics.* 2022; 10(8): 414. <https://doi.org/10.3390/toxics10080414>
35. Ibrahim Y.S., Tuan Anuar S., Azmi A.A., Wan Mohd Khalik W.M.A., Lehata S., Hamzah S.R., et al. Detection of microplastics in human colectomy specimens. *JGH Open.* 2020; 5(1): 116–21. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12457>
36. Leslie H.A., van Velzen M.J.M., Brandsma S.H., Vethaak A.D., Garcia-Vallejo J.J., Lamoree M.H. Discovery and quantification of plastic particle pollution in human blood. *Environ. Int.* 2022; 163: 107199. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107199>
37. Guan Q., Jiang J., Huang Y., Wang Q., Liu Z., Ma X., et al. The landscape of human-scale particles including microplastics in human enclosed body fluids. *J. Hazard. Mater.* 2023; 442: 130138. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130138>
38. Ragusa A., Svelato A., Santacroce C., Catalano P., Notarstefano V., Carnevali O., et al. Plasticenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environ. Int.* 2021; 146: 106274. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106274>
39. Braun T., Ehrlich L., Henrich W., Koeppl S., Lomako I., Schwabl P., et al. Detection of microplastic in human placenta and meconium in a clinical setting. *Pharmaceutics.* 2021; 13(7): 921. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070921>
40. Prata J.C. Airborne microplastics: Consequences to human health? *Environ. Pollut.* 2018; 234: 115–26. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.11.043>
41. Wright S.L., Kelly F.J. Plastic and human health: a micro issue? *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51(12): 6634–47. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b00423>
42. Prata J.C., da Costa J.P., Lopes I., Duarte A.C., Rocha-Santos T. Environmental exposure to microplastics: An overview on possible human health effects. *Sci. Total Environ.* 2020; 702: 134455. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134455>
43. Rist S., Carney Almroth B., Hartmann N.B., Karlsson T.M. A critical perspective on early communications concerning human health aspects of microplastics. *Sci. Total Environ.* 2018; 626: 720–6. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.01.092>
44. Hu N., Zhang X., Yu Z., Du Y., He X., Wang H., et al. Effects of oral exposure to leachate from boiled-water treated plastic products on gut microbiome and metabolomics. *J. Hazard. Mater.* 2022; 439: 129605. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.129605>
45. Fournier E., Ratel J., Denis S., Leveque M., Ruiz P., Mazal C., et al. Exposure to polyethylene microplastics alters immature gut microbiome in an infant in vitro gut model. *J. Hazard. Mater.* 2023; 443(Pt. B): 130383. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130383>
46. Didenko L.V., Sadretidinova O.V., Shevlyagina N.V., Avtandilov G.A., Novokhonova I.V., Karpova T.I., et al. Morphological features of biofilms in potentially dangerous water systems. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2012; (1): 15–20. <https://elibrary.ru/pfrczf> (in Russian)
47. Fackelmann G., Pham C.K., Rodríguez Y., Mallory M.L., Provencher J.F., Baak J.E., et al. Current levels of microplastic pollution impact wild seabird gut microbiomes. *Nat. Ecol. Evol.* 2023; 7(5): 698–706. <https://doi.org/10.1038/s41559-023-02013-z>
48. Zha H., Lv J., Lou Y., Wo W., Xia J., Li S., et al. Alterations of gut and oral microbiota in the individuals consuming take-away food in disposable plastic containers. *J. Hazard. Mater.* 2023; 441: 129903. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.129903>
49. Garrido Gamarro E., Costanzo V. Microplastics in food commodities – A food safety review on human exposure through dietary sources. *Food Safety and Quality Series No. 18.* Rome: FAO; 2022. <https://doi.org/10.4060/cc2392en>
50. Turrioni S., Wright S., Rampelli S., Brigidi P., Zinzani P.L., Candela M. Microplastics shape the ecology of the human gastrointestinal intestinal tract. *Curr. Opin. Toxicol.* 2021; 28: 32–7. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2021.09.006>
51. Jiménez-Arroyo C., Tamargo A., Molinero N., Moreno-Arribas M.V. The gut microbiota, a key to understanding the health implications of micro(nano) plastics and their biodegradation. *Microb. Biotechnol.* 2023; 16(1): 34–53. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14182>
52. Chu Q., Zhang S., Yu X., Wang Y., Zhang M., Zheng X. Fecal microbiota transplantation attenuates nano-plastics induced toxicity in *Caenorhabditis elegans*. *Sci. Total Environ.* 2021; 779: 146454. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146454>
53. Jin Y., Lu L., Tu W., Luo T., Fu Z. Impacts of polystyrene microplastic on the gut barrier, microbiota and metabolism of mice. *Sci. Total Environ.* 2019; 649: 308–17. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.353>
54. Lu L., Wan Z., Luo T., Fu Z., Jin Y. Polystyrene microplastics induce gut microbiota dysbiosis and hepatic lipid metabolism disorder in mice. *Sci. Total Environ.* 2018; 631–632: 449–58. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.051>
55. Li B., Ding Y., Cheng X., Sheng D., Xu Z., Rong Q., et al. Polyethylene microplastics affect the distribution of gut microbiota and inflammation development in mice. *Chemosphere.* 2020; 244: 125492. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125492>
56. Tamargo A., Cueva C., Alcolea V., Portela R., Baneres M.A., Reinoso J.J., et al. Simgi® as an advanced model for the study of the interaction between food-derived microplastics, the human gastrointestinal tract and gut microbiota. In: *25th EFSA Colloquium «A Coordinated Approach to Assess the Human Health Risks of Micro- and Nanoplastics in Foods» Book of abstracts.* EFSA; 2021: 68–70. Available at: <https://events.efsa.europa.eu/bundles/app/assets/website/css/media/colloquium/doc/book-of-abstracts.pdf#page=68>
57. Jiménez-Arroyo C., Tamargo A., Molinero N., Reinoso J.J., Alcolea-Rodríguez V., Portela R., et al. Simulated gastrointestinal digestion of polylactic acid (PLA) biodegradable microplastics and their interaction with the gut microbiota. *Sci. Total Environ.* 2023; 902: 166003. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.166003>

Original article

58. Tamargo A., Molinero N., Reinoso J.J., Alcolea-Rodríguez V., Portela R., Bañares M.A., et al. PET microplastics affect human gut microbiota communities during simulated gastrointestinal digestion, first evidence of plausible polymer biodegradation during human digestion. *Sci. Rep.* 2022; 12(1): 528. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04489-w>
59. Yan Z., Zhang S., Zhao Y., Yu W., Zhao Y., Zhang Y. Phthalates released from microplastics inhibit microbial metabolic activity and induce different effects on intestinal luminal and mucosal microbiota. *Environ. Pollut.* 2022; 310: 119884. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119884>
60. Alomar C., Sureda A., Capó X., Guijarro B., Tejada S., Deudero S. Microplastic ingestion by *Mullus surmuletus* Linnaeus, 1758 fish and its potential for causing oxidative stress. *Environ. Res.* 2017; 159: 135–42. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.07.043>
61. Chiu H.W., Xia T., Lee Y.H., Chen C.W., Tsai J.C., Wang Y.J. Cationic polystyrene nanospheres induce autophagic cell death through the induction of endoplasmic reticulum stress. *Nanoscale.* 2015; 7(2): 736–46. <https://doi.org/10.1039/c4nr05509h>
62. Liu A., Richards L., Bladen C.L., Ingham E., Fisher J., Tipper J.L. The biological response to nanometre-sized polymer particles. *Acta Biomater.* 2015; 23: 38–51. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.05.016>
63. Hernandez L.M., Xu E.G., Larsson H.C.E., Tahara R., Maisuria V.B., Tufenkji N. Plastic teabags release billions of microparticles and nanoparticles into tea. *Environ. Sci. Technol.* 2019; 6353(21): 12300–10. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b02540>
64. Espinosa C., García Beltrán J.M., Esteban M.A., Cuesta A. In vitro effects of virgin microplastics on fish head-kidney leucocyte activities. *Environ. Pollut.* 2018; 235: 30–8. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.054>
65. Lei L., Wu S., Lu S., Liu M., Song Y., Fu Z., et al. Microplastic particles cause intestinal damage and other adverse effects in zebrafish *Danio rerio* and nematode *Caenorhabditis elegans*. *Sci. Total Environ.* 2018; 619–620: 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.11.103>
66. Zhao N., Zhao M., Jin H. Microplastic-induced gut microbiota and serum metabolic disruption in Sprague-Dawley rats. *Environ. Pollut.* 2023; 320: 121071. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121071>
67. Qiao J., Chen R., Wang M., Bai R., Cui X., Liu Y., et al. Perturbation of gut microbiota plays an important role in micro/nanoplastics-induced gut barrier dysfunction. *Nanoscale.* 2021; 13(19): 8806–16. <https://doi.org/10.1039/d1nr00038a>
68. Xie S., Zhou A., Wei T., Li S., Yang B., Xu G., et al. Nanoplastics induce more serious microbiota dysbiosis and inflammation in the gut of adult zebrafish than microplastics. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 2021; 107(4): 640–50. <https://doi.org/10.1007/s00128-021-03348-8>
69. Garcia-Santamarina S., Kuhn M., Devendran S., Maier L., Driessen M., Mateus A., et al. Emergence of community behaviors in the gut microbiota upon drug treatment. *bioRxiv.* 2023. Preprint. <https://doi.org/10.1101/2023.06.13.544832>
70. Linden S.K., Sutton P., Karlsson N.G., Korolik V., McGuckin M.A. Mucins in the mucosal barrier to infection. *Mucosal Immunol.* 2008; 1(3): 183–97. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.5>
71. Hagi T., Belzer C. The interaction of *Akkermansia muciniphila* with host-derived substances, bacteria and diets. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2021; 105(12): 4833–41. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11362-3>
72. Crouch L.I., Liberato M.V., Urbanowicz P.A., Baslé A., Lamb C.A., Stewart C.J., et al. Prominent members of the human gut microbiota express endo-acting O-glycanases to initiate mucin breakdown. *Nat. Commun.* 2020; 11(1): 4017. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17847-5>
73. Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut.* 2020; 69(12): 2232–43. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322260>
74. Earle K.A., Billings G., Sigal M., Lichtman J.S., Hansson G.C., Elias J.E., et al. Quantitative imaging of gut microbiota spatial organization. *Cell Host Microbe.* 2015; 18(4): 478–88. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.002>
75. McGuckin M.A., Lindén S.K., Sutton P., Florin T.H. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011; 9(4): 265–78. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2538>
76. Lidell M.E., Moncada D.M., Chadee K., Hansson G.C. Entamoeba histolytica cysteine proteases cleave the MUC2 mucin in its C-terminal domain and dissolve the protective colonic mucus gel. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006; 103(24): 9298–303. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600623103>
77. Hirt N., Body-Malapel M. Effects of nano- and microplastics: a review of the literature. *Part. Fibre Toxicol.* 2020; 17(1): 57. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00387-7>
78. Zhou Y., Kumar M., Sarsaiya S., Sirohi R., Awasthi S.K., Sindhu R., et al. Challenges and opportunities in bioremediation of micro-nano plastics: A review. *Sci. Total Environ.* 2022; 802: 149823. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149823>
79. Plakunov V.K., Gannesen A.V., Mart'yanov S.V., Zhurina M.V. Biocorrosion of synthetic plastics: degradation mechanisms and methods of protection. *Mikrobiologiya.* 2020; 89(6): 631–45. <https://doi.org/10.1134/S0026261720060144> <https://elibrary.ru/ojxhvj> (in Russian)
80. Kotova I.B., Taktarova Yu.V., Tsavkelova E.A., Egorova M.A., Bubnov I.A., Malakhova D.V., et al. Microbial degradation of plastics and approaches to make it more efficient. *Mikrobiologiya.* 2021; 90(6): 627–59. <https://doi.org/10.1134/S0026261721060084> <https://elibrary.ru/kapthn> (in Russian)
81. Jang S., Kikuchi Y. Impact of the insect gut microbiota on ecology, evolution, and industry. *Curr. Opin. Insect. Sci.* 2020; 41: 33–9. <https://doi.org/10.1016/j.cois.2020.06.004>
82. Santos A.L., Rodrigues C.C., Oliveira M., Rocha T.L. Microbiome: A forgotten target of environmental micro(nano)plastics? *Sci. Total Environ.* 2022; 822: 153628. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153628>
83. Othman A.R., Hasan H.A., Muhamad M.H., Ismail N.I., Abdullah S.R.S. Microbial degradation of microplastics by enzymatic processes: a review. *Environ. Chem. Letters.* 2021; 19: 3057–73. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01197-9>
84. Devi R.S., Kannan V.R., Natarajan K., Nivas D., Kannan K., Chandru S., et al. The role of microbes in plastic degradation. In: Chandra R., ed. *Environmental Waste Management*. Boca Raton: CRC Press; 2016: 341–70.
85. Carr C.M., Clarke D.J., Dobson A.D.W. Microbial polyethylene terephthalate hydrolases: current and future perspectives. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 571265. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.571265>
86. Jeon H.J., Kim M.N. Isolation of mesophilic bacterium for biodegradation of polypropylene. *Int. Biodeterior. Biodegradation.* 2016; 115: 244–9. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2016.08.025>
87. Aravintan A., Arkatkar A., Juwarkar A.A., Doble M. Synergistic growth of *Bacillus* and *Pseudomonas* and its degradation potential on pretreated polypropylene. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2016; 46(2): 109–15. <https://doi.org/10.1080/10826068.2014.985836>
88. Auta H.S., Emenike C.U., Jayanthi B., Fauziah S.H. Growth kinetics and biodeterioration of polypropylene microplastics by *Bacillus* sp. and *Rhodococcus* sp. isolated from mangrove sediment. *Mar. Pollut. Bull.* 2018; 127: 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.11.036>
89. Zheng X., Zhao A., Xie G., Chi Y., Zhao L., Li H., et al. Melamine-induced renal toxicity is mediated by the gut microbiota. *Sci. Transl. Med.* 2013; 5(172): 172ra22. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005114>
90. Donkers J.M., Höppener E.M., Grigoriev I., Will L., Melgert B.N., van der Zaan B., et al. Advanced epithelial lung and gut barrier models demonstrate passage of microplastic particles. *Microplast. Nanoplast.* 2022; 2(1): 1–18. <https://doi.org/10.1186/s43591-021-00024-w>