

**Южное отделение Национальной академии наук
Кыргызской Республики
Институт медицинских проблем**

На правах рукописи
УДК:576.8:582.28 (575.2) (043.3)

АРГЫНБАЕВА АКМАРАЛ ТУРДАЛЫЕВНА

**НАРУШЕНИЯ МИКРОЭКОЛОГИИ КИШЕЧНИКА ПОД ВОЗДЕЙСТ-
ВИЕМ ПЕСТИЦИДОВ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРОБИОТИКАМИ**

03.02.08 - экология

03.02.03 – микробиология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
Тойчуев Р.М.

Ош - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНОГО ТРАКТА	11
1.1. Негативное влияние пестицидов на микроэкологию кишечника людей, проживающих в хлопкосеющей зоне	11
1.2. Современный взгляд на дисбактериоз и классификация дисбактериозов	19
1.3. Научные и организационные основы медико-экологического обеспечения населения в хлопкосеющих зонах Кыргызстана	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Методы и объект исследования	43
2.2. Статистическая обработка полученных результатов	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	56
3.1. Результаты бактериологических обследований населения (хлопкоробов) в разные периоды года	56
3.2. Клинические проявления синдрома дисбактериоза кишечника у хлопкоробов в различные периоды года	72
3.3. Лабораторные исследования пищевых продуктов на наличие пестицидов	75
ГЛАВА 4. НАРУШЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА ХЛОПКОРОБОВ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ГОДА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ПИТАНИЯ	84
4.1. Микрофлора кишечного биоценоза, в зависимости от характера питания и сезона года	84

4.2. Организация профилактики и коррекции дисбактериоза с применением кисло-молочных смесей у хлопкоробов	88
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МЕР ПРОФИЛАКТИКИ ДИСБИОЗА У ХЛОПКРОБОВ.....	100
5.1. Организация мероприятий по применению различных кисломолочных смесей при профилактике и коррекции дисбиозов кишечника	100
5.2. Оценка эффективности мероприятий по профилактике и коррекции дисбактериоза у хлопкоробов	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	111
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВВП – внутренний валовый продукт

ГСВ – группа семейных врачей

ГХЦГ – гексахлорциклогексан

ДОК - допустимая концентрация

ДДТ – 1,1,1 – трихлор – 2,2 –ди(4 – хлорфенил)этан

ДДЕ – 1,1 – дихлор – 2,2 –ди(4 – хлорфенил)этилен

ДДД – 1,1 – дихлор – 2,2 –ди(4 – хлорфенил)этан

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КГМА – Кыргызская Государственная медицинская академия

КР – Кыргызская Республика

КМС – кисло-молочные смеси

КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

КРГСЦЭН - Кара-Сууйский районный центр Госсанэпиднадзора

НАН – Национальная академия наук

ПДК - предельно допустимая концентрация

ИМП – Институт медицинских проблем

СГМ – социально-гигиенический мониторинг

СОС – стойкие органические соединения

СОЗ – стойкие органические загрязнители

ТП - технологический процесс

ХОП – хлорорганические пестициды

ЮО НАН КР – Южное отделение Национальной академии наук Кыргызской Республики

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Одной из ведущих отраслей сельского хозяйства Кыргызской Республики является хлопководство. Основные работы по посеву, выращиванию и сбору хлопка приходятся на весну, лето и осень. Сельскохозяйственные работы по выращиванию хлопчатника связаны с обработкой хлопковых полей пестицидами (ядохимикатами), что приводит к загрязнению окружающей среды. Ухудшение экологической ситуации в южных районах Кыргызстана, где в основном сосредоточены поля по выращиванию хлопчатника, неизбежно влечет за собой нарушение состояния здоровья как самих хлопкоробов, так и жителей этих районов [45, 83].

Известно, что пестициды отрицательно влияют на многие органы человека, вызывая их дисфункции и нарушая микроэкологию. Наиболее подвержена воздействию пестицидов микрофлора желудочно-кишечного тракта [24, 25, 37, 41, 96, 120, 144, 147, 182]. Являясь самым значимым биотопом в макроорганизме и выполняя роль своеобразного биосорбента, он связан как с внешней средой, так и находится во взаимодействии со всеми остальными биотопами.

В свою очередь, нарушения кишечной микрофлоры создают благоприятные условия для возникновения различных заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной природы, затрудняют диагностические исследования и лечение [1, 17, 167, 176].

Наиболее интенсивный контакт сельскохозяйственных рабочих с пестицидами наблюдается летом и осенью, во время обработки этими препаратами хлопчатника и сбора хлопка. Можно предположить, что именно в этот период наносится максимальный вред жизненным системам человеческого организма, в том числе, его микроэкологии. Вместе с тем, характер дисбиотических изменений, возникающих под влиянием пестицидов, требует глубокого изучения и разработки системы мер защиты организма людей от действия ядохимикатов [23, 95, 110].

В то же время в научной литературе мы не встретили работ по изучению микрофлоры кишечника у людей, контактирующих с пестицидами нового поколения, такими как омайт, досмайт, тагмайт, талстар и др., [29] с учётом сезонности их применения, а также работ по исследованию влияния остаточных количеств хлорорганических пестицидов на нормобиоценоз кишечника.

Необходимость разработки мероприятий по предупреждению и коррекции развития дисбиоза у хлопкоробов, контактирующих в процессе своей трудовой деятельности с пестицидами, актуальность этой проблемы послужили основой для проведения данного исследования.

Связь темы диссертации с крупными научными программами, основными научно-исследовательскими работами. Настоящее исследование проводилось на основании проекта Института медицинских проблем ЮО НАН КР «Изучение влияния негативных факторов окружающей и производственной среды на здоровье населения» (2001-2005) и проекта «Разработка медико-биологических комплексных мер сохранения здоровья населения экологически неблагоприятных зон» (2009-2011) ГР №0000465.

Цель и задачи исследования. Оценить влияния ядохимикатов на состояние биоценоза кишечного тракта у хлопкоробов в разные периоды года и обосновать тактики профилактики и коррекции дисбактериоза.

Исходя из этого, перед нами были поставлены следующие задачи:

1. Изучить воздействия вредных экологических факторов окружающей среды на микрофлору кишечника. Оценить глубину дисбиотических нарушений у группы хлопкоробов, контактирующих с различными ядохимикатами (пестицидами), а также у группы лиц, проживающих в районе выращивания хлопчатника, но не занятых в хлопководстве и не подверженных влиянию ядохимикатов (контрольная группа) и провести их сравнение;
2. Изучить количественный и качественный состав микрофлоры кишечника в разные периоды года в зависимости от характера питания;
3. Разработать схемы экологической реабилитации работников в период обработки хлопчатника пестицидами, с включением национальных кисло-

молочных продуктов и биопрепаратов, обладающих пробиотическим действием;

4. Определить уровень остаточного содержания хлорорганических пестицидов в окружающей среде и продуктах питания.

Научная новизна полученных результатов. Впервые изучено влияние загрязнения окружающей среды и биосреды на микрофлору кишечника, на возникновение и развитие дисбиотических состояний.

Впервые проведено углубленное изучение микрoэкологического статуса людей, занимающихся хлопководством в Кыргызской Республике и контактирующих с пестицидами. Выявлены нарушения микробиоценозов кишечника у данного контингента людей, характеризующиеся резким снижением аэробных и анаэробных представителей облигатной микрофлоры и повышением в общей сумме условно-патогенных микроорганизмов и дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Впервые доказана коррелятивная связь степени дисбиозов с интенсивностью воздействия пестицидов и сезоном года, когда они применяются для обработки хлопка.

Впервые проведен анализ пробиотической активности национальных кисло-молочных продуктов, показавший, что они проявляют наибольшую эффективность при коррекции дисбиозов. Полученные данные явились основанием для разработки методических рекомендаций по профилактике и коррекции дисбиозов у контингентов людей, подверженных влиянию пестицидов.

Практическая значимость полученных результатов. Полученные данные о состоянии микробиоты кишечника у хлопкоробов, контактирующих с различными ядохимикатами (пестицидами) – омайт, досмайт, тагмайт, талстар и др., а также с остаточными количествами хлорорганических пестицидов в различные сезоны года, позволили оценить влияние ядохимикатов на состояние биоценоза кишечника и разработать рекомендации по профилактике и коррекции дисбактериоза у групп людей, по роду своей деятельности контактирующих с пестицидами.

Обоснована целесообразность использования национальных кисло-молочных продуктов для коррекции микрофлоры кишечника у хлопкоробов.

Экономическая значимость полученных результатов заключается в том, что разработанные методы коррекции микробиоценоза кишечника снижают случаи развития дисбактериоза кишечника и заболеваемость у людей, контактирующих с пестицидами, причем со значительной экономией затрат на лечение.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность.

На основании результатов исследований, проведенных в рамках диссертационной работы, разработаны и внедрены в медицинскую практику методические рекомендации «Профилактика и коррекция дисбактериоза кишечника у хлопкоробов, контактирующих с пестицидами (ядохимикатами)», утверждённые главным врачом Государственного санитарно-эпидемиологического надзора при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики 20 февраля 2010 г.

Рекомендации по использованию кисло-молочных продуктов и биопрепаратов внедрены в лечебно-профилактический процесс амбулаторно-поликлинических учреждений для групп семейных врачей (ГСВ), обследующих хлопкоробов в двух районах (Кара-Сууйский и Араванский) Ошской области Кыргызской Республики, где выращивается хлопчатник (акты внедрения от 30.06.2011 г. и 01.07.2011 г.).

Основные положения диссертации по профилактике дисбактериоза у хлопкоробов используются в учебном процессе в медицинском колледже Ошского государственного университета.

Получено 4 удостоверения на рационализаторские предложения по способам применения кисло-молочных смесей с целью сохранения микробиоты и коррекции дисбиотических явлений желудочно-кишечного тракта, выданные Кыргызской Государственной медицинской академией (КГМА) им. И.К. Ахунбаева:

1. «Способ применения кисло-молочных смесей хлопкоробами для профилактики дисбактериоза» (Удостоверение №38/08 от 04.12.2008).

2. «Способ лечения дисбактериоза у хлопкоробов» (Удостоверение №24/08 от 12.08.2009).

3. «Способ сохранения нормального кишечного биоценоза у хлопкоробов в период контакта с пестицидами» (Удостоверение №27/10 от 30.10.2010).

4. «Способ сохранения нормального кишечного биоценоза у хлопкоробов, контактирующих с остаточными пестицидами». (Удостоверение №28/10 от 12.11.2010).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Воздействие вредных экологических факторов окружающей среды на микрофлору кишечника и оценка глубины дисбиотических нарушений у группы хлопкоробов, контактирующих с пестицидами, а также у проживающих в районе выращивания хлопчатника, но не занятых в хлопководстве.

2. Количественный и качественный состав микрофлоры кишечника в разные периоды года в зависимости от характера питания.

3. Разработанная схема экологической реабилитации работников в период обработки хлопчатника пестицидами, с включением национальных кисло-молочных продуктов и биопрепаратов, обладающих пробиотическим действием.

4. Уровень содержания остаточных количеств хлорорганических пестицидов в окружающей среде и продуктах питания и комплекс рекомендаций, направленный на восстановление нормобиоценоза желудочно-кишечного тракта у людей, занятых в хлопководстве.

Личный вклад соискателя. Автором диссертационного исследования были разработаны специальные карты обследования хлопкоробов, осуществлен сбор анализов и выполнение бактериологического исследования, проведена компьютерная статистическая обработка полученных данных.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертационной работы доложены на международных конференциях: «Актуальные во-

просы современной медицины (Самара, 2005 г., Москва, 2011г.); «Актуальные вопросы образования, науки, культуры и роль университетов в устойчивом развитии и расширении международной интеграции» (Ош, 2014 г.); на заседании Учёного Совета Института медицинских проблем ЮО НАН КР (Ош, 2011; 2014г.); ежегодном собрании ЮО НАН Кыргызской Республики (Ош, 2011 г.); на международном симпозиуме «Microbios – 2013» (Бишкек, 2013г.).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По материалам исследования опубликовано 10 научных работ, 1 методическая рекомендация, получено 9 рационализаторских предложений, из них 4 - по теме диссертации, на которые имеются удостоверения, выданные КГМА им. И.К.Ахунбаева.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературных данных, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы, включающего 182 наименования, в том числе 52 – зарубежных авторов. Работа изложена на 129 страницах компьютерного текста, в структуру диссертации вошли 11 рисунков и 16 таблиц.

ГЛАВА 1

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ДИСБАКТЕРИОЗА КИШЕЧНОГО ТРАКТА

1.1.

1.2. Негативное влияние пестицидов на микроэкологию кишечника людей, проживающих в хлопкосеющей зоне

Следует отметить, что еще двадцать лет назад производство хлопка составляло значительную часть внутреннего валового продукта (ВВП) южных областей Кыргызстана, а в бывшем СССР под посевами хлопчатника было занято 76,7 тыс. га [46].

В настоящее время производство хлопка в Кыргызстане начинает возрождаться, и на юге республики в хлопководстве занято около полумиллиона человек. В связи с распадом животноводческих ферм, земли, где выращивались кормовые культуры, были переданы в частные руки и на этих полях население стало выращивать хлопок и табак, в технологиях выращивания которых применяются ядохимикаты, и, в частности, пестициды [45, 60].

Пестициды относятся к различным классам органических и неорганических соединений. Большинство из них представляют собой органические вещества, получаемые синтетическим путём. Среди них важное место принадлежит хлорорганическим и фосфорорганическим пестицидам [47, 65, 66, 89, 97].

Органические соединения хлора или хлорированные углеводороды включают: ДДТ (дихлордифенилтрихлорэтан), гексахлоран (гексахлорциклогексан), γ -изомер гексахлорциклогексана, ДДД, гептахлор, хлориндан, полихлорпинен, хлортен, пертан, метоксихлор, эфирсульфонат, натриевую соль 2,4-Д и др. К хлорорганическим пестицидам относятся и препараты дневного синтеза: алдрин, эндрин, дилдрин, хлордан и др. Хлорорганические препараты наиболее устойчивы во внешней среде и длительно сохраняются в почве, воде, растительном покрове и др.; отличаются выраженными кумулятивными свойствами; обладают способностью выделяться с молоком кормящих матерей и лактирующих животных. Они характеризуются сродством к липидам, в связи с чем, по-

ступая в организм, избирательно накапливаются в жировой ткани, в ряде случаев достигая в ней заметных концентраций [6, 23, 26, 43, 78].

Установлено, что воздействие на организм пестицидов (при остром и хроническом отравлении) может явиться одним из основных этиологических факторов развития патологии, провоцирующей и углубляющей течение многих неспецифических заболеваний, в том числе органов дыхания, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов пищеварения, нервной системы и гинекологической патологии [80, 96, 109, 134].

В период сбора хлопка хлопкоробы непосредственно контактируют с остаточными пестицидами, которые проникают в организм прежде всего через кожные покровы и через загрязненные руки, а затем попадают в желудочно-кишечный тракт за счёт реализации фекально-орального пути передачи.

Проникая в организм через желудочно-кишечный тракт, кожные покровы и органы дыхания пестициды негативно влияют на биоценоз желудочно-кишечного тракта. Установлено, что загрязнение окружающей среды ядохимикатами приводит к нарушению биоценоза кишечника. В основном вредны хлорорганические пестициды, поступающие в 80-90% случаев через органы пищеварения [110, 111].

В некоторых странах (Центральной Азии, Молдавии, Армении, Азербайджане, Краснодарском крае России) количество применяемых пестицидов во много раз превышало средние мировые показатели.

Загрязнение биосферы промышленными отходами, пестицидами, химическими удобрениями не может не влиять на изменения гуморального и клеточного факторов естественного иммунитета, биоценоза, аллергической и аутоаллергической реактивности [6, 60, 62].

Нередко ядохимикаты применялись в большом количестве на больших площадях и в климатических условиях, способствующих поступлению пестицидов, особенно фосфоорганических соединений (метилмеркаптофос, бутефос) в атмосферный воздух [88,104, 118].

Все виды работ с пестицидами должны проводиться с обязательным использованием средств индивидуальной защиты (спецодежды, спецобуви, респиратора, противогаза, защитных очков и т.д.). К работам с пестицидами не допускаются лица с медицинскими противопоказаниями, подростки до 18 лет, беременные и кормящие женщины. Продолжительность рабочего дня не должна превышать 6 ч. при контакте с сильнодействующими пестицидами – 4 ч. [7, 29, 47, 129, 137, 138].

В зонах, близких к тропическим, где осуществляется многократная и интенсивная обработка культур пестицидами, создаются условия, способствующие накоплению пестицидов (ДДТ, хлорофоса, метафоса, тиофоса, рогора и метилмеркаптофоса) как в пищевых продуктах, так и в кормовых и технических культурах, в овощах, фруктах и животных продуктах [4, 51, 65, 66, 78, 128,140].

Хлорорганические соединения имеют тенденцию накапливания не только в жировой ткани животных и человека, но и в сердечной мышце, печени, почках, селезенке, поджелудочной и щитовидной железе, надпочечниках [23, 26, 43, 64, 144].

Анализ распространения отравлений пестицидами за период 1967-1987 гг. показал, что если в 1959-66 гг. пострадавшими лицами были в основном трактористы и заправщики, то в 1967-87 гг. 60-70% приходилось уже на долю колхозников, выполняющих сельскохозяйственные работы (чеканку, прополку, полив и др.), а 20-30% - на долю населения, проживающего в районах применения ядохимикатов [47, 51].

Действие пестицидов на содержание ряда аминокислот крови выявлено Лобановой Л.М. (1971 г.) [62], которой было установлено уменьшение содержания глицина, трионина, глутаминовой кислоты, тирозина, аспарагиновой кислоты, в то же время наблюдалась тенденция увеличения содержания валина, гистидина, серина, триптофана, что приводит к снижению иммунитета у хлопкоробов и, как следствие, к увеличению частоты заболеваний различной этиологии.

Выявлены изменения в содержании углеводов и витаминов в исследуемых продуктах, обработанных фосфоорганическими соединениями, что вероятно, связано с нарушением обменных процессов в растениях [110].

Даже у некоторых практически здоровых людей обнаруживались отклонения в состоянии здоровья, представляющие собой определенную реакцию на токсическое воздействие пестицидов с возможным переходом в стойкий патологический процесс [109, 110].

В этой связи не исключено влияние пестицидов и на биоценоз кишечника хлопкоробов. Изучено воздействие *in vitro* ряда пестицидов (каторан, гексахлорциклогексан, хлорид магния, бутилкаптафоктрихлорфенолят меди) на *E.coli*, *S. typhimurium*, *St.ep.*, *Proteus vulgaris* и дрожжеподобные грибы рода *Candida*. При этом выявлена чувствительность культуры стафилококка к трём пестицидам (каторан, трихлорфенолят меди; гексахлорциклогексан). Кишечная палочка оказалась чувствительной к бутилкаптафосу. Культура вульгарного протея - к каторану и трифхлорфеноляту меди, культура сальмонелл ко всем исследуемым пестицидам. Интересно отметить, что наименьшей чувствительностью к этим препаратам обладали культуры грибов рода *Candida* [75,76].

Как уже упоминалось, во время обработки хлопка пестицидами хлопкоробы подвергаются воздействию пестицидов, в том числе остаточными количествами хлорорганических пестицидов, обладающих свойствами к бионакапливанию. Поэтому защита хлопкоробов от воздействия ядовитых загрязнителей крайне важна [83].

Хроническое воздействие умеренных доз ядохимикатов связано, как правило, с профессиональной деятельностью работников химических производств либо персонала, непосредственно вовлеченного в процесс применения пестицидов.

Хроническому воздействию малых доз СО₂, поступающих в основном по пищевым цепям, подвергается вся биосфера земного шара, хотя степень их воздействия на организм человека колеблется в зависимости от пищевого рациона, географического положения и уровня промышленного развития [78, 118, 128].

Наиболее интенсивное воздействие пестицидов испытывают рабочие в процессе их производства, а также персонал, занятый в сельском хозяйстве (сельхозавиация, фермеры, агрономы и другие специалисты). Еще в 1979 году было установлено снижение репродуктивной функции у сельскохозяйственных рабочих, занятых на банановых плантациях в Коста-Рике [47, 51].

К показателям, характеризующим отдаленные эффекты, относятся и изменение сроков наступления желанной беременности. Женщины, проживающие на загрязненных пестицидами территориях, отличаются такими изменениями репродуктивного здоровья, как нарушение менструального цикла, самопроизвольные аборты, высокая частота гинекологической и акушерской патологии, нарушения темпов и сроков физического и полового развития девочек. В загрязненных пестицидами хлопкосеющих районах Казахстана наблюдается смещение обычного распределения полов за счет увеличения числа мальчиков. Выявлено также значение таких факторов риска, как профессиональный контакт матери с пестицидами, использование пестицидов в домашнем хозяйстве, проживание на расстоянии менее 0,4 км от сельскохозяйственных объектов [6, 7, 62, 95, 120].

В Белгородской области среди детей, проживающих в районах интенсивного применения пестицидов и агрохимикатов, число врождённых аномалий превышало среднеобластные показатели в 1,7 раза, хронических болезней миндалин и аденоидов – в 3 раза, бронхиальной астмы – в 1,5 раза. В Липецкой области среди детей и взрослых, проживающих на загрязнённых территориях, отмечено превышение числа случаев заболеваний: до 6 раз – по болезням эндокринной системы; в 1,3-1,9 раза – анемиям; в 1,7-3,0 раза – врождённым аномалиям, в 1,2-2,4 раза – осложнениям беременности и родов [46, 51].

В настоящее время достоверно установлены генетические нарушения у лиц, перенесших острое отравление фосфорорганическими соединениями, и у рабочих промышленных предприятий, подвергающихся хроническому воздействию низких концентраций этих веществ (повышение эмбриональной смертности и врожденных аномалий у потомства).

Повышенная частота хромосомных aberrаций отмечена у жителей Вьетнама, где во время войны были использованы в качестве дефолианта большие количества 2,4,5-Т. Сильное мутагенное, канцерогенное и тератогенное воздействие вызывают ТХДД даже в очень низкой концентрации [46, 51].

Некоторые пестициды могут выступать как индукторы или модификаторы мутационного процесса. В связи с этим они могут рассматриваться как факторы генетической изменчивости биоценозов.

В целом среди пестицидов-мутагенов выделяют вещества, вызывающие наследственные нарушения при действии в физиологически нетоксичных дозах, и вещества, вызывающие этот эффект только при воздействии на организм завышенных (в сравнении с рекомендованными) доз и концентраций [47, 129].

Было выделено несколько уровней воздействия пестицидов: прямое воздействие (у работников, которые готовили и распыскивали пестициды, чистили и ремонтировали оборудование для распыления), действительное не прямое воздействие (контакт с обработанными растениями); вероятное не прямое воздействие (другая работа в связанных с производством зданиях и офисах), отсутствие воздействия [47, 129].

Пестициды, обладая высокой биологической активностью, направленной на уничтожение вредных живых объектов, преднамеренно вносимые в окружающую среду и циркулирующие в ней, представляют реальную опасность для окружающей среды и здоровья человека. В связи с этим, по сравнению с химическими веществами другого назначения, во всем мире пестициды с медицинских и экологических позиций оцениваются наиболее строго [6, 19, 41, 43, 47, 73, 93, 97].

Пестициды, используемые в поле или в быту, часто хранятся ненадлежащим образом в домах фермеров или поблизости от них, где они могут быть легко доступны членам семьи. Эти ядовитые вещества могут загрязнять пищу, воду и атмосферу. Иногда порожние ёмкости из-под пестицидов используются для хранения воды и продуктов питания. Дети имеют тенденцию исследовать ближайшие окрестности, играть на земле и брать в рот разные предметы, что

можно нередко наблюдать в сельскохозяйственных районах Кыргызстана. В результате они могут подвергаться воздействию значительных доз пестицидов, содержащихся в грунте, пыли и загрязнённых предметах, которые можно найти в сельской местности, домах и садах. Лица, использующие пестициды, включая подростков, далеко не всегда имеют доступ к защитному снаряжению, такому как перчатки и маски, и не умеют ими пользоваться. В результате пестициды часто используются молодыми рабочими небрежно и без должной защиты. Во многих развивающихся странах маркетинг и реклама пестицидов зачастую бесконтрольны и незаконны [51, 60, 64, 96].

Известно, что задача обеспечения питанием населения в первую очередь связана с интенсификацией сельского хозяйства за счет химизации, а во вторую – за счет расширения посевных площадей. Химическая защита сельскохозяйственных культур от вредителей, болезней и сорняков в настоящее время является важным средством повышения урожайности, о чём свидетельствует широкое использование пестицидов во всем мире. Вместе с тем, в настоящее время во многих странах мира большое значение придается изучению особенностей распространения патологических состояний, возникающих под влиянием факторов окружающей среды. В последние годы интенсивно изучается действие фосфорорганических и хлорорганических соединений на возникновение и характер течения отдельных нозологических форм. Известно, что некоторые пестициды, с одной стороны, могут вызывать патологические изменения в отдельных органах, системах и в организме в целом, и, с другой – оказывать большое влияние на развитие и спонтанное течение ряда патологических процессов [47, 78, 111].

По данным американской Рабочей группы по методологии изучения профессиональных нарушений репродуктивной функции, до 15% семей, желающих иметь детей, бесплодны, 5-6% новорожденных имеют пороки развития, а преждевременные роды и низкий вес новорожденных в 50% случаев являются причиной неонатальной смертности, а также задержек развития интеллекта и неврологических расстройств. Накопленные к настоящему времени сведения

дают основание предположить значительный вклад вредных факторов окружающей среды в развитие нарушений репродуктивной функции у человека. Приоритетным с точки зрения масштабов возможных отрицательных последствий следует признать химические факторы окружающей среды, действию которых могут подвергаться большие группы населения, вплоть до популяции в целом. Это в первую очередь – пестициды, пищевые добавки, лекарственные средства и соединения, выделяющиеся из полимерных материалов [47, 51, 60].

Химические загрязнители поступают в организм человека с продуктами питания, водой, воздухом, табачным дымом, алкогольными напитками, из косметических препаратов [43, 64, 83,94, 103, 110, 131].

Согласно достоверным данным, в Китае и других развивающихся странах многие люди работают в условиях постоянного контакта с пестицидами, в том числе с хлорорганическими инсектицидами, запрещёнными в развитых странах.

Актуальной проблемой является развитие устойчивости к пестицидам у сельскохозяйственных вредителей. Там, где это происходит, требуется дополнительная обработка и применение более сильных пестицидов для уничтожения вредителей [141], т.е. в перспективе пестициды будут продолжать применяться, так как без них потеря урожая может достигать 80%. Эти факты в очередной раз подтверждают актуальность изучения влияния пестицидов на состояние микробиоты кишечника.

В доступной научной литературе исследований, посвящённых влиянию хлорорганических пестицидов, поступающих в организм человека, на микробиоту желудочно-кишечного тракта, мы не обнаружили. Таким образом, глубокое изучение данной проблемы позволит в перспективе разработать подходы по сохранению нормомикроценоза, а при необходимости - коррекции дисбиотических состояний хлопкоробов, контактирующих с этими химическими соединениями.

Изучение данной проблемы с клиничко – микробиологической точки зрения позволит снизить частоту развития дисбактериоза, разработать и обосновать

вать способы профилактики и коррекции дисбактериоза, зависящего от характера питания у хлопкоробов.

1.2. Современный взгляд на дисбактериоз и классификация дисбактериоза

Изучение состава нормальной микрофлоры кишечника привлекает особое внимание исследователей, так как бактерии желудочно-кишечного тракта играют важную роль в различных процессах жизнедеятельности человека [1, 2, 5, 8, 14, 21, 24, 32, 33, 34, 56, 132, 133].

Этой проблеме посвящены работы ряда учёных микробиологов [3, 8, 15, 22, 34, 37, 72, 84, 101, 126, 130, 136, 158].

Еще в 1914 году И.И. Мечников впервые сформулировал положение о том, что «флора должна оказывать влияние на самые разнообразные процессы, совершающиеся в организме, то благоприятствуя, то препятствуя болезни» [68].

Большой вклад в изучение дисбактериозов внесли и другие учёные, в работах которых было показано, что в патогенезе дисбактериозов ведущее значение имеет неблагоприятное воздействие внешних факторов [2, 11, 13, 16, 22, 35, 36, 72, 101, 150, 152, 157].

Несмотря на дискутабельность в терминологии и отсутствие такой нозологической формы в зарубежной литературе, в России термины дисбактериоз или дисбиоз кишечника используют многие ведущие микробиологи [3, 8, 15, 22, 37, 71], опираясь на отраслевой стандарт «Протокол ведения больных дисбактериозом кишечника», утверждённый Приказом МЗ РФ №231 в 2003 году и действующий по настоящее время [28].

Нормальная микрофлора кишечника выполняет в организме человека важную многофакторную роль: активизирует иммунологические реакции, поддерживает витаминный и гормональный балансы, стимулирует антитоксическую функцию печени, участвует в обмене веществ, способствует пищеварению [1, 21, 24, 69, 70, 71, 85, 87, 99, 176, 181].

Огромное внимание исследователей, врачей различных специальностей уделяется в настоящее время кишечному микробиоценозу – совокупности микробного заселения кишечника, являющееся наиболее многочисленным микробиоценозом [3, 8,17, 22, 67, 90, 102, 105,106].

Установлено, что желудочно-кишечный тракт заселяют разнообразные анаэробные и аэробные микроорганизмы, распределяющиеся от ротовой полости до дистальных отделов толстой кишки, а также от просвета до различных слоев слизистой оболочки, т.е. вертикально и горизонтально. При этом наибольшее количество микробов обнаруживается в толстом кишечнике человека [1, 18, 28, 31, 55, 61, 135, 142, 143].

Одна из важнейших функций нормальной микрофлоры – предотвращение заселения кишечника посторонними микроорганизмами за счёт сохранения определённого баланса между полезными бифидо- и лактобактериями и условно-патогенными микробами, которые при неблагоприятных условиях могут проявлять патогенные свойства [1, 2, 24, 169, 170]. Иммуномодулирующая активность микробиоты нашла отражение в публикациях отечественных и зарубежных авторов [8, 12, 36, 77, 100, 117, 119, 127, 133, 155, 166, 167]. Авторами изучается мутагенная и дисмутагенная активности экстракта содержимого кишечника с целью установления антимутагенной функции бифидобактерий и лактобацилл . При снижении количества полезной микрофлоры ниже критического уровня растёт число и расширяется спектр патогенных бактерий, возникает опасность развития инфекционного и воспалительного процесса [3, 14, 175].

Нормальная микрофлора выполняет множество функций: синтез аминокислот, витаминов, биогенных аминов, гормонально активных веществ, антиоксидантов, короткоцепочечных жирных кислот (КЖК); регуляция уровня липидов и холестерина, регуляция артериального давления (АД). В частности, КЖК, являясь конечными продуктами углеводного обмена, выделяются основными представителями кишечного биоценоза (лакто- и бифидобактериями) и выполняют множество важных функций: осмотическую регуляцию (влияние на консистенцию кала), регуляцию рН (влияет на жизнедеятельность и качествен-

ный состав биоценоза), антипролиферативный эффект (масляная кислота), регуляция микрокровотока (пропионовая кислота), антиатерогенный эффект (регуляция уровня липидов при всасывании КЖК) и др. [13, 24, 98, 178] Микрофлора выполняет и защитные функции, к которым относятся: детоксикация, энтеросорбция, синтез антибиотикоподобных веществ, мурамилдипептида, поддержание титра противомикробных антител, поддержание колонизационной резистентности и др. [50, 53, 56, 125].

В самом общем виде нормальная микробиота кишечника обеспечивает колонизационную резистентность, иммуномодулирующую, детоксикационную, антимуtagenную, антиканцерогенную, синтетическую, а также пищеварительную функции, важнейшей из которых является обеспечение колонизационной резистентности и участие в неспецифической стимуляции иммунокомпетентных клеток и тканей [1, 17, 54, 63, 72, 164, 165].

Нормальная микрофлора кишечника в процессе эволюции приобрела исключительно важную роль в формировании колонизационной резистентности организма. Под колонизационной резистентностью понимают механизмы, обеспечивающее постоянство и стабильность нормофлоры в определенных биотопах, защищающие этот биотоп от заселения несвойственной ему условно-патогенной или патогенной флорой [146, 161, 180].

Таким образом, микрофлора выполняет ряд важнейших функций, которые обеспечивают многочисленные физиологические эффекты как на местном, так и на системных уровнях, основная часть которых осуществляется с участием её метаболитов в различных биологических процессах макроорганизма, в частности в ЖКТ. Микробиота присуща нормальному физиологическому состоянию организма, но патологические изменения, происходящие в организме, приводят к изменению состава и свойств микробиоты кишечника и нарушению её локальных и системных функций [11, 16, 30, 58, 139, 172].

Другая функция нормальной микрофлоры кишечника – участие в биохимических процессах переваривания и всасывания пищи желудочно-кишечным трактом . Расщепление и усвоение белков, углеводов, жиров, синтез витаминов,

гормонов, ряда других биологически активных веществ и регуляция моторной деятельности кишечника также осуществляется при участии микрофлоры, которая способна обезвреживать токсины различного происхождения, пестициды, соли тяжелых металлов и нитраты.

Таким образом, нормальная микрофлора кишечника участвует во многих процессах жизнедеятельности организма, поэтому нарушения, возникающие при дисбактериозе кишечника, так разнообразны и многообразны [8, 57, 84, 92, 108, 116, 161, 167].

Основными представителями аутофлоры кишечника человека являются анаэробные и факультативно анаэробные микроорганизмы: бифидобактерии, лактобациллы, бактероиды, эшерихии и энтерококки. По данным большинства исследователей их общее количество в микробиоте кишечника составляет около 95% [1, 3, 72, 145, 148, 149].

Бифидобактерии выполняют важную работу по расщеплению, перевариванию и всасыванию различных компонентов пищи, в частности, углеводов; они синтезируют витамины, а также способствуют усвоению их из пищи; при участии бифидобактерий происходит всасывание в кишечнике железа, кальция и других жизненно важных микроэлементов; бифидобактерии стимулируют моторику кишечной стенки и способствуют нормальному опорожнению кишечника, нейтрализуют различные токсические вещества, попадающие в кишечник извне или образовавшиеся в результате жизнедеятельности гнилостных микроорганизмов [56, 79, 169, 173, 174]. Существенное снижение количества бифидобактерий (при норме 10^7 - 10^{10}), как правило, является признаком выраженного дисбактериоза [49, 52, 91, 108, 113, 156].

Представители рода бифидобактерий являются наиболее важным компонентом нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека как по представительству в составе микробиоценозов, так и по полифункциональной роли в поддержании гомеостаза макроорганизма [2, 15, 175, 176]. Большая часть бифидобактерий находится в толстой кишке, составляя у детей более 90% всех микроорганизмов, у грудных детей в норме количество бифидобактерий

составляет 10^7 - 10^{11} КОЕ/г [12, 163, 177].

Бифидобактериям принадлежит важная роль в нормализации микробиоценоза кишечника, поддержании неспецифической резистентности организма, улучшении процессов всасывания и гидролиза жиров, белкового и минерального обмена, синтезе биологически активных веществ, в том числе, витаминов. Их дефицит является одним из патогенетических факторов длительных кишечных нарушений у детей и взрослых, ведущий к формированию хронических расстройств пищеварения. Всё это позволяет рассматривать бифидобактерии как эффективный биокорректор и основу для создания препаратов и продуктов, обладающих многофакторным регулирующим и стимулирующим воздействием на организм, а также как одну из основных категорий функционального питания [22, 37, 39, 107].

Бифидофлора продуцирует молочную и уксусную кислоты, тем самым создавая кислую среду и препятствуя размножению гнилостных и патогенных микробов. Кроме того, она способствует всасыванию кальция, железа и витамина “Д”, следовательно, обеспечивает антирахитические свойства материнского молока [112, 126, 153].

Дисбактериоз не является самостоятельным заболеванием, но является первопричиной многочисленных заболеваний и патологических состояний, перечень которых постоянно растёт. В связи с этим, поиски путей и средств профилактики и коррекции дисбиотических нарушений являются крайне актуальной проблемой [86, 101, 160, 162]. В настоящее время одним из наиболее доступных и эффективных способов экологической реабилитации является использование пробиотиков – продуктов, биологически активных добавок и фармацевтических препаратов на основе полезных микроорганизмов, прежде всего бифидобактерий, оказывающих многофакторное регулирующее и стимулирующее воздействие на организм человека [27, 48, 59, 171, 179].

Бактерии рода *Lactobacillus* представляют собой неспорообразующие неподвижные грамположительные палочки. Лактобациллы заселяют организм новорожденного ребенка в раннем постнатальном периоде. Средой обитания

являются различные отделы желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до толстого кишечника. Присутствуя постоянно в макроорганизме на определенных этапах жизни женщин репродуктивного возраста, они являются преобладающей микрофлорой вульво-вагинальной зоны [37,178].

Лактобациллы обладают широким спектром и уровнем антагонистической активности в отношении ряда патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Антагонистическое воздействие лактобацилл обусловлено продукцией различных антимикробных метаболитов, в первую очередь, молочной кислоты, перекиси водорода, лизоцима а также специфических антибактериальных субстанций бактерицинов (лактоцинов) [13, 15, 42, 143,145].

В составе аэробной микрофлоры преобладает кишечная палочка. Она в норме обнаруживается у 99,3 % обследованных в количестве 300-600 млн./г (в зависимости от используемой питательной среды). Второе место по частоте в аэробных условиях культивирования занимает энтерококк (обнаруживается у 19,7% обследованных здоровых людей) [84].

Кишечная палочка со слабыми ферментативными свойствами, лактозонегативные эшерихии, гемолитический и негемолитический стафилококк, грибы рода *Candida* в сумме составляют у здоровых людей не более 10-15% аэробной микрофлоры. Следует отметить, что гемолизирующая кишечная палочка и микробы рода протей в фекалиях обследованных здоровых людей не обнаружены [8, 13, 84].

Стафилококки являются распространенными микробами окружающей среды, в частности, они в больших количествах живут на коже и слизистых оболочках верхних дыхательных путей. Важно понимать, что стафилококки, как и другие условно-патогенные бактерии, проявляют себя при определённых условиях, главным из которых является ослабление иммунитета, поэтому важным при лечении дисбактериоза, ассоциированного со стафилококком, является проведение иммунокорректирующей терапии [28, 98, 99].

Доказано, что микрофлора человека, в том числе кишечника, меняется в связи с различными факторами: перенесенными в прошлом соматическими,

инфекционными заболеваниями и т.д. Наблюдается изменение микрофлоры в зависимости и от географических, экологических, сезонных, возрастных и других факторов, включая характер питания [84, 86]. Температура окружающей среды и характер питания играют существенную роль в сезонных колебаниях состава микрофлоры [16, 108].

Дисбактериоз кишечника может встречаться и у здоровых людей, что может быть обусловлено неполноценной диетой, неправильным режимом питания, а также авитаминозом в различные периоды года и другими неблагоприятными факторами [56, 72, 142]. Нормальная микрофлора кишечника участвует в регуляции многих функций организма. В процессе её жизнедеятельности образуются органические кислоты, снижающие рН среды толстой кишки до 5,3 - 5,8. Создавая кислую среду, они препятствуют размножению патогенной, гнилостной и газообразующей микрофлоры кишечника. Бифидо- и лактобактерии обладают выраженным антагонизмом, регулируют количественный и качественный состав нормальной микрофлоры кишечника, сдерживают рост и размножение в нём патогенных и условно-патогенных микробов [21, 24, 33].

Попадающие в желудочно-кишечный тракт болезнетворные бактерии, встречаясь с нормальной микрофлорой, погибают под действием кислот, выделяемых лактобактериями, а также подавляются веществами, выделяемыми бифидобактериями. При дисбактериозе - нарушении состава нормальной микрофлоры - патогенным микробам значительно легче проникать в слизистую оболочку кишечника и вызывать те или иные заболевания. Доказано, что бифидо- и лактобактерии подавляют рост гнилостной флоры, а также газообразующих микробов, деятельность которых может приводить к хронической интоксикации организма [1, 5, 15, 28].

Бифидобактерии захватывают сложно построенные белки, жиры и углеводы, получают энергию и выделяют в просвет желудочно-кишечного тракта необходимые для организма человека вещества, в том числе аминокислоты, жирные кислоты, моносахара. Нормальная микрофлора синтезирует ряд полезных

ферментов, которые активно участвуют в пищеварительном процессе. Бифидобактерии помогают всасываться микроэлементам [3, 36, 37, 149, 159].

Кроме того, у людей с нормальной микрофлорой кишечника, как правило, не наблюдается поносов и запоров, а также газовыделения и болезненных ощущений после еды.

Таким образом, нормальная микрофлора играет важную роль в создании общего иммунитета у макроорганизма, обладает иммунизирующим и антагонистическими свойствами [32, 126, 127].

Изменения под влиянием разнообразных, до конца не изученных факторов, качественного и/или количественного состава нормальной микрофлоры вызывают развитие дисбактериоза (дисбиоза) - невоспалительного синдрома, часто неясной этиологии, характеризующегося нарушениями в составе облигатной микрофлоры в определенном биотопе, приводящий к нарушению защитных и компенсаторных механизмов, к иммунопатологическим и метаболическим диспропорциям, проявляющихся весьма разнообразной клиникой [16, 56].

Выделяют следующие основные факторы, способствующие возникновению дисбактериоза:

- социальные, климатогеографические и экологические условия;
- химические загрязнения окружающей среды;
- всевозможные формы радиационных воздействий;
- характер и качество питания;
- профессионально-бытовые особенности жизнедеятельности человека;
- санитарно гигиенические условия;
- ослабление резистентности макроорганизма, вызванное инфекционными и соматическими болезнями, медикаментозной, антибактериальной, гормональной и лучевой терапией, а также общим переменчивым иммунодефицитным состоянием;
- стрессовые ситуации, ранения, травмы, оперативные вмешательства и другие повреждения кожных покровов и слизистых оболочек с нарушением тканевой микроциркуляции [14].

Состав микрофлоры изменяется в зависимости от времени года. Его нарушения преимущественно отмечаются летом и осенью, в этот период снижается устойчивость организма к кишечным инфекциям. По сравнению с зимними месяцами в апреле - мае появляется в 10 раз больше гемолитических микробов, в 60 раз – спороносных палочек, в 1,5 раза – лактозоотрицательных палочек. В июне количество микробов, характеризующих дисбактериоз, нарастает: в 2 раза по сравнению с апрелем – маем увеличивается число лактозоотрицательных палочек, более чем в 6 раз – гемолитических штаммов, в 20 раз – гемолитических колибактерий и в 5 раз – гемолитических энтерококков [56, 84].

Установлено, что одним из главных механизмов защиты от колонизации условно-патогенными микроорганизмами является присутствие в биотопе индигенной (основной или собственной), прежде всего грамположительной анаэробной флоры [15, 37, 72].

Летом количество кишечных палочек возрастает по сравнению с зимним периодом в 5 раз, лактозонегативных эшерихий – в 3 раза, гемолитических энтерококков - в 1,3 раза. В летние месяцы протей высевается чаще в 1,8 раза, грибы рода *Candida* в 3,1 раза.

По мнению Панчишина М.В., Олейник С.Ф. (1977) [84], зимний период – самый благоприятный для кишечной микрофлоры, состояние дисбактериоза отмечено только у 10,7% обследованных детей, весной – у 14,3%, летом - у 25%, осенью – у 19% детей. К страдающим дисбактериозом автор отнёс детей, в кале которых летом уменьшалось количество кишечных палочек до 50 млн в 1 г и значительно повышалось число микроорганизмов, характерных для дисбактериоза: гемолитические кишечные палочки составляли 18-34 млн, лактозонегативные – 48-57 млн, гемолитические стафилококки – 25-40 тыс., грибы *Candida* – 10-18 тыс. В летнее время по сравнению с зимним периодом частота выявления детей с неблагоприятными ферментативными типами кишечной микрофлоры (полугнилостный и гнилостный) в 4 раза выше, а с благоприятными (ферментативный и полуферментативный) – в 2 раза ниже.

Чем благоприятнее тип микрофлоры, тем больше кишечных палочек приходится на 1 г фекальной массы и наоборот. В зависимости от времени года изменяется антагонистическая и антибиотическая активность эшерихий, в весенне-летние месяцы, она меньше, чем у штаммов, полученных зимой.

По результатам исследования [56] в летне-осенний период количество эшерихий в микрофлоре увеличивалось, и они становились чувствительнее к стрептомицину и устойчивее к биомицину. Чувствительность их к левомецетину существенно не изменялась. У энтерококков, число которых в это время уменьшалось, повышалась чувствительность к стрептомицину и левомецетину.

Наблюдались сезонные колебания и холестеринпревращающей активности эшерихий, выделенных от людей: зимой почти половина штаммов (48%) обладала способностью превращать холестерин. Весной количество таких штаммов уменьшалось до 31%, осенью до 23% [84].

Следует подчеркнуть, что синдром «дисбактериоз кишечника», не являясь самостоятельным диагнозом, при гастроэнтерологической патологии встречается особенно часто и определяется в 75-90% случаев заболеваний. При этом дисбиотическая микрофлора вызывает значительные нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике, его моторно-эвакуаторной деятельности, а также функционального состояния всех органов брюшной полости и организма в целом [14, 101]. Это связано с частичной утратой физиологического влияния нормальной микрофлоры кишечника на сохранение и поддержание метаболического гомеостаза, иммуннокомпетентности, колонизационной резистентности кишки, подавление образования токсичных продуктов, обеспечение оптимальной жизнедеятельности.

Микроэкологические изменения кишечника обычно характеризуются разнообразными признаками, сопровождающими основное заболевание. Различают фазы и стадии дисбактериоза [15, 72].

В научной литературе встречаются различные классификации «дисбактериоза», основанные на следующих принципах:

- выделение типа дисбактериоза на основе количественного и качественного изменения микрофлоры кишечника;
- подразделение дисбактериоза на формы: у практически здоровых лиц (возрастной, сезонный, пищевой, профессиональный); при различных патологиях (заболеваниях ЖКТ, атеросклерозе, инфекционных и паразитарных инфекциях и т.д.); медикаментозный, радиационный; смешанный [84];
- классификация дисбактериоза по этиологическому фактору – стафилококковый, протейный, дрожжевой, смешанный; предложена степень компенсации и клинические формы [84];
- классификация дисбактериоза по количественному и качественному изменению микрофлоры с клиническими эквивалентами [14];
- классификация дисбактериоза по типу нарушений микрофлоры: изолированный, комбинированный, дислоцированный; определена степень тяжести и течение процесса [28].

Учитывая столь разные взгляды на проблему дисбактериоза, сложно ожидать единой классификации этого патологического состояния. Прежде всего, обращает на себя внимание, что исследователи отмечают невозможность провести параллели между клиническими проявлениями и степенью выраженности дисбиотических изменений. Многие авторы сходятся на мысли, что изменения микробиоценоза необходимо корректировать. В связи с этим, в клинической практике чаще всего используют классификацию дисбактериоза по виду доминирующего возбудителя:

1. стафилококковый;
2. клебсиеллезный;
3. протейный;
4. бактероидный;
5. клостридиозный (*Cl. difficile*);
6. кандидамикозный;
7. смешанный.

Эту классификацию правомочно использовать в клинической практике для уточнения диагноза и рационального построения лечебно-профилактических мероприятий в каждом конкретном случае.

Кроме того, в клиническом аспекте удобна классификация Бондаренко В.М., отображённая в таблице 1.2.1:

Таблица 1.2.1 - Клинические симптомы дисбактериоза в зависимости от степени проявления дисбактериоза

Степень проявления дисбактериоза	Клиническое обозначение	Симптомы
1-я степень	Латентная, компенсированная форма	Имеются незначительные количественные изменения аэробной части микробиоценоза, увеличение или уменьшение количества эшерихий, изменение удельного веса кокковой формы с некоторым снижением общего количества анаэробной флоры до нижних значений нормы. Как правило, нет кишечных дисфункций
2-я степень	Субкомпенсированная форма	Сопровождается снижением концентрации основных представителей анаэробной флоры и количественными изменениями колибактериальной флоры, включая повышение численности условно- патогенных микроорганизмов. Эта форма дисбактериоза характеризует пограничное состояние, поэтому обследуемого можно отнести к группе риска
3-я степень	Декомпенсированная форма	Значительно снижено количество или практически полное отсутствие облигатных анаэробов, резко изменено количество эшерихий. Вслед за снижением уровня бифидофлоры нарушается состав микрофлоры кишечника, создаются условия для проявления агрессивных свойств условно-патогенных микроорганизмов. Как правило, при дисбактериозе 3-й степени возникает дисфункция кишечника.

Существует клинико-микробиологическая классификация дисбактериоза, согласно которой выделяют 3 степени развития дисбактериоза:

I степень: наблюдается снижение аппетита, нарушение прибавки веса у детей, вздутие живота, запоры, неравномерная окраска каловых масс. Снижение количества бифидобактерий, лактобактерий в 10-100 раз; снижение количества кишечных палочек до количества <1млн. КОЕ/мл, или их увеличение более 100 млн. КОЕ/мл, появление изменённых форм [16].

При II степени дисбактериоза наблюдается наличие одного вида условно-патогенных микроорганизмов в количестве не выше 100 тыс КОЕ/мл или наличии ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в количестве 1-10 тыс. КОЕ/мл. Для этой степени характерно большое количество кишечной палочки (*E.coli lac(-)*) > 10 тыс. КОЕ/мл и/или кишечной палочки с изменёнными ферментативными свойствами.

Клинические проявления отмечаются в виде гастрита, появления боли, связанной с приёмом пищи, диспепсии (отрыжка, тошнота, изжога, рвота); выражены такие проявления, как снижение аппетита, нарушение моторики кишечника, проявления энтерита (понос, вздутие и боли в абдоминальной области); ощущение переполненности кишечника; язык обложен налётом. Для этой стадии характерны также периодические появления аллергических реакций типа крапивницы, анемия, гиповитаминоз, гипокальциемия.

III степень дисбактериоза может характеризоваться транзиторной бактериемией, что проявляется кратковременным повышением температуры тела, ознобом, головной болью; выражен синдром желудочно-кишечной диспепсии; наблюдается появление бактерий в моче, желчи. При тяжёлом течении возможно развитие очагов инфекции во внутренних органах [16].

1.3. Научные и организационные основы медико-экологического обеспечения населения хлопкосеющих зон Кыргызстана

В течение последних десятилетий теоретической и научно-практической основой профилактики и борьбы с вредным воздействием ядохимикатов и других вредных химических веществ является санитарный надзор за окружающей средой и здоровьем населения [20, 25, 80, 81]. За эти годы он прошел большой путь своего развития: от унификации понятия санитарный надзор до создания системы, располагающей своей методологией (предмет, цели, задачи и методы). Санитарный надзор определяли как «непрерывное наблюдение», медико-экологическое исследование болезни как некоторого динамического процесса [120, 122], «совокупность действий по сбору информации, характеризующей динамику заболеваемости» [23,78, 46], выявление и изучение факторов, определяющих возникновение и распространение болезней (ВОЗ, 1979). Сформирована система реализации санитарно-экологических мероприятий, предусматривающая сбор, передачу и оценку информации, а также разработку управляющих решений [19, 20, 23, 122].

Поддерживая точку зрения большинства исследователей, нами определены два понятия: во-первых, предметом санитарного надзора должна быть уже состоявшаяся заболеваемость населения, а социально-гигиенический мониторинг – условиями, его порождающими. Во-вторых, на основании информации, полученной в результате санитарного надзора, осуществляется лишь выдача научно-обоснованных рекомендаций для планирования гигиенических и профилактических мероприятий, а само проведение осуществляется местными органами власти и соответствующими учреждениями [81, 121].

Следует подчеркнуть, что количественные и качественные факторы окружающей среды, оказывающие воздействие на здоровье населения, имеют свою специфику. На хлопковых полях применяют для орошения хлопка примерно 20% всех пестицидов и 22% всех наименований инсектицидов, используемых в мире. При этом объём используемых пестицидов и гербицидов с каждым годом

растёт, поскольку возрастает количество устойчивых к ним вредителей [29, 46, 109, 120].

Многие из использованных при промышленном выращивании хлопка веществ признаны ВОЗ высокоопасными (линдан, ДДТ) [43, 65, 66, 151].

За последние 10-15 лет произошли значительные преобразования в системе информационного обеспечения, оценки здоровья населения во взаимосвязи со средой обитания, происходящие на фоне коренных изменений в политической, экономической и социальной жизни общества, потребовавшие уточнения целого ряда концептуальных вопросов обеспечения санитарного благополучия населения, как одного из основных условий реализации конституционных прав граждан на охрану здоровья и благоприятную окружающую среду [19, 25, 76, 96, 97, 103, 104, 121].

Общие теоретические и организационные положения системы социально-гигиенического мониторинга (СГМ), в силу её сложности и многоаспектности не всегда могут быть экстраполированы и соотнесены в полной мере с конкретными условиями на отдельных территориях. В первую очередь это касается районных административных образований в условиях малочисленного населения, постоянно проживающего и временно прибывающего из других регионов, со сложной и различной многоуровневой социально-бытовой инфраструктурой.

Важнейшим разделом СГМ является содержание информационного фонда: показатели среды обитания, социально-экономического развития региона и здоровья населения [20, 43, 51, 78, 80, 81, 96].

Среда обитания предусматривает сбор информации о природно-климатических факторах, атмосферном воздухе, питьевой воде, воде открытых водоемов, радиационном режиме объектов окружающей среды и др. [93, 94, 103, 151].

Широкое использование пестицидов в сельском хозяйстве, может привести к загрязнению внешней среды (почвы, воды, воздуха и пр.). Такие широко применяемые пестициды нового поколения, омайт, досмайт, тагмайт, талстар и др., [29] которые при систематическом применении могут накапливаться в поч-

ве, воде, на предметах окружающей среды донных отложениях водоемов и благодаря высокой устойчивости сохраняться годами в этих объектах [109, 110, 111, 118, 128]. Поэтому возникает необходимость усиления санитарной охраны подземных поверхностных вод от загрязнения пестицидами, т.к. реки, водохранилища, озера используются населением в качестве источников централизованного или децентрализованного водоснабжения, мест купания и отдыха, водопоя скота и пр.

В южных регионах Кыргызской Республики речная вода широко используется для полива сельскохозяйственных культур, что может привести к их загрязнению пестицидами при наличии последних в воде оросительно-обводнительных систем. Известны следующие пути поступления пестицидов в водоёмы [47, 51, 122]:

1. С дождевыми и талыми водами (поверхностный сток), смывающими пестициды с растений и почвы.
2. При непосредственной обработке водоёмов пестицидами.
3. С дренажно-коллекторными водами, образующимися в сельскохозяйственном производстве при выращивании хлопка и риса.
4. Со сточными водами, образующимися в сельском хозяйстве в результате применения пестицидов, и стоками предприятий, производящих их.
5. При авиа- и наземной обработке сельскохозяйственных угодий и лесов.

Технология применения пестицидов в сельском хозяйстве обуславливает обязательное использование воды для следующих операций:

- а) приготовления рабочих растворов препаратов;
- б) мытья аппаратуры, тары, спецодежды, транспорта и пр.;
- в) уборки территории и помещений складов, площадок для заправки рабочими растворами [47, 51].

Поэтому работники сельского хозяйства стремятся размещать пункты по приготовлению рабочих растворов, площадки для мытья тары, оборудования, транспорта и другие объекты вблизи источников воды. Это создает реальную опасность их загрязнения пестицидами. Кроме того, загрязняют водоёмы сточ-

ные воды от мытья тары, оборудования, транспорта. Просачиваясь через водопроницаемые породы, стоки могут проникать в подпочвенные воды [60, 64, 73, 80, 81].

Кроме того, из посевных земель наиболее проблематичными являются бывшие хлопковые и табачные поля, которые относятся к интенсивно загрязнённым пестицидами местам, так как они опрыскивались с воздуха, при этом одновременно загрязнялись пестицидами окружающие поля. В то же время в последние годы население в целях выживания в этих местах стало выращивать овощи, зернобобовые, фрукты, в связи с чем резко возросло загрязнение продуктов питания пестицидами [60, 78, 83, 95, 103, 104, 110, 111]. В результате применения пестицидов, по данным Здравоохранения КР. за 3 года (2008-2010 гг.), резко выросла заболеваемость населения, обусловленная влиянием ядохимикатов на организм человека [78].

Весьма показательными явились данные исследования печёночных тестов и белковых фракций: в начальном периоде контакта с пестицидами (при обработке хлопка ядохимикатами) отмечалось повышение АЛТ, АСТ, у 37,5%, а в сентябре наблюдалось повышение тимоловой пробы у 25,0% с одновременным снижением содержания альбуминов на фоне повышения глобулинов у 31,25% обследованных лиц [109, 111]. Эти данные коррелируются с заболеваемостью гепатитами у детей, проживающих в хлопкосеющих зонах.

Таким образом, применяемые для обработки хлопка пестициды нарушают белковообразовательные и обезвреживающие функции печени у детей [111].

Для определения нарушения плацентарного барьера под воздействием пестицидов Тойчуевым Р.М. (2007) были обследованы в комплексе плацента с плодом и органы мертворожденных детей или умерших новорожденных в постнатальном периоде на содержание хлорорганических пестицидов (ХОП-ГХЦГ, ДДТ, ДДЕ, ДДД, альдрин и дильдрин). Было обследовано 104 комплекта от женщин, поступивших из города и хлопко- и табакосеющих зон. Из них у 44 (43,7%) в плаценте ГХЦГ, ДДЕ и ДДД, альдрин, дильдрин ДДТ не обнаружены. Концентрация хлорорганических пестицидов в 1-й группе составила свыше

0,01 мг/кг (из 44 плацент обнаружены у 4-х, что составило 9,09%); во 2 группе - от 0,01 до 0,099 мг/кг (обнаружены у 8 женщин - 18,18%), в 3 группе от 0,001 до 0,0099 мг/кг (у 20 женщин - 45,5%) в 4 группе- от 0,001, до 0,0099 мг/кг (у 8 женщин - 18,18%), в 5 группе – от 0,001 до 0,009 мг/кг (у 4 женщин - 9,09%) [109].

Применение концентратов из лечебных трав и плодов, изготавливаемых Институтом медицинских проблем ЮО НАН КР для нейтрализации и выведения хлорорганических пестицидов (ХОП) из организма, позволило снизить в полтора и два раза содержание ХОП в грудном молоке, крови и моче в основной группе кормящих женщин [109, 111].

В группе людей, постоянно контактирующих с ХОП, периодически получавших концентраты, в конце сезона наблюдались нарушения функции печени только у 30%, в то время как у не принимавших концентраты нарушение функции печени к концу августа и началу сентября было обнаружено у 75%. Эти факты свидетельствуют о целесообразности применения концентратов [111].

Многообразие показателей, используемых в различных программах изучения здоровья, диктует необходимость выбора наиболее информативных и адекватно поставленных задач обеспечения санитарного благополучия. Это положение, направленное на ограничение числа изучаемых критериев здоровья, особенно важно в практических условиях, считается достаточным выделение одного – двух десятков наиболее информативных показателей, чтобы определить состояние и стратегию укрепления здоровья населения, тогда как последующая детализация выполняется на уровне проработки отдельных звеньев программы [80, 81, 122].

Для анализа медико-экологической ситуации целесообразно использовать показатели, характеризующие медико-демографические особенности здоровья населения, как основного элемента санитарно-экологической обстановки [20, 26, 81, 122].

Следует подчеркнуть, что организационные положения системы социально-гигиенического мониторинга, определённые для местного уровня, требуют

уточнения. В то же время важна разработка и внедрение социально-гигиенического мониторинга, не функционирующего в стране в течение последнего десятилетия, в систему санитарного надзора, совершенствование лабораторного контроля в целях улучшения окружающей среды и защиты населения от воздействия вредных веществ на здоровье населения, обоснование структуры СГМ, разработка его методологии и способов реализации [7, 19, 25, 43, 46, 47, 51, 81,122].

Под вредным воздействием на человека факторов среды обитания понимаются условия (в том числе природного и техногенного генеза – то, что принято сейчас обозначать как экологическая обстановка), создающие угрозу жизни или здоровью человека (популяции, будущих поколений). В современной медицине защита здоровья человека рассматривается в качестве одной из трёх компонентов медико-профилактической составляющей здравоохранения, наряду с предупредительной медициной (профилактикой стрессов, суицидов и пропагандой здорового образа жизни) и санитарно – гигиенической оценкой состояния территорий. Она включает меры по профилактике и предотвращению возникновения заболеваний, связанных с воздействием факторов экологической обстановки.

К вредным факторам экологической обстановки относятся:

- факторы, приводящие к развитию экологически обусловленных заболеваний (заболеваний человека, возникающих в результате воздействия экологической составляющей в качестве этиологии заболевания), в их числе биологические факторы и загрязнение территорий вредно воздействующими веществами;

- факторы, способствующие возникновению экологически зависимых нарушений здоровья (различных дисфункций, дисбактериоза и заболеваний неспецифического характера, возникающих на фоне измененной окружающей среды). Это факторы малой интенсивности, воздействующие на человека в восстановительные пост аварийные периоды, вредные химические вещества от сверхлимитных выбросов в окружающую среду, аккумуляции тяжёлых метал-

лов в объектах окружающей среды, природно-климатические факторы определённой местности [19, 23, 26, 43, 47, 57, 62, 73, 76].

В зависимости от интенсивности и времени экспозиции факторов экологической обстановки на организм, изменяется состояние здоровья человека от динамического гомеостаза до опасного, при этом формируются различные патологические состояния от донозологических форм до тяжёлых заболеваний с серьёзными последствиями.

Защитные возможности организма человека и результаты его взаимодействия с факторами окружающей среды приведены на рис. 1.3.1.

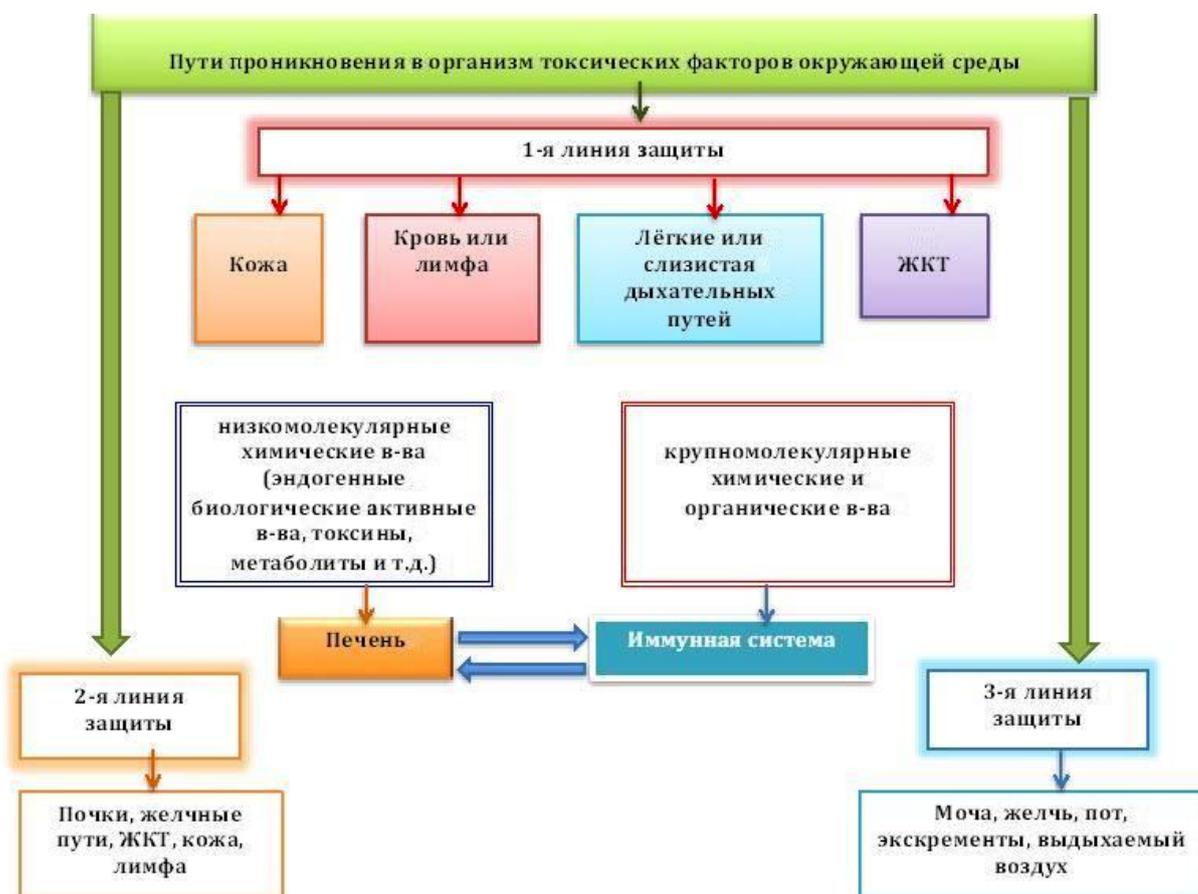


Рис. 1.3.1. Функциональное взаимодействие основных барьерных органов и систем организма.

Ниже представлены основные формы нарушения здоровья населения, проживающего в условиях неблагоприятной медико-экологической ситуации:

1. Болезни органов дыхания:

- природно-климатические условия: быстрота смены погоды, влажность;
- жилищные условия: загрязнение атмосферного воздуха пылью, окислами серы, углерода, азота, сернистыми ангидридами, фенолом, аммиаком, углекислым газом, двуокисью кремния, хлором, акролеином, фотооксидантами, ртутью и др.
- хлорорганические, фосфорорганические и др. пестициды и ядохимикаты;

2. Болезни органов пищеварения (язвы по ходу ЖКТ, развитие хронических болезней ЖКТ):

- загрязнение атмосферного воздуха пестицидами и ядохимикатами;
- недостаток или избыток микроэлементов во внешней среде;
- жилищные условия;
- состав питьевой воды, жёсткость воды.

3. Болезни крови и кроветворных органов: загрязнение окружающей среды пестицидами и ядохимикатами.

4. Болезни кожи и подкожной клетчатки:

- уровень инсоляции;
- недостаток или избыток микроэлементов во внешней среде;
- загрязнение атмосферного воздуха ядохимикатами.

Оценка потенциального риска здоровью населения состоит из 4 основных частей:

1 часть – расчёт потенциального риска здоровью, связанного с химическим загрязнением атмосферного воздуха;

2 часть – расчёт потенциального риска здоровью, связанного с химическими загрязнениями питьевой воды и пищевых продуктов;

3 часть – оценка величины потенциального риска немедленного, хронического и специфического действия;

4 часть – оценка потенциального риска здоровью при комбинированном воздействии загрязнений окружающей среды [83, 89, 93, 95].

Проблема кишечных заболеваний актуальна во все времена. Нет ни одной

страны, где бы не было кишечных заболеваний. Ежегодно регистрируются миллионы случаев и отмечаются эпидемические ситуации [99, 121].

Несмотря на то, что кишечные дисбактериозы достаточно изучены, время вносит свои коррективы и дополнения в основные характеристики давно известных болезней с учётом новых нозологий и роста заболеваемости тех, которые считались «укрощёнными» или «побеждёнными».

Значительные достижения биологии и микробиологии в последние годы дают возможность осмыслить развитие кишечных болезней в современных условиях как проблему, тесно связанную с микроорганизмами.

Установлено, что микроорганизмы могут длительно существовать в неактивном состоянии. У части микроорганизмов это связано с образованием спор, своеобразной защиты генома на длительное время.

В последние годы у бактерий, не обладающих спорообразованием, установлена способность при неблагоприятных условиях трансформироваться в некультивируемое состояние – мельчайшие образования типа спор. При этом бактерии сохраняют свой геном, все патогенные свойства и, попадая в благоприятные условия, возвращаются в исходное состояние. Эта способность выявлена у большого числа кишечных грамотрицательных бактерий: *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus* и у бактерий других родов – *Mycobacter*, *Enterococcus* и т.д. По всей вероятности существуют и другие механизмы устойчивости микроорганизмов к неблагоприятным условиям существования [98, 99, 166, 181].

Основным и важным свойством микроорганизмов явилась способность к адаптации в возникающих экологических условиях, которые менялись на протяжении многих веков. Важной движущей силой в борьбе за существования микроорганизмов явились возникающие мутации, что позволило микроорганизмам сохраняться и адаптироваться к конкретным условиям существования [99].

В последнее время установлен ряд важных особенностей микроорганизмов, в том числе и у вызывающих кишечные дисбактериозы. В первую очередь, это способность бактерий закрепляться на любых предметах и тканях - адгезия.

Это явление универсально для всех бактерий, но именно у болезнетворных оно высоко специфично и определяет тропность бактерий к различным клеткам тканей организма, обуславливая характер протекающих процессов [1, 38, 99, 121].

Важным свойством бактерий является то, что популяция микроорганизмов всегда неоднородна – гетерогенна, что обеспечивает им способность выживать в различных условиях окружающей среды. При резком изменении среды обитания в популяции находятся особи, которые хорошо адаптированы к новым условиям и способны к дальнейшей репродукции уже генетически измененных клеток – клональная изменчивость.

В почве микроорганизмы вступают в определенные взаимоотношения с растениями, проникая в их эндосферу: в корни, стебли и листья. Это явление подтверждается исследованиями, которые позволили выявить, что бактерии имеют фермент целлюлозу, растворяющую клеточные стенки растений, что способствует проникновению микроорганизмов внутрь растений и колонизации их тканей [38]. Это позволяет предположить, что микроорганизмы вступают в биохимический «диалог» с растениями, то есть не являются пассивными обитателями их тканей, а могут быть паразитами и/или симбионтами, следовательно, выделение этих бактерий из эндосферы растений не является случайным или результатом только антропонозной трансформации окружающей среды, а свидетельствует о существовании еще одной экологической ниши микроорганизмов. Следовательно, растения становятся дополнительным звеном в возникновении кишечных заболеваний [98, 99].

Высокая экологическая пластичность, позволяющая адаптироваться к различным условиям, обуславливает способность бактерий переключать метаболизм с характерного для организма человека на сапрофитный, обеспечивающий выживание и создание различных взаимоотношений не только с почвенной или водной биотой, но и с растениями [38, 122].

Таким образом, бактерии и в первую очередь кишечные, имеют две формы существования: в организме человека (организменную) и в окружающей среде

(сапрофитную) [38].

С учётом резистентности микроорганизмов в условиях эколого-географического расположения Кыргызской Республики, в частности, Карасу-уйского района Ошской области, для обработки хлопковых плантаций использовались наиболее эффективные ядохимикаты различной степени опасности: омайт, досмайт, тагмайт, талстар, так и различные «китайские порошки».

Необходимо отметить, что состав вышеуказанных пестицидов еще не изучено, а окончательное их название, доза применения и поставщики утверждены лишь в 2011г. [29]. Промайт, КЭ (570г/л) «Шанхай МИО Кемикал КО., ЛТД». Тагмайт, КЭ (570г/л) «Медикал Эженси энд Индастриал Инт.Ко». Досмайт, КЭ (300 г/л) ОсОО «Достук Интернешнл». Омайт, ВЭ (570г/л) «Кемтура Европ Лтд». Талстар, КЭ (100г/л) «ФМС Европа НВ».

Используемые ядохимикаты в различной степени опасны для человека, однако они являются эффективными в обработке хлопковых плантаций и их применение требует отдельного обсуждения, поскольку применение этих пестицидов влечёт за собой определённую потенциальную угрозу здоровью хлопкоробов [111].

Таким образом, анализ научной литературы позволяет судить о том, что в настоящее время здоровье населения является обобщенным интегральным критерием качества жизни населения, его санитарно-экологического благополучия. В течение последних лет научно-практической основой профилактики и борьбы с дисбактериозом и кишечными инфекциями является санитарно экологический надзор.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы и объект исследования

Исследования проводились в период с 2007 по 2011 годы на территории Кара-Сууйского района, Ошской области Кыргызской Республики, где основная площадь выращиваемого хлопка занимает более 10 тысяч га.

В ходе работы было проведено изучение микрофлоры желудочно-кишечного тракта 297 человек. Материалом для исследования служили фекалии. Общее количество проведенных микробиологических анализов составило 14423. Кроме того, 2168 проб исследовалось на содержание остаточных количеств хлорорганических пестицидов. Степень загрязнения окружающей среды оценивалась по показателям загрязнения почвы, воды и продуктов питания хлорсодержащими органическими соединениями: ГХЦГ, ДДТ и их метаболитами ДДД, ДДЭ; альдрин и дильдрин.

Обследуемые лица были разделены на две группы:

1) Первую группу составили 140 человек обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет, занятых в работе на хлопковых плантациях и по роду своей деятельности контактирующих с пестицидами (ядохимикатами). Из них со стажем работы от 5 до 10 лет было 49 человек (35%), от 10 до 20 лет – 91 человек (65%). 32 человека из группы составляли мужчины (22,85) и 108 - женщины (77,14%).

2) Вторая (контрольная) группа была представлена 157 лицами того же возраста, что и первая, которые проживали на той же территории, но не были заняты в работе на хлопковых полях и не контактировали с пестицидами. Из них было 69 мужчин (43,9%) и 88 женщин (56,1%).

В период каждого сельскохозяйственного сезона все испытуемые проходили комплексный медицинский осмотр специалистами Института медицинских

проблем ЮО НАН КР (терапевтом, эндокринологом, гастроэнтерологом, гепатологом, инфекционистом, аллергологом, кардиологом, невропатологом, отоларингологом, онкологом). Оценивалось общее физическое состояние обследуемых лиц и наличие признаков возможной интоксикации: функциональное состояние кишечника, характер стула, физическая активность, аппетит, психическое состояние. При необходимости проводились лабораторные исследования, и, в случае выявления заболеваний, назначалось соответствующее лечение.

Нами была разработана карта обследования хлопкоробов, которая заполнялась медицинскими работниками в ходе обследования. При опросе хлопкоробов медицинские работники обращали внимание на предъявляемые жалобы, в частности на проявления дисбактериоза.

Участники исследования – 140 хлопкоробов, входящих в основную группу, распределены на три подгруппы: из них 48 человек (1-я подгруппа) регулярно употребляли кисло-молочные смеси (КМС) в системе своего домашнего рациона и 42 человека (2-я подгруппа) не употреблявшие таковые. К 3-й подгруппе отнесены 50 хлопкоробов, с определенными нарушениями здоровья по данным результатов предварительного медицинского обследования и бактериологического анализа микробиоценоза кишечника.

Качественная и количественная динамика изменения состава кишечной микрофлоры изучена в различные периоды года и интенсивности воздействия пестицидов на организм человека:

а) в весеннее время, в период посева хлопка, т.е. до начала активного контакта с пестицидами. Нами учитывалось, что в почве хлопковых полей сохранялись остаточные количества пестицидов с прошлых сезонов (по данным социально-гигиенического мониторинга объектов внешней среды, проведенного при участии автора диссертационной работы в Кара-Сууйском районе Ошской области в 2007-2011 гг.);

б) в летнее время, в период ухода за хлопковыми полями и интенсивной их обработки ядохимикатами (контакт с пестицидами);

в) в осеннее время, в период сбора хлопка и прекращения обработки полей ядохимикатами (контакт с остаточными количествами пестицидов);

г) в зимнее время, т.е. в бесконтактный с пестицидами период.

Совместно с Кара-Сууйским районным центром Госсанэпиднадзора (КРЦГСЭН) с «Функцией координации деятельности служб Ошской области (ФКДСОО)» в лаборатории токсикологии, морфологии радиологии и экологии ИМП ЮО НАН КР были проведены исследования состояния среды обитания и её влияния на здоровье населения Кара-Сууйского района Ошской области, проживающего на территории хлопкосеющей зоны: исследовались продукты питания, почва на территории хлопкосеющей и селитебной зон, отбирались пробы воды в местах забора и из водопроводной сети.

В работе по проведению испытаний на пестициды использовался метод газожидкостной хроматографии, замеры на хлорорганические соединения проводились на детекторе ДПП «Цвет-164» в соответствии с методикой, изложенной в рекомендациях «Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде» (Москва, «Колос», 1977), дополненной инструкцией №1112-73 («Методические указания по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде» - М., 1992).

Микробиологические исследования с целью выявления и определения степени выраженности дисбиотических нарушений проводили по схеме, предложенной В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед [16].

Материалом для бактериологических исследований служили фекалии, взятые от лиц обеих групп. Определяли общее количество кишечной палочки и выраженность её ферментативных свойств, отношение к лактозе, гемолизирующие свойства; количества кокковых форм в общей сумме микробов, в том числе удельный вес гемолизирующего стафилококка по отношению ко всем

кокковым формам; наличие бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков, стрептококков микробов рода протей, грибов рода кандиды, патогенных микробов семейства энтеробактерий.

Материал для исследования, отобранный в количестве около 2 г. доставляли в лабораторию в течение 1,5-2,0 часов, где его регистрировали и готовили навеску 1 г. Анализ проводили по следующей схеме:

1. Навеску (1 г.) гомогенизировали в 9 мл 0,85%-й раствора хлорида натрия (рН-7,0) или фосфатного буфера (рН-7,0), получая 10-кратное разведение исходного материала. Содержимое контейнера тщательно перемешивали стеклянной палочкой и оставляли при комнатной температуре на 10-15 мин. Так готовили первое десятикратное разведение.

2. Из приготовленных разведений готовили дозированные посевы (0,5 мл) на агаризованные питательные среды для культивирования различных групп микроорганизмов с целью получения роста изолированных колоний, доступных для подсчёта.

3. Посевы инкубировали в условиях, указанных в инструкциях для соответствующих питательных сред. Для культивирования анаэробов использовали микроанаэроостаты, заполненные газовой смесью (CO₂-5%, H₂-10%, N₂-85%).

4. Количественное содержание микроорганизмов в одном грамме фекалий определяли по числу выросших на соответствующей среде колоний с учётом объёма посеянного материала и степени его разведения. В работе применяли как отечественные, так и импортные питательные среды см. табл. 2.1.2.

Выделенные культуры идентифицировали по соответствующим схемам.

Количественное содержание *бифидобактерий* определяли, высевая 1 мл суспензии из разведений 10⁻⁵ - 10⁻¹² в полужидкую печеночную среду Блаурокка. Через 48 часов инкубирования делали мазки, начиная с последней пробирки, где имеется рост, отбирали характерные колонии в виде гвоздиков, комет, кру-

пинок или, в случае равномерного помутнения, производили забор со дна пробирки. При просмотре мазков, окрашенных по Граму, учитывали разведение, при котором в мазке выявляются гр⁺ палочки, слегка изогнутые, с разветвлением на одном или двух концах, расположенные в виде римской цифры V, гантелевидной формы, булавовидными утолщениями или в виде скоплений, напоминающих китайские иероглифы.

Посев на бактероиды производили по 0,05 мл суспензии из разведений 10^{-3} 10^{-7} для взрослых на поверхность кровяного агара, создавая микроаэрофильные условия. Просматривали чашки через 24 ч. окончательно через 48 ч. Подсчитывали все виды выросших колоний. Колонии разной морфологии пересевали на скошенный МПА, инкубировали в течение 2 суток. Параллельно петлей делали мазок на стекле. Грамотрицательные бесспоровые полиморфные палочки, не растущие в аэробных условиях, были отнесены к бактероидам.

Молочнокислые палочки (лактобациллы). Через 24 ч после посева пробирки со средой МРС-1 просматривали и регистрировали наличие роста в определенных разведениях. Через 48 ч в толще агаризованной среды в определенных разведениях могут наблюдаться отдельные макроколонии в виде зернышек. Из пробирок с наличием роста культуры делали мазки, окрашивали по Граму и микроскопировали. О росте лактобацилл судили по наличию полиморфных грамположительных палочек. Результат учитывали по разведению, в котором регистрировался наибольший рост лактобацилл.

Энтерококки определяли при посеве 0,05 мл на энтерококковую среду или на среду Сланец-Бартли, энтерококковый агар из разведений 10^{-3} и 10^{-7} . Инкубировали в течение 24 ч. На энтерококковом агаре колонии мелкие и имеют темно-вишневую окраску. На среде Сланец-Бартли вырастали в виде черных, блестящих колоний. Энтерококки не обладают каталазной активностью. Ставили тест на каталазу: на стекло наносили 1 каплю 3% раствора перекиси водорода и тщательно растирали в ней снятый петлей материал из колонии. Проверяли отсутствие ("каталаза-") или наличие пузырьков газа ("каталаза+").

Микробы семейства Enterobacteriaceae. Для идентификации эшерихии использовали дифференциально-диагностические среды.

Вынимали из термостата засеянные накануне чашки и просматривали их в падающем или проходящем свете. При наличии малиново-красных колоний на среде Эндо (с металлическим блеском). Ставили пробную реакцию агглютинации на стекле для дифференциации ЭПКП от других разновидностей эшерихий. Для постановки пробной реакции агглютинации отбирали не менее 10 изолированных колоний, отмечая или нумеруя их на обратной чашки; часть каждой намеченной колонии снимали петлей и агглютинировали в капле поливалентной сыворотки или иммуноглобулина. С их помощью ориентировочно определяли принадлежность выделенной культуры к энтеропатогенным кишечным палочкам.

Далее подтверждали принадлежность выделенной культуры к роду Эшерихия биологическими тестами. Для этого производили посев культуры на полужидкие среды Гисса с лактозой, глюкозой, маннитом, сахарозой, мальтозой и другими сахарами, на пептонную воду для определения образования индола и сероводорода. В пробирки под пробку опускали две индикаторные бумажки, смоченные реактивами, выявляющими образование этих веществ. Одна бумажка при наличии индола краснеет, другая при наличии сероводорода чернеет. При ферментации сахаров реакция среды становится кислой и цвет индикатора изменяется. Если, помимо кислоты, образуется газ, в среде появляются пузырьки см. табл. 2.1.1.

Для выявления микроба рода *Proteus* отмечали характер роста на питательных средах (роение-вуалеобразный налет).

Выделяли отдельные колонии или часть сплошного роста на комбинированную среду Рассела (с мочевиной), делали посев в конденсационную воду пробирки со скошенным агаром (по Шукевичу). Протей не ферментируют лактозу, сбрасывает глюкозу с образованием газа, большей частью гидролизует

мочевину. В пробе по Шукевичу – рост по всей поверхности скошенного агара. Производили посевы на дополнительные среды пестрого ряда: маннит, бульон (для определения индолообразования и образования сероводорода вкладывали в пробирку бумажки, смоченные соответствующими реактивами), полужидкий агар, желатин. Делали посев на среду с аминокислотой фенилаланином.

Учитывая результаты посева: протей не ферментирует манит (большинство штаммов), образует индол и сероводород, подвижен, разжижает желатин и образует фермент фенилаланиндезаминазу, изменяющую цвет в пробирке с аминокислотой фенилаланином. Заключительным этапом исследования является постановка реакции агглютинации на стекле с агглютинирующими сыворотками к бактериям рода *Proteus*.

Таблица 2.1.1 - Ферментативные свойства эшерихии

Вид бактерий	Тест							
	лактоза	глюкоза	сахароза	маннит	мальтоза	индол	H ₂ S	молоко
E.Coli	*кГ	кГ	кГ	кГ	кГ	+	-	створаживает

* кГ- образование кислоты и газа; +наличие признака; - отсутствие признака.

Стафилококки определяют при посеве 0,05 мл на желточно-солевой агар из разведений 10^{-3} и 10^{-5} . Инкубируют в течение 2 суток. Учитывают количество стафилококков и определяют лецитиназную активность (образование радужного венчика вокруг колоний). Колонии, различные по морфологии, пересевают на скошенный мясопептонный агар, а чашки оставляют на свету при комнатной температуре до следующего дня (для образования пигмента). Через сутки петлю агаровой культуры стафилококка пересевают через бульон на поверхность 5% кровяного агара для выявления гемолизирующей активности. Плазмокоагулирующую способность определяют путем внесения агаровой

культуры петлей в агглютинационную пробирку с 0,5 мл стерильной кроличьей плазмы, разведенной 1:5. Пробирки помещали в термостат и проверяли на образование сгустка через 30 минут и через 4 часа. В качестве контроля ставили пробирку с плазмой без добавления культуры. Рост в анаэробных условиях определяют на среде с маннитом под вазелиновым маслом.

Дрожжеподобные грибы рода Candida выделяли на среде Сабуро с полимиксином (200 мг/мл). Посев производили из разведений 10^{-3} и 10^{-5} . Через 2-3 суток производили просмотр выросших колоний под микроскопом. Предварительно микроскопировали, окрашенные по Граму мазки из снятых со среды Сабуро колоний: грамположительные крупные почкующиеся клетки удлиненной формы – отнесли к дрожжевым грибам рода *Candida*.

Общее число аэробных микробов и их гемолизирующие свойства определяли путем посева суспензии из разведений 10^{-5} и 10^{-7} на 5% кровяной агар. Через сутки инкубации производили подсчет и микроскопию окрашенных по Граму мазков из различных колоний. Определяли процент гемолизирующих культур среди колоний одного вида.

В работе использована микроскоп производства России «Акционерное общество ЛОМО», марка МИКМЕД-5 рег. удостоверение №020107783514-06 кратность увеличения от 40 – 1000. Все фотографии микроорганизмов сделаны в лаборатории микробиологии и иммунологии ИМП ЮО НАН КР.

Бактериологические исследования проведены нами совместно со старшим научным сотрудником Насыровым А.Н. в лаборатории микробиологии и иммунологии Института медицинских проблем Южного отделения Национальной академии наук КР (заведующий д.м.н. Тайчиев И.Т.).

Для разработки схем коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника, выявленных у данного контингента лиц, были выбраны национальные кисломолочные продукты, обладающие пробиотическими свойст-

вами: айран, жарма, сузьма, и др. Указанные продукты готовились после проверки молока на содержание пестицидов, - по месту проведения исследований.

При определенных показаниях для коррекции дисбиотических состояний использовали жидкий бифидумбактерин производства Института медицинских проблем ЮО НАН КР, разрешенный Министерством здравоохранения Кыргызской республики (Методические рекомендации «Применение жидких биопрепаратов при острых хирургических патологиях органов брюшной полости у детей», утвержденные Министерством здравоохранения Кыргызской Республики, 2005 г.). Препарат разработан на основе двух штаммов *Bifidobacterium longum* B379M и *Bifidobacterium bifidum* 791. Штаммы выделены из содержимого кишечника здоровых людей, изучены и депонированы в Государственной коллекции микроорганизмов нормальной микрофлоры МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора РФ (№№ депозитов 79 и 80).

Таблица 2.1.2 – Питательные среды, использованные в работе

1	Агар Плоскирева (ГНЦ ПМ.г.Оболенск)	для выявления шигелл и сальмонелл
2	Желточно-солевой агар (ФГУП «Аллерген» г. Ставрополь)	для стафилококков
3	5% кровяной агар	гемолитические виды бактерий
4	Среда Сабуро с антибиотиками(ГНЦ ПМ. г.Оболенск)	для культивирования дрожжеподобных грибов
5	MPS-1 агар (HiMedia, Индия)	для лактобацилл
6	Агар Блаурокка (ГНЦ ПМ. г.Оболенск)	для бифидобактерий
7	Энтерококк-агар (ГНЦ ПМ.г.Оболенск)	для энтерококков
8	Агар Эндо (НПО г. Махачкала)	для энтеробактерий
9	Агар Клиглера, Олькеницкого, Симмонса (ГНЦ ПМ.г.Оболенск)	для идентификации энтеробактерий

2.2. Статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку полученных результатов проводилась с применением методов вариационной статистики, рекомендованных для медико-биологических исследований, на ПК Pentium CoreDuo. Результаты обработаны при помощи пакетов MS Access 2003 и MS Excel 2007 для Windows XP, BIOSTAT.

Вся совокупность единиц, представляющая изучаемое явление- объект исследования, называется генеральной совокупности. Часть генеральной совокупности, отобранная для обследования и изучения, называется выборочной совокупностью.

Количественным характеристикам выборочной совокупности относятся: выборочная средняя (\bar{X}) и относительные величины (P). Характеристики выборочной совокупности, в силу влияния случайных причин, отличаются от аналогичных показателей генеральной совокупности.

Показатели представлены в виде средней арифметической вариационного ряда и её стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента. Для всех видов анализа достоверным считали значение $P < 0,05 = 5\%$, $0,01 = 1\%$, $0,001 = 0,01\%$.

Степень точности выборочного наблюдения определялась по величине ошибки репрезентативности (m), которая представляет собой разность между относительными показателями или средними числами, полученными при выборочном наблюдении, и аналогичными величинами, которые были бы получены при сплошном исследовании этого объекта наблюдения.

Любому выборочному наблюдению присущи ошибки репрезентативности, поскольку изучается только часть генеральной совокупности. Средняя ошибка выборки (ошибка репрезентативности) вычислялась по формулам:

1) для средней ошибки средней арифметической:

$$m_x = \pm \frac{S}{\sqrt{n}} \text{ где } \sigma\text{-среднее квадратичное отклонение}$$

n-численность выборки

2) для средней ошибки средней доли (относительного показателя):

а) при числе наблюдений свыше 30: $m = \pm \sqrt{\frac{Pq}{n}}$

б) при числе наблюдений менее 30: $m = \pm \sqrt{\frac{Pq}{n-1}}$

где P -показатель,

$$q = 1 - P,$$

1-основание, на которое вычислен показатель, если P в %, то $1=100$; если P в ‰, то $1=1000$; если P в ‰ то $1=10000$ и т.д.;

n - число наблюдений.

Кроме величины средней ошибки выборки определяли пределы ее возможных колебаний. При этом учитывали, что величина предельной ошибки выборки будет не больше действительной ошибки, допущенной вследствие несплошного характера наблюдения.

Установлено, что при $t=2,6$ вероятность правильного ответа равна 99% (0,99), т.е. из ста выборочных наблюдений только один раз выборочная средняя окажется вне пределов генеральной средней $\pm 2,6 \cdot m$.

При оценке достоверности разности между двумя средними или относительными величинами вычисляли среднюю ошибку разности показателей по формуле:

$$m_D = \pm \sqrt{m_1^2 + m_2^2} \quad \text{где: } m_D - \text{средняя ошибка разности;}$$

m_1 и m_2 – средние ошибки сравниваемых показателей.

Применяемый метод оценки достоверности разности двух показателей позволяет установить, выявленные различия существенны или они являются результатом действия случайных причин.

В основе метода лежит определение критерия достоверности (t)-Стьюдента. Величина его определяется отношением разности показателей (генерального и выборочного, или двух выборочных) к средней ошибке разности:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{m_D} \text{ где } P_1 - P_2 - \text{выборочные показатели};$$

$$m_D - \text{средняя ошибка разности показателей.}$$

Вычисление степени достоверности проводили следующим образом:

$$\frac{n_1 = 140}{n_2 = 157} \quad P_1 = 69,28$$

$$q = 100 - P \quad P_1 = 35,03$$

$$m_1 = \pm \sqrt{\frac{P \cdot q}{n-1}} = \pm \frac{69,28 \cdot (100 - 69,28)}{140} = \pm 11,8 \cdot$$

$$m_2 = \pm \sqrt{\frac{P \cdot q}{n-1}} = \pm \frac{35,03 \cdot (100 - 35,03)}{157} = \pm 12,5 \cdot$$

$$m_D = \pm \sqrt{m_1^2 + m_2^2} = \pm \sqrt{139,24 + 156,25} = 17,2.$$

$$t = \frac{P_1 - P_2}{m_D} = 2.$$

Таблица 2.2.1 – Статистическая достоверность медико-биологических показателей.

Доверительный коэффициент t	Вероятность P (%)	t	P
0,5	38,3	3,0	99,7
1,0	68,3	3,5	99,95
1,5	86,6	4,0	99,99
2,0	95,5		

Как видно из таблицы 2.2.1. наши расчёты показали, коэффициент больше 2, что свидетельствует о существенной достоверности различия показателей.

Критерий достоверности (t) указывает, во сколько раз разность показателей превышает свою среднюю ошибку. Чем больше величина t , тем степень достоверности выше.

Для медико-биологических исследований принято иметь значение t не менее 2,0, тогда с вероятностью 95,5% выявленные различия достоверны, не случайны, т.е. статистически подтверждены.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Результаты бактериологических исследований населения (хлопкоробов) в разные периоды года

Микрофлора – это важный фактор для здоровья человека. В кишечнике человека масса микроорганизмов составляет около 2,5-3 кг. Это огромное количество, сотни миллиардов на 1 г фекалий. И эти микроорганизмы играют важнейшую роль в пищеварении, выделяют антибиотические вещества, участвуют в синтезе витаминов, в расщеплении различных веществ, клетчатки. Самое главное - микрофлора положительно влияет на иммунную систему, стимулирует лимфоциты и местный иммунитет.

Ослабление резистентности макроорганизма, вызванное внешним воздействием, несбалансированным питанием, стрессовыми ситуациями, приводит к нарушениям микробиоценоза кишечника у людей, проживающих и работающих на территории хлопкосеющей зоны.

В течение 5 лет из-за нестабильности политической обстановки, издержек социально-экономических преобразований в Кыргызской Республике часть хлопкоробов и лица вошедшие в контрольную группу сменили место жительства и работу. В связи с этим из 400 исследуемых лиц, нами удалось сохранить 140 человек основной группы хлопкоробов (1-я группа) и 157 человек 2-й группы, не работающих на хлопковых плантациях.

Первоначальное и последующее по годам работы лиц, вошедших в группы исследования представлены в табл 3.1. 1

Таблица 3.1.1 - Обследования населения хлопкосеющей зоны на дисбактериоз кишечника в период с 2007 по 2011 годы

Годы	Подгруппы основной группы – (подвергавшиеся воздействию пестицидов)			Контрольная группа (население, проживающее в тех же условиях, что и население основной группы, не подвергавшие воздействию пестицидов	Всего
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа		
	Подгруппа регулярно употребляющие КМС	Подгруппа не регулярно употребляющие КМС	Подгруппа с проведением коррекции кишечной микрофлоры под строгим контролем специалистов, в т.ч. диссертанта		
2007	70	60	70	200	400
2008	66	54	65	197	382
2009	59	49	60	185	353
2010	50	45	52	164	311
2011	48	42	50	157	297

В данной таблице 3.1.1 отражено количество хлопкоробов, находящихся под нашим наблюдением и исследованиями в течение 5 лет, из первично обследованных 400 человек: 200 человек хлопкоробов работающих на хлопковых полях которые подвергались обработке ядохимикатами в разные периоды года: первоначально 200 человек хлопкоробов (1-я группа) и 200 человек, контрольная группа, проживающий в тех же условиях как и первая группа. Мы проводили клиническое наблюдение, отбор и лабораторные анализы на кишечную флору и дисбактериоз каждый период по 2-3 раза. Более подробные данные приведены в таблице 3.1.2 по бактериологическим показателям и даны результаты исследования на дисбактериоз по периодам года в течение 2007-2011 гг.

Таблица 3.1.2 - Количество проведенных микробиологических исследований (2007-2011 гг.)

№	Периоды	Количество анализов по годам									
		2007		2008		2009		2010		2011	
		Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа	Основная группа	Контрольная группа
I	Весенний период (март-апрель)	200	200	435	394	396	370	346	328	330	314
II	Летний период обработки хлопка (конец июня-июль)	400	398	432	392	392	367	341	322	327	311
III	Осенний период сбора хлопка (20 сентября-20 октября)	463	398	434	390	393	368	342	324	328	311
IV	Зимнее время (конец января - начало февраля)	469	396	430	389	390	351	334	317	312	289
Общее количество про-		1532	1392	1731	1565	1571	1456	1363	1291	1297	1225

веденных микробиологических анализов										
<i>Итого</i>										<i>14423</i>

Факторами, влияющими на нормальную микрофлору кишечника, являются нарушения различных социально-бытовых, климато-географических и экологических условий, такие как химические загрязнения, характер и качество питания, профессиональные особенности, санитарно-гигиенические условия и эпидемиологическая обстановка.

Учитывая фактор загрязнения окружающей среды в хлопкосеющей зоне, выделение роста бифидобактерий оценивали в разведении 10^7 и выше.

В таблице 3.1.3 представлены результаты проведенных нами лабораторных исследований фекалий основной и контрольной группы хлопкоробов в весеннее время в начале 2007 г. Было установлено, что наиболее выраженные изменения отмечены в количественном и качественном отношении среди бифидобактерий, лактобактерий, микробов рода протей, дрожжевые грибы рода кандиды и *St.aureus*.

Таблица 3.1.3 - Состояние кишечного биоценоза в весеннее время основной и контрольной группы

№	Микрофлора кишечного биоценоза	Основная группа n=140		Контрольная группа n=157	
		К-во	В%	К-во	В%
1	Патогенные микробы семейства кишечных	4	2,85	-	-
2	<i>E.coli</i> типичные ниже 10^7	97	69,2	55	35,0
3	Энтерококки ниже 10^5	82	57,8	55	35,0
4	<i>E.coli</i> лактозонегативные $>10^5$	83	59,2	50	31,8
5	<i>E. coli</i> гемолитические (при норме 0%)	6	4,2	-	
6	Бактероиды ниже 10^7	68	54,2	42	26,7
7	<i>St. Epidermidis</i>	35	25	30	19,1

8	<i>St.aureus</i>	7	5	-	-
9	Бифидобактерии ниже 10^7	74	52,8	40	25,4
10	Лактобактерии ниже 10^7	60	42,8	35	22,2
11	<i>Proteus mirabilis</i>	4	2,85	-	-
12	<i>Proteus vulgaris</i>	3	2,14		
13	Дрожжевые грибы рода кандида	27	19,2	-	-

Из таблицы видно, что в I основной группе изменения кишечного биоценоза наблюдались у 97 человек, что составило 69,2%, без изменений 43, соответственно 30,7%. По сравнению со II контрольной группой, в первой группе патогенные микробы семейства кишечных выявлены у 2,85%, изменения произошли по всем показателям кишечного нормобиоценоза. Увеличение кишечной палочки со слабо выраженными ферментными свойствами свыше 10^5 выявлено у 57,8% обследованных или на 22,8% выше, чем во II группе. Снижение содержания бифидобактерий ниже 10^7 выявлено у 52,8%, что на 27,3% выше, чем в контрольной группе. Условно-патогенные микробы рода *Proteus* выявлены у 7, что составило 5%, дрожжевые грибы *Candida* обнаружены у 27, что составило 19,2% из числа обследованных.

Во II контрольной группе из 157 человек клиническая картина без изменения кишечного биоценоза была выявлена у 102 (64,9%) обследованных, с нарушениями биоценоза кишечника выявлено 55 (35,0%). Из условно-патогенных микробов выявлен *St.epidermidis* в 10^3 у 30, что составило 19,1%. Содержание бифидобактерий ниже 10^7 выявлено у 40, что составило 25,4%. Содержание лактобактерий ниже нормы выявлено у 35 (22,2%). Микробы рода *Proteus* и грибы рода *Candida* в начале исследования (в 2007 г.) не обнаружены.

При проведении лабораторных исследований на дисбактериоз кишечника мы учитывали, что микрoэкологические нарушения практически всегда являются сопутствующим процессом как на фоне любого патологического процес-

са, так и на фоне органической или функциональной (неинфекционной) патологии кишечника. На рис. 3.1.1 отображены основные представители кишечной микрофлоры, выявленные у хлопкоробов основной группы при обследованиях по сезонам года за 5 лет.

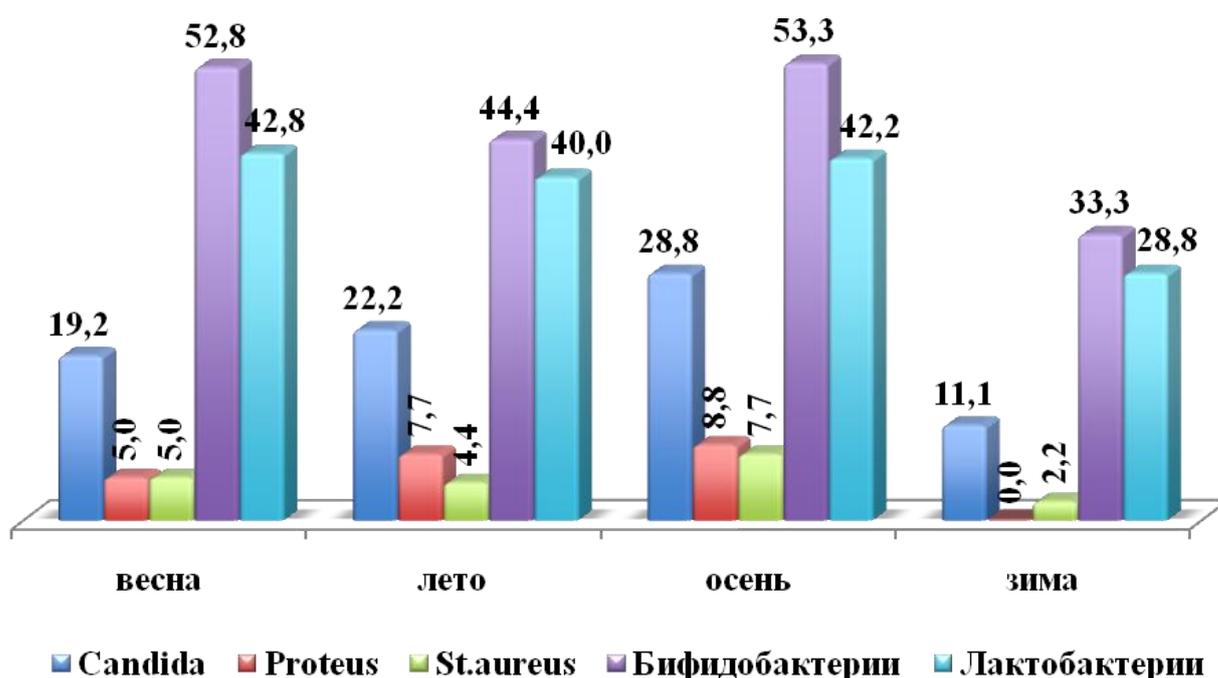


Рис. 3.1.1. Обнаружение кишечной микрофлоры при дисбиотических нарушениях за 5 лет по сезонам года (в %).

Как следует из данных, представленных на рис.3.1.1, прослеживается увеличение числа лиц со сниженным содержанием полезной кишечной микрофлоры (лактобактерий и бифидобактерий ниже 10^7) в весенне-летний период и наиболее показательно - осенью, когда хлопкоробы часто и длительно контактируют с пестицидами и улучшение этих показателей в зимнее время, когда контакт с пестицидами у этих лиц практически отсутствует. На этом фоне про-

исходит увеличение случаев выявления в кишечной микрофлоре у обследованных лиц патогенных микроорганизмов (*St.aureus*), и условно патогенных, в частности **дрожжевых** грибов *Candida*, которые обнаруживались значительно реже при обследовании хлопкоробов в другие периоды времени года. В летнее время года снижение содержания бифидобактерий в разведении ниже 10^7 выявлено у 44,4%, а лактобактерий в разведении ниже 10^7 у 40% обследованных. Условно-патогенные микробы рода протей обнаружены в 8,8% случаев, дрожжевые грибы рода *Candida* в разведении 10^6 выявлены у 22,2% обследованного контингента, *E.coli* лактозанегативные в разведении выше 10^5 - у 44,4% ($P<0,001$), стафилококки (сапрофитный, эпидермальный) в разведении выше 10^4 - в 45,5% случаев при обследовании хлопкоробов.

В осеннем периоде снижение общего количества кишечной палочки до уровня ниже 10^7 выявлено у 72,2% ($P<0,05$) хлопкоробов. Установлено наличие *E.coli* лактозанегативных в титре выше 10^5 - у 56,6%, а бифидобактерий ниже нормы (10^7) у 53,3% ($P<0,001$) обследованных хлопкоробов. В то же время лактобактерии ниже (10^7) выявлены у 42,2%, ($P<0,001$), а микробы рода протей - в 7,7% случаев, дрожжевые грибы рода *Candida* в разведении 10^6 выявлены у 28,88% хлопкоробов ($P<0,001$).

Микрофотографии микроорганизмов приведены ниже на рис. 3.1.2. 3.1.3., 3.1.4., 3.1.5., 3.1.6.



Рис. 3.1.2. Мазок из чистой культуры *E. coli*. Ув. х630

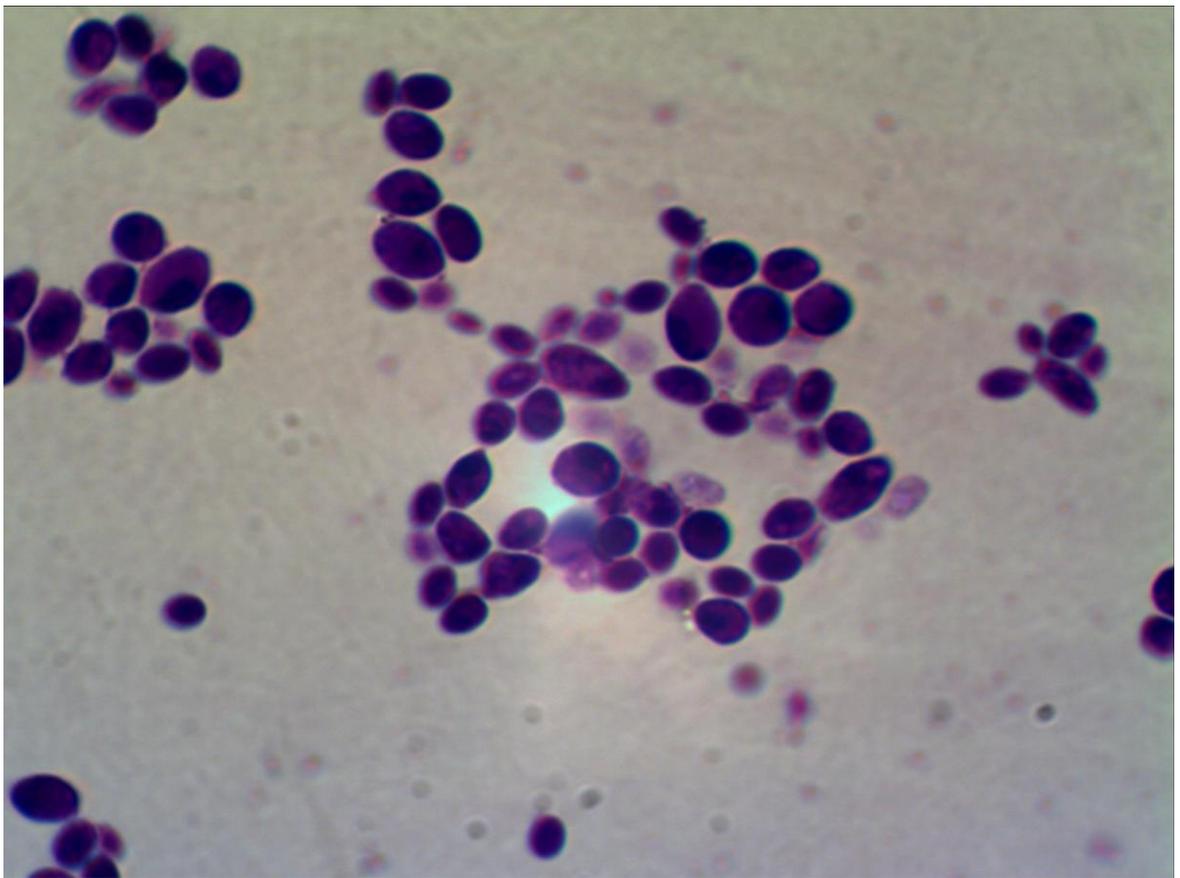


Рис. 3.1.3. Мазок из чистой культуры дрожжевых грибов рода *Candida*. Ув. х630

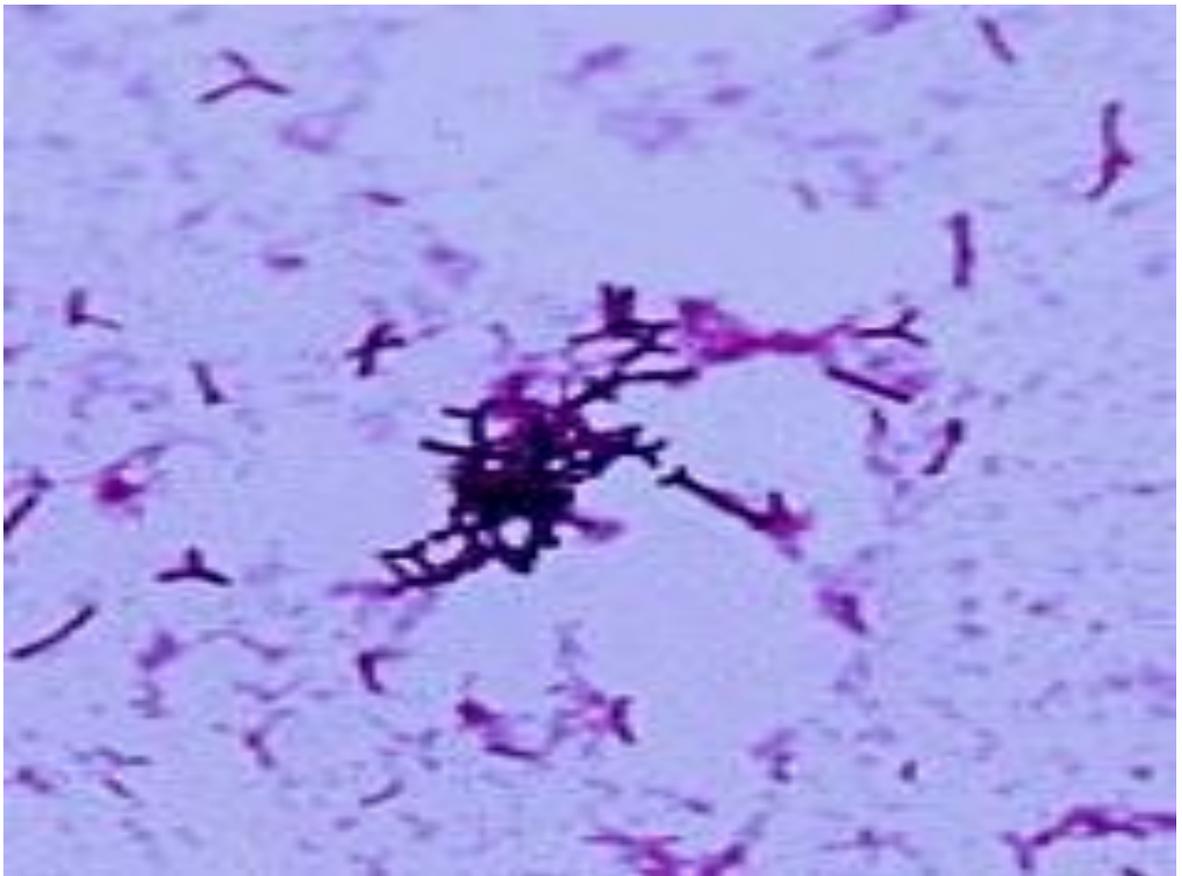


Рис. 3.1.4. Мазок из чистой культуры *Bifidobacterium* (по Граму). Ув. x700



Рис. 3.1.5. Мазок из чистой культуры. Микробы рода *Proteus*. Ув.х 1000

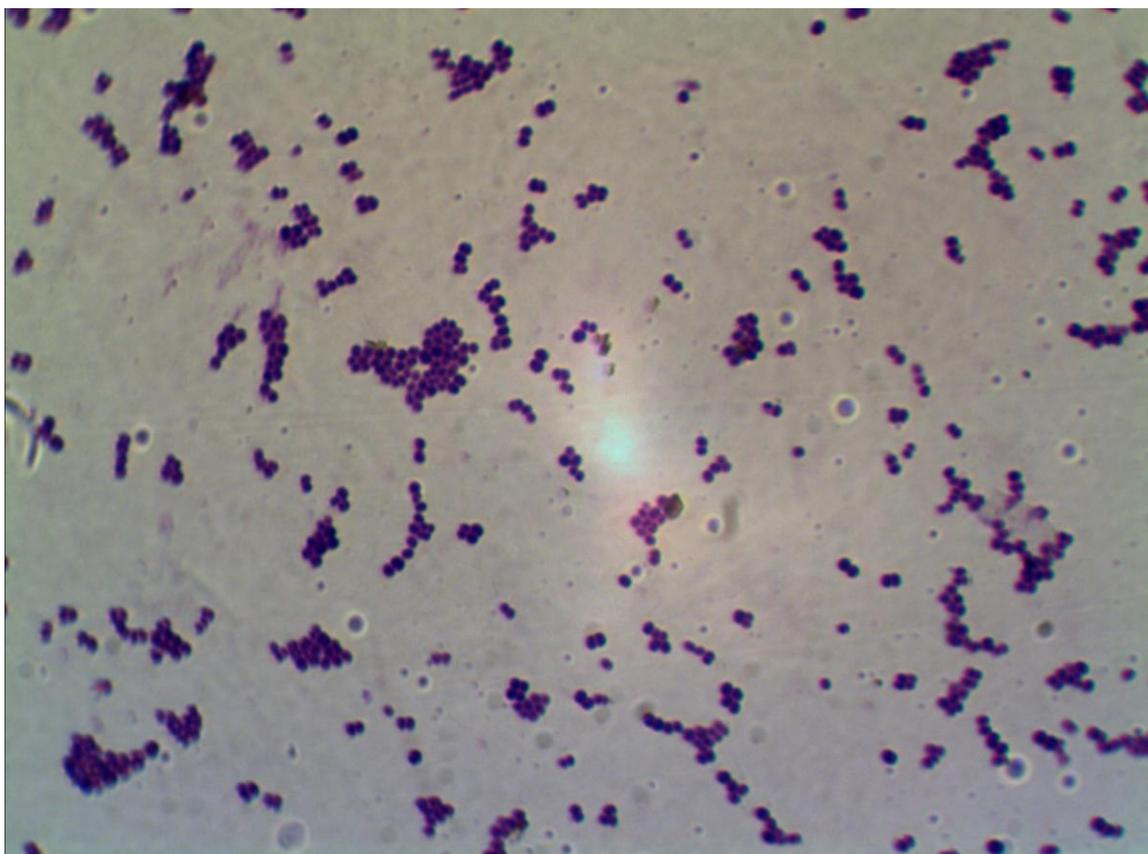


Рис.3.1.6. Мазок из чистой культуры рода *Staphilococcus* (окраска по Граму). Ув.х 630

Таблица 3.1.4 Среднее содержание основных видов кишечной микрофлоры у хлопкоробов основной группы по сезонам года

микроорганизмы	Уровень микроорганизмов lg КОЕ/г (M±m)				с пестицидами (зима) (M±m)
	Основная группа				
	Показатель нормы (кл./г)	Обнаружено весной	Обнаружено летом	Обнаружено осенью	
Бифидобактерии	10 ⁷ и выше	6,90±0,30*	6,79±0,30 *	6,94±0,90 **	8,23±0,4
Лактобактерии	10 ⁷	5,90±0,20***	5,13±0,70	5,52±0,70***	6,49±0,4
Энтерококки	10 ⁵	4,0±0,57*	3,57±0,59*	3,76±0,66**	5,6±0,5

Е. coli с нормальной ферментативной активностью	10^7	7,4±0,25***	5,53±0,20***	3,52±0,94***	7,7±0,3
Микробы рода <i>Proteus</i>	$\leq 10^4$	1,5±0,2	2,43±0,50	4,1±0,50	2,5±0,20
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1,5±0,30	1,85±0,70	3,7±0,50	0,0
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	$\leq 10^4$	1,61±0,50	4,61±0,70	6,2±0,24***	3,26±0,27

Примечание: показатели группы сравнения достоверно отличаются от нормальных показателей (*- $P < 0,05$; **- $P < 0,01$; ***- $P < 0,001$)

Из данных таблицы 3.1.4 следует, что весной количество микроорганизмов рода *Proteus* выявлялось при разведении $10^{1,5\pm 0,2}$, грибы рода *Candida* – при разведении $10^{1,61\pm 0,50}$; бифидобактерии обнаруживались в среднем в разведении $10^{6,9\pm 0,30}$; лактобактерии – в $10^{5,90\pm 0,20}$, а также присутствовали некоторые другие микроорганизмы отмеченные в таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5 Средние показатели кишечной микрофлоры при дисбиотических нарушениях в контрольной группе за 5 лет по сезонам года (в %).

№	Микрофлора кишечного биоценоза	Контрольная группа n=157			
		Весна %	Лето %	Осень %	Зима %
1	Патогенные микробы семейства кишечных	-	-	-	-
2	<i>E.coli</i> типичные ниже 10^7	37,5	31,8	29,2%	33,7
3	Энтерококки ниже 10^5	39,4	30,5	25,4%	

4	<i>E.coli</i> лактозонегативные >10 ⁵	28,6	29,2	24,2	31,84%
5	<i>E. coli</i> гемолитические (при норме 0%)	-	-	-	-
6	Бактероиды ниже 10 ⁷	26,7	33,7	28	19,1-
7	<i>St. epidermidis</i>	28,6	24,2	19,1	24,8
8	<i>St.aureus</i>	-	-	-	-
9	Бифидобактерии ниже 10 ⁷	20,3	22,2	29,2	24,4.
10	Лактобактерии ниже 10 ⁷	15,9	12,7	11,4	12,1
11	<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	-
12	<i>Proteus vulgaris</i>	-	-	-	-
13	Дрожжевые грибы рода кандида	3,82	1,27	2,54	1,91

Из таблицы 3.1.5 видно, что в контрольной группе снижение общего количества кишечной палочки в осеннее время выявлено у 29,2%, энтерококки ниже 10⁵ обнаружены у 25,4%, снижение содержания лактозонегативных энтеробактерий - у 24,2%. Увеличение кокковой формы в общей сумме микробов - у 19,1%. Более подробные данные приведены выше в таблице 3.1.5.

Достоверные данные результатов исследований приведены ниже в таблице 3.1.6.

Таблица 3.1.6 - Среднее содержание основных видов кишечной микрофлоры у лиц контрольной группы по периодам года

Микроорганизмы	Уровень микроорганизмов lg КОЕ/г (M±m)				
	Показатель нормы (кл./г)	Обнаружено весной	Обнаружено летом	Обнаружено осенью	Обнаружено зимой
Бифидобактерии	10 ⁷ и выше	7,32±0,30	9,14±0,30	9,33±0,30	8,65±0,30
Лактобактерии	10 ⁷	6,98±0,20	7,28±0,20	7,39±0,30	7,12±0,20
Энтерококки	10 ⁵	4,0±1,57*	5,57±1,59*	5,76±0,26**	5,6±0,5
E. coli с нормальной ферментативной активностью	10 ⁷	7,4±0,25***	7,55±0,30***	7,52±0,94***	7,7±0,3
Микробы рода Proteus	≤10 ⁴	0	0	0	0
Staphylococcus aureus	0	0	0	0	0
Дрожжеподобные грибы рода Candida	≤10 ⁴	1,17±0,40	2,13±0,34	3,1±0,13***	1,8±0,5

Примечание: показатели группы сравнения достоверно отличаются от показателей, соответствующим норме (*- P<0,05; **- P<0,01; ***- P<0,001).

В представленной таблице 3.1.6 отражены средние показатели микрофлоры у лиц контрольной группы. В отличие от основной группы, в контрольной группе патогенные микробы семейства кишечных, микробы рода протейя, а также гемолизирующая кишечная палочка и гемолизирующий стафилококк не выявлялись.

В осеннем периоде общее количество кишечной палочки в среднем составило $10^{7,52 \pm 0,94}$ ($P < 0,00$). Лактобактерии - $10^{7,39 \pm 0,30}$. Дрожжевые грибы рода *Candida* в среднем составили $10^{3,1 \pm 0,13}$, энтерококки - $10^{5,76 \pm 0,26}$. Высеваемость бифидобактерий выявлена в среднем в $10^{9,33 \pm 0,30}$.

Результаты, представленные выше, наглядно демонстрируют, что наиболее глубокие дисбиотические нарушения в высоком проценте случаев (72,0%) обнаружены в микрофлоре кишечника в основной группе. Также у них были отмечены нарушения состояния здоровья вследствие контакта с пестицидами.

В контрольной группе, где не отмечено таких нарушений, тем не менее, присутствуют дисбиотические нарушения, но в меньшей степени.

В летнее время обследование проводили в июле месяце, в период интенсивной обработки хлопка и контакта хлопкоробов с остаточными количествами хлорорганических пестицидов.

В летнее время в I группе наблюдаемых хлопкоробов выявлялись нарушения биоценоза кишечника у 60%, тогда как в контрольной группе, не контактировавших с пестицидами, подобные изменения установлены в 31,8% случаев.

В осеннем периоде, во время уборки хлопка, нами было установлено увеличение частоты изменений биоценоза кишечника. Изменения наблюдались в основной группе, в период сбора хлопка, когда хлопкоробы продолжали контактировать с остаточными количествами пестицидов. К тому же пестициды проникали в организм человека из окружающей среды с загрязнёнными пестицидами воздухом, и продуктами питания.

Таким образом, количественные и качественные изменения микроэкологии кишечника у хлопкоробов происходят в летнее и осеннее время, в период интенсивного применения пестицидов омайт, досмайт, тагмайт, талстар в т.ч.

под воздействием остаточных количеств хлорорганических соединений (ДДТ, ДДЕ, ДДД, ГХЦГ, альдрин и дильдрин).

Учитывая загрязнение пестицидами внешней среды, в том числе пастбищ, мы в своих исследованиях для коррекции микрофлоры кишечника использовали кисло-молочные продукты, а также настои лечебных трав, полученные из экологически чистых территорий республики.

3.2. Клинические проявления синдрома дисбактериоз кишечника у хлопкоробов в различные периоды года

В начале летнего периода, когда начинают применяться пестициды, было отмечено, что микробиологические нарушения в толстой кишке, регистрируемые при бактериологическом исследовании фекалий, у большинства сопровождались характерными клиническими симптомами. Из наблюдаемой основной группы в летний период жалобы предъявляли 63%, из них, на тошноту жаловались - 24,4%, аллергию – 17,7%, боль в желудке – 28,8%, головокружение – 32,2%, общую слабость – 33,3%, изжогу – 11,1%, боли в горле - 17,7%. Лица старше 45 лет жаловались на повышение артериального давления в 7,7% случаев. Среди наблюдаемого контингента контрольной группы в весеннее время жалоб на состояние здоровья не было, тогда как в летнее время среди них жалобы, свидетельствующие о нарушении нормальной функции организма, предъявили 7,6%.

В осеннее время, в период сборки урожая хлопка, в основной группе увеличилось количество жалоб на тошноту, которая составило – 33,3%, аллергию – у 15,5%, боли в желудке и аллергию – 31,1%, головокружение и тошноту – 36,6%, общую слабость - 37,7%, тошноту и изжогу - 20,0% человек. Таким образом, около половины обследованных основной группы предъявляли сочетанные жалобы, среди которых главным образом отмечалась тошнота, боли в же-

лудке, изжога и общая слабость, а также проявления аллергических реакций. Среди хлопкоробов старше 45 лет увеличилось количество жалоб на повышение артериального давления у 11,11%. В контрольной группе число лиц, предъявивших жалоб в осеннее время составило 14,0% у исследуемых.

В зимний период времени работа на хлопковых плантациях не ведётся и хлопкоробы контакта с пестицидами не имеют. Поэтому в первой группе резко уменьшается количество жалоб на тошноту, слабость, изжогу, головокружение, уменьшается количество и других клинических проявлений. В 3 подгруппе обследуемых (2011 г.) были отмечены клинические проявления дисбактериоза только в 24,4% случаев: на боли в желудке (11,1%), общая слабость (14,4%), слабое головокружение (8,0%). Среди лиц контрольной группы жалоб не отмечено.

Таким образом, установлено, что сдвиги в микробиоценозе возникают задолго до клинических проявлений и служат предвестником отклонений в клинико – физиологическом статусе организма человека. Пестициды одновременно подавляют колонизационную резистентность кишечной микрофлоры и влияют на состояние здоровья хлопкоробов. Регулярное употребление КМС, обладающих детоксикационными свойствами, нормализуют кишечную микрофлору, улучшают состояние здоровья хлопкоробов, контактирующих с пестицидами.

На рис. 3.2.1 показана посезонная динамика появления жалоб у хлопкоробов, принимающих КМС в сравнительном аспекте: 2007 г. – начало, и 2011 г. - окончание исследования. Рисунок наглядно демонстрирует положительные результаты коррекции и профилактики дисбактериоза у лиц, употреблявших КМС и биопрепараты, концентраты из лекарственных трав в течение 5- летнего исследуемого периода.

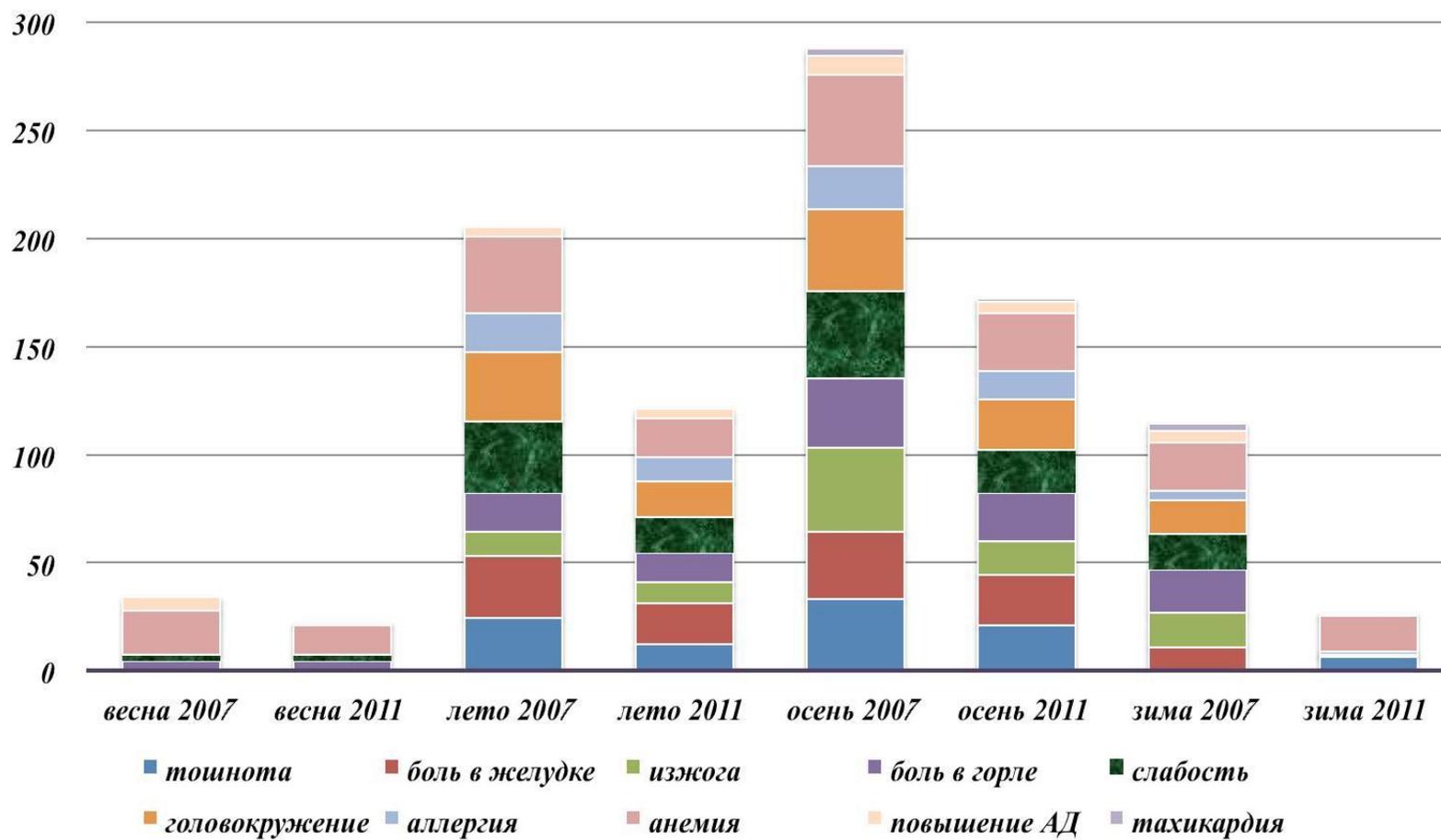


Рис. 3.2.1. Посезонная динамика клинических проявлений дисбиоза у хлопкоробов основной группы, за (2007, 2011 гг.).

Таким образом, наши исследования доказывают оздоравливающее действие применяемых кисломолочных смесей при развитии симптомов дисбактериоза у хлопкоробов.

Эффективность коррекции дисбиоза толстой кишки оценивалась по клиническим (исчезновение уже имеющихся клинических проявлений) и бактериологическим показателям (восстановление нормальной микрофлоры кишечника). Наряду с тенденцией к нормализации микрофлоры кишечника, происходило уменьшение клинических проявлений дисбактериоза, что отражено на рис. 3.2.1.

3.3. Лабораторные исследования пищевых продуктов на наличие пестицидов

Нами совместно с Кара-Сууйским районным центром Госсанэпиднадзора (КРЦГСЭН) с «Функциями координации деятельности служб Ошской области (ФКДСОО)», и в лаборатории токсикологии, морфологии радиологии и экологии ИМП ЮОНАНКР были проведены лабораторные исследования пищевых продуктов на содержание в них остаточных количеств пестицидов.

В примерный перечень продуктов, входящих в рацион питания хлопкоробов, входят: мясо (200 г. в день), молоко, каймак и сметана домашнего приготовления; весной и летом – огурцы, помидоры, капуста (салат), клубника, черешня, вишня, абрикос – орук, яблоки, виноград, груши, персики, инжир, дыни, арбузы, картофель, свежий лук, редис, баклажаны, болгарский перец, чеснок, укроп, кашмуш и др., мучные продукты, рис, кукуруза, хлопковое масло, курдючный жир, орехи и некоторые другие продукты.

При лабораторных исследованиях на содержание ядохимикатов овощей, фруктов, бахчевых и других культур, выращенных в домашних условиях на

территориях, прилегающих к хлопковым плантациям, выявлены положительные результаты.

Высокий удельный вес находок хлорорганических соединений приходится на биосреды. За период 2007-2009 гг. было исследовано 52 пробы грудного молока, из них в 14 пробах выявлены положительные результаты на содержание ГХЦГ, ДДТ и его метаболитов.

Данные таблицы констатирует, что процент загрязнения пестицидами хлорорганической группы продуктов животноводства, а также продуктов растениеводства (хлопковое масло), производимых из технических культур и реализуемых частными предпринимателями остаётся стабильным. Однако процент загрязнения овощей и фруктов имеет тенденцию к снижению.

Аналитическая работа проводилась согласно плану работы КРЦГСЭН с ФКДСОО, заявок, направлений оперативных подразделений, графиков доставки проб из районов. Кроме того, была разработана программа лабораторного контроля фактического содержания остаточных количеств пестицидов в продуктах сельского хозяйства для районов зоны интенсивного применения пестицидов, в которой намечены конкретные объекты, указаны сроки и периодичность доставки проб на испытание.

При разработке плана учитывалась обязательная номенклатура санитарно-гигиенических исследований, утверждённых приказом МЗ КР №188 от 24.04.2004 года, а также заявления граждан и жалобы населения области.

Контроль содержания пестицидов в объектах окружающей среды за последние годы несколько ослаблен. Это связано с изменением структуры сельского хозяйства, с ликвидацией госсектора (колхозы, совхозы), крестьянские фермерские хозяйства не имеют согласованных с центрами Госсанэпиднадзора графиков обработки сельскохозяйственных культур ядохимикатами. Обработка приусадебных участков и фермерских хозяйств проводится частными лицами, нет информации о времени и сроках применения пестицидов.

Подробные данные лабораторных исследований по определению пестицидов, отражены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 - Сравнительные данные лабораторных исследований на содержание пестицидов (2007-2011 гг.)

Наименование объектов исследования	Санитарно- химические исследования														
	2007 г.			2008 г.			2009 г.			2010 г.			2011 г.		
	Пробы	С превышением ПДК	% превышения ПДК	Пробы	С превышением ПДК	% превышения ПДК	Пробы	С превышением ПДК	% превышения ПДК	Пробы	С превышением ПДК	% превышения ПДК	Пробы	С превышением ПДК	% превышения ПДК
Мясо и птица сырые	33	4	12,1	25	2	8,0	14	1	7,1	5	-	-	8	-	-
Молоко сырое	14	2	14,3	3	-	-	20	1	5,0	2	-	-	3	-	-
Молочные продукты	18	1	5,5	13	-	-	18	-	-	28	-	-	14	-	-
Итого	65	7	10,7	41	2	4,8	52	2	3,8	35	-	-	25	-	-
Овощи, фрукты, бахчевые	168	5	3,0	231	9	3,9	383	14	3,6	102	4	3,9	310	7	2,2
Хлопковое масло	44	2	4,5	34	3	8,8	41	3	7,3	53	4	7,5	12	1	8,3
Прочие пищевые продукты	103	7	6,8	109	6	5,5	66	3	4,5	52	7	13,4	34	2	5,9
Всего пищевых продуктов	380	28	7,3	415	20	4,8	542	22	4,0	242	15	6,1	381	10	2,6

Почва	2	1	50,0	7	6	85,7	13	8	61,5	4	4	100,0	15	5	33,3
Вода открытых водоемов	14	3	21,4	12	1	8,3	8	-	-	16	2	12,5	19	1	5,2
Вода водопродная	30	-	-	19	-	-	15	-	-	17	-	-	17	-	-
Всего на пестициды	426	32	7,5	453	27	5,9	578	30	5,1	279	21	7,5	432	16	3,7

Установлено, что в целом, благодаря снижению случаев применения стойких хлорорганических соединений наблюдается тенденция снижения загрязнённости пищевых продуктов и объектов окружающей среды пестицидами.

Стойкие органические загрязнители в основном обнаруживались в пищевых продуктах в районах с интенсивным применением пестицидов (Араванский, Кара-Сууйский районы). Более подробные данные выявления остаточных количеств хлорорганических пестицидов в мясо-молочных продуктах, овощах, фруктах и бахчевых культурах приведены ниже на рис. 3.3.1.

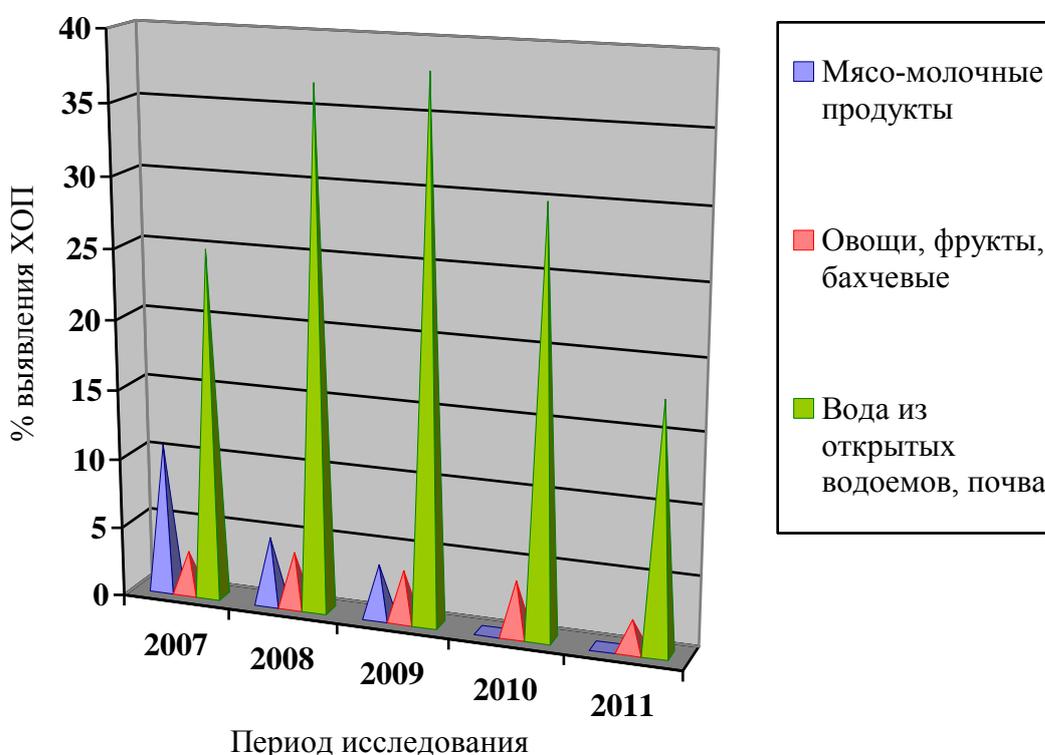


Рис.3.3.1. Загрязнения остаточными количествами хлорорганическими пестицидами пищевых продуктов.

*Примечание: *в водопроводной воде остаточные количества хлорорганических пестицидов не выявлены.*

Как видно из рис. 3.3.1, остаточные количества хлорорганических пестицидов в мясо-молочных продуктах в 2007 г. выше ПДК выявлены в 7 из 65 проб, что составило 10,7%, в 2008 г. - из 41 пробы в (2) 4,8%, в 2009 г. – из 52 в

(2) 3,8%, в 2010 и 2011 гг. не обнаружены. В растительных продуктах, овощах, фруктах и бахчевых культурах 2007 г. пестициды выявлены в 5 из 168 проб, что составило 3%; в 2008 году - из 231 пробы в (9) 3,9%; в 2009 году из 383 проб с превышением ПДК в (14) 3,6%; в 2010 - из 102 проб в (4) 3,9%; в 2011 г. - из 310 проб выше ПДК выявлено 7, что составило 2,2%. В почве и воде из открытых водоемов в 2007 г. ядохимикаты обнаружены в 4 из 16 проб, что составило 25%, в 2008 г. - из 19 в (7) 36,8%, в 2009 г. - из 21 в (8) - 38,0%. В 2010 г. было взяты 20 проб, из них положительных было (6) 30%, в 2011 г. - из 24 проб в (6) 17,6%. В водопроводной воде остаточные количества хлорорганических пестицидов ни в одном случае не выявлены.

Необходимо отметить, что процент обнаружения остаточных количеств хлорорганических пестицидов в почве и воде из открытых водоемов в 2008-2009 гг. повышается за счет проб, взятых из мест, расположенных вблизи бывших ядохимикатных складов.

Средние арифметические сравнения по годам показали, что загрязнения мясо-молочных продуктов составляет 5,04%, овощей, фруктов и бахчевых - 3,2%, воды в открытых водоемах и почвы - 14,9%.

Изучение влияния пестицидов на ЖКТ показало, что одним из главных источников воздействия пестицидов на хлопкоробов может являться режим питания. Хлопкоробы в летнее время во время работы на хлопке потребляют больше воды и продуктов питания на единицу веса своего тела. Поэтому вода и продукты питания, содержащие остатки пестицидов, могут послужить причиной хронического, незначительного или значительного воздействия пестицидов на организм человека.

Несмотря на то, что интенсивное использование СОЗ - пестицидов в Кыргызстане практически прекратилось в 80-х годах, наличие остаточных количеств в объектах окружающей среды по-прежнему представляет опасность здоровью населения.

По данным Кыргызгидромета, за период с 1986 по 1992 годы из обследованных 29,9 тыс. га площадей контрольных участков площадь земель с загрязнением по ДДТ выше ПДК (0,1 мг/кг) в среднем составила 7,6 тыс.га, или 25%. Анализ доступных материалов, полученных за весь период наблюдений, показал, что уровень загрязнения почв в Кыргызской Республике остаточными количествами ДДТ и продуктами его распада достаточно высок, несмотря на то, что в этот период ДДТ нигде не применялся [78].

К числу наиболее загрязненных (ДДТ и продуктами его распада) угодий относятся почвы, занятые хлопчатником, табаком и садовыми культурами, причем это закономерность отмечалась во всех обследованных областях.

Среди регионов республики подробно изучено содержание ДДТ в продуктах питания в Ошской области, как в зоне с наиболее интенсивным использованием ДДТ, ГХЦГ, альдрина и гептахлора. На эту территорию приходится наибольший процент обнаружения ДДТ и продуктов его распада, а также альдрина и гептахлора. По официальным данным Стокгольмской Конвенции о СОЗ, проведенные в 2004 году исследования на содержание СОЗ – пестицидов в продуктах питания показали, что в молочной продукции процент обнаружения составляет 18,8% от общего количества исследованных проб, в растительном масле – 21,4%, мясных продуктах – 10,0%. Высокая концентрация СОЗ - пестицидов обнаружена в основных видах овощей. Частота обнаружения ГХЦГ составляет: в моркови - 60%, картофеле – 52,0%, луке – 39,1%, ДДТ и продуктов его распада - соответственно 69,9%, 24%, 34,8%. Доля проб с остаточными количествами СОЗ – пестицидов в питьевой воде и открытых водоемах составила 8,6% от общего числа.

Проблемы воздействия СОЗ на здоровье человека и окружающую среду в республике усугубляются отсутствием надежной системы медико-экологического контроля и мониторинга использования пестицидов в фермерских хозяйствах, а также сельхозпродукции, ввозимой в страну. К тому же, выращивание пищевых сельскохозяйственных культур на загрязнённых ядохими-

катами почвах или вблизи них, использование загрязнённой воды для полива сельскохозяйственных культур или мытья создает конкретный риск для людей, включая детей.

ГЛАВА 4

НАРУШЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА ХЛОПКОРОБОВ В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ГОДА, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ПИТАНИЯ

4.1. Микрофлора кишечного биоценоза, в зависимости от характера питания и сезоны года

Питание населения - один из важнейших факторов, определяющих здоровье нации. Дисбактериоз, который выявляется почти у 90% людей, отражает не только неблагоприятное состояние окружающей среды, но и нарушение микроэкологии человека.

Нарушения структуры питания, пищевого статуса, влияние на организм макро- и микроэлементов, витаминов изучаются постоянно. Здоровье населения является итоговым индикатором состояния экологии в стране. При интенсивном и длительном воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды происходит истощение адаптационных возможностей человека и связанные с этим неуклонный рост болезней цивилизации, высок процент дефектов гастродуоденальной и гепатобилиарной систем, антропоэкологическая деформация здоровья [114].

Известно, что частота развития заболеваний пищеварительного тракта тесно связана с нарушением местных защитных механизмов. К ним относится и нормофлора кишечника, основными составляющими которой являются бифидобактерии и лактобациллы. Снижение количества этих бактерий приводит к нарушению процесса всасывания, снижению утилизации биологически активных соединений и резистентности организма, повышению уровней кишечных ферментов, иммуноглобулинов, муцина и тканевого белка в кале (признаки воспаления слизистой кишечника). Микрофлора, попадающая с пищей, водой,

воздухом в пищеварительный тракт, хотя по большей части транзиторна, но оказывает сильное воздействие на организм.

Под нашим постоянным наблюдением находилась первая подгруппа хлопкоробов - 48 человек, регулярно употребляющие КМС, и 42 человека не регулярно употребляющие КМС.

Как известно, микрофлора кишечника - весьма лабильная система, состав которой (качественный и количественный) может изменяться в течение короткого промежутка времени, а также в зависимости от характера питания. В группе хлопкоробов, регулярно употреблявших КМС, нарушения биоценоза кишечника в весеннее время составили 39,5%, в летнее время - 41,6%, в осеннее время - 58,3%, , в зимнее время - 31,2% ($P < 0,001$). Снижение бифидобактерий ниже 10^7 наблюдалось в весеннее время у 33,33%, в летнее время у 31,25%, в осеннее время у 37,5%, в зимнее время у 20,8%. Снижение лактобактерий в весеннем и в осеннем периоде - у 20,8%, в летнем периоде - у 25%, в зимнем периоде - у 16,6%. Микробы рода *Proteus* в летнем и осеннем периоде выявлены у 4,16%. Дрожжевые грибы рода *Candida* в весеннем периоде - у 4,16%, в летнем периоде - у 16,6%, в осеннем периоде - у 20,8%, в зимнее время не выявлено.

В то же время среди не регулярно употреблявших кисло-молочные продукты такие изменения отмечались значительно чаще: в весеннее время - в 66,0% случаев, в летнее время - в 69,0%, в осеннее время - в 88,0%, в зимнее время - в 59,5% ($P < 0,001$). В отличие от регулярно употребляющих, у них обнаруживалась гемолизирующая кишечная палочка в весеннее и в летнее время - в 4,7%, в осеннее время - у 9,52%. Микробы рода протей в весеннем периоде выявлены у 4,7%, в летнем периоде - у 14,2%, в осеннем периоде - у 11,90%, в зимнем периоде - у 4,76%. Рост дрожжевых грибов рода *Candida* в весеннем периоде выявлен у 16,6%, в летнем - у 28,5%, в осеннем периоде - у 38,09%, в зимнее время - у 19,04%. Более подробные данные о распространённости и степени тяжести дисбиотических изменений толстого кишечника хлоп-

коробов, в зависимости от характера питания (регулярно и не регулярно употребляющих кисло-молочные смеси (КМС), представлены на рис. 4.1.1.

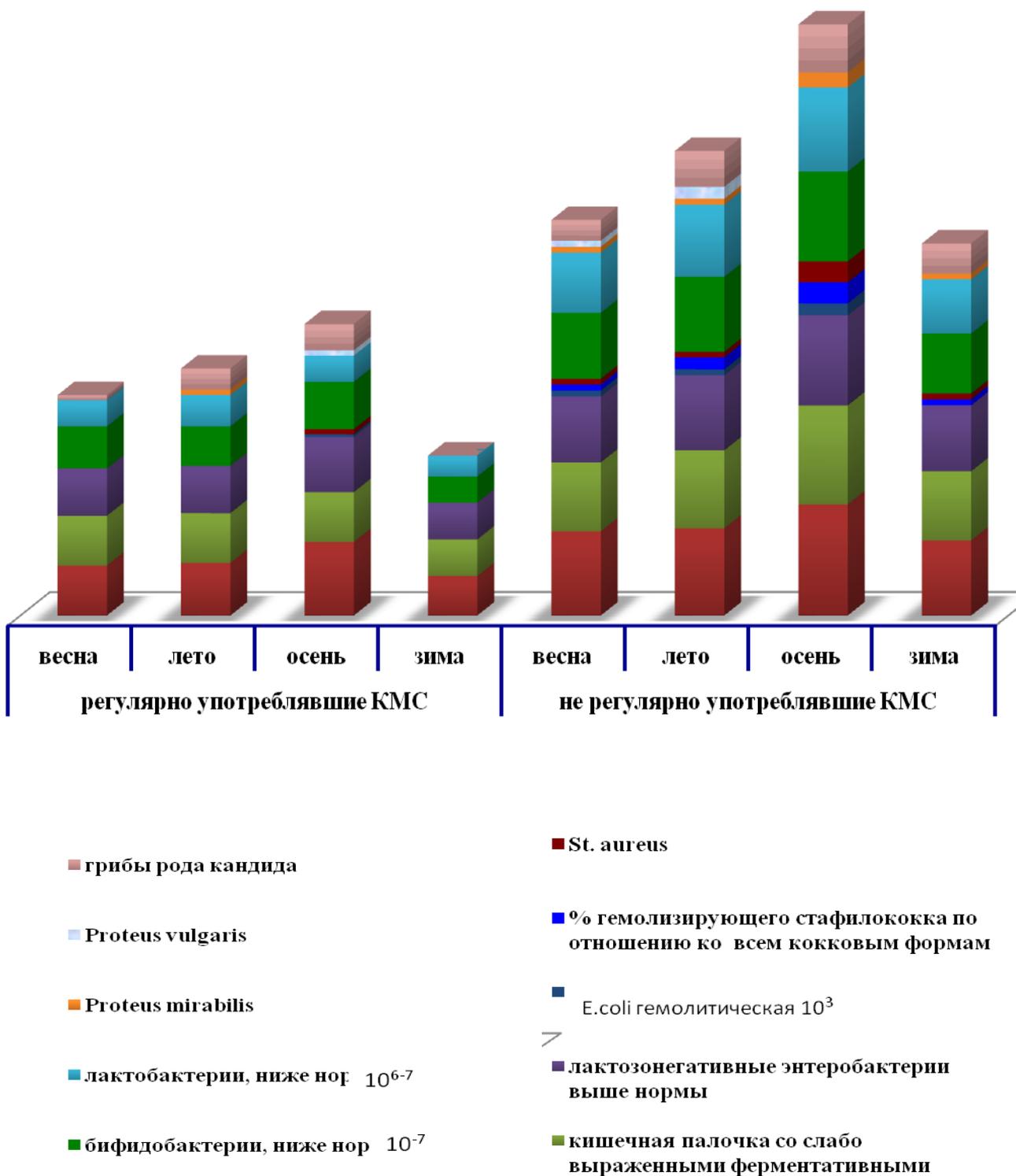


Рис. 4.1.1. Характеристика микрофлоры кишечника хлопкоробов наблюдаемых групп по сезонам года.

Как свидетельствуют приведенные на диаграмме показатели, в обследуемых группах в осенний период усилилось нарушение микробиоценоза кишечника, поскольку наблюдение проводилось в период сбора хлопка, когда хлопкоробы контактировали с остаточными количествами пестицидов.

По результатам бактериологического исследования содержимого толстой кишки отмечается рост дрожжевых грибов рода *Candida*. Содержание микробов рода *Proteus* в летнем и осеннем периоде повышается в процентном соотношении и обнаруживается в титре 10^6 , т.е. наблюдается развитие протейного и кандидомикозного дисбактериоза. У нерегулярно употреблявших КМС преобладал дисбиоз 3 степени (66,6%), у 24,4% хлопкоробов показатели микробиоценоза были в пределах нормы.

Через 3 месяца, в осеннее время, на фоне проводимой пестицидами обработки хлопчатника у нерегулярно употреблявших КМС хлопкоробов в 88,0% случаев отмечалось усиление дисбиотических нарушений кишечника. Доля хлопкоробов с нормальными показателями микробиоценоза толстой кишки уменьшилась - до 12,2% ($P < 0,001$), в этих случаях при бактериологических исследованиях выделялись гемолизирующий стафилококк ($p > 0,05$), эпидермальный сапрофитный и золотистый стафилококк ($P < 0,01$).

В период сбора хлопка хлопкоробы непосредственно контактируют с остаточными пестицидами, которые, прежде всего, проникают в организм через кожные покровы и через загрязнённые руки, а затем попадают в желудочно-кишечный тракт за счёт реализации фекально-орального пути передачи.

В ходе наших исследований установлены значительно лучшие показатели микробиоценоза кишечника в первой подгруппе, где хлопкоробы принимали КМС, по сравнению со второй группой, нерегулярно употреблявших КМС. Данные результаты свидетельствуют о том, что у хлопкоробов, принимающих регулярно КМС, отмечается более выраженный положительный эффект по

нормализации микробиоты кишечника. Результаты исследований показали, что эффективность действия КМС на микрофлору кишечника на 27,9% выше в контролируемой группе по сравнению с группой хлопкоробов, не употреблявших эти смеси.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что КМС создают условия для сохранения эубиоза. С другой стороны, одной из главных причин развития дисбактериоза у проживающих в хлопкосеющих районах, является нерегулярное употребление кисло-молочных продуктов.

4.2. Организация профилактики и коррекции дисбактериоза с применением кисло-молочных смесей у хлопкоробов

В конце прошлого столетия сделан ряд важных открытий в медицине, названных [14] «тихой революцией». В частности, открыто пристенное (мембранное) пищеварение; определена важная роль в нем микрофлоры; открыта гормональная система ЖКТ, которая оказалась самой мощной, превосходящей другие гормональные системы организма и др. Микрофлора ЖКТ рассматривается в настоящее время как первичный неспецифический иммунный барьер, обладающий высокими детоксикационными свойствами и мощный регулятор обменных процессов в организме, формирующий вторичный поток пищевых и регуляторных веществ за счёт потребления микроорганизмами пищевых волокон, не перевариваемых полостным пищеварением. Противостоять изменениям микробного состава организма под воздействием экологических, лекарственных, хирургических и других стрессовых агентов можно, обогатив микрофлору ЖКТ необходимыми субстратами, вносимыми извне. Это положение дало импульс целому направлению в микробиологии – учению о пробиотиках - живых микроорганизмах, которые, попадая в организм при приёме пищи в определённых

ных количествах, оказывают благотворный эффект на здоровье человека [123, 125, 159].

Сегодня это учение из области научной перешло в сферы практической деятельности. Созданы и внедряются биопрепараты и молочные продукты на основе специально подобранных культур молочнокислых и бифидобактерий, несущих комплекс веществ, полезных организму человека [9, 10, 27, 40].

Научное обоснование данной задачи и пути её достижения приводятся в работах ряда авторов [42, 79, 91].

Исследование пробиотического потенциала кисло-молочных микроорганизмов, составляющих микробный компонент национальной кисло-молочной продукции, а также исследования в области разработок биопрепаратов на основе их активных метаболитов, являются актуальными и перспективными с практической точки зрения [44, 82].

Появление условно-патогенной флоры на фоне снижения процентного соотношения бифидофлоры, энтерококков и кишечной палочки, а также значительная обсеменённость условно-патогенной флорой (в посевах мочи и мазках из влагалища) у беременных в результате длительного воздействия на организм остаточных количеств ядохимикатов сопровождалось аналогичными сдвигами биоценоза почти у всех детей, родившихся от этих матерей [108].

Учитывая изложенное, одним из обязательных условий, необходимых для решения задачи повышения эффективности **профилактических** мероприятий в отношении дисбактериоза кишечника хлопкоробов, следует считать адекватную **коррекцию** дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры.

В соответствии с задачами исследования, хлопкоробам проводилась коррекция дисбиоза кисло-молочными продуктами «айран, заквашенная жарма, «сузьма» и жидким биопрепаратом «Бифидумбактерином». Одновременно проводилась оценка эффективности коррекции дисбиоза у хлопкоробов по клиническим признакам и результатам бактериологических исследований.

В зависимости от степени нарушения кишечной микроэкологии нами разработаны соответствующие коррекционные и профилактические мероприятия.

Под углом зрения рассматриваемой проблемы нами было обращено внимание на местные факторы регуляции дисбиоза. Ранее было показано, что среди хлопкоробов, регулярно употреблявших кисло-молочные продукты («айран, заквашенная жарма, «сузьма»), изменения биоценоза кишечника отмечались значительно реже, чем среди не употребляющих кисло-молочные продукты.

В связи с этим, наиболее целесообразным и физиологичным представляется коррекция дисбактериоза хлопкоробов с помощью вышеуказанных кисломолочных продуктов и жидкого бифидумбактерина.

Упомянутые продукты питания являются национальными напитками, донаторами витаминов и кисло-молочной микрофлоры. Учитывая, что эти продукты питания обладают пробиотическими свойствами, нами представлена характеристика КМС, являющихся источниками легкоусвояемых жиров, белков и витаминов [27,59].

С древних времён кумыс применяли как противоядие, так как он обладает способностью выводить токсины, и на сегодняшний день кумысолечение применяется при лёгочном туберкулёзе, анемии, рахите, при сахарном диабете, при воспалительных заболеваниях желудка и кишечника [74].

Кумыс содержит в себе легкоусвояемые белки, жиры, углеводы, спирт, молочную кислоту, аминокислоты, витамины, ферменты, угольную кислоту и другие полезные вещества; обладает выраженным антибиотическим действием; является ценным продуктом питания, оказывает положительный эффект на микрофлору кишечника при энтероколите в 70% случаев [74].

Поиск эффективных новых пробиотиков, антагонистов патогенной и гнилостной микрофлоры кишечника, и повышение таким образом пробиотической активности традиционных молочных продуктов является на сегодняшний день

актуальной задачей. При этом источником такой микрофлоры могут служить национальные продукты домашнего приготовления. Кыргызстан является уникальной родиной многих национальных продуктов, в том числе продуктов смешанного молочно-кислого и спиртового брожения (кумыс, айран и др.).

Достаточно известным продуктом в последние годы стал напиток «айран», вырабатываемый в промышленных условиях по разным технологиям, но во всех случаях с использованием различных чистых культур коллекционных микроорганизмов [27], что существенно отличает микрофлору таких продуктов от исторически сложившейся микрофлоры продуктов домашнего приготовления. Преимущества использования симбиоза «микробных партнёров» в биологически сформировавшихся консорциумах известны: возрастание удельной скорости роста микробных клеток, усиление сопротивляемости к воздействию внешних факторов, взаимная стимуляция микробов к продуцированию в молоке многих полезных для макроорганизма пищевых и регуляторных веществ.

Микрофлора домашнего айрана является специфичной, не повторяет микробный состав известных кисло-молочных продуктов, в том числе и напитков промышленного производства с аналогичным названием. Расшифрован видовой состав основной преобладающей микрофлоры в биоценозе домашнего айрана [27]. В продукте присутствуют: дрожжи, несбраживающие лактозу; мезофильные бактерии (*Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* biovar *diacetylactis*) и термофильные бактерии (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*) [27].

Природный симбиоз формирует в продукте пробиотические свойства, за счёт чего продукт обладает антагонистическими свойствами в отношении *E.coli* и *S.aureus*, гнилостных бактерий; устойчив к неблагоприятным воздействиям соляной кислоты ЖКТ, желчи, фенола, к действию наиболее употребляемых антибиотиков и других лекарственных препаратов [68,74] и, таким образом, широко применяется при лечении отравлений и желудочно-кишечных заболеваний. В составе айрана содержится много белков в чистом виде, молочная ки-

слота, витамины, молочные бактерии, микроэлементы, за счёт чего он улучшает пищеварение и аппетит, содействует усвоению жирной пищи. Приготовление этого продукта происходит путём закваски с применением кисломолочных продуктов - сузьма, растертый курут и т.д.

Поскольку айран испокон веков широко применяется при лечении отравлений и желудочно-кишечных заболеваний, целесообразно рассматривать его применение как фактора регуляции дисбиотических проявлений.

Жарма - национальный напиток кыргызов, богат витаминами группы “В”, содержит в довольно высокой концентрации кислоты, разрушающие микроорганизмы. А.Ф. Усманова [115], изучая заражённость токсоплазмозом, выявила, что в группе людей, регулярно употреблявших жарму (ачкыл-кислый), заражённость составляла 6,25%, а случаев инфицированности детей не было выявлено вовсе. В то же время среди не употреблявших КМС заражённость токсоплазмозом составляла 12 %, в том числе были инфицированы и дети. Результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что дисбактериоз хлопкоробов характеризуется умеренным снижением содержания бифидофлоры и кишечной палочки с увеличением доли слабоферментирующих и содержания кокковых форм бактерий свыше (25%).

Параллельно с приёмом КМС в контролируемых нами дозах для хлопкоробов была разработана и применялась методика, представленная в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 - Схема применения диетотерапии при дисбактериозе хлопкоробов

Наименование	Доза на 1 прием	Время приема	Длительность приема
КМС (3р в день)	200 мл	После еды	не ограничена
Бифидумбактерин	10 доз (40 мл)	До еды за 40 мин	От 2 недель до 1 месяца

Применение концентратов лечебных трав и плодов	По 2 чайные ложки в 300 мл кипятка	В течение дня	Не ограничена
--	------------------------------------	---------------	---------------

Учитывая, что у хлопкоробов происходит снижение содержания бифидобактерий, применяли жидкий живой бифидумбактерин, изготавливаемый ИМП ЮО НАН КР. Основные этапы технологического процесса (ТП) производства жидкого бифидумбактерина приведены ниже в таблице 4.2.2.

Таблица 4.2.2. - Основные этапы технологического процесса (ТП) производства жидкого бифидумбактерина

ТП.1 Вспомогательная или подготовленная работа для соблюдения правил асептики			
ТП.1.1.	Готовность персонала:	→	К работе допускаются обученные специалисты
ТП.1.2.	Подготовка спец.одежды:	→	Стирка, стерилизация халатов, чепчиков, марлевых повязок и др.
ТП.1.3.	Подготовка дезинфицирующих растворов:	→	Приготовление, раствора хлораминна, соды, моющих средств
ТП.1.4.	Подготовка помещений и бокса:	→	Мойка, уборка, обработка, кварцевание и др.
ТП.1.5.	Подготовка посуды:	→	Замачивание, мытье, стерилизация

	ды:		
ТП.1.6.	Подготовка оборудования:	→	Уборка, чистка, обработка, контроль технической исправности аппарата
↓			
ТП.2. Приготовление рабочих растворов			
ТП.2.1.	Получение очищенной дистиллированной воды		
ТП.2.2.	Приготовления стерильного физраствора		
↓			
ТП.3. Приготовление питательных сред			
ТП.3.1.	Приготовления печеночного отвара		
ТП.3.2.	Приготовления среды Блаурокка		
↓			
ТП.4. Получение маточной культуры			
ТП.4.1.	Посев лиофилизированной культуры штамма бифидобактерий на среду Блаурокка во флаконах (10 мл) (I пассаж в термостате в теч. 48 ч.).		
ТП.4.2.	Контроль чистоты посеянной культуры во флаконах и Пересев на среду Блаурокка в 200 мл бутылки (II пассаж в термостате, опять 48 ч.).		
ТП.4.3.	Контроль чистоты посеянной культуры в бутылках и пересев на среду Блаурокка в 400 мл бутылки (III пассаж - 36-48 часов).		

ТП.4.4.	Получение маточной закваски бифидобактерий.
↓	
ТП.5 Выделение и выращивание живых бифидобактерий	
ТП.5.1.	Контроль чистоты маточной закваски и посев ее на питательную среду Блаурокка
ТП.5.2.	Выращивание производственной культуры бифидобактерий
ТП.5.3.	Получение концентрированной микробной массы бифидобактерий
ТП.5.4.	Контроль чистоты микробной массы, определение количества живых микробных тел
↓	
ТП.6. Разлив микробной массы бифидобактерий во флаконы с физраствором	
ТП.6.1.	Подготовка бокса к работе в асептических условиях
ТП.6.2.	Подготовка стерильного физ.раствора
ТП.6.3.	Подготовка стерильных резиновых пробок, алюминиевых колпачков
ТП.6.4.	Разлив и внесение микробной массы бифидобактерий в 200 мл бутылки со стерильным физ.раствором
↓	
ТП.7. Контроль качества жидкого бифидумбактерина	
ТП.7.1.	Ежедневный контроль чистоты и активности жидкого бифидумбактерина в производстве

ТП.7.2.	Регулярный внешний контроль качества жидкого бифидумбактерина со стороны СЭС
ТП.7.3.	Разрешение к реализации жидкого бифидумбактерина
↓	
ТП.8. Упаковка и маркировка	
ТП.8.1.	Укупорка флаконов стерильными резиновыми пробками
ТП.8.2.	Закатка флаконов алюминиевыми колпачками или закрытие пергаментной бумагой и затягивание резинкой
ТП.8.3.	Маркировка: Наклеивание этикетки с указанием даты изготовления, наименования производителя, дозы, срока хранения и рекомендации по применению
ТП.8.4.	Отпуск на реализацию Жидкого бифидумбактерина

Жидкий бифидумбактерин обладает, по сравнению с колибактерином и сухим биопрепаратом, высокой устойчивостью к различным ксенобиотикам, включая антибиотики и оказывающий воздействие на микрофлору кишечника с момента поступления в ЖКТ. Жидкий живой бифидумбактерин применяли по следующей схеме: по 10 доз (40 мл) 3 раза в день до еды (1 в одной дозе препарата содержится $1:10^8$ живых пробиомикроорганизмов) в течение от 2 недель до 1 месяца, или до нормализации кишечного биоценоза. Коррекцию дисбактериоза начинали в весеннее время, повторяли в период обработки хлопка пестицидами и в осенний период.

Кроме того, применяли концентраты, изготавливаемые Институтом медицинских проблем ЮО НАН КР из лечебных трав и плодов, разрешённых к применению в Кыргызстане. Концентраты богаты витаминами, биологически

активными веществами, микроэлементами, обладающими сорбентными, слабо желче- и мочегонными свойствами, заваривали по 2 чайные ложки в 300 мл кипятка и употребляли в течение дня; длительность применения не ограничена.

Таким образом, комплекс кисло-молочных продуктов, применяемый по разработанной нами схеме, позволил значительно снизить количество жалоб хлопкоробов за исследуемый 5-ти летний период (2007-2011 гг.). Критерием эффективности применения коррекции дисбиоза являлось восстановление нормальной микрофлоры кишечника.

В период интенсивной обработки и сбора хлопка особое внимание мы обратили на эффективность коррекции микробиоценоза при различных патологических состояниях человека и необходимость использования пробиотических препаратов для коррекции нарушенной микробиоты при дисбактериозе кишечника. Были отработаны вопросы стратегии и тактики назначения пробиотических препаратов в составе КМС. Нами было изучено действие пробиотиков и КМС на слизистую оболочку кишечника; установлена биологическая активность метаболитов пробиотиков и кисло-молочных продуктов, при употреблении которых проявляется клинический эффект. Нами установлено, что после приёма живых пробиотических бактерий, колонизирующих слизистую кишечника, достигается нормализация кишечной микрофлоры. Следует заметить, что кисломолочные смеси не обладают бактерицидными действиями, но являются антагонистами патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

В Кыргызской Республике КМС являются доступными для лиц, работающих на хлопковых полях. При этом наибольшую эффективность в практике проявляют КМС, используемые в комбинации нескольких видов, приближённых по составу соответствующему определенному возрасту микробиоценоза, обладающих широким спектром антагонистической активности в отношении установленных бактерий и грибов.

В таблице 4.2.3 представлен перечень настоев горных трав, применяемых нами в форме чая при появлении у хлопкоробов жалоб, свидетельствующих о нарушении состояния здоровья.

Таблица 4.2.3 - Перечень чаёв из лекарственных горных трав

Название чая	Состав сбора для чая	Показания к применению
Успокоительный чай	Пустырник, ромашка аптечная, тмин (плоды), мята перечная, хмель	Нервное возбуждение и Раздражительность
Витаминный чай	Плоды смородины, плоды шиповника	Авитаминоз
Натуральный лечебный чай	Шиповник, мята перечная, тимьян ползучий, зверобой	Запоры, колиты, геморрой. Обладает противовоспалительным, желчегонным, диуретическим, ранозаживляющим и вяжущим действием
Гипотензивный чай	Экологически чистые горные травы; эр барчын, эр-базыл, бозунач	Гипертоническая болезнь
Желчегонный чай	Мята перечная, полынь горькая, бессмертник, одуванчик лекарственный, кукурузные рыльца	Холециститы, холангиты и гепатиты. При желчно-каменной, почечно-каменной болезнях, как средство,

		способствующее рассасыванию камней
--	--	------------------------------------

С целью коррекции дисбактериоза, кроме вышеуказанных препаратов использовали лечебные травы: успокоительный чай (при выявлении раздражительности), витаминный чай, натуральный лечебный чай, гипотензивный чай (при повышении АД), желчегонный чай.

Травяные сборы обладают комбинированным действием: восстанавливают микрофлору кишечника и непосредственно лечат желудочно-кишечный тракт. Способствуют нормализации микрофлоры кишечника, ликвидируют патогенную флору (стафилококки, протеи), улучшают обменные процессы и препятствуют формированию затяжных форм кишечных заболеваний. Рекомендуются при хроническом панкреатите, заболеваниях печени и желчевыводящих путей. Эффективны при расстройстве кишечника (поносе).

Помимо травяных сборов, также рекомендовано применение сочетаний трав с лактозой (молочным сахаром, являющимся основной пищей для естественной микрофлоры).

Расслабляющее действие ромашки на кишечную стенку превосходит по эффективности многие лекарственные средства. Особенно важна настойка ромашки при кишечных коликах, ромашка нормализует перистальтику кишечника, стул. Она способна устранить спазмы желудка и метеоризм. Ромашку можно смело применять при всех воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта [24] .

ГЛАВА 5

ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МЕР ПРОФИЛАКТИКИ ДИСБИОЗА У ХЛОПКОРОБОВ

5.1. Организация мероприятий по профилактике и коррекции дисбиозов кишечника

Результаты исследования с очевидностью свидетельствуют о необходимости поддержания в норме микробиоценоза кишечника хлопкоробов. В большинстве случаев речь идёт о необходимости превентивного активного воздействия на микрофлору биоценоза кишечника для профилактики и коррекции нарушенной микрофлоры, т.е. дисбактериоза хлопкоробов. Установленные нами взаимоотношения между кишечным биоценозом и загрязнением окружающей среды пестицидами, влияние их на заболеваемость хлопкоробов требует активного управления микрофлорой, которое определяется направлением коррекции микробиоценоза кишечника и нормализацией микробиоты желудочно-кишечного тракта.

Как было показано ранее, стойкие изменения микробиоты могут быть весьма опасными для организма человека, приводящими к дезадаптации иммунной, выделительной, других систем и органов. Под этим углом зрения мы отмечаем особенности развития дисбактериоза в зависимости от периода года и от характера питания. При этом основным критерием являлось возможность выбора правильной тактики воздействия на микрофлору, в том числе с применением диетотерапии, биопрепаратов и биологически-активных веществ, полу-

ченных из лечебных трав и плодов, богатых витаминами, микроэлементами, антиоксидантами и сорбентами по отношению к хлорорганическим пестицидам.

Медико-лабораторными исследованиями микрофлоры кишечника нами установлено, что под воздействием пестицидов наблюдается диспропорция качественного и количественного состава микроорганизмов желудочно-кишечного тракта, что, в свою очередь, требует длительной коррекции иммунодефицита у обследуемых людей, хотя этот вопрос требует дальнейшего изучения. Отмечено, что в 1 группе обследуемых в большинстве случаев содержалась гемолизирующая кишечная палочка и грамотрицательная микрофлора, которая обладает специфическим угнетающим действием на кроветворную систему. Такая особенность микрофлоры наиболее часто наблюдалась у лиц, нерегулярно употреблявших кисло-молочные смеси (КМС). Это в очередной раз свидетельствует о патологических изменениях микрофлоры кишечника хлопкоробов под воздействием сельскохозяйственных химиопрепаратов.

В группе обследованных (157 чел.), не контактировавших с сельскохозяйственными химиопрепаратами, но регулярно употреблявшими, не было обнаружено патологических изменений микрофлоры кишечника. Полученные нами результаты свидетельствуют, что частота развития дисбиоза у хлопкоробов, постоянно употреблявших кисло-молочные продукты, значительно ниже, чем у тех рабочих хлопковых плантаций, которые кисло-молочные продукты в периоды контактов с пестицидами употребляли не регулярно.

Комплексное применение бифидумбактерина, лечебных трав и плодов растений, а также КМС, обладающих пробиотическими свойствами, с целью восстановления биоценоза и профилактики его нарушений, как показал наш опыт, является одним из лучших способов восстановления и нормализации микрофлоры кишечника.

В ходе изучения степени влияния пестицидов на биоценоз кишечника хлопкоробов в зависимости от сезона года нами отмечено, что обследованные хлопкоробы начали предъявлять жалобы на головокружение, тошноту, боли в

животе, слабость, расстройство стула летом, в период обработки хлопка пестицидами. В 1-й подгруппе, регулярно употреблявших КМС, эти симптомы встречались реже и были менее выражены, во многих случаях при регулярном приёме КМС в комплексе с биопрепаратами и травами наблюдались единичные случаи жалоб, свидетельствующих о развитии дисбактериоза.

Однако, следует учитывать, что мультифакторный характер и тяжесть дисбактериоза требуют индивидуального подхода к разработке методики, а также тактики профилактики и коррекции нарушенной микробиоты.

Что же касается сроков начала коррекции микрофлоры, то следует учитывать сезонные факторы развития дисбактериоза: в весенний и летний периоды, т. е. период контакта с пестицидами, важными из них являются: влияние воздействия пестицидов, характера питания на развитие дисбактериоза, а также сезонные колебания развития дисбактериоза у хлопкоробов, которые наиболее выражены в осенний период.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости начала превентивного регулирования биоценоза кишечника до начала контакта с ядохимикатами, т.е. ранней весной. В летне-осеннее время хлопкоробы, контактирующие по несколько раз в сезон с пестицидами при обработке хлопка и с остаточными их количествами, оставшимися на листьях хлопчатника, присутствующими в загрязнённом воздухе, воде водоёмов, в питьевой воде, в продуктах питания, значительно чаще предъявляют жалобы на состояние здоровья. По нашим данным серьёзные изменения микробиоценоза наблюдались в летне-осеннем периоде у 80% хлопкоробов.

На основании результатов исследования нами разработана методика коррекции биоценоза кишечного тракта.

5.2. Оценка эффективности мероприятий по профилактике и коррекции дисбактериоза у хлопкоробов

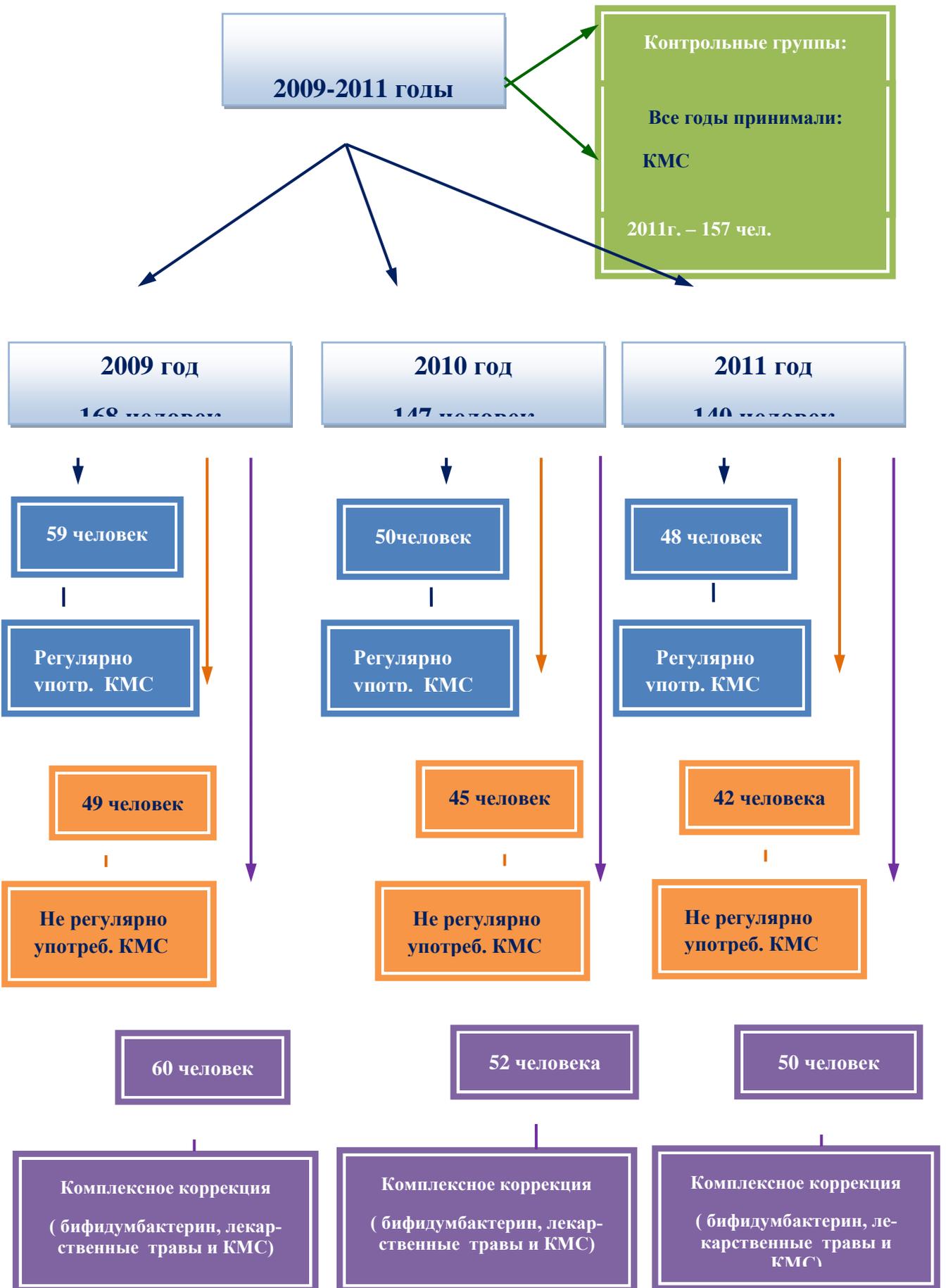
Следует подчеркнуть, что синдром «дисбактериоз кишечника», не являясь самостоятельным диагнозом, часто осложняет течение основного заболевания. В гастроэнтерологической патологии те или иные проявления дисбактериоза встречаются и определяются в 75-90% случаев. Дисбиотическая микрофлора вызывает значительные нарушения пищеварения и всасывания в кишечнике, его моторно-эвакуаторной деятельности, а также функционального состояния всех органов брюшной полости и организма в целом. Это связано с частичной утратой физиологического влияния нормальной микрофлоры кишечника на сохранение и поддержание метаболического гомеостаза, иммуннокомпетентности, колонизационной резистентности кишечника, подавления образования токсичных продуктов [14].

В последние годы, как отмечают многие авторы, микрофлора подвергается значительному отрицательному воздействию, связанному с внешней средой, урбанизацией, изменением качества питьевой вода и продуктов питания, неконтролируемым применением антибактериальных препаратов и т.д. В связи с этим исследование кишечной микрофлоры приобретает важное значение, учитывая создание большого количества препаратов эубиотиков, пробиотиков и пребиотиков, позволяющих контролировать и становление микрофлоры, и поддержание стабильного состава.

В нашем исследовании из 140 хлопкоробов основной группы коррекция микрофлоры кишечника проводилась 50-ти, отнесенным к 3-й подгруппе по разработанными нами схемам по сезонным периодам года, а также с учётом времени и приёма КМС. В комплекс коррекции дисбактериоза входило наблю-

дение за хлопкоробами, микробиологические исследования во все периоды года, до начала контакта с пестицидами и после его окончания. В летний период и осенью, когда наблюдается наиболее массивный контакт с остаточными количествами пестицидов, число процедур коррекции дисбактериоза увеличивалось в 2 раза. В зимнее время коррекция биоценоза кишечника не проводилось, в силу того, что хлопкоробы не работали на плантациях и не контактировали с пестицидами.

Количество наблюдаемых лиц в группах наблюдения к 2011 году составили: в 1-й рабочей группе 140 человек, в контрольной группе 157 чел. Результаты исследования представлены на рис. 5.2.1.



Условные обозначения:

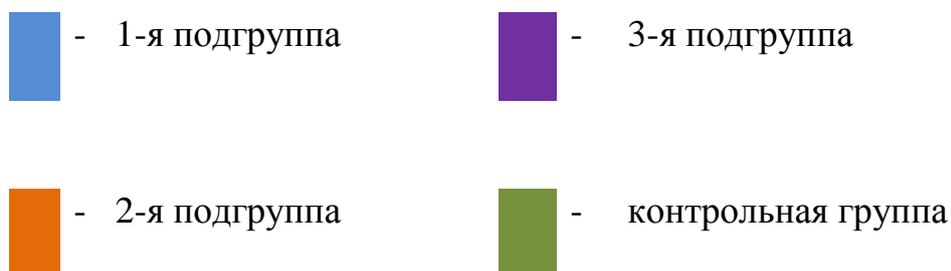


Рис. 5.2.1. Количество наблюдаемых лиц основной и контрольной группы за 2009-2011 гг.

Диетотерапия и употребление лечебного чая использовались во все периоды работы на хлопковых плантациях. Данные, представленные в таблице 5.2.1 свидетельствуют о том, что микрофлора кишечника в случаях применения коррекционных мероприятий приобрела тенденцию к нормализации.

Таблица 5.2.1 - Сравнительные данные изменение микрофлоры кишечника хлопкоробов до и после проведенной коррекция биоценоза по сезонам года (в %)

№	Микроорганизмы	Хлопкоробы 3 подгруппы (50 чел)					
		до коррекции кишечной микрофлоры		с проведенной коррекцией микрофлоры кишечника по сезонам			
		к-во	%	весна	лето	осень	зима
1	Патогенные микробы семейства кишечных	4	8,0	-	-	-	-
2	E.coli типичные ниже 10^7 - 10^8	50	100,0	46,0	34,0	38,0	28,0
3	Энтерококки ниже 10^5 - 10^7	38	76,0	44,0	28,0	36,0	32,0
4	E.coli лактозонегативные $>10^5$	37	74,0	40,0	32,0	34,0	28,0

5	Е.coli гемолитические (при норме 0%)	4	8,0	4,0	0	0	0
6	Бактероиды ниже 10^9 - 10^{10}	28	56,2	36,0	28,0	28,0	32,0
7	<i>St.epidermidis</i>	15	30,2	20,0	26,0	28,0	32,0
8	<i>St.aureus</i>	5	10,0	6,0	-	-	-
9	Бифидобактерии ниже 10^9 - 10^{10}	36	72,3	40,0	32,0	30	24,0
10	Лактобактерии ниже 10^7 - 10^8	30	60,2	40,0	32,0	24,0	20,0
11	<i>Proteus mirabilis</i>	2	4,0	-	-	-	-
12	<i>Proteus vulgaris</i>	1	2,0	-	-	-	-
13	Грибы рода кандиды	18	36,2	16,0	10,0	6	-

После проведения коррекции дисбиоза кисломолочными продуктами, био-препаратами и лечебными концентратами у хлопкоробов в микрофлоре кишечника отмечались положительные сдвиги. Коррекция позволила увеличить долю хлопкоробов с нормальными показателями микрофлоры кишечника на 72% ($P < 0,001$). Оптимизировался количественный и качественный состав микрофлоры кишечника. Частота обнаружения бифидобактерий у хлопкоробов 3-й подгруппы до коррекции составила 28%, лактобактерий - 38%. На фоне проводимой коррекции происходило повышение этих показателей до 80%. Кроме того, происходило и увеличение количественного уровня бифидобактерий до 10^9 и лактобактерий до 10^7 КОЕ/г.

Снижение общего количества кишечной палочки ниже 10^7 до коррекции составила 100%, на фоне коррекции повышение общего количества кишечной палочки до 10^7 КОЕ/г отмечалась у 72% хлопкоробов ($P < 0,001$).

На фоне коррекции полностью достигнута эрадикация в фекалиях лактозо-негативная кишечная палочка, гемолитическая кишечная палочка и золотистый

стафилококк. Дрожжеподобные грибы продолжали высеваться, но лишь в 16 % проб и отмечалось снижение их количественного уровня до 10^3 КОЕ/г.

Кроме того, у хлопкоробов на фоне коррекции отмечено снижение частоты обнаружения условно-патогенной флоры в 3 раза ($P < 0,001$), причём условно-патогенная флора обнаруживалась в более низком титре (менее 10^4 КОЕ/г фекалий).

Согласно данным, представленным в таблице 5.2.1 очевидно, что до проведения коррекционных мероприятий в весеннем периоде у 100% хлопкоробов отмечалась симптоматика, свидетельствующая о нарушении микробиоты. После её коррекции у 46,0% обследованных хлопкоробов произошли позитивные изменения в микрофлоре кишечника, свидетельствующие о тенденции к нормализации биоценоза кишечника. В летнее время коррекция нарушенной микробиоты проводилась в период обработки хлопчатника пестицидами нового поколения (омайт, узмайт, тагмайт, и т.д.), изменение кишечного биоценоза в этом случае наблюдались у 34,0% хлопкоробов. Осенью, в период сбора хлопка, т.е. в период контакта с остаточными пестицидами, в группе хлопкоробов, которым проводилась коррекция микрофлоры, изменение микробиоты кишечника наблюдались у 38% обследованных хлопкоробов. В зимнее время у хлопкоробов произошло восстановление микрофлоры кишечника, незначительные его изменения отмечены лишь у 28,0% обследуемых (табл. 5.2.1). Полученные данные детально расшифрованы в таблице 5.2.2.

Таблица 5.2.2 - Сравнительные данные достоверности показателей микрофлоры 3-й подгруппы обследуемых хлопкоробов, среди которых проводилась коррекция микрофлоры кишечника в разные периоды года

Микроорганизмы	Уровень микроорганизмов lg КОЕ/г ($M \pm m$)	Бесконтактный период
	Основная группа	

	Показатель нормы (кл./г)	Обследование весной	Обследование летом	Обследование осенью	с пестицидами (зима) (M±m)
Бифидобактерии	10 ⁷ и выше	7,98±0,32*	8,73±0,36 *	8,08±0,42 **	8,93±0,54***
Лактобактерии	10 ⁷	6,38±0,12***	7,19±0,32	7,42±0,32***	7,49±0,24***
Энтерококки	10 ⁵	4,0±0,25*	4,57±0,59*	5,76±0,26**	5,61±0,15
E. coli с нормальной ферментативной активностью	10 ⁷	7,4±0,25***	7,53±0,20***	7,52±0,94***	7,7±0,43
Микробы рода Proteus	≤10 ⁴	0	0	0	0
Staphylococcus aureus	0	2,34±0,50	0	0	0
Дрожжеподобные грибы рода Candida	≤10 ⁴	4,48±0,30	1,49±0,30	2,71±0,50***	2,26±0,70

Примечание: показатели группы сравнения достоверно отличаются от нормальных показателей (- P<0,05; **- P<0,01; ***- P<0,001).*

Таким образом, проведенная с помощью диетотерапии КМС, биопрепаратов и лечебных концентратов профилактика и коррекция дисбиоза кишечного тракта у хлопкоробов, контактирующих с пестицидами в течение всего сезона года, более чем в 3 раза снижает развитие дисбиоза - в среднем со 100,0 % до 32%. В зимнее время года, т.е. в бесконтактном с ядохимикатами периоде, у обследованных 50 человек наблюдалось восстановление микробиоты кишечника. Общее количество кишечной палочки составляло в среднем 10⁷(P<0,001); рост бифидобактерий в среднем - по арифметическим данным - составил 10^{8,93±0,54} (P<0,001); рост лактобактерии – 10^{7,49±0,24} (P<0,001).

Большим достижением проведенной коррекции микрофлоры хлопкоробов можно считать снижение в 3 раза частоты обнаружения условно-патогенной

микрофлоры ($P < 0,001$). При этом, если УПМ все же обнаруживались, то в более низком титре (менее 10^4 КОЕ/г фекалий).

По нашему мнению разработанный нами подход к профилактике и коррекции дисбиоза кишечника у хлопкоробов оправдан и может быть рекомендован для применения среди хлопкоробов, контактирующих с разнообразными пестицидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время дисбактериоз кишечника отмечается у большинства населения, изучению дисбактериоза и его коррекции пробиотиками посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных учёных. Однако исследований, направленных на изучение влияния пестицидов на кишечный тракт хлопкоробов в научной литературе практически не существует. Поэтому мы считаем, что представленное диссертационное исследование, охватывающее за 5-ти летний период, является актуальным и практически целесообразным, если принимать во внимание число людей, выращивающих хлопок и, в свою очередь, страдающих от пестицидов и других ядохимикатов в таких странах, как Кыргызстан, Узбекистан, Туркменистан, Таджикистан и другие.

Нарушения микроэкологии кишечника под воздействием пестицидов и их коррекция пробиотиками имеет ведущее значение в профилактике дисбактериоза, так как среди антропогенных химических загрязнителей производственной и окружающей среды особое место занимают пестициды, широкое использование которых в сельском хозяйстве, наряду со значительным экономическим эффектом, имеет и потенциальную опасность для здоровья человека. Это связано с рядом их особенностей: высокой биологической активностью, преднамеренностью внесения в окружающую среду, способностью циркуляции в ней и, как следствие, возможностью контакта с остаточными количествами пестицидов больших масс населения, проживающего в хлопкосоющей зоне. Известно, что в связи с ухудшением экологической ситуации все лица, длительно контактирующие с пестицидами, относятся к группе риска развития дисбиоза кишечника, как побочного эффекта действия пестицидов. При этом нарушения в составе кишечной микрофлоры наступают задолго до клинических симптомов и поэтому могут служить предвестниками определённого патологического процесса. В связи с этим, всем хлопкоробам основной и контрольной групп нами

было проведено бактериологическое исследование фекалий в динамике до контакта с пестицидами, во время контакта и после контакта с пестицидами.

Исследование проводилось в период с 2007 года по 2011 год на территории Карасууйского района, Ошской области, Кыргызской Республики, где основная площадь выращиваемого хлопка занимает более 10 тысяч гектар. Количество контактировавших с пестицидами и другими ядохимикатами на конец исследования (30.12. 2011 года) составляло 140 человек, контрольная группа составила - 157 человек. Исследования проводились во все сезоны года: весной, летом, осенью и зимой. 1-я группа из 140 человек была разделена на три подгруппы, из них 50-ти хлопкоробам с целью нормализации микрофлоры кишечника были проведены по разработанной нами методике коррекционные мероприятия, 48 человек составили основную группу, которые регулярно употребляющие КМС и не регулярно употребляющие кисло-молочные смеси - 42 чел. Контрольная группа состояла из 157 человек, проживающих на территории, идентичной 1-й группе, но не работающие на хлопковых плантациях.

Результаты нашего 5-ти летнего исследования продемонстрировали, что частота дисбактериоза у хлопкоробов, регулярно употреблявших кисломолочные продукты, в весеннее время составила 39,5%, в летнее время - 41,6%, в осенью - 58,3%, ($P < 0,001$), а зимой - 31,2%, в то же время у не регулярно употреблявших кисломолочные продукты подобные изменения микробиоты наблюдались в весеннее время в 66,0% случаев, в летнее время – в 69,0%, осенью - в 88,0%, зимой – в 59,5% ($P < 0,001$).

Таким образом, в ходе наших исследований установлены значительно лучшие показатели микробиоценоза кишечника в первой подгруппе, где хлопкоробы принимали кисло-молочные смеси по сравнению со второй группой, нерегулярно употреблявших кисло-молочные смеси. Данные результаты свидетельствуют о том, что у хлопкоробов, принимающих регулярно кисло-молочные смеси, отмечается более выраженный положительный эффект по нормализации микробиоты кишечника. Результаты исследований показали, что

эффективность действия КМС на микрофлору кишечника на 27,9% выше в контролируемой группе по сравнению с группой хлопкоробов, не употреблявших эти смеси.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что кисломолочные смеси создают условия для сохранения эубиоза. С другой стороны, одной из главных причин развития дисбактериоза у проживающих в хлопкосеющих районах, является нерегулярное употребление кисло-молочных продуктов.

Медицинское обследование хлопкоробов осуществлялось комплексно 4 раза в год по сезонам всеми специалистами ИМП ЮО НАН КР: врачами терапевтами, эндокринологами, гепатологами, кардиологами, невропатологами, ЛОР, акушер - гинекологами, онкологами отоларингологами. Во время профилактических осмотров проводились беседы и тематические микролекции. Выпускались календари о влиянии пестицидов на функцию желудочно-кишечного тракта с рекомендациями для жителей экологически неблагополучных зон по правильному обращению с пестицидами.

Обследованные хлопкоробы первой группы в период обработки хлопка пестицидами предъявляли жалобы на головокружение, тошноту, боли в животе, слабость, расстройство стула и другие проявления, свидетельствующие о изменённой микробиоте. В указанной группе, среди хлопкоробов, регулярно употреблявших КМС и другие препараты, уменьшилось количество жалоб, а в некоторых случаях они отсутствовали, также как и во второй (контрольной) группе, наблюдаемые лица которой не контактировали с пестицидами.

В связи с тем, что в ранее проведенных исследованиях Тойчуева Р.М. (1990 г.) показано, что применение сухих биопрепаратов колибактерина и бифидумбактерина, различных фагов для профилактики и коррекции дисбактериоза у беременных, работающих на хлопке и табаке, является весьма эффективным. В нашей работе использовали жидкий живой, доступный всем слоям населения бифидумбактерин, выпускаемый ИМП ЮО НАН КР. Установлено, что из модификаций айранов наиболее эффективен айран, изготовленный по

старой технологии кыргызов из цельного козьего и овечьего молока. По причине определённых трудностей с обеспечением козьим и овечьим молоком, для приготовления айрана по традиционной технологии использовалось коровье молоко после предварительного его исследования на содержание пестицидов. Для сохранения нормального функционирования желудочно-кишечного тракта и коррекции измененного биоценоза кишечника необходимо проведение диетотерапии с использованием кисло-молочных смесей, жидкого живого бифидум-бактерина и концентратов, полученных из лечебных растений и плодов, богатых витаминами, биологически активными веществами, микроэлементами и обладающих сорбентными по отношению к пестицидам, желче- и мочегонными свойствами.

С целью коррекции дисбактериоза, кроме вышеуказанных препаратов использовали лечебные травы: успокоительный чай (при выявлении раздражительности), витаминный чай, натуральный лечебный чай, гипотензивный чай (при повышении артериального давления), желчегонный чай.

Исследованиями, проведенными в ИМП ЮО НАН КР, установлено негативное влияние остаточных количеств хлорорганических пестицидов на функцию печени хлопкоробов, регулярно контактирующих с этими препаратами; у хлопкоробов, не принимавших настоев концентратов лечебных горных трав из экологических чистых зон, нарушения функции печени выявлялось в 75% случаев.

Применение предложенных нами концентратов лечебных трав и плодов способствовало снижению до 30% показателей заболеваемости гепатитами среди хлопкоробов и населения хлопкосоющих зон.

Кроме того, в группе кормящих женщин, у которых в грудном молоке были выявлены хлорорганические пестициды, после приёма в течение 10-12 дней концентратов, содержание хлорорганических пестицидов в грудном молоке, крови и в моче снижалось в полтора и два раза [Тойчуев Р.М., 2006]. Диетотерапия и лечебные концентраты применялись регулярно в период рабо-

ты на хлопковых полях, что в значительной мере способствовало профилактике и коррекции дисбиотических явлений.

За период наблюдения нам удалось проследить тенденцию общего снижения числа случаев выраженного дисбактериоза у хлопкоробов, в частности, значительно уменьшалось количество жалоб среди хлопкоробов, регулярно принимавших КМС и бифидобактерин на головокружение, тошноту, изжогу и другие проявления, свидетельствующие о нарушении биоценоза кишечника.

Анализ научной литературы и наши исследования позволяют говорить о том, что в настоящее время здоровье населения является обобщённым интегральным критерием качества жизни населения, его санитарно-экологического благополучия. В течение последних лет научно-практической основой профилактики и борьбы с дисбактериозом, а также другими заболеваниями ЖКТ является санитарно-экологический надзор.

Таким образом, для сохранения нормального функционирования биоценоза кишечника и его коррекции хлопкоробам, контактирующим с остаточными количествами ХОП и ядохимикатами нового поколения, необходимо проведение диетотерапии с использованием КМС, жидкого живого бифидумбактерина и концентратов, полученных из лечебных растений и плодов, богатых витаминами, биологически активными веществами, микроэлементами.

Выводы

1. Установлено, что пестициды влияют на состояние кишечного микробиоценоза, чем длительнее контакт хлопкоробов с ядохимикатами, тем глубже микрoэкологические нарушения и наиболее выражены в осенний период года т.е. имеет сезонный характер. Проникновение пестицидов в организм человека происходит через кожные покровы, дыхательные пути, с пищей через желудочно-кишечный тракт.

2. Наряду с качественным и количественным изменениями кишечной микрофлоры прослеживается увеличение числа лиц со сниженным содержанием полезной кишечной микрофлоры (лактобактерий и бифидобактерий ниже 10^7) и повышение условно-патогенных и патогенных микробов в титре 10^5 в микрофлоре кишечника. Наибольшее количество (до 80%) людей, страдающих дисбиотическим состоянием, выявляется при обработке и сборе хлопка в летне-осеннем периоде т.е. в зависимости от пестицидной нагрузки.

3. Проведение коррекции микрофлоры кишечника комплексно с помощью диетотерапии с применением кисло-молочных смесей, биопрепаратов – жидкого живого бифидумбактерина и концентратов, полученных из местных лечебных трав и плодов, более чем в 3 раза снижает долю хлопкоробов с выраженными дисбиотическими явлениями (от 100% до 32%); другими словами, отмечается восстановление микробиоты ЖКТ.

4. Исследования загрязнения окружающей среды и продуктов питания на содержание остаточных количеств хлoорганических пестицидов показали, что процент загрязнения мясо-молочных продуктов составляет 5,04%, овощей, фруктов и бахчевых - 3,2%, воды в открытых водоемах и почвы - 14,9%.

Практические рекомендации

1. Полученные результаты позволяют рекомендовать внедрение в практику положения об обязательном исследовании микробиоценоза кишечника с целью снижения вероятности развития дисбактериоза в хлопкосоющей зоне. Всех хлопкоробов, работающих на хлопковых плантациях и не регулярно употребляющих кисло-молочные смеси, необходимо обследовать на дисбактериоз и отнести к группе риска.

2. Профилактику и коррекцию нарушенного биоценоза кишечника необходимо проводить с использованием диетотерапии кисло-молочными смесями, а также бифидумбактерина, препаратов и концентратов, полученных из местных лечебных трав и плодов, богатых витаминами, биологически активными веществами, сорбентами, микроэлементами.

3. Хлопкоробам профилактику и коррекцию микробиоты желудочно-кишечного тракта необходимо начинать весной до начала обработки хлопка пестицидами, а также проводить в период обработки хлопка и повторять осенью. Диетотерапию и концентраты желательно применять регулярно в течение всего периода контакта с пестицидами.

4. Необходимо постоянное проведение мониторинга загрязнения окружающей среды ХОП в хлопкосоющих зонах и продуктов питания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Адамбеков, Д.А.** Микробиология [Текст] / Д.А. Адамбеков, А.А. Воробьев, Т.А. Абдыкеримова.- Бишкек: Б.и., 2006.-353 б.
2. **Амерханова, А.М.** Бифидобактерии – история вопроса, основные итоги изучения, перспективы использования (в аспекте деятельности лаборатории биологии бифидобактерий ГУ «МНИИЭМ»им. Г. Н. Габричевского МЗ РФ [Текст] / А.М. Амерханова // Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования: материалы Междунар. науч.-практ. конф.- М., 2002. – С. 6-8.
3. **Амерханова, А.М.** Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского - основоположник концепции бактериотерапии [Текст] / А.М. Амерханова, В.В. Поспелова, М.А. Манвелова // Новые лекарств. средства. - 2003. - № 7. - С.3-8.
4. Анализ существующей системы контроля за применением современных пестицидных препаратов в Казахстане [Текст] / М.Н. Омарова, Ж.С. Тотанов, Л.Ю. Черепанова и др. // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология.-Алматы, 2008.- №1.- С.17-20.
5. **Ардатская, М.Д.** Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции [Текст] / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Consilium medicum: прил.к журн. «Гастроэнтерология». — 2006. — № 1. — С. 4-17.
6. **Байгонова, К.С.** Алгоритм риска на моделирования пестицидов на здоровья населения [Текст] / К.С. Байгонова // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология.- Алматы., 2008.- №3(37).- С.29-32.
7. **Байгонова, К.С.** Концепция риска при пестицидах [Текст] / К.С. Байгонова // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология.- Алматы, 2008.- №3(37). - С.45-49.

8. **Барановский, А.Ю.** Дисбактериоз кишечника [Текст] / А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина.- 3-е изд., перераб. и доп.- СПб.: Питер, 2008. - 209 с.

9. **Батищева, Л.В.** Производственный микробиологический контроль на предприятиях молочной отрасли. Лабораторный практикум [Текст]: учеб. пособие / Л.В. Батищева, Д.В. Ключникова. – Воронеж: Воронеж. гос. ун-т инж. технологий, 2013. – 157 с.

10. Безопасность продовольственного сырья и продуктов питания: микробиологические аспекты [Текст]: учеб. пособие в 2-х ч.: учеб. пособие / сост.: И.В. Черемушкина, Н.Н. Попова, И.П. Щетилина. – Воронеж: Воронеж. гос. ун-т инж. технологий, 2013. – Ч. 1. – 101 с.

11. **Билибин, А.Ф.** Проблема дисбактериоза в клинике [Текст] / А.Ф. Билибин // Терапевт. архив. – 1967.- № 11. - С.21-28.

12. Бифидотерапия больных острыми кишечными инфекциями при изменении содержания бифидобактерий в препарате [Текст] / Л.В. Феклисова, Т.В. Мацулевич, А.И. Покатилова и др. // Тез. докл. VI Рос.-Итал. науч. конф. «Инфекционные болезни: Диагностика, лечение, профилактика».- СПб., 2000. - С. 268.

13. **Блохина, И.Н.** Дисбактериоз и его профилактика [Текст] / И.Н. Блохина // Педиатрия. – 1981.- № 10. - С.6-9.

14. **Бондаренко, В.М.** Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром: современное состояние проблемы [Текст] / В.М. Бондаренко, Т.В. Мацулевич.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 300 с.

15. **Бондаренко, В.М.** Дисбактериозы кишечника у взрослых [Текст] / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич.- М.: КМК Scientific Press, 2003.- 224 с.

16. **Бондаренко, В.М.** Микробиологическая диагностика дисбактериоза [Текст]: метод. рекомендации / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед.- М.: Б.и., 2007.- 68 с.

17. **Бондаренко, В.М.** Роль условно-патогенных бактерий при хронических воспалительных процессах различной локализации [Текст] / В.М. Бондаренко.- М.: Триада, 2011.- 84 с.

18. **Буданова, Е.В.** Микрофлора кишечника при некоторых патологических состояниях инфекционной и неинфекционной природы [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Буданова. - М., 1993. - 21 с.

19. **Валова, В.Д.** Основы экологии [Текст]: учеб. Пособие / В.Д. Валова.- 5.е. изд., перераб. и доп.-М: ЗАО «Дашков», 2005.- 264с.

20. **Володин, А.С.** Медико-экологические и гигиенические аспекты в чрезвычайных ситуациях Защита здоровья человека от воздействия вредных факторов [Текст] / А.С. Володин, А.А. Шапошников, В.И. Баранов.- М.:ЗАО «МП Гигиена», 2008.- 384 с.

21. **Воробьев, А.А.** Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии, и иммунологии [Текст]: учеб. пособие для студентов мед. вузов / А.А. Воробьев, А.С. Быков.- М.: Мед. информ. агенство, 2003.- 236 с.

22. **Воробьев, А.А.** Микроэкологические нарушения при клинической патологии и их коррекция бифидосодержащими пробиотиками [Текст] / А.А. Воробьев // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2002. – № 2. – С. 13–17.

23. **Ганиев, М.М.** Химические средства защиты растений [Текст] / М.М. Ганиев, В.Д. Недорезков. – М.: Колос, 2006. – 248 с.

24. **Гарбузов, Г.А.** Дисбактериоз: Лечение и профилактика без лекарств [Текст] / Г.А. Гарбузов.- 2-е изд.- СПб.: Питер, 2010.- 224 с.- (Сер. «Семейный доктор»).

25. **Гончарова, О.В.** Экология для бакалавров [Текст]: учеб. пособие для студентов высш. учеб. заведений / О. В. Гончарова. – Ростов н/Д: Феникс, 2013. – 366 с.

26. **Гончарук, Е.И.** Экспериментальное изучение комбинированного действия пестицидов и радионуклидов на организм [Текст] / Е.И. Гончарук, В.Г. Бардов, С.Т. Омельчук // Гигиена и санитария.- 2001.- № 5 - С. 64-68.

27. **Горбачева, Е.С.** Пробиотические свойства природного микробного симбиоза национального напитка "Айран" [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.С. Горбачева.- Ставрополь, 2008.- 25 с.

28. ГОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника [Электронный ресурс]: отраслевой стандарт, утв. приказом М-ва здравоохранения РФ от 09. 06. 2003.- Режим доступа: http://www.lawrussia.ru/bigtexts/law_2009/index.htm.- Загл. с экрана.

29. Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешенных к применению в Кыргызской Республике на 2011-2019 гг. [Текст]: справ.: утвержден постановлением Правительства Кырг. Респ. от 4 нояб. 2011 г. №704. – Бишкек: Б.и., 2011. – 182 с.

30. **Грачева, Н.М.** Пробиотические препараты в терапии и профилактике дисбактериоза кишечника [Текст] / Н.М. Грачева, В.М. Бондаренко // Инфекц. болезни.- 2004. - №2. - С. 53-58.

31. **Григорьев, П.Я.** Нарушение нормального состава кишечной микрофлоры, клиническое значение и вопросы терапии [Текст]: метод. пособие / П.Я. Григорьев, Я.П. Яковенко.- М.: Б.и., 2000.- 16 с.

32. Дисбактериоз кишечника (клиника, диагностика, лечение) [Текст]: рук. для врачей / Ю.В. Лобзин, В.Г. Макарова, Е.Р. Корвякова, С.М. Захаренко.- СПб: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2003.- 250 с.

33. Дисбактериоз кишечника [Текст]: метод. рекомендации / А.Л. Верткин, Ю.Я. Венгеров, А.А. Машарова и др.- М.: Б.и., 1998. - 33 с.

34. Дисбактериоз кишечника: вопросы биологической терапии [Текст] / А.М. Парфенов, И.Н. Ручкина, Г.А. Осипов, Ю.К. Калоев // Трудный пациент.- 2007.- Т. 5, № 5.- С. 23-28.

35. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта [Текст] / В.М. Бондаренко, Б.В. Боев, Е.А. Лыкова, А.А. Воробьев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1999.- № 1.- С. 66-70.

36. Дисбактериозы у детей [Текст]: учеб. пособие для врачей и студентов / А.А. Воробьев, С.Г. Пак, К.И. Савицкая и др. – М.: Б.и., 1998. - 64 с.

37. **Дмитриев, Г.А.** Бактериальный вагиноз [Текст] / Г.А. Дмитриев, И.И. Лизко.- М.: Бином, 2008.- 192 с.
38. **Доолоткельдиева, Т.Д.** Жалпы микробиология [Текст] / Т.Д. Доолоткельдиева.- Бишкек, 2002.- 192 б.
39. **Доронин, А.Ф.** Функциональное питание [Текст] / А.Ф. Доронин, Б.А. Шендеров.- М.: Грантъ, 2002.- 296 с.
40. **Драчева, Л.В.** Антиоксидантные свойства пробиотических композиций [Текст] / Л.В. Драчева // Сборник тез. симпоз. ММФ «Лактоза и ее производные» и регион. конф. «Кисломолочные продукты, технологии и питание».- М., 2007.- С.277-278.
41. **Дроздов, В.В.** Общая экология [Текст]: учеб. пособие / В.В. Дроздов. – СПб.: РГГМУ, 2011. – 412 с.
42. **Ермоленко, Е.И.** Определение антагонистической активности лактобактерий [Текст] / Е.И. Ермоленко, А.Н. Суворов, А.В. Воейкова // Материалы Междунар. конф. «Пробиотики, пребиотики, синбиотики и функциональные продукты питания. Современное состояние и перспективы».- М., 2004.- С.25-26.
43. Загрязнение пестицидами территорий Российской Федерации как потенциальной опасность для здоровья населения [Текст] / В.И. Чибураев, Я.Г. Двоскин, И.В. Брагина и др. // Гигиена и санитария. - 2003.- №3.- С.68-71.
44. **Зобкова, З.С.** О консистенции кисломолочных продуктов [Текст] / З.С. Зобкова, Т.П. Фурсова // Молоч. пром-сть. - 2002. - №11.- С.27-29.
45. **Ибраимжанов, Б.С.** Совершенствование экономического механизма регулирования развития хлопководства: На материалах Кыргызской Республики [Текст]: дис. ... канд. экон. наук / Б.С. Ибраимжанов.- Бишкек, 2006.- 174 с.
46. **Интернет-проект ЭРМС-Экспо** [Электронный ресурс].- Режим доступа: expo@rusmedserv.com, <http://expo.rusmedserv.com>., 2006.- Загл. с экрана.
47. **Калоянова-Симеонова, Ф.** Пестициды. Токсическое действие и профилактики [Текст] / Ф. Калоянова-Симеонова.- М.: Медицина, 1980.- 304 с.

48. **Карликанова, С.Н.** Антибиотически активные молочнокислые бактерии в производстве продуктов гарантированного качества [Текст]: обзор. информ. / С.Н. Карликанова, Э.Т. Кимова, С.Е. Виноградская. - М.: ЦНИИТЭИмясомолпром, 1983. – 51 с.

49. **Каширская, Н.Ю.** Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции кишечной микрофлоры [Текст] / Н.Ю. Каширская // Рус. мед. журн.- 2000.- № 13/14.- С. 3-6.

50. **Ким, С.А.** Комплексное санаторно-курортное лечение дисбактериоза кишечника у больных хроническим холециститом и панкреатитом. Восстановительная медицина, лечебная физкультура и спортивная медицина, курортология и физиотерапия [Текст]: автореф. дис. ... кан. мед. наук / С.А. Ким.- Пятигорск, 2008. – 26 с.

51. Конгресс "Человек и лекарство" [Электронный ресурс]: Репортаж с симпозиума «Диагностическое и клиническое значение метаболических эффектов кишечной микрофлоры».- 2008.- Режим доступа: <http://www.rusmedserv.com/expo/reportages/report153.html>.- Загл. с экрана.

52. **Корвякова, Е.Р.** Применение «ударных» доз бифидумбактерина форте для лечения больных острыми кишечными инфекциями [Текст] / Е.Р. Корвякова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 2000. - №6.- С. 58-61.

53. **Корнева, Т.К.** Бактериоскопия как метод диагностики дисбактериоза толстой кишки [Текст] / Т.К. Корнева // Дисбактериозы и эубиотики: тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. - М., 1996. - С. 20.

54. **Коршунов, В.М.** Характеристика биологических препаратов кишечника [Текст] / В.М. Коршунов, Б.А. Ефимов, А.П. Пикина // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2000. - № 3. - С. 86-91

55. **Крамарь, Л.В.** Микроэкология кишечника здоровых людей в условиях техногенного воздействия крупного промышленного города [Текст] / Л.В. Крамарь // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2002. – № 8. – С. 37–40.

56. **Красноголовец, В.М.** Дисбактериоз кишечника [Текст] / В.М. Красноголовец.- М.: Медицина, 1989.- 208 с.

57. **Куваева, И.Б.** Влияние алиментарных факторов на микробную экологию желудочно-кишечного тракта [Текст] / И.Б. Куваева // Дисбактериозы и эубиотики: тез докл. Всерос. науч.-практ. конф. - М., 1996.- С.17.

58. **Кудрявцева, М.В.** Диагностическое и патогенетическое значение показателей микробиоценоза и иммуноглобулинов секрета влагалища при уреоплазменной микст-инфекции [Текст]: автореф. дис. ... кан. мед. наук / М.В. Кудрявцева.- М., 2010.- 25 с.

59. **Кушугулова, А.Р.** Микробиологические и молекулярные основы применения пробиотических бактерий рода *Lactobacillus* [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.07 / А.Р. Кушугулова.- Астана, 2010.- 23 с.

60. Кыргыз Республикасы. Озгорбос органикалык булгоочу заттар жонундо Стокгольм конвенциясын аткаруунун улуттук планы [Текст]. – Бишкек: Б-сыз, 2007. – 62 б.

61. **Леванова, Л.А.** Микроэкология кишечника жителей Западной Сибири. Коррекция дисбиотических состояний [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Л.А. Леванова.- М., 2003.- 48 с.

62. **Лобанова, Л.М.** Аминокислотный обмен у лиц, имевших контакт с пестицидами (гранозаном, ДДТ, гексахлораном) [Текст] / Л.М. Лобанова // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений.- Киев, 1971.- С.284-287.

63. **Логадырь, Т. А.** Коррекция микрофлоры кишечника при дисбактериозах кишечника различной этиологии с помощью энтерококков [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Логадырь. - М., 1990. - 24 с.

64. **Медведь, Л.И.** Методические подходы к изучению влияния интенсивного применения пестицидов на здоровье детей, проживающих в сельской местности [Текст] / Л.И. Медведь, Л.И. Ткач, Л.К. Байда // Гигиена и санитария.- 1981.- № 2.- С. 12-14.

65.Методические указания по определению микроколичеств пестицидов [Текст] / М.А. Клисенко // М.:Колос, 1977 - 367.

66.Методы определения микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде [Текст] / [М.А. Клисенко, А.А. Калинина, К.Ф. Новикова и др.]. – М: Колос, 1992. – 565 с.

67.Механизмы выживания бактерий [Текст] / О.В. Бухарин, А.Л. Гинсбург, Ю.М. Романова, Г.И. Эль-Регистан.- М.: Медицина, 2005.- 367 с.

68.**Мечников, И.И.** Развитие кишечной флоры у человека [Текст] / И.И. Мечников // Мечников И.И. Академическое собрание сочинений.- М., 1956 .- Т.12.- С.149-164.

69.Микроэкологические нарушения флоры толстого кишечника у больных гастроэнтерологического профиля [Текст] / В.Г. Акимкин, Г.И. Заболотнова, Г.К. Антонова и др. // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1997. - № 2. - С. 85-86.

70.Микроэкология желудочно-кишечного тракта. Коррекция микрофлоры при дисбактериозах кишечника [Текст]: учеб. пособие / В.М. Коршунов, Н.Н. Володин, Б.А. Ефимов и др.- М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999.- 80 с.

71.**Минушкин, О.Н.** Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения [Текст]: (обзор) / О.Н. Минушкин, М.Д. Ардатская, А.В. Дубинин // Терапевт. архив. - 2001.- № 2.- С. 67-72.

72.**Митрохин, С.Д.** Клиническая диагностика, лечение и профилактика дисбактериоза кишечника в клинике внутренних болезней [Текст]: метод. рекомендации / С.Д. Митрохин, М.Д. Ардатская, Е.В. Никушкин.- М.: Б.и., 1997.- 45 с.

73.**Молдахметова, Ш.С.** Загрязнение водоисточников, как факторы риска здоровья населения в регионах нефти и газа Атырауской области [Текст] / Ш.С. Молдахметова // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология.- Алматы, 2008.- №3(37).- С.38-41.

74. **Мусаева, А.М.** Характеристика сублимированного кумыса из кобыльего молока [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.07 / А.М. Мусаева.- Бишкек, 1996.- 21 с.

75. **Мухаммедов, Н.М.** Изучение особенностей пестицидного дисбактериоза в эксперименте [Текст] / И.М. Мухаммедов, Д.Ю. Намазов // Актуальные проблемы желудочно-кишечной, сердечно-сосудистой и урологической патологии. – Ташкент, 1983. - С. 77-79.

76. **Мухаммедов, Н.М.** Изучение чувствительности некоторых микроорганизмов и пестицидов в условиях *in vitro*. (Использование иммунологических состояний) [Текст] / Н.М. Мухаммедов, Ш.Р. Алиев // Тезисы докл. 1 Респ. конф. по мед. иммунологии.- Ташкент, 1983.- С.118-120.

77. **Мухина, Ю.Г.** Диагностика и коррекция дисбактериоза у детей [Текст] / Ю.Г. Мухина // Рус. мед. журн.- 1999.- Т.7, №11.- С.487-494.

78. Национальный план выполнения Стокгольмской Конвенции о стойких органических загрязнителях [Текст]. – Бишкек: ГЭФ: ЮНЕП, 2006. – 82 с.

79. Новые подходы к конструированию препаратов-пробиотиков [Текст] / В.А. Алешкин, А.М. Амерханова, А.К. Бандоян, Л.А. Бояркина // Клин. геронтология.- 2001.- Т.7, № 8. - С.74-75.

80. **Онищенко, Г.Г.** Влияние состояния окружающей среды на здоровье населения [Текст] / Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария.- 2003.- №1.- С.3-10.

81. **Онищенко, Г.Г.** Организация и планирование профилактических и противоэпидемических мероприятий при чрезвычайных ситуациях. Принципы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения в чрезвычайных ситуациях [Текст] / Г.Г. Онищенко // Медицина катастроф.- 1996.- №3(15).- С. 9-13.

82. Основы микробиологического контроля производства пищевых продуктов. Лабораторный практикум [Текст]: учеб. пособие / сост.: Л.А. Черняева, О.С. Корнеева, Т.В. Свиридова. – Воронеж: Воронеж. гос. ун-т инж. технологий, 2013. – 137 с.э

83. **Паизова, З.М.** Влияние загрязнения окружающей среды хлорорганическими пестицидами на развитие рака молочной железы у женщин, в зависимости от количества родов, в условиях юга Кыргызстана [Текст] / З.М. Паизова, Тойчуев Р.М. // Всемирный конгресс «Здоровье и образование в XXI веке». М., РУДН. 2012. Т. 14.- С.160.

84. **Панчишина, М.В.** Дисбактериозы кишечника [Текст] / М.В. Панчишина, С.Ф. Олейник.– Киев: Здоровье, 1977. – 190 с.

85. **Парфенов, А.М.** Теоретические вопросы дисбактериоза кишечника [Текст] / А.М. Парфенов, Г.А. Осипов, И.М. Ручкина // Consilium medicum.- 2003.- № 6.- С . 328-330.

86. **Парфенов, А.И.** Клинические проблемы дисбактериоза [Текст] / А.И. Парфенов // Рос. гастроэнтерол. журн.- 1999.- № 4.- С. 49-55.

87. **Пинегин, Б.В.** Дисбактериозы кишечника [Текст] / Б.В. Пинегин, В.Н. Мальцев, В.М. Коршунов.- М.: Медицина,1984.- С.8-54.

88. **Потапов, А.И.** Актуальные аспекты развития гигиены и токсикологии пестицидов [Текст] / А.И. Потапов, В.Н. Ракитский // Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века: материалы IX Всерос. съезда гигиенистов и санитар. врачей.- М., 2001.- Т. 1.- С. 331-332.

89. **Потапов, А.И.** Гигиена и токсикология пестицидов на современном этапе [Текст] / А.И. Потапов, А.П. Шицкова, В.Н. Ракитский // Гигиена и санитария.- 1996.- № 3.- С. 33-36.

90. Практические вопросы детской гастроэнтерологии Санкт-Петербурга [Текст]: сб. лекций и науч. работ / С.-петерб. гос. мед. акад. им. И.Н. Мечникова, Каф. педиатрии с курсом дет. инфекций; под ред. проф. В.Л. Пайкова.- СПб.: СПбГМА, 1999.- Вып. 2.- 159 с.

91. Применение биологических бактериальных препаратов - колибактерина, бифидумбактерина и бификола при лечении кишечных заболеваний [Текст]: метод. рекомендации / Ф.Л. Вильшанская, И.Н. Щетинина, В.В. Сучков и др.- М.: Б.и., 1979.- 15 с.

92. **Райкис, Б.Н.** Общая микробиология с вирусологией и иммунологией (в графическом изображении) [Текст]: учеб. пособие / Б.Н. Райкис, В.О. Пожарская, А.Х. Казиев.- М.: Триада, 2002.- 352 с.

93. **Ракитский, В.Н.** Морфофункциональные критерии действия на организм факторов окружающей среды [Текст] / В.Н. Ракитский, Н.И. Николаева.- М.: Медицина, 2001.- 184 с.

94. **Ревич, Б.А.** Оценка риска смертности населения России от техногенного загрязнения атмосферного воздуха [Текст] / Б.А. Ревич, А.А. Быков // Вопр. прогнозирования. - 1998.- № 3.- С.147-162.

95. **Ревич, Б.А.** Последствия воздействия стойких органических загрязнений на здоровье населения [Текст] / Б.А. Ревич.- М.: Б.и., 2000.- 48 с.

96. **Ревич, Б.А.** Проблемы влияния стойких органических загрязнителей на состояние здоровья городского населения [Текст] / Б.А. Ревич // Материалы нац. семинара «Проблема стойких органических загрязнителей в Кыргызской Республике: подготовка национального плана выполнения Стокгольмской концепции о СОЗ», г. Бишкек, 26-28 янв.- Бишкек, 2004.- С.77-89.

97. **Руднев, Д.Ф.** Природа и ядохимикаты [Текст] Д.Ф. Руднев, Н.Э. Кононова.- М.: Лесн. пром-сть, 1971.- 141 с.

98. Руководство по медицинской микробиологии [Текст]: в 3-х кн. / ред.: А.С. Лабинская, Н.Н. Костюкова, С.М. Иванова.- М.: Бином, 2010.- Кн.2: Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций.- 1151 с.

99. Руководство по медицинской микробиологии. [Текст]: в 3-х кн. / ред.: А.С. Лабинская, Е.Г. Волина.- М.: Бином, 2008.- Кн.1: Общая и санитарная микробиологии.- 1077 с.

100. **Румянцев, В.Т.** Дисбактериоз кишечника: клиническое значение и принципы лечения [Текст] / В.Т. Румянцев // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.-1999.- № 3.- С. 61-63.

101. **Рыбальченко, О.В.** Атлас ультраструктуры микробиоты кишечника человека [Текст] / О.В. Рыбальченко, В.М. Бондаренко, В.П. Добрица.- СПб.: Изд-во ИИЦ ВМА, 2008.- 102 с.
102. **Савицкая, К.И.** Современные представления о роли и составе кишечной микрофлоры у здоровых взрослых людей [Текст] / К.И. Савицкая, А.А. Воробьев, Е.Ф. Швецова // Вестн. Рос. акад. мед. наук.- 2002.- № 2.- С. 50-53.
103. Современные эколого-гигиенические проблемы пестицидного загрязнения водоемов [Текст] / А.И. Потапов, В.Н. Ракитский, Ю.В. Новиков и др.- М.: Медицина, 1998.- 248 с.
104. Справочник по пестицидам: (гигиена применения и токсикология) [Текст] / под ред. Л.И. Медведя.- Киев: Урожай, 1974.- 448 с.
105. **Тармакова, С.С.** Структурно-функциональные повреждения печени, кишечника и их коррекция фитобактериальными и бифидосодержащими средствами [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.С. Тармакова.- Улан-Удэ, 999.- 40 с.
106. **Ткаченко, Е.И.** Микробиота здорового и больного: причины изменений, пути оптимизации [Текст] / Е.И. Ткаченко // Эксперим. и клин. гастроэнтерология.- 2003.- № 5.- С. 176.
107. **Тойчуев, Р.М.** Применение жидких биопрепаратов при соматических заболеваниях у детей [Текст]: метод. рекомендации / Р.М. Тойчуев. А.Н. Насыров, И.К. Кудайбердиева – Бишкек: Илим, 2006.- 26 с.
108. **Тойчуев, Р.М.** Биоценоз желудочно-кишечного тракта беременных и гнойно-септические болезни новорожденных и грудных детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р.М. Тойчуев.- М., 1991.- 19 с.
109. **Тойчуев, Р.М.** Влияние ядохимикатов на состояние плацентарного барьера у беременных женщин [Текст] / Р.М. Тойчуев // Материалы VI Рос. конгр. «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва 23-25 окт. 2007.- М., 2007.- С. 208.

110. **Тойчуев, Р.М.** Загрязнение овощей и бахчевых культур пестицидами в условиях юга Кыргызстана [Текст] / Р.М. Тойчуев // Вестн. Каз. нац. ун-та. Сер. экол. – 2014. – № 1/1(40). – С. 119-123.

111. **Тойчуев, Р.М.** Изменения печёночной тесты группы лиц проводящих обработки хлопка различными ядохимикатами омайта, узмаита, тагмаита, тал-стара, пагстара, тагистара, неорона, мосплана и имидоклопритом [Текст] / Р.М. Тойчуев, М.К. Капарова, Ч.Т. Кудайбердиева // Научные тр. VIII Междунар. конгр. «Здоровье и образование в XXI веке; концепции болезней цивилизации», Москва 14-17 нояб. 2007.- М., 2007.- С. 210.

112. **Тойчуев, Р.М.** Применение жидких биопрепаратов при острых хирургических патологиях органов брюшной полости у детей [Текст]: метод. рекомендации / Р.М. Тойчуев, А.Н. Насыров, И.К. Кудайбердиева. - Бишкек: Илим, 2005.- 16 с.

113. **Толкачева, Т.В.** Изменение биоценоза зева как показатель развития дисбактериоза кишечника [Текст] / Т.В. Толкачева, Г.Л. Ермакова, В.А. Мартынова // Лаб. дело.- 1983.- № 8.- С.53-55.

114. **Уголев, А.М.** Трофология новая междисциплинарная наука [Текст] / А.М. Уголев // Вестн. АН СССР.- 1980. - № 1.- С. 51-58.

115. **Усманова, А.Ф.** Токсоплазмоз человека [Текст] / А.Ф. Усманова.- Фрунзе: Кыргызстан, 1969.- 158 с.

116. Фитобиокоррекция дисбактериоза [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://www.disbak.ru/php/content.php?id=1593> .- Загл. с экрана.

117. Характеристика микроорганизмов, колонизирующих кишечник человека [Текст] / Н.Н. Володин, В.М. Коршунов, Б.А. Ефимов, Л.И. Кафарская // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 2002.- №5.- С.98-104.

118. **Хашимов, Х.Х.** Влияние некоторых фосфорорганических пестицидов на пищевые качества овощей [Текст] / Х.Х. Хашимов // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений.- Киев, 1969.- С.64-67.

119. **Циммерман, Я.С.** Дисбиоз («дисбактериоз») кишечника и/или «синдром избыточного бактериального роста» [Текст] / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина.- 2005.- № 4. -С. 14-22.

120. **Черепанова, Л.Ю.** Оценка потенциальной опасности стойких хлороорганических пестицидов для здоровья сельского населения [Текст] / Л.Ю. Черепанова // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология.- Алматы, 2008.- №4(38).- С.68-71.

121. **Черешнев, В.А.** Причины и последствия разрушения природной экологической системы «макроорганизм — эндосимбионтные бактерии», выработанной в процессе эволюции и естественного отбора [Текст] / В.А. Черешнев, Я.С. Циммерман, А.А. Морозова // Клиническая медицина.- 2001.- № 9. - С. 4-8.

122. **Шапошников, А.А.** Санитарно-эпидемиологический надзор [Текст] / А.А. Шапошников, Т.М. Бутаев, Т.А. Лукичева.- М.: ЗАО МП «ГИГИЕНА», 2010.- 408 с.

123. **Шевелева, С. А.** Пробиотики, пребиотики и пробиотические продукты. Современное состояние вопроса [Текст] / С.М. Шевелева // Вопросы питания. – 1999. – № 2.- С. 32–39.

124. **Шевелева, С.А.** Медико-биологические требования к пробиотическим продуктам и биологически активным добавкам к пище [Текст] / С.А. Шевелева // Инфекционные болезни. – 2004.- Т.2, №3.- С. 86-90.

125. **Шендеров, Б.А.** Медицинская микробная экология и функциональное питание [Текст] / Б.А. Шендеров. – М.: ГРАНТЬ, 1998. – Т. 2. – 416 с.

126. **Шендеров, Б.А.** Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека [Текст] / Б.А. Шендеров // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1998.- № 1.- С. 61-65.

127. **Шептулин, А.А.** Синдром избыточного бактериального роста бактерий и «дисбактериоз кишечника»: их место в современной гастроэнтерологии [Текст] / А.А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 1999. - № 3.- С. 51-54.

128. **Штенберг, А.И.** Остаточное содержание пестицидов в продуктах питания [Текст] / А.И. Штенберг.- М.: Медицина,1973.- 181с.
129. **Яблоков, А.В.** Пестициды, экология, сельское хозяйство [Текст] / А.В. Яблоков // Коммунист. – 1988. - №15 – С.34-42.
130. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны [Текст] / В.В. Чернин, В.М. Червинец, В.М. Бондаренко, С.Н. Базлов.- Тверь: Триада, 2004.- 200 с.
131. **Aderhold, D.** Leaching of herbicides in soil macropores as a possible reason for groundwater contamination [Text] / D. Aderhold, H. Nordmeyer // BCPC Monograph. – 1995. – № 62. – P.217-222.
132. **Ammori, B.J.** Role of the gut in the course of severe acute pancreatitis [Text] / B.J.Ammori // Pancreas.- 2003. – Vol.26, № 2. – P.122-129.
133. **Aoe, S.** Effect of intestinal microflora on the absorption of soluble calcium in milk [Text] / S. Aoe, H. Matsuyama, M.Yahiro et al. // J. Germfree Life Gnotobiology. – 1994. - Vol. 24, № 1.-P.123-129.
134. **Avidov, E.** Persistence of terbutryn and atrazine in soil as affected by soil disinfections and fungicides [Text] / E. Avidov, N. Aharonson // Weed Sci. – 1985. – Vol. 33. – P. 457-461.
135. Bacterial biofilms in Nature and Disease [Text] / J.W. Costerton, K.J. Cheng, G.G. Geesey et al. // Ann. Rev. Microbiol. – 1987. – Vol. 41, № 1. – P. 235-248.
136. Bakterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome [Text] / Y. Bouhnik, S. Alain, A. Attar et al. //Am. J. Gastroenterol. – 1999. - Vol.94. – P.1327-1331.
137. Barboza, J. International liability for the injurious consequences of acts not prohibited by international law and protection of the environment [Text] / J. Barboza // Recueil des cours. – 1994. – Vol. 247. – P. 291-405.
138. **Bartell, S.M.** Ecological. Environmental Risk Assessment [Text] / S.M. Bartell // Risk Assessment and Management Handbook / R. Kolluru, S.M. Bartell, S. Stricoff, R. Pitblado. – N.Y., 1996. – P. 10.3-10.59.

139. **Bengmark, S.** Colonic food: pre- and probiotics [Text] / S. Bengmark // Am. J. Gastro-enterol. – 2000. – Vol. 95, № 1. – P. 55-57.
140. **Blumhortst, M.R.** Efficacy of selected herbicides as influenced by soil properties [Text] / M.R. Blumhortst, J.B. Weber, L.R. Swain // Weed Techn. – 1990. – Vol. 4. – P.279-283.
141. **Boesten, J.J.T.I.** From laboratory to field: uses and limitations of pesticide behaviour models for the soil/plant system [Text] / J.J.T.I. Boesten // Weed Res. – 2000. – Vol. 40. – P.123-138.
142. **Coffin, B.** Colonic microflora and motility. Physiological data and during irritable bowel syndrome [Text] / B.Coffin // Gasrtroenterol. Clin. Biol. – 2001. – Vol.25, № 2. – P. 85-88.
143. Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases [Text] / H. Tlaskalova-Hogenova, R. Stepankova, T. Hudcovic et al. // Immunol. Lett. – 2004. - Vol.93, № 2. – P.97-108.
144. **Damankis, M.E.** Residues of triazine herbicides in a vineyard after a long-term application [Text] / M.E. Damankis, B.T. Daris // Vitis. – 1981. – Vol. 20. – P. 329-334.
145. Dichotomy between *Lactobacillus rhamnosus* and *Klebsiella pneumoniae* on dendritic cell phenotype and function [Text] / H. Braat, E.C.de Jong, J.M. van den Brande et al. // J Mol Med. – 2004. – Mar. – Vol.82, № 3. – P.197–205.
146. Different cytokine response of primary colonic epithelial cells to commensal bacteria [Text] / J.G. Lan, S.M. Cruickshank, J.C. Sing et al. // World J.Gastroenterol. – 2005. – Vol.11, № 22. – P.337-338.
147. Diversity of the human intestinal microbial flora [Text] / R. Fuller, E.M. Eckburg, C.N.Bernstein et al. // Science. – 2005. – Vol.308. – P.1635-1638.
148. **Dumortier, V.** Primary structure of ten galactosides formed by transglycosylation during Lactose hydrolysis by *Bifidobacterium bifidum* [Text] / V. Dumortier, J. Montreuil, S. Bouquelet // Carbohydr. Res. – 1990. – Vol.201, № 1. – P.112-124.

149. Effect of milk products fermented by *Bifidobacterium longum* on blood lipids in rats and healthy male volunteers [Text] / J.Z. Xiao, S. Kondo, N. Takahashi et al. // *J. Dairy Sci.* – 2003. – Vol.86, №7. – P.245-246.
150. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled pilot study [Text] / J.A. Madden, S.F. Plummer, J. Tand et. al. // *Int. Immuno-pharmacol.* – 2005. – Vol.5, №6. – P.1091-1097.
151. **Finizio, A.** Determination N-octanol/water partition coefficient (K_{ow}) of pesticide critical review and comparison of methods [Text] / A. Finizio, M. Vighi, D. Sandroni // *Chemosphere.* – 1997. – Vol. 34. – P. 131-161.
152. **Fuller, R.** Probiotics and prebiotics: Microflora management for improved gut health [Text] / R. Fuller, G.R. Gibson // *Clin. Microbiol. Infect.* – 1998. – Vol. 4. – P. 477-480.
153. **Fuller, R.** Probiotics: Prospects of use in opportunistic infections [Text] / R. Fuller. – N.Y., 1995. – 160 p.
154. **Gustavson, D.I.** Nonlinear pesticide dissipation in soil: a new model based on spatial variability [Text] / D.I. Gustavson, L.R. Holden // *Environ. Sci. Technol.* – 1990. – Vol. 24. – P. 1032-1038.
155. **Haenel, H.** Intestinal flora in health and disease Progress in food and nutrition science [Text] / H. Haenel, J. Bending // *Progr. Food. Nath. Sci.* – 1975. – Vol.1. – P.1-86.
156. **Hauschildt, E.** Probiotics show promise in treatment of gastrointestinal disorders [Text] / E. Hauschildt // *DG Review.* – 2000. – 148 p.
157. **Hill, M. G.** The normal colonic bacterial flora [Text] / M. Hill, B. Drasar // *Gut.* – 1975. – Vol.16, № 4. - P.318-323.
158. **Hill, M.G.** Microbial Metabolism in the Digestive Tract [Text] / M.G. Hill. – N.Y., 1983. – 248 p.
159. Host–pathogens cross–talk. Indigenous bacteria and probiotics also play the game [Text] / M. Freitas, E. Tavan, C. Cayuela et al. // *Biol. Cell.* – 2003. – Vol.95, № 8. – P.503-506.

160. **Isolauri, E.** Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation [Text] / E. Isolauri, P.V. Kirjavainen, S. Salminen // Gut. – 2002. - Vol.50. № 3.– P.54-59.
161. **Macfarlane, G.T.** Human colonic microbiota: Ecology, physiology, and metabolic potential of intestinal bacteria [Text] / G.T. Macfarlane, S. Macfarlane // Scand. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol.32, № 222. – P.3-9.
162. **Michail, S.** Lactobacillus plantarum inhibits the intestinal epithelial migration of neutrophils induced by enteropathogenic Escherichia coli [Text] / S. Michail, F. Abernathy // J.Pediatr.Gastroenterol.Nutr. – 2003. – Mar. – Vol.36, № 3. – P.385–391.
163. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria [Text] / A.L. Hart, K. Lammers, P. Brigidi et al. // Gut. – 2004. – Vol.53, №11. – P.1602-1609.
164. Molecular microbial ecology of the gastrointestinal tract from phylogeny to function [Text] / E.G. Zoetendal, B. Cheng, S. Koike, R.L. Mackie // Curr Issues Intest Microbiol. - 2004. – Vol. 5.- P.31-47.
165. **Otte, J.M.** Functional modulation on enterocytes by Gram–positive and Gram–negative microorganisms [Text] / J.M. Otte, D.K. Poolsky // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.– 2004.– Vol. 286. – P.613–26.
166. **Paauw, A.** Identification of resistance and virulence factors in an epidemic Enterobacter hormaechei outbreak strain [Text] / A. Paauw, M.P. Caspers, M.A. Levenstein-van Hall // Microbiology. – 2009. – Vol.155, № 5. – P.1478-1488.
167. PASSCLAIM—gut health and immunity [Text] / J.H. Cummings, J.M. Antoine, F. Azpiroz et al. // Eur. J. Nutr. – 2004. – Jun. – Vol.43, Suppl.2. – P.118–173.
168. Production of a broad spectrum antimicrobial substance by Lactobacillus reuten [Text] / L.T.Axelsson, T.C.Chung, W. Dobrogosz et al. // Microb. Ecol. Health Dis. – 1989. – Vol. 2. – P. 131–136.

169. **Pulverer, G.** Microflora-associated defense stimulating factors [Text] / G. Pulverer, K.H. Lioe, J. Beuth // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32, № 222. – P. 107-111.
170. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors for intestinal homeo-stasis [Text] / S. Rakoff-Nahoum, J. Paglino, F. Esmali-Varzaeh et al. // *Cell.* – 2004. – Vol.118, № 2. – P.229-241.
171. **Resta–Lenert, S.** Live probiotics protect intestinal epithelial cells from the effects of infection with enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) [Text] / S. Resta-Lenert, K.E. Barrett // *Gut.* – 2003. – Jul. – Vol.52, №7. – P.987-988.
172. **Robin-Browne, R.M.** Bacterial infections of the small intestine and colon [Text] / R.M. Robin-Browne // *Current Opinion in Gastroenterol.* – 1996. – Vol.12. – P.68-75.
173. **Rosenfeidt, V.** Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and intestinal permeability in children with atopic dermatitis [Text] / V. Rosenfeidt, E. Benfeldt, N.H. Valerus // *J. Pediatr.* – 2004. – Vol.145. – P.612–616.
174. **Saarela, M.** Safety Aspects of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* Species Originating from Human Oro-gastrointestinal Tract or from Probiotic Products [Text] / M. Saarela, J. Mänttö, T. Mattila-Sandholm // *Microbial Ecology in Health and Disease.* – 2002. – Vol.14, № 4. – P. 234-241.
175. **Saito, Y.** Stability of species composition of fecal bifidobacteria in human subject during fermented milk administration [Text] / Y. Saito, Y. Hamanaka, K. Saito // *Curr. Microbiol.* – 2002. – Vol. 44, № 5. – P.368-373.
176. **Salminen, S.** Intestinal colonization, microbiota, and probiotics [Text] / S. Salminen, F. Isolauri // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol.149, № 5. – P.115-120.
177. **Saloff-Coste, C.J.** Bifidobacteria [Text] / C.J. Saloff-Coste // *Danone World Newsletter.* – 1997. – Vol.112, № 16. – P.-1-12.
178. **Silva, M.** Antimicrobial substance from a human *Lactobacillus* strains [Text] / M. Silva, N.V. Jacobus, C. Deneke // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1987. – Vol.31. – P.1231–1233.

179. **Tannock, G.W.** Probiotics [Text] / G.W.Tannock // Critical Rev. Horizon Sci. Press.- Norfolk, England, 1999. – P.15-22.

180. **Thornton, G.** Human intestinal probiotic bacteria – production of antimicrobial factors [Text] / G. Thornton, M.O' Sullivan, D.O' Sullivan // Ir. J. Med. Sci. – 1993. – Vol. 162, № 9. – P. 366-368.

181. **Toskes, Ph.P.** Enteric bacterial flora and bacterial overgrowth syndrome [Text] / Ph.P. Toskes, A. Kumar // Slesinger Fordtran's gastrointestinal and liver disease. – 1998. – Vol. 2. – P.1523-1535.

182. **Walter, J.** Ecological role of lactobacilli in the gastrointestinal tract:implication for fundamental and biomedical research [Text] / J. Walter // Appl. Envir. Microbiol. – 2008. – Vol.74, №16. – P.498-499.