**ЮЖНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

**КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**ИНСТИТУТ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ**

*На правах рукописи*

УДК 612. 014. 464. (575.2) (043.3)

**ТОЙЧУЕВА АСЕЛ УЕЗБЕКОВНА**

**ФОРМИРОВАНИЕ КОЛОНИЗАЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ЮГА КЫРГЫЗСТАНА**

03.02.03. – микробиология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

**Научный руководитель:**

д.м.н., профессор, академик НАН КР

Адамбеков Доктурбек Адамбекович

**Ош – 2025**

**СОДЕРЖАНИЕ**

**стр. с - по**

|  |  |
| --- | --- |
| **ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ** …………………. | 3 |
| **ВВЕДЕНИЕ** ……………………………………………………………….. | 4-10 |
| **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ** ............................................................ | 11-38 |
| 1.1.Экологическая ситуация на территории юга Кыргызстана в результате многолетнего применения пестицидов ..................................... | 11-18 |
| 1.2. Грудное молоко как маркер физиологического, экологического благополучия новорожденных ………………………………………...... | 18-26 |
| 1.3. Микробиота кишечника новорожденных и ее физиологическая роль | 26-38 |
| **ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ** ........... | 39-54 |
| 2.1. Общая характеристика объема исследований и обследуемого контингента .................................................................................................... | 39-43 |
| 2.2.1. Бактериологический метод определения нормофлоры грудного молока, кала матерей и новорожденных …………………………….......... | 43-51 |
| 2.2.2. Определение содержания хлорсодержащих пестицидов в грудном молоке кормящих женщин ……………………………………………....... | 52-53 |
| 2.3. Методы статистической обработки материала .....………………...... | 54 |
| **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ** .... | **55-89** |
| 3.1. Особенности содержания ХОП в ГМ у жительниц экологически неблагополучных зон сельской местности юга Кыргызстана и городской среды на примере г. Ош ……………........................................ | 55-66 |
| 3.2. Особенности содержания нормофлоры в грудном молоке, кале кормящих женщин, кале новорожденных, проживающих в сельской местности разных экологических зон юга Кыргызстана и г. Ош ............ | 66-75 |
| 3.3. Влияние характера питания на качество микробиоты в биоматериале матерей и новорожденных, проживающих в экологически неблагополучных зонах юга Кыргызстана ……............... | 75-89 |
| **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**………………………………………………………...... | 90 |
| **Практические рекомендации** ..........……………………...... | 91 |
| **СПИСОК использованных источников** ............................ | **92-116** |

**ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

|  |  |
| --- | --- |
| АОС | * Агентство по охране окружающей среды (Соединенные Штаты Америки) |
| ВОЗ | * Всемирная организация здравоохранения |
| ГМ | * Грудное молоко |
| ГХ | * Газовая хроматография |
| ГХЦГ | * Гексахлоран, гексахлорциклогексан |
| ДДД | * 1,1-дихлор-2,2-бис(4-хлорфенил)этан |
| ДДЭ | * 1,1-дихлор-2,2-бис(4-хлорфенил)этен |
| ДДТ | * 1,1,1-трихлор-2,2-бис(4-хлорфенил)этан (дихлордифенилтрихлорэтан) |
| КМБ | * Кисломолочные бактерии |
| МОТ | * Международная организация труда |
| МПХБ | * Международная программа по химической безопасности |
| МС | * Масс-спектрометрия |
| ОЭСР | * Организация экономического сотрудничества и развития |
| ПХД | * Полихлорированный дифенил |
| ФАО | * Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций |
| ХОП | * Хлорсодержащие пестициды |
| ЦГСЭН | * Центр госсанэпиднадзора |
| ЭОР | * Экологически обоснованное регулирование |
| ЮНЕП | * Программа Организации Объединенных Наций по окружающей среде |
| **Единицы измерения:** | | |
| Мг | * мегаграмм (1000 кг или 1 тонна) |
| Мг | * миллиграмм |
| мг/кг | * миллиграмм(ов) на килограмм |

**ВВЕДЕНИЕ**

**Актуальность темы диссертации.**

Кыргызская Республика – это горная страна, где только 6,8 % от общей площади земель используется для возделывания сельскохозяйственных культур и 44 % земель используется в качестве пастбищ для скота. В советский период на территориях, где позволяли климатические условия выращивали хлопчатник, табак, особенно на юге страны [1, 2, 3, 4].

При выращивании хлопка и табака требуется большое количество пестицидов для борьбы с вредителями данных культур, поэтому много лет хлорорганические пестициды (ХОП) применяли для увеличения урожайности на этих территориях. Так как территории посевов были значительными, то посевы обрабатывались пестицидами с самолетов. Это означало, что пестициды распространялись на большие территории и часто попадали в реки и озера. В стране насчитывалось более 45 взлетно-посадочных полос сельскохозяйственного назначения и 183 склада пестицидов. Сегодня Центральная Азия содержит одни из самых больших запасов токсичных и запрещенных пестицидов в мире. Около 60% из них были высокотоксичными хлорорганическими пестицидами (ХОП), которые в настоящее время запрещены, либо их использование строго регулируется на международном уровне [1, 2, 3, 4, 5, 6 ,7].

Стокгольмская конвенция была открыта для подписания в мае 2001 года и вступила в силу в мае 2004 года [8, 9]. Все хлорорганические пестициды кроме дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ), не только были запрещены, но и их производство было закрыто.

Что касается ДДТ, то многие страны до сих пор используют его против опасных насекомых — переносчиков таких болезней, как малярия и клещевой энцефалит. Чаще всего используют ДДТ, его метаболиты и наносится значительный вред сельскому населению, занимающемуся выращиванием хлопка, парниковых культур, винограда, овощей, табака и др.

В Кыргызстане до сих пор эти ядохимикаты являются основной причиной загрязнения в регионе. По данным [1, 2, 3, 4] на 2021 год в КР находится жидких устаревших пестицидов - 11 415 литров и твердых устаревших пестицидов - 4 890 082 кг. Особенно в значительном количестве концентрация устаревших пестицидов находится на юге страны. В Сузакском районе Джалал-Абадской области имеется 1,8 млн. тонн, в том числе более 1 млн. тонн хлорорганических пестицидов. Это также включает 70 тонн высокотоксичного инсектицида альдрина, который так же опасен, как ДДТ. Пестициды смываются в реки со всех этих захоронений. Со склада Таш-Бака отравляющие вещества попадают в реку Кок-Арт; от Ак-Чабыр в реку Кызыл-Ункур. Обе реки впадают в реку Карадарья, а затем в Сырдарью, одну из крупнейших трансграничных рек Средней Азии. На севере Кыргызстана 98 складов пестицидов находятся в Чуйской долине и 52 в Иссык-Кульской зоне. В районе Кургак-Укок в 1990-х годах было захоронено 764 тонны пестицидов. Устаревшие пестициды хранятся на складах, которые не соответствуют требованиям хранения. Из–за смыва из хранилища пестицидов в 1976 году была отравлена вся рыба во втором по величине в республике озере Сон–Кель [6]. В настоящее время в Кыргызстане ДДТ и ГХЦГ официально заменены фосфорорганическими. Ежегодное зарегистрированное их потребление составляет около 33 тонн, то есть примерно 75% замещение хлорорганических пестицидов [1]. В то же время слабый контроль на таможнях и наличие частных хозяйств позволяют предположить неконтролируемое использование устаревших пестицидов и сверхнормативные пестицидные нагрузки на гектар [1, 2, 3, 4, 10].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), здоровье каждого человека на 25–30% зависит от состояния окружающей природной среды [11]. Вредное влияние пестицидов, а также их нерегулируемое применение вызывает серьезные экологические последствия для здоровья. Ежегодно приблизительно 0,5 млн. человек подвергаются воздействию пестицидов, а во всем мире насчитывается около 10000 смертельных случаев [12, 13, 14]. Учеными установлено, что при попадании пестицидов в организм в зависимости от дозы могут развиваться острые хронические интоксикации. При этом любые их количества, как веществ, синтезированных вновь и незнакомых человеку эволюционно, будут обладать ксенобиотичностью и вызывать в организме адаптационные изменения [15]. Высокой чувствительностью отличаются дети, подростки, больные и ослабленные лица, а также беременные и кормящие женщины [13, 25]. Характерно многообразие клинических проявлений. Функциональные нарушения нервной системы выражаются в основном в астеническом синдроме и вегетативно-сосудистой дистонии с вовлечением в патологический процесс сердечно-сосудистой системы (склонность к гипотонии, нарушение ритма сердечной деятельности, функции проводимости и сократимости сердечной мышцы). Гипертрофические и субатрофические изменения слизистой верхних дыхательных путей. Частые хронические гастриты, гепатохолециститы, гепатиты, воспалительные заболевания кожи. Наблюдается высокая частота язвенной болезни, нередко протекающей бессимптомно, конъюнктивиты, помутнение роговицы, ангиопатия сетчатки, снижение световой чувствительности и разнообразный канцерогенный эффект, врожденная патология [18, 19].

Таким образом, спустя почти 30 - летний период запрещения использования устаревших хлорорганических пестицидов, и принимая во внимание ухудшение состояния здоровья населения неблагополучных регионов юга страны проведение мониторинга по оценке остаточного содержания пестицидов в почве, воде и биологических жидкостях организма человека представляется актуальным.

Это позволит провести мероприятия по минимизации последствий действия запрещенных пестицидов, предложить возможные пути коррекции уже имеющих место нарушений со стороны как окружающей среды, так и здоровья населения.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Работа была выполнена частично в рамках проектов Института медицинских проблем Южного отделения Национальной академии наук Кыргызской Республики «Изучение влияния негативных факторов окружающей и производственной среды на здоровье населения», ГР 0000465 (2001-2005 гг.) и проекта «Разработка медико-биологических комплексных мер сохранения здоровья населения экологически неблагополучных зон», ГР №0000465 (2009-2011 гг.), «Использование местных сырьевых ресурсов для профилактики и лечения патологий, обусловленных медико-экологическими факторами, образом жизни и характером питания населения Южного региона Кыргызстана» ГР 0000464, 2015-2017 гг., «Оценка (мониторинг) здоровья населения, проживающего в неблагоприятных регионах юга Кыргызской Республики, и получение лечебных средств из местных сырьевых ресурсов с разработкой способов их использования для профилактики и лечения заболеваний», ГР № 0000466, 2018-2022 гг.

**Цель исследования:** Изучить негативное влияние остаточного количества пестицидов в почве на характер питания и формирование естественной резистентности нормальной микрофлоры кишечного тракта матерей и новорожденных, проживающих в загрязненных регионах Юга Кыргызстана, а также рекомендации по использованию лечебных напитков корректирующих и оздоравливающих микрофлору новорожденных.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать степень содержания хлорорганических пестицидов в биологическом материале матерей и детей, проживающих в районах с различной степенью экологического благополучия.
2. Изучить влияние хлорорганических пестицидов на формирование нормобиоты грудного молока, кишечника матерей и их детей, проживающих в районах с различной степенью экологического благополучия.
3. Изучить влияние характера питания на формирование естественной резистентности нормальной микрофлоры организма матерей и новорожденных, проживающих в районах с различной степенью экологического благополучия.

**Научная новизна полученных результатов.**

Впервые, спустя 30 - летний период запрещения использования пестицидов старого образца, проведен мониторинг экологического благополучия некоторых зон юга КР в отношении наличия остаточного содержания хлорорганических пестицидов в грудном молоке кормящих женщин. В качестве маркеров использовали биологический материал, проживающих на этих территориях женщин и детей.

Выявлена зависимость между содержанием ХОП в грудном молоке и формированием колонизационной резистентности у новорожденных в зависимости от зон проживания.

Получило дальнейшее развитие изучение влияния применения национальных кисломолочных продуктов для коррекции дисбиозов, связанных с токсическим воздействием хлорорганических пестицидов на организм проживающих в экологически неблагополучных зонах страны.

**Практическая значимость полученных результатов.**

Полученные результаты работы могут быть использованы для совершенствования микробиологической диагностики дисбиозов у кормящих женщин и детей и способов их коррекции при регулярном использовании кисломолочных напитков.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Ситуация с распространением и высоким содержанием хлорорганических пестицидов в грудном молоке в соответствии с показателями биомаркеров женщин и детей, проживающих в экологически неблагополучных зонах юга Кыргызстана, остается напряженной. Причем имеет место статистически значимое различие показателей содержания хлорорганических пестицидов, у лиц проживающих в экологически «грязных» и «чистых» зонах юга страны.
2. Показатели содержания нормофлоры грудного молока, кала матерей и новорожденных, проживающих в экологических неблагополучных зонах, статистически значимо отличаются от таковых показателей «чистых» зон.
3. Регулярное употребление национальных кисломолочных напитков лицами, проживающими в экологически неблагополучных зонах юга страны, способствует улучшению состояния микробиоты организма и это улучшение показателей статистически значимо.

**Личный вклад соискателя.** Диссертантом в полном объеме проводились бактериологические исследования всего биоматериала. Участвовала в процедуре сбора биоматериала. Весь объем статистической обработки результатов исследования был проведен лично диссертантом.

**Апробации результатов диссертации.** Результаты исследования были представлены на:

- Международной конференции «Epidemiology, Pathogenesis and Sanogenesis of diseases in altered climatic conditions», 22-23 апреля 2016 г., г. Ош, Кыргызстан (Ош, 2016);

- VI Международной научно-практической конференции «Современное состояние и перспективы развития судебной медицины и морфологии в условиях становления Евразийского экономического союза – 2022», 21-26 июня 2022 г., г. Чолпон-Ата, Кыргызская Республика (Чолпон-Ата, 2022);

- 14th International HCH & Pesticides Forum «Тhe use of therapeutic agents derived from the plants and fruits growing in Кyrgyzstan for the elimination of organochlorine pesticides from gastrointestinal tract of nursing women», February 21-24, 2023, г. Сарагоса, Испания (Сарагоса, 2023).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.**

Все полученные результаты были опубликованы в 9 научных статьях в периодических научных изданиях, рекомендованных Национальной аттестационной комиссией при Президенте Кыргызской Республики, периодических научных изданиях Российской Федерации и научных изданиях, индексированных системой Scopus.

**Внедрение результатов исследования в практику.**

Внедрены методы исследования грудного молока на содержание эубиотиков у новорожденных детей (Акт внедрения №1) на базе бактериологической лаборатории Ноокенского межрайонного центра профилактики заболеваний госсанэпиднадзора для бактериологов;

Методы исследования кишечной микрофлоры новорожденных для определения степени колонизационной резистентности кишечного тракта новорожденных (Акт внедрения №2);

Методы исследования кишечной микрофлоры кормящих матерей для определения степени колонизационной резистентности кишечного тракта (Акт внедрения №3).

**Структура и объем диссертации.**

Диссертация оформлена в соответствии с требованиями НАК ПКР.

Работа состоит из введения, обзора литературы, методологии и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, практических рекомендаций и списка использованных источников. Диссертация изложена на 115 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 14 таблицами, 4 рисунками. Список литературы содержит 186 источников.

**ГЛАВА 1.**

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

* 1. **Экологическая ситуация на территории юга Кыргызстана в результате многолетнего применения пестицидов**

Хлорорганические пестициды (ХОП) – органические соединения, содержащие один или более атомов хлора, являются стойкими химическими загрязнителями окружающей среды и продуктов питания [20, 21].

В промышленных масштабах многие пестициды (ДДТ) начали производить с 1943 года. Для борьбы с насекомыми — переносчиками болезней требовались лишь небольшие количества химиката. Куда более масштабным его применение стало после 1945 года, когда ДДТ начали использовать для уничтожения вредителей в сельском хозяйстве и лесоводстве. Уже в начале 1960-х во всем мире ежегодно производилось 400 тыс. тонн дихлордифенилтрихлорэтана, из которых 70–80% предназначалось для сельского хозяйства [22].

В 1962 году появились публикации о вредном воздействии ДДТ и его метаболитов на окружающую среду, особенно на птиц. В частности, под воздействием ДДТ истончается скорлупа птичьих яиц, что приводит к гибели эмбрионов. В книге также поднимались вопросы влияния ДДТ на здоровье человека и обсуждалась вероятность того, что при неумеренном использовании пестицидов вредители могут выработать резистентность к ним. Это вызвало широкий резонанс, но ДДТ продолжали активно применять еще десятилетие [23, 24]. Оказалось, что дихлордифенилтрихлорэтан накапливается в почве и водоемах, и опасен он не только для птиц, но и для рыб, земноводных, морских микроорганизмов. Он задерживается в жировой и других тканях организма, проникает в грудное молоко. Есть данные и о вреде ДДТ для человека. Некоторые исследования связывают воздействие химиката с повышенным риском развития [миеломы](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%B5%D0%BB%D0%BE%D0%BC%D0%BD%D0%B0%D1%8F_%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C), рака печени и поджелудочной железы. Однако эту взаимосвязь нельзя считать абсолютно доказанной, поэтому ДДТ классифицируют как вероятный канцероген. Есть опасения, что этот пестицид может вызывать эндокринные нарушения и повышать риск развития рака молочной железы [23].

В 2004 году вступила в силу [Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях](https://en.wikipedia.org/wiki/Stockholm_Convention_on_Persistent_Organic_Pollutants) (СОЗ). Это международное соглашение разрешает использовать ДДТ исключительно как средство для борьбы с комарами, переносящими возбудителя малярии. В 2006 году эксперты ВОЗ заявили, что допускают применение дихлордифенилтрихлорэтана в помещениях в африканских странах, где малярия считается серьезной проблемой здравоохранения. В таких случаях польза от пестицидов перевешивает риск вреда, который они могут причинить окружающей среде и здоровью человека [[25]](https://biomolecula.ru/articles/kovarnye-pomoshchniki-chelovechestva-pestitsidy#source-13).

**Классификация пестицидов в зависимости от их химической природы.** В зависимости от химического строения пестициды делят на две большие группы – *органические* и *неорганические*.

**Неорганические пестициды** используются с древнейших времен и отличаются относительно простой структурой молекул. Обычно эти вещества представляют собой кристаллы, неплохо растворимые в воде. Типичные неорганические пестициды – сера и известь.

**Органические пестициды** устроены сложнее. Основу их молекул составляет (как и у любой органики) углеродный скелет, зачастую «приправленный» атомами кислорода, фосфора, серы. Подавляющая часть современных пестицидов — органические [[26, 27, 28]](https://biomolecula.ru/articles/kovarnye-pomoshchniki-chelovechestva-pestitsidy#source-15). В свою очередь, они делятся на две подгруппы — *естественного происхождения* и *синтетические*. **Пестициды естественного происхождения** - вытяжка из растений. **Синтетические пестициды** производят искусственно. Их структурное разнообразие очень велико, поэтому рассмотрим лишь основные группы. К [хлорорганическим соединениям](https://en.wikipedia.org/wiki/Organochloride#Pesticides)(ХОС) относится более 40% используемых в мире пестицидов. Из-за низкой цены и довольно высокой эффективности их особенно широко применяют в развивающихся странах. Ранее этот класс соединений успешно использовали в борьбе с малярией, тифом и лихорадкой денге. Сейчас многие хлорорганические пестициды запрещены в большинстве развитых стран. Хлорированные углеводороды отличаются стойкостью в окружающей среде, высокими токсичностью и [биоаккумуляцией](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%B8%D0%BE%D0%B0%D0%BA%D0%BA%D1%83%D0%BC%D1%83%D0%BB%D1%8F%D1%86%D0%B8%D1%8F) способностью – накапливаться в тканях организма (ДДТ, альдрин, [дильдрин](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%B4%D1%80%D0%B8%D0%BD), линдан, хлордан,  [гептахлор](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D0%BF%D1%82%D0%B0%D1%85%D0%BB%D0%BE%D1%80), токсафен [25, 26, 27, 28].

Вредители бывают разными. Действие пестицидов может быть направлено против вирусов, бактерий, грибков, простейших, сорных растений, членистоногих, моллюсков, грызунов и других млекопитающих. Некоторые препараты приводят к гибели насекомых, в то время как другие их отпугивают, нарушают размножение, рост, развитие. В зависимости от этих особенностей выделяют несколько разных групп пестицидов. Пестициды способны нанести вред здоровью человека, но степень этого вреда зависит от многих факторов: типа пестицида: инсектициды, например, для человека обычно более токсичны, чем гербициды [[27]](https://biomolecula.ru/articles/kovarnye-pomoshchniki-chelovechestva-pestitsidy#source-26); токсикокинетики конкретного вещества — механизма всасывания, распределения, накопления, выведения из организма [[25]](https://biomolecula.ru/articles/kovarnye-pomoshchniki-chelovechestva-pestitsidy#source-19); пути проникновения в организм: через кожу, при вдыхании, при проглатывании [[25, 27]](https://biomolecula.ru/articles/kovarnye-pomoshchniki-chelovechestva-pestitsidy#source-19) дозы вредного вещества: самому высокому риску подвержены люди, которые непосредственно контактируют с пестицидами, сельскохозяйственные работники и фермеры [[25]](https://biomolecula.ru/articles/kovarnye-pomoshchniki-chelovechestva-pestitsidy#source-19); частоты и продолжительности воздействия [[25]](https://biomolecula.ru/articles/kovarnye-pomoshchniki-chelovechestva-pestitsidy#source-19); особенностей организма: генетических, возрастных, половых, метаболических, да и просто от состояния здоровья [[25]](https://biomolecula.ru/articles/kovarnye-pomoshchniki-chelovechestva-pestitsidy#source-19); образа жизни, питания: пестициды сильнее влияют на здоровье людей, испытывающих дефицит белка и находящихся в состоянии обезвоживания. Согласно данным ВОЗ, ежегодно в мире происходит от 500 тыс. до 1 млн отравлений пестицидами. До 20 тыс. человек в результате интоксикации погибает. Около 50% отравлений и 75% смертей приходится на людей, которые непосредственно контактируют с пестицидами, в основном работников сельского хозяйства. Известны и бытовые случаи, связанные с неправильным применением средств для борьбы с вредителями в домах и на приусадебных участках [[25]](https://biomolecula.ru/articles/kovarnye-pomoshchniki-chelovechestva-pestitsidy#source-19). Несмотря на то, что хлорорганические пестициды запрещены в большинстве стран уже довольно давно, присущая этим пестицидам летучесть и стойкость привели к повсеместному загрязнению окружающей среды. ХОП были обнаружены во всевозможных пробах окружающей среды по всему миру, включая регионы, где они никогда не использовались и не производились [31]. ХОП обладают высокой химической стойкостью к воздействиям различных факторов внешней среды и относятся к высокостабильным и сверхстабильным пестицидам. В советское время было использовано огромное количество пестицидов на хлопковых и табачных плантациях бывших союзных республик и Кыргызстана [32]. На примере Таджикистана, где до 1980 года в использовалось 167 складов для хранения пестицидов и 140 взлетно-посадочных полос для сельскохозяйственных культур, согласно докладу 2007-го года национального координатора по реализации Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях, глобального договора, направленного на защиту людей и окружающей среды от опасных химикатов. С 1973 по 1991 год около 7500 тонн различных пестицидов, в том числе около 3000 тонн высокотоксичного и ныне запрещенного ДДТ, были захоронены в местах Вахши и Канибадама. Образцы, взятые из почвы вблизи захоронения пестицидов в Вахше, содержали опасно высокие уровни вещества, обладающего свойствами стойких органических загрязнителей (СОЗ) [33, 34].

На территории Узбекистана в 2009 году оставалось 1500 тонн запрещенных и устаревших пестицидов, в том числе 120 тонн ХОП. В стране имеется 14 специальных подземных хранилищ пестицидов, построенных из железобетона. Самым крупным и опасным захоронением пестицидов является Тупракалли в Хорезмской области. Также пестициды были настолько крупным бизнесом, что аэродромы для самолетов-распылителей занимали 300 гектаров. Существовало 27 аэродромов в Хорезмской области и 51 в Каракалпакской области. Уровень загрязнения почвы на этих аэродромах превышал установленные нормы более чем в 100 раз. В 2002 году Государственный комитет по охране природы подтвердил, что ДДТ и другие пестициды интенсивно использовались в стране. В Ферганской области концентрация превысила допустимые нормы более чем в восемь раз. Предел ВОЗ для ДДТ в питьевой воде составляет 2 мкг/л [35, 36, 37, 38].

В Республике Казахстан по официальным данным, хранится около 500 тонн неидентифицированных пестицидов. Предварительная инвентаризация, проведенная местным НПО «Эко-согласие» в 2004 году, обнаружила на складах 15 тонн токсафена, 24 тонны ГХЦГ и 0,5 тонны ДДТ. Токсафен хранился в Аккайынском районе на севере Казахстана, ГХЦГ – на станции борьбы с чумой в Атырауской области и ДДТ близ села Жангизтобе Жарминского района на востоке Казахстана. Токсафен – запрещенный пестицид, потому что он повреждает центральную нервную систему, щитовидную железу, печень и почки у людей. По оценке региональных департаментов охраны окружающей среды, все эти токсичные химические вещества хранились в полуразрушенных хранилищах. Они также подсчитали, что стране потребуется утилизировать 1200 тонн пестицидов, включая СОЗ [39, 40].

На территории Туркменистана ДДТ был обнаружен во всех сельскохозяйственных регионах. 109 тонн хранятся на четырех свалках – в районах Ахал (Энеев), Мары (Каработа), Лебап (Зергер) и Дашогуз (Тахта). После распада Советского Союза почти все взлетно-посадочные полосы и склады сельскохозяйственного назначения в Туркменистане были уничтожены. Земля была передана частным предпринимателям, на ней были построены дома и мечети, посажены фрукты, выращены овощи, зерно и бобовые [41].

На территории Российской Федерации в результате проведенной первичной инвентаризации на начало 2003 года официально выявлено 24 тыс. тонн пестицидов с истекшим сроком годности и запрещенных, из них 1 тыс. тонн — ртуть содержащие ядохимикаты, 60% складов не отвечает санитарным нормам и требованиям безопасности. Почвы загрязнены ДДТ. На 30–60% обследованной территории зафиксировано превышение концентрации остаточных пестицидов [42]. Наибольшее количество устаревших пестицидов находится в Краснодарском крае — 2,7 тыс. тонн, в Ростовской и Воронежской, Курганской областях, Алтайском крае — приблизительно по 1 тыс. тонн соответственно. Вот несколько примеров типичной ситуации, сложившейся во многих регионах России: – в Воронежской области непригодные пестициды хранятся в 28 районах на 242 складах (около 90 тонн запрещенных препаратов, обезличенных — 650 тонн); – в Тверской области около 500 тонн пестицидов подлежит утилизации, из них около 70 хлорсодержащих и 230 — производных хлорированных алифатических кислот; – в Астраханской, Пермской областях была проведена большая работа по сбору и перемещению устаревших пестицидов на специализированные полигоны Самарской и Ленинградской (“Красный Бор”) областей, однако в Астраханской области остается еще 11 складов, большинство из которых либо в разрушенном состоянии, либо не паспортизированы; – в Курганской области около 887 тонн запрещенных, неидентифицированных и непригодных пестицидов захоронено в Лебяжьевском районе. Предполагается ликвидировать это захоронение, отправив пестициды на утилизацию; – в Омской области 327 тонн устаревших пестицидов находится на различных складах (из 111 — 48 приспособленные) и в захоронениях [43, 44, 45].

Подготовлен проект по размещению этих пестицидов на территории полигона по утилизации токсичных промышленных отходов в карте 1-го класса опасности; – в Республике Татарстан 975 тонн размещены на более чем 800 складах, подготовлена комплексная программа по обеспечению безопасного обращения с пестицидами и агрохимикатами; – в Кировской области в 2003 году принято решение о сосредоточении запрещенных пестицидов в одном складском помещении; – в Московской области находится 366 тонн, из них 134 тонны размещены на 323 складах (большинство в неудовлетворительном состоянии, 163 - приспособленные помещения); – в Оренбургской области из 760 тонн – 600 временно захоронено в грунт; – в Сахалинской области - 91 тонна на приспособленных складах, 297 тонн во временном захоронении; – в Тюменской области – 546 тонн на полуразрушенных складах и в россыпи [55, 56, 57, 58, 59]. В Ростовской области 68 складов представляют собой приспособленные помещения, 18 складов оказались полуразрушенными или разрушенными. Устаревшие пестициды свалены там в бумажных, полиэтиленовых мешках и проржавевших емкостях. На территории Башкирии хранится более 300 тонн пестицидов с истекшим сроком годности, запрещенных к применению и требующих утилизации. Обеспеченность складами для хранения ядохимикатов и минеральных удобрений в республике составляет всего 60%, причем в большинстве случаев пестициды хранятся в неприспособленных помещениях [46, 47, 48, 49].

Международный проект “Экологически обоснованное управление запасами устаревших пестицидов” подходит к завершению в Архангельской области. Общий объем запасов устаревших пестицидов в области оценивается в 56,3 тонны. Первым этапом проекта стала инвентаризация пестицидов в Архангельской области, вторым — определение неизвестных пестицидов, то есть тех, которые со временем утратили бирку с названием. Логическим завершением проекта должно стать уничтожение пестицидов. Архангельская область является демонстрационным регионом по реализации этого проекта. Инициаторами его стали Финляндия, Швеция, Норвегия, Канада и США, которые и осуществляют финансирование проекта. Со временем в реализацию проекта включились еще 11 регионов России, непосредственно прилегающих к Северному Ледовитому океану [50, 51, 52].

Несмотря на серьезное внимание к данной проблеме, в стране до сих пор не проведена полная и детальная инвентаризация имеющихся в наличии препаратов и условий хранения запрещенных к использованию пестицидов. Зафиксированы случаи незаконного ввоза в Россию непригодных к использованию и запрещенных пестицидов. Так, в 2000 году Литва в нарушение Базельской конвенции ввезла в Россию 109 тонн таких пестицидов, а в 2002 году — еще 40 тонн. Фиксируются случаи несанкционированного сброса пестицидов Китаем в реку Амур [53].

Постепенно ситуация с использованием пестицидов меняется. Их высокая стоимость не позволяет ни государственным, ни частным хозяйствам закупать пестициды в больших количествах. Хозяйства покупают пестицидов ровно столько, сколько требуется для получения урожая.

Таким образом, в результате запрещения использования хлорорганических пестицидов для обработки посевов табака, хлопка и других культур, была произведена замена хлорорганических пестицидов на фосфорорганические вещества менее токсичные. Кроме это применяются другие вещества, способные разрушать грибы растений, осуществлять регуляцию популяций насекомых на полях. Также в сельском хозяйстве применяют биопестициды – вещества на основе животных, микробных и растительных компонентов. Кроме того, используют альтернативные методы, которые несут меньший вред для окружающей среды, например сидерирование, генную модификацию, механическое отлавливание вредителей и удаление сорняков.

Насколько к лучшему изменилась ситуация, влияющая на экологическое благополучие региона, где в прошлом применяли ХОП предстоит изучить в данном исследовании.

* 1. **Грудное молоко как маркер физиологического, экологического благополучия новорожденных**

Известно, что грудное молоко представляет собой сложную жидкость, которая содержит более 200 разных компонентов [55]. По мере совершенствования аналитических методов количество обнаруженных соединений в грудном молоке увеличилось в разы. Молоко состоит из нескольких компартментов, в том числе истинных растворов, коллоидов (мицелл казеина), мембран, мембрано-связанных глобул и живых клеток. Его составляющие могут быть разделены на категории; например, водные и липидные фракции или нутриентные и непищевые составляющие. Многие компоненты молока выполняют множественные функции. Это в полной мере относится и к белкам молока [56]. Белок является самым важным из всех эссенциальных нутриентов. Белок – источник незаменимых аминокислот, необходимых для построения новых тканей. Поэтому важно не только количество, но и качество белка, поступающего в организм младенца [57]. Материнское молоко отличается от молока остальных млекопитающих более низким содержанием белка. Общее содержание его составляет 9-12 г/л. Установлено, что 18 белковых фракций женского молока идентичны таковым в сыворотке крови. Но ни один из белков женского молока не идентичен белкам коровьего молока. Значение белкового компонента грудного молока не исчерпывается только его питательной ценностью, белки молока вовлечены в реализацию важнейших процессов в организме ребенка [58, 59, 60]. Основные белки грудного молока подразделяются на две подгруппы: белки молочной сыворотки и казеины. Соотношение сывороточных белков к казеину в процессе лактационного периода меняется от 80:20 в молозиве до 50:50 примерно к концу лактации [61, 62]. В зрелом женском молоке это соотношение составляет 60:40, в отличие от коровьего молока, – 20:80. Увеличение содержания казеиновой фракции грудного молока в процессе лактации способствует увеличению продолжительности периода между кормлениями не только за счет сгустка казеиновых мицелл, но и за счет фракций гидролиза казеина. Молекулы казеина женского молока [63].

Функциональная характеристика белков грудного молока складывается из присутствия и функционирования компонентов [63]. Иммуномодулирующая и антимикробная активность лактоферрина, секреторного иммуноглобулина А, остеопонтина, цитокинов, лизоцима, κ-казеина, лактопероксидазы гаптокоррина, α-лактальбумина. Формирование пищеварительных функций за счет липазы, амилазы, α-1 антитрипсина. Участие в формировании флоры ЖКТ у ребенка за счет фактора роста, лактоферрина [64]. Участие в транспорте других нутриентов за счет лактоферрина, гаптокоррина, α-лактальбумина. Фолатсвязывающий белок β-казеин мельче таковых коровьего молока, таким образом, при створаживании грудного молока в желудке хлопья казеина получаются мелкими, что значительно увеличивает поверхность, доступную для воздействия желудочного сока. Это – одна из причин, почему белки женского молока легче перевариваются и усваиваются, чем белки коровьего молока. Казеины молока и продукты их гидролиза Казеины грудного молока – источник заменимых и незаменимых аминокислот, в частности гистидина, метионина, фенилаланина, валина, аргинина, глутаминовой кислоты, пролина, серина и тирозина [65]. Казеиновые мицеллы служат универсальной платформой для транспорта различных веществ в организм новорожденного: так, фосфорилированная форма β-казеина способна образовывать множество фосфопептидов во время пищеварения, которые хелатируют кальций и облегчают его адсорбцию. Имеются данные о том, что мицеллы казеина способны связываться с катехинами, а также с некоторыми белками молочной сыворотки [66]. В женском молоке представлены только 2 вида казеинов – β-казеин (3-4 г/л) и κ-казеин (1-2 г/л). Каппа-казеин является гликозилированной формой белка, содержащей до 40% остатков сложных углеводов. Кроме того, β- и κ-казеины могут проявлять антимикробную и противовоспалительную активность. В то время как преобладающим казеином женского молока является β-казеин, в коровьем молоке на его долю приходится лишь 50% от суммарного содержания. Бета-казеин коровьего молока представлен двумя основными генетическими типами: А1 и А2. В женском молоке содержится только β-казеин типа А2. Бета-казеин – источник большого количества биологически активных пептидов. Основными пептидами, образующимися в процессе его переваривания, являются фосфопептиды и казоморфины [67]. В составе грудного молока присутствует фермент, способный расщеплять β-казеин с образованием β-казоморфинов, сходных по химическому строению с опиоидными пептидами, которые регулируют ритмы сна – бодрствования и психомоторное развитие ребенка [67]. При переваривании β-казеина под действием пищеварительных ферментов кишечника высвобождаются также биоактивные опиоидные пептиды бета-казоморфины. Все β-казоморфины обладают следующими общими свойствами: на N-конце в молекуле казоморфина располагается аминокислота тирозин; в составе казоморфинов имеется гидрофобный хвост из 4-10 аминокислот; эти соединения устойчивы к действию протеолитических ферментов. Казоморфины влияют как на организм матери, так и на организм грудного ребенка. [68]. Казоморфины проникают из тканей молочной железы в кровь матери и выступают в качестве регуляторов молокопродукции у женщин в период лактации. Они контролируют секрецию пролактина и окситоцина. Гидрофобные свойства казоморфинов помогают им преодолевать ГЭБ и участвовать таким образом в центральной регуляции физиологических процессов [69]. При повышенном образовании β-казоморфинов в организме беременной женщины они могут вызвать в последующем развитие послеродового психоза. Проникая из кишечника младенца в кровь путем пиноцитоза, они оказывают свое действие через эндогенную опиоидную систему. Эта система характеризуется адаптогенной, антиноцицептивной активностью, играет важную роль в регуляции эмоциональной сферы, процессов обучения, памяти, деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и иммунной системы [70]. Бета-казоморфины являются лигандами μ-опиоидных рецепторов. Эти рецепторы располагаются повсюду в организме человека, в том числе и в желудочно-кишечном тракте. Они замедляют перистальтику желудочно-кишечного тракта, тормозят моторику кишечника, стимулируют выработку слизи и гормонов [71,72]. К важным природным казоморфинам относятся БКМ-5, БКМ-7, БКМ-9. Самый мощный из них – БКМ-5. Он может образоваться в организме ребенка из БКМ-7 при участии фермента карбоксипептидазы. Другой природный казоморфин, БКМ-7, найден в крови детей грудного возраста и моче детей старшего возраста. Он является продуктом расщепления казеинов коровьего молока. БКМ7 тормозит перистальтику кишечника, вызывает запоры, что влечет за собой жидкий стул и соответствующий дискомфорт. Он усиливает выработку муцинов в желудочно-кишечном тракте, стимулирует пролиферацию лимфоцитов. Наконец, третий казоморфин – БКМ-9 – более слабое опиоидоподобное соединение по сравнению с БКМ-7 [73]. Установлено, что данный казоморфин проявляет гипотензивные свойства. В стимуляции воспалительных процессов в желудочно-кишечном тракте участвуют казоморфины, образующиеся главным образом из фракции β-казеина А1, который преобладает в коровьем молоке. В то же время в женском молоке в основном присутствует фракция β-казеина А2, которая подобным эффектом не обладает, так как высвобождается намного меньше или, возможно, минимум БКМ-7 при нормальных условиях в кишечнике. Человеческий БКМ-7 отличается от коровьего последовательностью аминокислот и более слабой опиоидной активностью [74]. Имеются данные, свидетельствующие о наличии в молозиве БКМ-5 и БКМ-7, однако их количество существенно снижается в грудном молоке после второго месяца лактации. Наибольшую биологическую активность имеют БКМ-7 и БКМ-8, устойчивые к действию пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта [75]. Что касается сывороточных белков ГМ, то в грудном молоке насчитывается порядка 300 белков [76]. Общее содержание сывороточных белков в зрелом женском молоке составляет около 7 г/л. Основной представитель сывороточных белков – α-лактальбумин, на долю которого приходится 25-35% от общего количества белков. Для сравнения, в коровьем молоке это количество составляет всего 2-5%, основным сывороточным белком коровьего молока является β-лактоглобулин. Альфа-лактальбумин служит источником примерно 65% незаменимых аминокислот, включая лизин и триптофан. Он улучшает всасывание кальция, железа, цинка, ингибирует рост некоторых патогенных бактерий [77]. При его переваривании образуются пептиды, обладающие антибактериальными и иммуномодулирующими свойствами, которые влияют на процессы апоптоза и ускоряют пролиферацию эпителия кишечника. Кроме того, α-лактальбумин способствует росту бифидобактерий в кишечнике у ребенка [78].

Белки грудного молока – такие как лактоферрин, иммуноглобулины и лизоцим – вторая по значимости фракция сывороточных белков, составляют примерно треть всех белков. Это, так называемые, иммунологически активные белки молока. Эти белки относительно устойчивы к действию пищеварительных ферментов, поэтому могут проявлять свои свойства в организме ребенка в интактной форме или в виде больших фрагментов. Они обеспечивают иммунную защиту ребенка на ранних этапах формирования иммунитета, влияют на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов, созревание лимфоцитов, играют важную роль в нейтрализации бактериальных токсинов [79]. Грудное молоко способствует становлению иммунитета с самых первых дней жизни. Это связано с тем, что в его составе присутствуют макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, эпителиальные клетки, антимикробные пептиды, факторы роста, протеины, идущие на синтез антител. Женское молоко в отличие от коровьего молока содержит большое количество иммуноглобулинов, особенно секреторного иммуноглобулина А (sIgA), который обладает выраженным антимикробным действием [80]. Так, в молозиве его содержание – около 1,2 г/дл, что в 5-10 раз выше, чем в сыворотке крови. В дальнейшем содержание sIgA в грудном молоке постепенно уменьшается, но даже к концу лактации удается обнаружить данный белок. В основе защитного действия sIgA лежит его антиадсорбционное свойство, благодаря которому бактерии не могут прикрепляться к поверхности эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника, без чего патогенность соответствующих возбудителей не реализуется [81]. Такой эффект обеспечивается способностью sIgA предотвращать доступ патогенных микроорганизмов к кишечному эпителию посредством ряда процессов, включающих агглютинацию, захват в слизь и клиренс посредством перистальтических движений [82]. Установлено также, что sIgA ингибирует нейроамидазную активность стрептококков. Другой механизм, с помощью которого sIgA может блокировать патогены, заключается в прямом распознавании рецептор-связывающих доменов, таких как реовирус типа 1 Lang [83]. Этот белок также может оказывать непосредственное влияние на вирулентность бактерий. Секреторный иммуноглобулин А, содержащийся в женском молоке, обладает высокой устойчивостью к низким величинам pH желудочного содержимого, действию протеолитических ферментов. Частично он выводится из организма в целости, а частично переваривается в биологически активные пептиды [84]. В последние годы в молозиве и грудном молоке обнаружены цитокины и иммунологически активные молекулы: интерлейкины 1-13, интерферон ɣ, фактор некроза опухолей ТNFα, фактор роста ТGFα и ТGFβ 1, 2, 3, эпидермальный фактор роста ЕGF, фактор роста гепатоцитов НGF и другие иммунологически активные молекулы. Их функции и физиологические эффекты влияния на иммунную систему грудного ребенка до сих пор до конца не ясны. Имеются данные о сохранении функциональной активности цитокинов молозива и грудного молока в желудке за счет наличия ингибиторов протеаз в грудном молоке, которые ограничивают активность пищеварительных ферментов и предотвращают переваривание цитокинов в желудке [85]. К иммунологически активным компонентам относится лизоцим – антибактериальный фермент, проявляющий бактерицидные свойства, воздействуя на клеточную стенку большинства грамположительных и некоторых грамотрицательных бактерий. Вместе с другими сывороточными иммунными факторами он обеспечивает естественную бактерицидность молока. Более высокое содержание лизоцима обнаруживается в молозиве (0,36 г/л), затем слегка снижается в зрелом молоке (до 0,30 г/л). Активность лизоцима в грудном молоке превышает в 3000 раз лизоцимную активность в коровьем молоке. В литературе присутствуют данные о том, что лизоцим молока также обладает активностью против ВИЧ типа 1 [86]. Действие лизоцима связано с присутствием лактоферрина, за счет этой связи значительно усиливается антибактериальный ответ. Лактоферрин повреждает клеточные мембраны бактерий, а затем лизоцим уничтожает эти бактерии. Лактоферрин – многофункциональный глобулярный гликопротеин. Установлено, что содержание лактоферрина в молоке постепенно снижается – с 5,5 г/л у молозива до 1,5-3,0 г/л в зрелом молоке [84]. Выявлено, что лактоферрин способен связывать провоспалительную последовательность бактериальной ДНК (CpG-мотив – характерная последовательность нуклеотидов) в межклеточном пространстве, и это соединение, по всей видимости, ингибирует ДНК-индуцируемую активность NF-κB регулирующих генов, таких как IL-8 и IL-12, в B-клетках. Бактериальная ДНК (CpG-мотив) может присутствовать на собственной пластинке слизистой оболочки кишечника и в пейеровых бляшках вследствие лизиса энтеропатогенов, а лактоферрин грудного молока способен модулировать иммунный ответ в отношении лимфоидных фолликулов в кишечнике младенца [87]. Кроме того, белок лактоферрин грудного молока способен связывать железо, необходимое многим микроорганизмам кишечника, что не характерно для лактоферрина коровьего молока. Другой сывороточный белок – остеопонтин – способен модулировать иммунные функции, участвовать в росте и минерализации костной ткани, связывая и образуя комплексы с ионами кальция [88]. Ферменты грудного молока Большое значение имеют ферменты, содержащиеся в грудном молоке. Так, активность аминотрансфераз приближается к их активности в крови взрослого человека. Отмечается высокая активность каталазы, амилазы, дегидрогеназ в женском молоке. Особое значение приобретают гидролитические ферменты, участвующие в расщеплении белка. Использование современных методов анализа позволило установить, что молочные белки начинают перевариваться задолго до попадания их в желудочно-кишечный тракт ребенка. [89]. Женское молоко содержит протеолитические ферменты, которые попадают в молоко из крови матери с помощью трансцеллюлярного транспорта, а также в результате синтеза этих ферментов секреторными клетками молочных желез. Протеазы (плазмин, трипсин, анионная эластаза, катепсин D, тромбин, калликреин, карбокси- и аминопептидазы) способствуют образованию специфических пептидов в грудном молоке, сохраняющих свою активность при прохождении через желудочно-кишечный тракт. Сформировавшаяся в ходе эволюции протеазная система подготавливает молочные белки для максимального усвоения их в организме ребенка, а также приводит к образованию большого числа разнообразных пептидов, проявляющих свою активность в кишечнике [90]. Наличие протеолитической активности женского молока имеет существенное значение, особенно у детей первых месяцев жизни, так как у них отмечается низкая ферментообразующая функция желез желудка, синтезирующих пепсиноген, и поджелудочной железы, образующей трипсиноген. Для переваривания женского молока в желудке грудного ребенка требуется в три раза меньше желудочного сока, соляной кислоты и ферментов, чем для переваривания белков в желудке у взрослого человека.

В заключение следует отметить, что ценность грудного вскармливания не вызывает сомнений. Материнское молоко наиболее полно отвечает потребностям младенца, но при этом ГМ можно считать маркером как физиологического и экологического благополучия, так и неблагополучия женщины и ребенка [91, 92].

* 1. **Микробиота кишечника новорожденных и ее физиологическая роль**

Как известно, микрофлора представляет собой неотъемлемую часть любой биосферы. Во всех природных системах микроорганизмы существуют в виде сложных многокомпонентных сообществ – биоценозов, внутри которых формируются характерные взаимоотношения, способствующие сохранению жизнеспособности микробных популяций. Они заселяют все наружные поверхности и полости человека, образуя единую экологическую систему с многогранным разветвленным механизмом взаимовыгодных симбиотических отношений [93]. Специфика расселения различных микробных популяций по отдельным биотопам макроорганизма коррелирует со сложившимися там условиями для обитания микроорганизмов. Наиболее густо заселенной экосистемой является толстокишечный биотоп, в нем сконцентрировано около 60% всей микрофлоры. Желу­дочно-кишечный тракт (ЖКТ) человека населен миллиардами микробов, которые различаются по своей локализации, продолжительности жизненного цикла и своим функциям [107, 108, 109, 110]. Описано, что большинство штаммов кишечной микрофлоры представлены в основном грамположительными бактериями с низким (около 20%) или высоким (около 50%) содержанием гуанина и цитозина (Г + Ц пар). Инте­ресно отметить, что большинство культур пробиотиков также являются грамположительными бактериями с низким содержанием гуанина и цитозина (Lactobacillus casei DN–114001, L.Shirota, L.Plantarum 299v, L.rham­nosus GG, L.johnsoni La1) или высоким содержанием гуанина и цитозина (Bifidobacterium lactis BB12) [94, 95, 96].

Нормальную микрофлору ЖКТ подразделяют на следующие составные части: индигенная или облигатная микрофлора (немногочисленная в видовом составе, но в численном соотношении она составляет основу биоценоза), факультативная или сопутствующая (концентрация клеток не превышает 5% от общей численности микроорганизмов), и транзиторная или случайная (в количественном отношении в норме не должна превышать 0,01%) [97, 98].  
Хорошо известно, что одной из ключевых функций индигенной микрофлоры ЖКТ является формирование и поддержание колонизационной резистентности. По определению Van der Vaaij (1987), «колонизационная резистентность» – это «резистентность, с которой сталкиваются потенциально патогенные микроорганизмы при попытке колонизировать места обитания на слизистой оболочке одного из трех трактов, имеющих открытое сообщение с внешним миром: дыхательного, мочеполового и пищеварительного» [99, 100]. Помимо микрофлоры, в обеспечении колонизационной резистентности участвуют кожные покровы и слизистые, а также клеточные и гуморальные элементы иммунной системы. Однако именно с нормальной микрофлорой – первым и основным барьером – сталкиваются экзогенные микроорганизмы, во множестве поступающие с обсемененной пищей, водой, частицами капельного и пылевого аэрозоля и др. Механизмы колонизационной резистентности можно разделить на прямые и непрямые. К прямым механизмам относятся продукция бактериями ингибиторных факторов (короткоцепочечные жирные кислоты, бактериоцины, дефенсины, лантабиотики и др.), нарушающих метаболизм патогенных и условно–патогенных бактерий, конкурентная борьба за питательные субстраты, места адгезии, прямая деградация токсинов, антиэндотоксической действие, препятствие транслокации в другие участки организма [101, 102]. К непрямым эффектам относятся активация иммунной системы, стимуляция системы мононуклеаров, интерфероногенная функция, ингибирование конъюгации желчных кислот и т.д. Естественно, что множественность механизмов, обеспечивающих колонизационную резистентность, предполагает и многообразие вариантов, комбинации в конкретных ситуациях. Однако одним из определяющих условий эффективной работы системы колонизационной резистентности является количественный и качественный состав микрофлоры ЖКТ, а также состояние среды ее обитания [103,104].

Иммуномодулирующая функция микрофлоры ЖКТ реализуется на различных уровнях иммунной защиты [105, 106, 107, 108]. Один из основных эффектов – стимуляция местного иммунитета, за счет повышения уровня секреторного иммуноглобулина А. Помимо этого, микрофлора активно взаимодействует с клетками иммунной системы ЖКТ, определяя их дифференцировку, играет ключевую роль в индукции пищевой толерантности, влияя на баланс в системе Th1/Th2. Компоненты клеточной стенки кишечных бактерий способны проникать в системный кровоток, выполняя функцию иммуностимулятора [109, 110, 111].

Исключительно важную роль микрофлора ЖКТ выполняет в переваривании пищи и обмене веществ: гидролиз белков, сбраживание углеводов, участие в метаболизме желчных кислот, холестерина, ксенобиотиков и т.д. По своей метаболической активности микрофлора кишечника сопоставима с печенью [112, 113, 114, 115].

Микроорганизмы ЖКТ способны продуцировать значительное количество медиаторов, гормоноподобных соединений, регулирующих деятельность пищеварительной и эндокринной систем. Так, летучие жирные кислоты, помимо энергетического субстрата для эпителиальных клеток кишечника, являются регуляторами его моторной функции, одновременно обладая и антибактериальной активностью. Нельзя не отметить активность микрофлоры в обеспечении организма витаминами В1, В2, В6, В12, многие из которых синтезируются в физиологически значимых количествах [116, 117, 118]. Многие авторы отмечают, что несмотря на то, что микроэкологическая система кишечника является динамической саморегулирующейся системой, огромное число внешних и внутренних факторов способны вывести ее из равновесия, провоцируя формирование дисбиотических нарушений. При этом даже минимальные отклонения, не имеющие клинических проявлений, способны впоследствии явиться причиной различных заболеваний. Так, по данным И.Н. Ручкиной, более чем у 70% больных синдромом раздраженного кишечника причиной заболевания явились перенесенные кишечные инфекции с последующим развитием дисбактериоза [119, 120, 121]. Роль нарушений состава микрофлоры ЖКТ в детском возрасте определяется ее неспособностью выполнять в полном объеме физиологические функции, и прежде всего – противостоять колонизации кишечника экзогенными патогенными микроорганизмами [122, 127]. Общеизвестно, что в результате снижения уровня бифидобактерий нарушаются процессы пищеварения: всасывания питательных веществ, синтез витаминов, утрачивается способность к активации различных ферментов и их субстратов в кишечном содержимом. Элиминация лактобактерий приводит к изменению рН кала и снижению уровня ферментативной активности. При наличии кишечных расстройств изменяется большинство биохимических показателей кала: повышается содержание общих липидов, триглицеридов, углеводов, общего белка [105, 107, 116]. Многими авторами описано развитие абсорбции углеводов в патогенезе кишечных инфекций, как фактор, отягощающий их течение [128].

На фоне снижения резистентности организма и угнетения иммунологических сил при нарушении питания, гиповитаминозах или интеркурентных инфекциях и пр. создаются условия для реализации патогенного действия условно–патогенных микробов [119, 122]. Чаще всего в результате элиминации индигенных микроорганизмов экологические ниши заселяются представителями условно–патогенной аэробной флоры – бактериями родов Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Staphylococcus, Clostridium (Cl. difficile), Acinetobacter, Pseudomonas и грибов рода Candida, которые высокорезистентны к антибиотикам и менее требовательны к условиям размножения. Среди всех изученных культур условно–патогенных энтеробактерий, по данным исследований О.Г. Крамаря, самым высоким уровнем устойчивости к антибиотикам отличались Proteus (89%), затем Klebsiella (51–94%), Enterobacter (56–98%), Staphylococcus (67–90%) [123, 124, 125, 126].

В настоящее время определены основные принципы коррекции микроэкологических нарушений ЖКТ [127]. Достаточно много публикаций посвящены данным исследованиям. Считается, что ключевым моментом является понимание того, что дисбактериоз свидетельствует не просто о дефиците бактерий облигатной или факультативной микрофлоры (бифидо–, лактобактерий, кишечной палочки), но и является индикатором различных патологических состояний, сопровождающихся нарушением микроэкологии ЖКТ. По этой причине простого назначения пробиотиков с целью «заселения» слизистой оболочки кишечника может быть недостаточно [128, 129, 130]. Многими авторами отмечается, что первым этапом коррекции микроэкологических нарушений ЖКТ является основной курс терапии с целью достижения клинической ремиссии основного заболевания (коррекция моторной, секреторной, пищеварительной и др. функций ЖКТ). Затем патогенетически обосновано проведение энтеросорбции и энтеропротекции, особенно в условиях роста уровня антибиотикорезистентности микробов. Это обеспечивает извлечение, фиксацию и выведение из ЖКТ бактериальных токсинов, продуктов естественного обмена, активированных ферментов, желчных кислот, медиаторов воспаления, биологически активных веществ, перекисных продуктов, условно–патогенных микроорганизмов и вирусов [131, 132].

Следующим этапом является селективная деконтаминация, направленная на снижение обсемененности ЖКТ условно–патогенными микроорганизмами. Пока­заниями к ее проведению является избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, наличие воспалительных процессов в кишечнике, выявление высоких титров условно–патогенной микрофлоры в просвете кишечного содержимого [133]. К средствам, направленным на борьбу с условно–патогенной микрофлорой, относятся антибиотики, бактериофаги, споровые препараты, кишечные антисептики. Использование первых оправдано только при тяжелом течении заболевания. Более безопасно применение кишечных антисептиков. Среди них прекрасно зарекомендовали себя современные препараты нутриционного ряда, в частности, нифуроксазид, нифурател, характеризующиеся широким спектром антибактериальной активности в отношении наиболее значимых микробных агентов: стафилококка, протеев, клебсиелл, патогенных эшерихий и др. [133, 134, 135, 136]. Несмотря на скептическое отношение некоторых врачей–педиатров, применение бактериофагов в коррекции легких и среднетяжелых нарушений микрофлоры ЖКТ при правильном выборе препарата характеризуется высокой эффективностью, сочетающейся с минимальным негативным влиянием на облигатную микрофлору. Наиболее широко используются стафилококковый, колипротейный, клебсиеллезный, комбинированный пиобактериофаг (активен в отношении стафилококков, стрептококков, протеев, эшерихий, синегнойной палочки), интестибактериофаг (действует против шигелл, сальмонелл, эшерихий, протеев, стафилококков, энтеробактерий, синегнойной палочки) [137, 138, 139]. Безус­ловно, выбор того или иного бактериофага должен определяться чувствительностью к нему доминирующего условно–патогенного микроорганизма. С целью повышения санирующей эффективности фагов, целесообразно их одновременное использование с комплексными иммуноглобулиновыми препаратами. Считается, что не рационально одновременное использование бактериофагов и пробиотиков, как по причине разных значений рН кишечной среды, необходимых для их действия, так и по возможности формирования фагорезистентных штаммов транзиторной и условно–пато­генной микрофлоры [139, 140, 141, 142].

При отсутствии чувствительности патогенных микроорганизмов к бактериофагам эффективным подходом к деконтаминации кишечника у детей старше 2 лет является использование споровых препаратов. Наиболее важным этапом является восстановление состава облигатной микрофлоры ЖКТ с использованием пробиотиков, содержащих живых микробов свойственных кишечнику человека, и пребиотиков, способствующих их росту [140, 141, 142]. Термин «пробиотики» используется для описания бактерий, оказывающих положительное влияние на организм человека или животных при их употреблении внутрь в достаточном количестве. Впервые на важную роль молочнокислых бактерий в поддержании здоровья человека указал лауреат Нобелевской премии И. И. Мечников в начале прошлого века. С тех пор его имя неотрывно связано с выработкой научного подхода к выделению и последующему использованию пробиотических штаммов. Само­стоятельный термин «пробиотик» впервые был использован в 1965 году Lilly and Stillwell для обозначения метаболитов, продуцируемых одними живыми микроорганиз­мами для стимуляции роста других [143, 144, 145, 146, 147]. В 1989 году Fuller, подчеркивая микробное происхождение пробиотиков, так определил это понятие: это живые микроорганизмы, позитивно влияющие на организм вследствие улучшения функции его нормальной микрофлоры. Согласно определению ВОЗ, принятому в 2001 году, пробиотики – это живые микроорганизмы, которые при употреблении в достаточном количестве оказы­вают позитивное воздействие на здоровье (FAO UN WHO 2001) [144, 145].

В настоящее время выбор биологических препаратов для коррекции дисбактериоза кишечника, в том числе отечественных пробиотиков, весьма велик. Все они могут быть разделены на 3 группы: *монокомпонентные* препараты, содержащие представителей только одного вида – бифидобактерии; лактобактерии; непатогенные эшерихии; *поликомпонентные* препараты, содержащие микроорганизмы нескольких видов, что обеспечивает множественные эффекты, по составу приближены к естественной микрофлоре [147]. Комбинированные – содержащие, кроме живых микроорганизмов, различные добавки в виде сорбентов, витаминов, иммунопротекторов. Многолетний опыт применения пробиотиков позволил выделить основные положительные их эффекты, включающие антагонистическое воздействие на патогенные и условно–патогенные бактерии кишечной микрофлоры, укрепление слизистого барьера, а также влияние на параметры местного иммунного ответа [147, 150].

Одним из наиболее изученных механизмов действия пробиотиков является их антагонистическое влияние на факультативную микрофлору ЖКТ. Многие годы основным фактором, оказывающим влияние на рост патогенной микрофлоры, считались молочная и уксусная кислота, перекись водорода и СО2, являющиеся основным продуктом метаболизма гомо– и гетероферментативных лактобацилл [151, 152, 153]. В последующем было установлено, что антимикробная активность молочной кислоты, продуцируемой лактобациллами, зависит не столько от величины рН, сколько от совместного присутствия молочной, уксусной и пропионовой кислот [153]. Синергизм такого сочетания обеспечивает ингибицию роста сальмонелл, эшерихий, клостридий и некоторых видов дрожжей, оставляя толерантным к действию этого сочетания кислотообразующие лактобациллы [149].  
Одной их важных функций пробиотических микроорганизмов является продукция бактериоцинов и бактериоциноподобных субстанций [138, 142]. По механизму своего действия бактериоцины весьма близки к антибиотикам, имея при этом существенное от них отличие в том, что большинство из них ингибирует ограниченное число близкородственных микроорганизмов. При изучении спектра противомикробной активности бактериоцинов наблюдали угнетение роста клостридий, листерий, сальмонелл, шигелл, синегнойной палочки [142, 143].

Следующим уровнем влияния пробиотических микроорганизмов на состояние защитных систем ЖКТ, является слизистая оболочка. Данные научных исследований, полученные в последние годы, во многом раскрывают механизмы профилактического действия пробиотиков. Как известно, патогенные бактерии могут увеличивать проницаемость слизистого барьера кишечника, способствуя тем самым проникновению бактерий и пищевых макромолекул через его стенку [143]. Было показано, что некоторые пробиотические бактерии способствуют предотвращению и восстановлению указанных повреждений слизистой оболочки, вызванных пищевыми антигенами или лекарственными веществами [148]. Кроме этого, было обнаружено, что L. acidiphilus предотвращает нарушение межклеточных связей, а целые клетки некоторых пробиотиков вместе со своими питательными средами способствуют увеличению патоген–индуцированной резистентности клеточного монослоя к трансэпителиальному переносу [148].

При ротавирусной инфекции некоторые пробиотики способны препятствовать адгезии ротавируса за счет изменения степени гликозилирования рецептора на эпителиальных клетках с использованием растворимого фактора (факторов), выделяемого пробиотиками [148]. В ряде исследований было продемонстрировано, что проникновение энтерогеморрагического, энтероинвазивного и энтеропатогенного штаммов E. сoli в монослой клеточных культур существенно снижалось при предварительном культивировании монослоя с определенными штаммами пробиотических лактобацилл (L. rhamnous, L. acidophilus или L. plantarum) перед инфицированием [150]. Пробиотические штаммы препятствуют разрыву молекул «цитоскелетных» и «тесно связывающих» белков в эпителиальных клетках, вызываемому патогеном, улучшая тем самым барьерную функцию слизистой и препятствуя нарушению секреции электролитов [145, 152].

Иммунологические аспекты действия пробиотиков уже давно вышли за рамки сугубо научных исследований и находят все большее применение в клинической практике. Общеизвестно, что эпителиальные клетки кишечника находятся в непосредственном контакте с просветной микрофлорой, а также взаимодействуют с клетками иммунной системы [145]. Бактерии в желудочно–кишечном тракте могут связываться с рецепторами распознавания, присутствующими на поверхности эпителиальных клеток, инициируя тем самым срабатывание цепочки механизмов иммунологической защиты (например, выработку про– и противовоспалительных цитокинов) [141]. Система врожденного иммунитета распознает большую группу консервативных молекулярных структур в бактериях, включая липополисахариды (LPS), липотейхоевую кислоту и неметилированные CpG фрагменты ДНК, а также способна различать «свои» и «чужие» структуры. Эти структуры распознаются рецепторами паттерн–распознавания, например, Toll–подоб­ными рецепторами, которые активируются патогенными бактериями [145, 151]. Пробиотические бактерии, как было установлено, активируют ключевые компоненты, ответственные за выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов, хотя для L. rhamnosus ответ был гораздо слабее, чем для Streptococcus pyogenes [153].

В исследовании Braat H. с соавт. сравнивалось влияние грамотрицательной Klebsiella pneumoniae и L. rhamnosus на созревание незрелых антиген–представляющих дендритных клеток (ДК). При этом было отмечено, что оба микроорганизма индуцировали созревание ДК, но обусловливали разный цитокиновый профиль. K. рneumoniae преимущественно активировала экспрессию клеток T– хелперов типа Th–1, тогда как L. rhamnosus уменьшала выработку провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухолей–альфа и интерлейкинов IL6 и IL12) незрелыми ДК и продуцирование IL–12 и IL–18 зрелыми ДК. Присутствие пробиотического штамма стимулировало образование Т–клеток, отличных от фенотипа T–хелперов [131]. Эти результаты подтверждают идею о том, что пробиотические бактерии способны модулировать врожденный иммунный ответ как в «противовоспалительном», так и «провоспалительном» направлениях.

Однако иммуномодулирующее влияние пробиотических микроорганизмов существенно различается между разными штаммами или видами [131]. Так, при использовании препарата VSL#3 на основе смеси восьми различных штаммов (Lactobacillus acidophilus, L. bulgaricus, L. casei, L. plantarum, Bifidobacterium longum, B. infafntis, B. breve и Streptococcus thermophilus), наблюдалась активация продукции IL–10 и подавление – IL–12 за счет ДК, поступающих из человеческой крови и собственной пластинки слизистой оболочки кишечника [1]. Провоспали­тельное воздействие LPS было ослаблено за счет подавления продуцирования IL–12 в присутствии пробиотика VSL#3 при одновременном поддержании высокого уровня продуцирования IL–10. Основной эффект от воздействия смеси VSL#3 обеспечивается бифидобактериями, которые активируют продуцирование IL–10. Кроме этого, большинство штаммов подавляет продуцирование IL–12 [134]. Результаты другой работы показали, что бифидобактерии способны играть главную роль в иммунологическом эффекте; ДНК B. breve и B. infantis из одной и той же комбинации пробиотиков (VSL#3) усиливает продукцию IL–10 и IL–1 [131, 134]. С другой стороны, бифидобактерии содержат ДНК с высоким содержанием Г + Ц пар и, соответственно, большой фракцией неметилированных СрG участков, которые оказывают воздействие на иммунную систему через взаимодействие с Toll–по­добным рецептором 9, запуская процесс продуцирования провоспалительных цитокинов и стимулирования ответа Th–1 [134].

Одним из наиболее перспективных биотерапевтических препаратов, обладающих, помимо пробиотической активности, выраженным иммуномодулирующим влиянием, является Аципол. Входящие в его состав штаммы ацидофильных лактобацилл – NK1, NK2, NK5 и NK12, принадлежат к виду L. acidophilus, характеризуются высокой антагонистической активностью в отношении энтеропатогенных кишечных палочек, протея, шигелл, сальмонелл, коагулазоположительных стафилококков и других. Бактерицидные свойства обусловлены наличием специфических антибиотических веществ, действие которых усиливается в присутствии молочной кислоты. С учетом современных требований по безопасности пробиотических препаратов бактерийные компоненты Аципола прошли паспортизацию при депонировании в ФГУП Гос НИИ генетики. По результатам генетического картирования с помощью полимеразной цепной реакции с применением праймеров для штаммовой идентификации молочнокислых бактерий и с помощью ДНК–маркеров, используемые при производстве Аципола штаммы ацидофильных лактобацилл признаны непатогенными для человека (СП 1.2.731–99). Иммуномодулирующий эффект препарата Аципол обусловлен наличием в его составе полисахарида кефирного грибка и был подтвержден в ряде клинических исследований [165].

Помимо применения пробиотиков, эффективным является использование препаратов, способствующих росту собственной микрофлоры ЖКТ – пребиотиков. В клинической практике используются 2 группы препаратов–пребиотиков [161]:

1 группа – естественные олигосахариды и синтетические дисахариды, инулин. Они не расщепляются в тонкой кишке, но ферментируются в толстой кишке представителями нормальной микрофлоры, служат субстратом для их роста и оказывают целый ряд воздействий на организм (стимуляция секреции муцина, иммунопротекторное действие, нормализация нарушений моторики кишечника). Олигосахариды содержатся в большом количестве в грудном молоке и целом ряде овощей и злаков (лук, овес, чеснок, топинамбур и др.). В педиатрии широкое применение нашел синтетический дисахарид лактулоза и появились обогащенные олигосахаридами адаптированные смеси – заменители грудного молока [151].

2 группа – препараты, содержащие метаболиты микроорганизмов (дисахариды, органические кислоты) и другие стимуляторы размножения нормальной микрофлоры, которые одновременно могут оказывать и противовоспалительное, и иммунопротекторное действие. Безусловным элементом биоценоз корригирующей программы являются эффективные поддерживающие и профилактические мероприятия, включающие основные элементы функционального питания, в первую очередь – регулярное употребление пробиотических продуктов [131, 133].

Согласно общепринятому определению, пробиотические продукты питания – это продукты питания, содержащие пробиотические культуры и сохраняющие положительные свойства пробиотиков на протяжении всего срока годности. Сюда относятся и кисломолочные продукты, заквашенные пробиотическими микроорганизмами, и смеси с пробиотиками [146, 153].

Таким образом, микрофлора ЖКТ является одним из важных факторов полноценного развития ребенка и поддержания его здоровья. Однако огромное количество факторов, в том числе экологических, способны вызвать нарушения баланса «полезных» и «вредных» микроорганизмов в ЖКТ.

**ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**2.1. Общая характеристика объема исследований и обследуемого контингента**

**Объект исследования:** микробиомы кишечника и биоматериал в виде грудного молока матери и кала новорожденных.

**Предмет исследования:** закономерности изменения колонизационной резистентности организма женщин и их детей в зависимости от характера питания и степени загрязнения окружающей среды на примере южных регионов Кыргызстана.

Исследования проводились в период с 2013 по 2019 годы в различных экологических зонах Ошской и Джалал-Абадской областях (среди жительниц сельской местности) и в условиях г. Ош.

В ходе работы было проведено изучение микрофлоры грудного молока (ГМ) кормящих женщин, в том числе содержания эубиотиков (бифидумбактерина и молочнокислых бактерий), всего было взято 1827 проб. Кроме исследования ГМ проводились исследование кала на”дисбактериоз” и содержание эубиотиков. Новорожденные также были обследованы на микрофлору кишечника, всего было взято 1827 проб.

Всего микробиологических исследований на микрофлору по 12 видам микробов было проведено 65772.

Для токсикологического исследования ГМ на содержание ХОП было взято 1680 проб, всего выполненных исследований по 10 видам ХОП составило 16800.

Все обследуемые были разделены на 2 группы:

I – преимущественно жительницы сельской местности - 248 женщин, обследованных на содержание ХОП в пробах ГМ, кала матерей и их детей. Были проведены бактериологические исследования на содержание нормофлоры ГМ, кишечника матерей и новорожденных.

II – жительницы города Ош - 262 женщины и дети. Были выполнены микробиологические исследования на содержание эубиотиков в ГМ матерей, в кале матерей и их детей.

Возраст обследуемых женщин варьировал от 18 до 45 лет. Все новорожденные обследованные дети родились в срок, естественным путем, доношенными, без явной патологии. На момент обследования возраст новорожденных составлял от 1 суток до 11 месяцев. В анамнезе у обследованных женщин встречались анемии, бруцеллез, гепатит А, выраженной патологии беременных и более тяжелых заболеваний выявлено не было. Все женщины ранее и на момент обследования, также как и их мужья не имели непосредственного контакта с ХОП. При обследовании женщин и их детей, проживающих в сельской местности обследование ГМ, кала матерей и новорожденных проводилось дважды на 2 сутки и 7-10 сутки после рождения детей.

Подход к формированию группы обследуемых женщин городской среды был аналогичным. Из женщин, проживающих в г. Ош (городская зона), возраст варьировал от 17 до 36 лет, возраст детей составлял также от 1 суток до 11 месяцев. Дети были здоровы, в анамнезе матерей не отмечалось тяжелой патологии беременности и тяжелых заболеваний, в период беременности и во время родов никто из обследованных не получал какие - либо антибиотики, сульфаниламидные препараты.

ГМ исследовали на 2, 3, 4, 5, 6 и 7-10 сутки после родов. Также параллельно был сделан забор кала у матерей и их новорожденных детей на определение содержания эубиотиков. Кроме этого, определялся состав микрофлоры кишечника матерей и новорожденных в зависимости от регулярного и нерегулярного употребления национальных кисломолочных продуктов (КМП).

Для обследования кормящих матерей и новорожденных детей нами была разработана карта обследования рожениц, кормящих матерей и новорожденных, также детей грудного возраста. В карту вносились полученные данные исследований всех специалистов: акушер-гинекологов, педиатров, терапевтов, неонатологов, эндокринологов, инфекционистов, невропатологов, онкологов, хирургов и др.) и привлеченными медицинскими работниками ГСВ. Все микробиологические и токсикологические исследования проводились диссертантом института медицинских проблем Южного отделения. При сборе анамнеза у обследуемых женщин обращали внимание на предъявляемые жалобы, в частности на проявления дисбактериоза, запоров, расстройства стула. Особенности характера питания, какие продукты употребляли (с собственных огородов или привозные, в том числе и происхождение мясных продуктов). Кроме того, при сборе анамнестических данных учитывалась информация о наличии контакта мужей обследуемых женщин с ядохимикатами.

Информированное согласие было получено от всех обследованных. На данное исследование имеется заключение комиссии по биоэтике.

Учитывая, что в условиях юга Кыргызстана факторами, влияющими на состав и микрофлору ГМ и кала кормящих женщин и детей могут быть экологические факторы, биогеохимические зоны проживания, высота над уровнем моря, характер питания и образ жизни. Следуя данным Р. М. Тойчуева (2007) из 12 климато-географических и эколого-биогеохимических зон юга Кыргызстана для данного исследования были выбраны 4, т.е. где больше сохранились остаточные количества ХОП.

1. Алайская (экологически условно чистая зона). “Условно” – потому что в зоне имеется 300 тыс. га территории, на которой в прошлом были зарегистрированы очаги чумы среди грызунов, поэтому эту территорию и норы животных подвергали обработке ядохимикатами. Население этих территорий в основном употребляет местные продукты питания растительного и животного происхождения. Из Алайской зоны были обследованы: а) 18 женщин, проживающих в селе Булолу, расположенном вблизи бывших очагов чумы, где до 1982 г. был использован ДДТ для обработки нор сурков и уничтожения блох как переносчиков чумы и б) 54 женщины, проживающие вдали от бывших очагов чумы на расстоянии 4–7 км, чьи домашние животные также выпасались строго не менее, чем на 8–10 км от бывших очагов чумы.

II. Во вторую группу вошли женщины, проживающие в Кара-Кульжинском районе с. Кара-Кульжа, (экологически чистой зоне). Первую подгруппу составили: а) 32 женщины, употреблявшие местные продукты питания и вторую б) 32 женщины, покупающие продукты питания с центрального базара, т.е. привозные.

III. Третью группу составили женщины, проживающие в Ноокенcком районе, с. Сакалды (агроаэропорт, склад) представляет собой наиболее загрязненную зону ХОП, где до 1989 г. функционировал стационарный агроаэропорт и ядохимикатные склады. В настоящее время агроаэропорт и склады (Рис.1) разрушены, бесхозны. Местность этого района ровная, дождевые воды осаждаются, поливная вода частично смывает почву, в том числе и ХОП. Здесь были обследованы: а) 30 женщин, проживающих в населенном пункте, расположенном на расстоянии 2–3 км от агроаэропорта и у разрушенных складов, где хранились ХОП. Сейчас здесь выращиваются хлопок, овощи, фрукты, кормовые культуры и б) были обследованы 34 женщины, проживающие в селе Аримжан, расположенном в 5–6 км от аэропорта и складов хранения ХОП.

IV. Следующая зона - Бүргөндү (урановые хвостохранилища и хранилище пестицидов). Из проживающих на этой территории были обследованы: а) 18 женщин, проживающих в селе Ууру-Жар, расположенном в 1–2 км от грунтового аргроаэропорта, функционировавшего до 1985 г., потом превращенного в пахотное поле, там до 1994 г. выращивали хлопок, потом перешли на выращивание фруктов, овощей, бахчевых, кормовых сельскохозяйственных культур. В этой местности поверхность земли имеет склоны, т.е. почва, а вместе с ней и ХОП, смываются поливной водой и дождевыми потоками. Из второй подгруппы были обследованы: б) 30 женщин, проживающих в селах, расположенных на расстоянии от 4 до 6 км выше агроаэропорта.

В качестве городской зоны был представлен г. Ош. Здесь было обследовано 262 женщины и их новорожденные.На юге экологические проблемы городской зоны обусловлены тем, что загрязнения ядохимикатами происходят на местах разгрузки (железнодорожных вокзалах) и складах, в которых хранились ядохимикаты, оттуда развозились по всем районам юга Кыргызстана. Кроме того, ядохимикаты в городе попадают в организм, в основном с продуктами питания, доставляемыми из хлопко-табакосеющих зон, с культурами выращенными на землях, загрязненных пестицидами, т.е. здесь обследованные кормящие женщины, употреблявшие продукты питания растительного и мясомолочного происхождения с базара.

**2.2.1. Бактериологический метод определения нормофлоры грудного молока, кала матерей и новорожденных**

Для забора проб **грудного молока** для микробиологических и токсикологических исследований, были обучены из числа студентов - дипломники и магистры биологического факультета ОшГУ и студенты мед. колледжа ОшГУ, обучающиеся в отделении микробиологии лабораторной диагностики, а также средние медицинские работники из местных ГСВ, лаборанты бактериологических лабораторий местных ДГСЭН. Кроме того, для выполнения бактериологических исследований грудного молока и кала были обучены врачи и лаборанты Майлуу-Сууйской и Ноокенской ДГСЭН. Собранный биоматериал в термосумках на своем транспорте доставляли в лаборатории г. Оше в течение 1 часа, в лаборатории г. Майлуу-Суу в течение 0,5 часа, из районов от 1 до 4 часов. Грудное молоко для микробиологических и токсикологических исследований брали согласно методическим рекомендациям: «Методические указания по бактериологическим методам исследований клинического материала» Приказ МЗ КР №4 от 11.01.2010 г. [154].







Рисунок 2.2.1 – Современное состояние бывшего агроаэропорта и заброшенного склада ядохимикатов в сельской управе Сакалды Ноокенского района Жалал-Абадской области. Места бывшего ядохимикатного склада.

Образцы грудного молока у женщин, проживающих в сельской местности, собраны в родильных отделениях Алайского р-на и Кара-Кульджинского района, а из сел Сакалды и Бургонду Ноокенского района в ГСВ.

Образцы грудного молока у женщин г. Оша были собраны у родильниц в Ошском городском родильном отделении и после выписки из дома на 2, 3, 4, 5, 6 и 10 сутки, всего 1572 проб. Всего для исследования грудного молока были обследованы 2021 кормящая женщина.

Для исследования брали отдельно утреннюю переднюю (первоначальную) и заднюю (остаточную) порцию грудного молока в количестве 5-10 мл в стерильную одноразовую пробирку с крышкой, в термосумке - контейнере, доставляли в лабораторию в течение от 30 мин до 4 часов, в зависимости от расстояния до лаборатории. При сцеживании ГМ женщины тщательно мыли руки с мылом, а также область ареолы и вытирали их чистым полотенцем. Первая и вторая порции молока (примерно 5-10 мл) сцеживались в отдельные стерильные пробирки.

Микробиологические исследования проводили в лаборатории ДГСЭН г. Майлуу-Суу, одновременно обучая лаборантов методике исследования грудного молока и кала на дисбактериоз. Полученные анализы из с/у Сакалды того же района тестировали в лаборатории ДГСЭН Ноокенского района (3 км от места забора материала). Взятые анализы с Алайского района в течение до 4 часов в термосумке доставляли в лаборатории ИМП. Остатки грудного молока в количестве 10-20 мл передавали для токсикологических исследований в лаборатории токсикологии, радиологии, морфологии и экологии ИМП ЮО НАН КР, а также сертифицированную лабораторию токсикологии Ошской межрайонной ЦГСЭН.

В ГМ определяли содержание бифидофлоры, молочнокислых бактерий, грамм положительной микрофлоры, грамм отрицательной - кишечной палочки, эпидермального стафилококка, патогенных стафилококков, стрептококков, грибов рода Candida.

Выделение из грудного молока и идентификация культуры микробов проводили в соответствие с нормативными документами [154].

Сразу после получения ГМ в лаборатории микробиологии и иммунологии Института медицинских проблем ЮО НАН КР проводили бактериологический посев клинического материала на средах: Эндо, желточно-солевой агар, Сабуро, Плоскирева, кровяной агар, бифидум агар.

Все среды готовили в соответствии с инструкцией по приготовлению.

***Микробиологическое исследование кала.***

Техника забора фекалий на микрофлору кишечника у женщин: утреннюю порцию фекалий в количестве 10-20 грамм помещали в стерильную посуду стерильным инструментом. У детей: фекалии в количестве 5,0 грамм помещали в стерильную посуду, либо в стерильную чашку Петри с подготовленной средой. В условиях города Ош доставляли материал в лабораторию в течение 1,0 часа.

Для бактериологического исследования использовали 1,0 грамм фекалий. и дополненной нами - использован качественный метод исследования, позволяющий определить качественные изменения облигатной и факультативной флоры.

В фекалиях матерей и детей определяли общее содержание кишечной палочки, ферментативные, гемолизирующие свойства; количество кокков в общей массе микробов, в том числе удельный вес гемолитического стафилококка по отношению ко всем коккам, наличие бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков, стрептококков, микробов рода протея, грибов рода Кандида, патогенных микробов семейства энтеробактерий.

Анализ проводили по следующей схеме:

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

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

4. Посевы инкубировали в условиях, указанных в инструкциях для соответствующих питательных сред. Для культивирования анаэробов использовали анаэростаты, заполненные газовой смесью (СО2-5%, Н2-10%, N2-85%).

5. 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 (табл. 2.2.3).

Выделенные культуры идентифицировали по соответствующим схемам.

Количественное содержание **бифидобактерий** определяли, высевая 1 мл суспензии из разведений 101 - 1012 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, крупинок 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 24ч, окончательно через 48ч. 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 103 и 107. Инкубировали в течение 24 час. 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 эшерихий используют 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 со стороны дна 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 Эшерихий биологическими тестами. Для этого производили посев культуры на полужидкие среды Гиса 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.

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

Выделяли отдельные колонии или часть сплошного роста на комбинированную среду Ресселя, среду с мочевиной, проводили посев по Шукевичу на наличие ползучего роста протея. Протей не ферментирует лактозу, сбраживает глюкозу с образованием газа, большей частью гидролизует мочевину. В пробе по Шукевичу – рост по всей поверхности скошенного агара. Производили посевы на среду Гисса: маннит, бульон (для определения индолообразования и образования сероводорода вкладывали в пробирку индикаторные полоски, 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 2.2.2 - Ферментативные свойства эшерихий

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Вид бактерий | Тест | | | | | | | |
| лактоза | глюкоза | сахароза | маннит | мальтоза | индол | H2S | 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 или человеческой 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 и 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 малым увеличением микроскопа или лупой. Предварительно микроскопировали окрашенные по Граму мазки из снятых со среды Сабуро колоний: грамположительные почкующиеся бактерии округлой формы - дрожжи; грамположительные крупные почкующиеся бактерии удлиненной формы – грибы рода Candida.

**Общее число аэробных микробов** и их гемолизирующие свойства определяют путем посева суспензии из разведений 10-5 и 10-7 на 5% кровяной агар. Через сутки инкубации производят подсчет и микроскопию, окрашенных по Граму, мазков из различных колоний. Определяют процент гемолизирующих культур среди колоний одного вида.

Таблица 2.2.3 - Питательные среды, использованные в работе

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1 | Название сред | Назначение |
| 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) | длякультивирования дрожжеподобных грибов |
| 5 | MРS-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 |

Для разработки схем коррекции дисбиотических нарушений микробиоценоза кишечника, выявленных у данного контингента лиц, были выбраны национальные кисломолочные продукты, обладающие пробиотическими свойствами: айран, жарма, сюзьма, курут размельченный. Указанные продукты готовились в экологически чистом горном Ноокатский районе (село Кок-Бель) на сельскохозяйственной ферме по традиционным технологиям, а в дальнейшем, 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 Препарат разработан на основе двух штаммов *Bifidobacterium longum В379M* 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).

**2.2.2. Определение содержания хлорсодержащих пестицидов в грудном молоке кормящих женщин**

Забор грудного молока для токсикологического исследования на содержание хлорорганических пестицидовпроводились на 2, 3, 4, 5, 6 и 10 сутки после родов, учитывая, что образование цельного молока происходит на 4-10 сутки. ГМ брали в стерильную одноразовую пробирку утреннюю переднюю и заднюю порции молоко поровну в количестве 10-15 мл, т.к. концентрация жира в заднем молоке выше, чем переднем.

Определения содержания в ГМ хлорорганических пестицидов проводили согласно инструкции на газовом хроматографе «Цвет -800 М» 1990 года выпуска, модернизированного, с программным обеспечением производство (Россия). В ГМ определяли содержание следующих пестицидов: гексахлорциклогексан (ГХЦГ) (изомеры α-, β-, γ-, δ-ГХЦГ), дихлородифенилтрихлорэтан (ДДТ) (изомеры дихлордифенилдихлорэтан (ДДД) и дихлордифенилэтилен (ДДЭ), алдрин, дилдрин, гептахлор, т.е. 10 видов, встречающихся на юге Кыргызстана.

Пробоподготовку осуществляли сжиганием молока концентрированной серной кислотой, затем экстрагировали хлорорганические пестициды гексаном. Объединенные гексановые экстракты очищали концентрированной серной кислотой, отмывали дистиллированной водой, осушали безводным сульфатом натрия, упаривали на ротационном испарителе и хроматографировали на газо-жидкостном хроматографе фирмы Perkin Elmer с электронно-захватным детектором. В испаритель хроматографа вводили 5 мкл экстракта. Использовали кварцевую капиллярную колонку длиной 20 мм с внутренним диаметром 0,22 мм с силиконовой жидкой фазой ВР-1 при программировании температуры от 180 до 230°С со скоростью 3°/мин. Температура испарителя соответствует 200°С, детектора - 300°С. Газ-носитель – аргон.

**Цветной хроматограф марки «Цвет -800 М**»: носитель скорость газа (азота) на выходе из колонки = 60 мл / мин; стакан колонка (2000 Ч3 мм), заполненная SE 30% наносится в количестве 5% на силанизированный Хроматон N-AW; испаритель t = 220 ° C, термостат колонки t = 190 °C, детектор t = 220 °C; рабочая шкала электрометра - 20Ч10–12. Время удержания для линдана (ГХГ) - 1,2 мин, для DDE = 7 мин, DDD = 8,75 мин, ДДТ = 11,9 мин.

**Количественный анализ проводили** **методом абсолютной калибровки по высотам или площадям пиков**. Минимально определяемые концентрации для b-ГХЦГ – 2 мкг/л, гептахлора, алдрина – 0,5 мкг/л, ДДЕ и ДДД – 1 мкг/л, ДДТ – 2 мкг/л.

Количественная оценка содержания хлорорганических соединений проводилась методом сравнения с коммерческими стандартами чистоты 99,8%. Самый низкий уровень обнаружения был 0,0007 мг / л. Пустые образцы и шипы также периодически обрабатывались так же, как пробные образцы. Уровень восстановления шипа составил 89%.

При определении количества хлорорганических пестицидов в составе грудного молока был использован метод расчета максимально допустимых уровней (МДУ) хлорорганических пестицидов в продуктах переработки молока, по общеизвестной формуле:

а х 100

Х = ---------,

в

где:

Х - пересчитанное на жир содержание хлорорганических пестицидов в анализируемой пробе молока, мг/кг;

а - результат определения хлорорганических пестицидов в анализируемой пробе молока или продуктов его переработки, мг/кг;

в - содержание жира в продукте, %.

**2.3. Методы статистической обработки материала**

В работе анализировалась выборка объемом 248 и 262 наблюдений. Каждое наблюдение содержало 15 переменных, из которых все признаки являлись количественными. Для проверки нормальности распределения количественных признаков были использованы критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерий Шапиро-Уилка. Сравнения количественных показателей двух групп из совокупностей с нормальным распределением проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых или независимых выборок, где определялись (М)±m. Статистически значимыми считали различия при достигнутом уровне значимости р<0,05.

Анализ данных производился с помощью статистического пакета IBM SPSS 22, Excell.

**ГЛАВА 3.**

**РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

**3.1. Особенности содержания ХОП в ГМ у жительниц экологически неблагополучных зон сельской местности юга Кыргызстана и городской среды на примере г. Ош**

Со времен последнего применения хлорорганических пестицидов в Кыргызстане прошло почти 30 лет, но их до сих пор обнаруживают в окружающей среде и биологических жидкостях людей, проживающих на этих территориях [155, 156]. Похожая картина наблюдается и в других странах, где ра­нее применяли ХОП для борьбы с вредителями выращиваемых культур [157, 158].

В Кыргызстане в рамках странового проекта была проведена предварительная оценка загрязнения пестицидами, на первом этапе которой был произведен сбор исторической информации о местах бывшего использования, захоронения и свалок пестицидов. На втором этапе был проведен анализ почвы, воды в местах загрязнения, результаты которого показали присутствие таких ХОП, как ДДТ (дихлородифенилтрихлорэтан), ДДЭ (дихлородифенилэтилен) и гексахлорциклогексан в концентрациях, представляющих риск для здоровья людей и сельскохозяйственных животных [1, 2, 3, 4, 5, 6 ]. Так, концентрация ДДТ в почве 7 обследованных мест отбора проб колебалась в интервале от 0 до 1240 мг/кг, ДДЭ – от 0,156 до 60, 1 мг/кг, гексахлорциклогексана – от 0,09 до 268 мг/кг, при этом максимальные значения превышали установленные предельные значения для этих соединений [2, 3, 4, 5, 6].

В данном исследовании представлены результаты обследования женщин и их новорожденных детей, проживающих в сельской местности южных регионов Кыргызстана и городской среде на примере г.Ош.

В качестве маркера для оценки степени загрязнения окружающей среды хлорорганическими пестицидами использовали ГМ женщин (Табл.3.1.1).

Наиболее экологически благополучной зоной является местность Кара-Кульджинского района Ошской области, которая расположена на стыке двух основных горных хребтов: [Ферганского](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%B5%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%85%D1%80%D0%B5%D0%B1%D0%B5%D1%82) и [Алайского](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D0%B0%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%B8%D0%B9_%D1%85%D1%80%D0%B5%D0%B1%D0%B5%D1%82). Заселенные территории района находятся в высокогорных долинах, где основным видом деятельности, проживающих там жителей является животноводство и выращивание кормовых культур. Результаты выявления ХОП в ГМ женщин, проживающих в этой зоне представлены в табл. 3.1.1.

Из таблицы видно, что всего у 12,5% из 64 обследованных женщин были выявлены ХОП в ГМ. Из данных 8 женщин 6,3% указали на то, что имеют собственное фермерское хозяйство, овощи и фрукты выращивают на собственном приусадебном участке и практически крайне редко ведут закуп с базара. 18,8% указали, что практически постоянно покупают продукты с базара, в том числе и мясо. Возможно, выявленное содержание ХОП в ГМ, обследованных женщин связано именно с тем, что привозные продукты были выращены в экологически неблагополучной зоне.

В горной местности Алайского района Ошской области, которая считается условно «чистой" зоной, показатели содержания ХОП в ГМ были выше. Это связано с наличием на этих территориях природных очагов чумы, где проводились профилактические мероприятия по обеззараживанию нор грызунов пестицидами. По полученным данным видно, что чем ближе область проживания к территории очагов чумы, тем у большего количества женщин определяется ХОП в ГМ (66,7%) и, соответственно, чем дальше, тем благополучнее ситуация (5,9%).

Наиболее неблагополучная картина складывалась в III, IV группах обследуемых, которые проживали в бывшей хлопкосеющей зоне. Село Сакалды, Ноокенского района, Джалал-Абадской области, что находится к северо-западу от областного центра [Джалал-Абада](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D0%B6%D0%B0%D0%BB%D0%B0%D0%BB-%D0%90%D0%B1%D0%B0%D0%B4) на границе с [Наманганской](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9D%D0%B0%D0%BC%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C) и [Андижанской областями](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D0%B4%D0%B8%D0%B6%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%8C) [Узбекистана](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A3%D0%B7%D0%B1%D0%B5%D0%BA%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD).

Таблица 3.1*.*1 *-* Наличие ХОП в грудном молоке женщин, проживающих в различных районах Кыргызстана

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Группы/ подгруппы | Название местности и зоны, где были взяты анализы ГМ | Число обсле­дованных лиц | Число лиц с ХОП в пробах | Доля лиц с ХОП, % |
| I | Алайский район, экологически условно чистая зона | 72 | 18 | 25 |
| а | из них вблизи бывших очагов чумы | 18 | 12 | 66,7 |
| б. | вдали от бывших очагов чумы | 54 | 6 | 11,1 |
| II | Кара-Кульжинский район, горная местность, экологически чистая зона | 64 | 8 | 12,5 |
| а | лица, употреблявшие только местные продукты питания | 32 | 2 | 6,3 |
| б | группа женщин, часть продуктов питания, покупающих с базара | 32 | 6 | 18,8 |
| III | с/у Сакалды, хлопкосеющая зона (имеются бывшие агроаэропорт и склад, функционировавшие до 1989 г) | 64 | 48 | 75 |
| а | из них проживающих в с. Сакалды вблизи бывшего агроаэропорта | 30 | 30 | 100 |
| б | проживающих в селе Аримжан, на расстоянии 5 км от бывшего агроаэропорта | 34 | 18 | 52,9 |
| IV | с/у Бүргөндү, хлопкосеющая зона | 48 | 12 | 25 |
| а | из них проживающие в с. Ууру-Жар вблизи бывшего агроаэропорта | 18 | 6 | 33,3 |
| б | из других сел, расположенных вдали от бывшего агроаэропорта | 30 | 6 | 20 |
|  | Всего | 248 | 86 |  |

Климат жаркий, что и было оптимальным для выращивания хлопка. Село Сакалды находится в опасной близости с бывшим агроаэропортом и складом хранения устаревших пестицидов, употреблявшихся ранее для борьбы с вредителями хлопка, функционировавшими до 1989 г. Из 30 обследованных женщин данной местности, у всех были обнаружены ХОП в ГМ (100%).

У женщин, проживающих в селе Аримжан Ноокенского района, Джалал-Абадская области, расположенном в нескольких километрах от бывших зон хранения ХОП, пестициды были обнаружены в 52,9% случаев. При опросе обследованных женщин, все указывали, что практически все продукты питания они выращивают на собственных, расположенных неподалеку полях. Кроме этого, в данной местности имеется несколько неблагоприятных в экологическом смысле моментов. Во-первых, до сих пор имеются площади, где выращивают хлопок и табак, но в меньшем масштабе, чем в советский период. Во-вторых, остальные площади, в прошлом использовавшиеся под хлопок, перепрофилированы под выращивание бахчевых и других сельскохозяйственных культур. В - третьих, расположение бывшего агроаэропорта и складов хранения ХОП находится по уровню выше, чем заселенная часть территорий. Вся поливная, дождевая вода смывается вниз, что также дополнительно создает зону загрязнения пестицидами мест проживания населения.

В IV группе обследованных женщин ХОП были обнаружены в ГМ у 33,3% тех, кто проживал в непосредственной близости от мест хранения ХОП и у 20% женщин, проживающих удаленно. Отягощающие экологию факторы данного региона идентичны местности Сакалды, в том числе и с расположением бывшего агроаэропорта и складов хранения пестицидов, которые расположены более высоко, чем заселенные территории.

Суммируя вышеизложенное, можно отметить, что присутствие ХОП в ГМ у женщин, проживающих в экологически неблагополучных зонах составляет 53,6%, тогда как в экологически благополучной зоне только 12,5% и условно «чистой» зоне – 25%. Наиболее экологически неблагополучной зоной явилась территория бывшего агроаэропорта и складов хранения ХОП близ села Сакалды, Ноокенского района, Джалал-Абадская области, где ХОП были обнаружены практически во всех пробах ГМ, а у жительниц, проживающих более отдаленно, в каждой второй пробе ГМ.

Спектр ХОП, обнаруженный в ГМ обследованных женщин, был представлен четырьмя видами пестицидов - изомеры гексахлорциклогексана: α-ГХЦГ, γ-ГХЦГ, β-ГХЦГ, ДДЭ. Другие же виды ХОП – δ-ГХЦГ, ДДТ, гептахлор, алдрин и дилдрин в обследованных пробах ГМ выявлены не были.

Данные по содержанию хлорорганических пестицидов в ГМ обследованных женщин представлены в табл. 3.1.2.

Таблица 3.1.2 - Количество проб ГМ с выявленными видами ХОП у женщин в зависимости от зоны проживания (сельская местность)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группы | Число положительных проб | Виды выявленных ХОП | | | |
| α-ГХЦГ | γ-ГХЦГ | β-ГХЦГ | ДДЭ |
| I | 18 | - | - | - | 18  (100%) |
| II | 8 | - | - | - | 8  (100%) |
| III | 48 | 24  (50%) | 18  (37,5%) | 18  (37,5%) | 48  (100%) |
| IV | 12 | 12  (100%) | 12  (100%) | 12  (100%) | 12  (100%) |
| Всего | 86 | 36 | 30 | 30 | 86 |

Примечание *-* Для одной пробы грудного молока выполняли исследования несколькими методами.

Из таблицы видно, что в экологически «чистой» и «условно чистой» зонах (I и II группы) из ХОП был обнаружен один из изомеров ДДТ – дихлордифенилдихлорэтилен (ДДЭ). Основной путь его поступления в организм – с пищей. Возможно, ХОП в этом случае, могли поступать с продуктами животного происхождения, водой, овощами, фруктами, выращиваемыми на территориях, загрязненных ХОП.

Данные изомеры плохо растворимы в воде, быстро аккумулируются липидами организма и практически не выводятся с мочой. Это свойство указывает на передачу соединений с молоком матери ребенку, увеличивая возможные риски для здоровья [158].

В III группе, т.е. у женщин, проживающих вблизи бывших ядохимикатных складов и агроаэропортов, были выявлены по четыре вида ХОП. Чаще всего из ХОП определялся изомер ДДЭ у (100%) женщин, α-ГХЦГ – у 24 (50% ), γ-ГХЦГ – у 18 ( 37,5% ) и β-ГХЦГ у 18 (37,5% ) женщин. В IV группе обследованных женщин все 4 вида ХОП определялись в ГМ во всех пробах.

У всех женщин, проживающих в экологически «чистых» и «грязных» зонах, была определена концентрация ХОП в ГМ (табл. 3.1.3). Высокие значения ХОП, а именно только изомеров ДДЭ, определялись в ГМ у обследованных I группы, именно у тех, кто проживал в непосредственной близости к природным очагам чумы (0,29 ± 0.02 мг/л) и незначительные (0,0007 ± 0.000 мг/л) выявлены у женщин, проживающих в непосредственной близости к природным очагам чумы (0,29 ± 0.02 мг/л) и незначительные (0,0007 ± 0.000 мг/л) выявлены у женщин, проживающих на значительном расстоянии от «грязной» зоны. Отличие значений показателей были статистически значимы (Р≤0,0001). Концентрация ХОП в виде только изомеров ДДЭ в ГМ женщин из экологически благополучной зоны (Кара-Кульджа) была низкой и соответствовала показателям 0,0003 ± 0.00 мг/л и 0,0073 ±0.0012 мг/л. Даже на территории, считающейся экологически «чистой» зоной у жительниц выявляли очень низкие концентрации изомеров ДДЭ в ГМ, но при этом имели место различия этих концентраций, что было статистически значимо (Р≤0,001).

Таблица 3.1.3 - Вид и концентрация обнаруженных видов ХОП в ГМ женщин, проживающих в различных зонах сельской местности

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Группа/  подгруппа | Кол.  ГМ с  ХОП | Концентрация ХОП в ГМ, мг/л | | | |
| α -ГХЦГ  М ±m | γ-ГХЦГ  М ±m | β-ГХЦГ  М ±m | ДДЭ  М ±m |
| **I** | 18 |  |  |  |  |
| а | 12 |  |  |  | 0,290 ± 0.02 |
| б | 6 |  |  |  | 0,0007 ± 0.000 |
| Р |  |  |  |  | ≤0,0001 |
| **II** | 8 |  |  |  |  |
| а | 2 |  |  |  | 0,0003 ± 0.00 |
| б | 6 |  |  |  | 0,0073 ±0.0012 |
| Р |  |  |  |  | ≤0,001 |
| **III** | 48 |  |  |  |  |
| а | 30 | 12 случ.  0,0025 ±  0.0007 | 12 случ.  0,0103  ± 0.0003 | 12 случ.  0,0057  ±0.00021 | 30 случ.  0,0334 ±  0.0054 |
| б | 18 | 12 случ.  0,0017 ±  0,0003 | 6 случ.  0,0086 ±  0,0011 | 6 случ.  0,0039± 0,0012 | 18 случ.  0,0116 ±  0,0056 |
| Р |  | ≥0,05 | ≥0,05 | ≥0,05 | ≤0,001 |
| **IV** | 12 |  |  |  |  |
| а | 6 | 6 случ.  0,0048 ±  0,0021 | 6 случ.  0,00445 ±  0,00056 | 6 случ.  0,0022 ±  0,0004 | 6 случ.  0.0083 ± 0,0002 |
| б | 6 | 6 случ.  0,003±  0,00023 | 6 случ.  0,0024±  0,0004 | 6 случ.  0,0012±  0,0005 | 6 случ.  0.00445 ± 0,0008 |
| Р |  | ≥0,05 | ≤0,01 | ≥0,05 | ≤0,001 |

Примечание - р≤0,05.

В экологически неблагополучных зонах концентрация ХОП в ГМ была различной. В III группе обследованных женщин самым высоким было содержание изомеров ДДЭ в ГМ - 0,0334 ±0.0054 мг/л у лиц, проживающих в непосредственной близости от очагов ХОП и 0,0116 ±0,0056 мг/л у женщин, проживающих отдаленно от опасных в отношении ХОП зонах, и эти отличия были статистически значимы ( Р≤0,001).

Концентрация γ -ГХЦГ в ГМ женщин, проживающих в непосредственной близости от очагов ХОП и более отдаленно была на уровне 0,0103± 0.0003 мг/л и 0,0086 ± 0,0011 мг/л соответственно. Содержание α-ГХЦГ в ГМ обследованных было 0,0025 ± 0.0007 мг/л и 0,0017 ± 0,0003 мг/л у женщин, проживающих вблизи бывшего агроаэропорта и более отдаленно.

Содержание β-ГХЦГ в ГМ обследованных, в зависимости от зон проживания было 0,0057 ± 0.00021 мг/л и 0,0039±0,0012 мг/л. Показатели содержания α-ГХЦГ и β-ГХЦГ в ГМ не отличались статистически значимо у женщин, проживающих вблизи и отдаленно от очагов ХОП, по-видимому, зона с/у Сакалды имеет значительную степень загрязнения по всей территории, о чем свидетельствуют обследованные биомаркеры людей, проживающих в данной зоне.

Концентрация различных ХОП в ГМ обследованных IV группы были следующими: максимальной концентрацией в ГМ была концентрация ДДЭ у женщин, проживающих на неблагополучных территориях в отношении ХОП (0.0083 ± 0,0002 мг/л). На втором, третьем и четвертом местах было содержание α -ГХЦГ, γ-ГХЦГ и β-ГХЦГ, а именно: 0,0048 ±0,00205 мг/л, 0,00445 ± 0,00056 мг/л и 0,0022 ± 0,0004 мг/л соответственно. Подобная тенденция прослеживалась в отношении концентрации различных ХОП в ГМ женщин, живущих вдали от экологически неблагополучных территорий, т.е. 0.00445 ± 0,0008 мг/л (ДДЭ), 0,003±0,00023 мг/л (α -ГХЦГ), 0,0024±0,0004 мг/л (γ-ГХЦГ) и 0,0012±0,0005 мг/л (β-ГХЦГ) мг/л.

Высокая концентрация ХОП в ГМ женщин, проживающих в экологически неблагополучных зонах юга Кыргызстана, возможно, связана с тем, что после длительного периода выращивания хлопка, использования ХОП для борьбы с вредителями на полях, впоследствии на этих землях стали выращивать кормовые культуры, овощи, фрукты. В силу постоянного контакта с ХОП происходит аккумуляция этих веществ в организме.

Для проведения лабораторных исследований на содержание ХОП в условиях г.Ош, были обследованы кормящие женщины, родившие доношенных детей, проживающие вгородских условиях, и не имеющие непосредственного контакта с ядохимикатами. Всего было обследовано 262 женщины. Из 262 проб ГМ у 173 женщин в ГМ были обнаружены ХОП, что составило 66,03%, на 4 сутки лактации количество проб ГМ, содержащих ХОП составило 51,1%, а с 5-10 суток лактации проб ГМ с ХОП уменьшилось с 30% до 21% (табл.3.1.4). На 7-10 сутки лактации оставалось 21,37% проб ГМ с содержанием ХОП.

Таблица 3.1.4 - Количество проб ГМ с содержанием ХОП в процессе лактации у женщин, проживающих в городских условиях

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сутки  лактации | Общее к-во обсл. | Количество проб ГМ с ХОП, % | Количество проб ГМ без ХОП, % |
| 2 | 262 | 173 (66,03%) | 89 (33,9%) |
| 3 | 262 | 151 (57,63%) | 111 (42,4%) |
| 4 | 262 | 134 (51,14%) | 128 (48,9%) |
| 5 | 262 | 80 (30,53%) | 182 (69,5%) |
| 6 | 262 | 66 (25,19%) | 196 (74,8%) |
| 7-10 | 262 | 56 (21,37%) | 206 (78,6%) |

Количество проб ГМ с содержанием ХОП, выявленное на 2 сутки начала лактации, возможно, связано с накоплением ХОП в молозиве к концу беременности. По мере лактации количество проб ГМ, содержащих ХОП уменьшается. Имело место также снижение концентрации ХОП в пробах ГМ. С 5 суток лактации наблюдалось статистически значимое уменьшение концентрации ХОП в пробах ГМ. Из таблицы 3.1.5 видно, что суточное содержание ХОП в молозиве больше, чем в переходном и цельном молоке, а именно, на 2, 3 и 4 сутки - 0,303 ± 0,242 мг/л,0,105786±0,036 мг/л и 0,102±0,047 мг/л соответственно, но эти различия не были статистически значимы. С 5, 6, 7-10 суток абсолютное содержание ХОП в ГМ также уменьшалось 0,0056±0,0012 мг/л, 0,0096±0,0012 мг/л и 0,0046±0,0012 соответственно. И эти

Таблица 3.1.5 - Суточная концентрация ХОП в грудном молоке женщин, проживающих в г. Ош

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сутки | К-во обн. проб с ХОП | Концентрация ХОП в грудном молоке, мг/л | Р |
| М±m |  |
| 2 | 173 | 0,303 ± 0,242 | ≥0,05 |
| 3 | 151 | 0,105786±0,036 | ≥0,05 |
| 4 | 134 | 0,102±0,047 | ≥0,05 |
| 5 | 80 | 0,056±0,0012 | ≤0,001 |
| 6 | 66 | 0,0096±0,0012 | ≤0,001 |
| 7-10 | 56 | 0,0046±0,0012 | ≤0,001 |

Примечание - Сравнение полученных показателей (4,5,6,7-10 суток) с показателем 2 суток.

показатели статистически значимо отличались от показателя 2-х суток лактации (Р ≤0,001).

Спектр выделенных ХОП в ГМ кормящих женщин, проживающих в городских условиях, был различным (рисунок 3.1.1.).

Рисунок 3.1.1 – Содержание различных видов ХОП в ГМ в зависимости от сроков лактации (г. Ош).

Из 10 видов определяемых ХОП в ГМ присутствовали: гексахлорциклогексан (ГХЦГ) (изомеры α-, β-, γ-, δ-ГХЦГ), дихлородифенилтрихлорэтан (ДДТ) (изомеры дихлордифенилдихлорэтан (ДДД) и дихлордифенилэтилен (ДДЭ).

В 173 пробах ГМ на 2 сутки лактации были выявлены все ХОП, либо их изомеры. В большей степени это были ГХЦГ α и ДДЭ, а именно в 56,06% и 75,7% проб ГМ. В меньшей степени присутствовали ГХЦГ γ (62%) и ДДД (4%). До 4 суток лактации в ГМ определялись все ХОП. С 5 суток лактации такие ХОП как ГХЦГ γ и ДДТ не определились ни в одной пробе ГМ, в отличии от таких ХОП как ГХЦГ α и ДДЭ. В дальнейшем, т. е. через 11-45 суток клинического наблюдения за состоянием новорожденных было выявлено, что при концентрация ХОП в ГМ свыше 0,046 мг/л или одновременном обнаружении 2-4 видов ХОП, из 56 матерей и их новорожденных у 21 новорожденного (37,5%) выявлялись желтуха новорожденных, токсический гепатит, дискомфорт и вздутие живота, расстройство стула, дисбактериоз, энцефалопатия, потеря веса, мокнущий пупок, пневмония и другие виды патологических состояний.

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, которые также использовали ГМ как биоиндикатор состояния окружающей среды [159]. Результаты показали, что во всех пробах ГМ были обнаружены ДДТ и его метаболиты, что говорит об их исключительной устойчивости во внешней среде. Проведенные в 2016 г [160] исследования в Казахстане выявили хлорорганические пестициды в пробах грудного молока до 0,0007 мг/л, что в соответствии с нашими данными можно оценивать как показатели условно «чистых» зон. Так, в Белоруссии [161] определялся уровень содержания СХП в грудном молоке у 90 родильниц г. Минска в период с 1999 по 2002 гг. Обнаружено содержание ГХЦГ — 0,006 мг/л, ДДТ и его метаболитов — 0,016 мг/л, что близко к полученным данным для жительниц экологически условно «чистых» зон. Аналогичные показатели были представлены из некоторых регионов России – Крымского полуострова, Самарской области [162, 163].

Анализируя полученные данные, можно оценить содержание ХОП в «чистых» и условно «чистых» зонах юга Кыргызстана как свидетельство более удручающей экологической ситуации, так как концентрация ХОП в ГМ обследованных женщин превышает аналогичные показатели, выявленные в других странах.

Учитывая, что выявленное содержание в биомаркерах женщин различных ХОП высокое, можно предположить, что во внешней среде концентрации ХОП намного выше предельно допустимых значений.

**3.2. Особенности содержания нормофлоры в грудном молоке, кале кормящих женщин, кале новорожденных, проживающих в сель­ской местности разных экологических зон юга Кыргызстана и г. Ош**

В настоящее время общеизвестно, что грудное молоко (ГМ) является идеальным питанием для новорожденных. Это оптимальное соотношение белков, жиров и углеводов, витаминов, минералов и гормонов, большого количества иммунных клеток и иммуномодулирующих веществ, олигосахаридов, факторов врожденного иммунитета, стволовых клеток. Основной защитный барьер ГМ представлен содержанием большого количества микроорганизмов [164, 165,167, 168, 169].

В научной литературе появляется все больше данных о влиянии микробного сообщества ГМ на колонизацию кишечника новорожденных [164, 170-173]. R. Martin и соавт., доказали присутствие в ГМ комменсалов и пробиотических бактерий: факультативных анаэробных молочнокислых бактерий - Lactobacillus gasseri,  Lactobacillus fermentum и Enterococcus faecium [174].

В литературе также приводятся результаты большого исследования, где были обследованы женщины из 20 странах мира. В рамках данного исследования у женщин из ГМ был выделен большой спектр микробов, но наиболее часто высевались микроорганизмы, представители родов Staphylococcus, Streptococcus,  Lactobacillus, Pseudomonas, Bifidobacterium, Corynebacterium, Enterococcus, Acinetobacter, Rothia, Cutibacterium, Veillonella и Bacteroides. Кроме того, в ГМ была обнаружена грибковая, архейная, эукариотическая и вирусная ДНК [164,175]. В данных исследованиях было показано, что средняя бактериальная нагрузка ГМ составила от 101,5 до 106колониеобразующих единиц (КОЕ)/мл, и по данным ПЦР - от 104до 108КОЕ/мл. По приведенным данным при употреблении 800 мл ГМ в день ребенок получает примерно от 8×107до 1010бактерий [164, 165, 176].

Q. S. Damaceno и соавт. обнаружили, что в молозиве (0 - 5 дней) содержание микробов выше, чем в переходном (6-14 дней) и зрелом молоке (15 - 90 дней). Общая концентрация бактерий в молозиве (медиана: 3,44 х 1010 КОЕ/мл) была выше, чем в переходном (2,2 х 1010 КОЕ/мл) и зрелом молоке (2,68 х 1010КОЕ/мл) (*р*<0,00001), однако в переходном и зрелом молоке было выявлено больше родов бактерий, чем в молозиве [164, 177].

Приведенная картина состояния микробиома ГМ соответствует физиологической норме, но вопросы формирования данной микробиомы в условиях экологического неблагополучия, влияния патологических факторов на организм беременной женщины и далее на новорожденного в научной литературе представлены единичными работами.

При выполнении данного исследования было проведено изучение влияния ХОП в организме кормящих женщин на формирование микробиома ГМ и кала матерей, кала новорожденных, проживающих в различных экологических зонах юга Кыргызстана. Были исследованы ГМ, кал матерей и новорожденных, проживающих в сельской местности и городской среде на примере г.Ош.

Из грудного молока во всех группах была выделена бифидофлора, молочнокислые бактерии, Грам положительная флора, Е.coli, [Staphylococcus](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/staphylococcus) epidermidis, коагулазонегативный и лецитиназонегативный [Staphylococcus](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/staphylococcus) spp, Streptococcus, грибы рода Candida**.** Все выделенные микроорганизмы были идентифицированы до вида, было определено количественное содержание в исследуемом материале. Для сравнения были сформированы 2 группы, одна из которых с наличием ХОП в организме обследованных женщин, а именно наличие ХОП было определено в ГМ и вторая без ХОП в ГМ. Данные по количеству выделенных микроорганизмов из ГМ представлены в табл. 3.2.1.

Таблица 3.2.1 – Микробиом ГМ, кала женщин и новорожденных в зависимости от зон проживания (Алай)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Исследуемый материал | с хоп  (n=18) | без хоп  (n=17) | Р |
| ГМ |  |  |  |
| Бифидобактерии | 1,5±0.11  × 1010КОЕ/мл | 5,57±0.32  × 1010КОЕ/мл | ≤0.0001 |
| Молочнокислые бактерии | 3,5±0.11  × 1012КОЕ/мл | 5,71±0.31  × 1012КОЕ/мл | ≤0.0001 |
| Кал матерей |  |  |  |
| Бифидобактерии | 7,3±0.01  × 1010КОЕ/г | 8,57 ±0.22  × 1010 КОЕ/г | ≤0.0001 |
| Молочнокислые бактерии | 6,5± 0.11  × 1012КОЕ/г | 7,14 ±0.43  × 1012КОЕ/г | ≤0.0001 |
| Кал новорожденных |  |  |  |
| Бифидобактерии | 7,0± 0.001  × 10⁹КОЕ/г | 8,43± 0.65  × 10⁹КОЕ/г | ≤0.0001 |
| Молочнокислые бактерии | 6,0±0.001  × 10¹¹КОЕ/г | 8,38±0.43  × 10¹¹КОЕ/г | ≤0.0001 |

Примечание - Показатели биоматериала у обследованных с ХОП статистически значимо отличаются от показателей биоматериала у обследованных без ХОП (р≤0,0001).

Согласно полученным данным, содержание бифидобактерий и КМБ в образцах ГМ женщин, проживающих в сельской местности экологически условно «чистой» зоны (Алай), соответствует референсным значениям (от 5,57 ±0,32×1010  и 5,71±0,31 × 1012КОЕ/г). Что касается женщин, проживающих в экологически благополучных районах, но у кого были обнаружены ХОП в ГМ, показатели содержания нормобиоты были статистически значимо ниже (от 1,5±0,11×1010и 3.5±0.11×1012 КОЕ/г). Показатели содержания бифидобактерий и КМБ в ГМ кормящих женщин, проживающих на территориях «чистых» зон в зависимости от обнаружения у них ХОП отличались статистически значимо (р ≤ 0,0001).

Похожая картина наблюдалась в другой экологически “чистой” зоне на примере Кара-Кульджи (табл. 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Микробиом ГМ, кала женщин и новорожденных в зависимости от зон проживания (Кара-Кульджа)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Исследуемый материал 2 сутки | с хоп  (n=8) | без хоп  (n=30) | Р |
| ГМ |  |  |  |
| Бифидобактерии | 1,5±0.12  × 1010КОЕ/мл | 5.57±0.32  × 1010КОЕ/мл | ≤0.0001 |
| Молочнокислые бактерии | 3.5±0.13  × 1010КОЕ/мл | 5,71±0.31  × 1012КОЕ/мл | ≤0.0001 |
| Кал матерей |  |  |  |
| Бифидобактерии | 1.48±0.1  × 1010КОЕ/г | 6,57±0,22  × 1010КОЕ/г | ≤0.0001 |
| Молочнокислые бактерии | 6,7± 0.11  × 1012КОЕ/г | 8,22 ±0,7  × 1012КОЕ/г | ≤0.0001 |
| Кал новорожденных |  |  |  |
| Бифидобактерии | 1,41± 0.002  × 1010КОЕ/г | 8,01± 0.43  ×1010КОЕ/г | ≤0.0001 |
| Молочнокислые бактерии | 3,92±0.01  × 1012КОЕ/г | 8,31±0.39  × 1012 КОЕ/г | ≤0.0001 |

Примечание - Показатели биоматериала у обследованных с ХОП статистически значимо отличаются от показателей биоматериала у обследованных без ХОП ( р≤0,001).

Полученные данные свидетельствуют, что содержание бифидобактерий и КМБ в образцах ГМ женщин, проживающих в сельской местности экологически «чистой» зоны (Кара-Кульджа), соответствует референсным значениям. У женщин, проживающих в экологически благополучном районе, но у кого были обнаружены ХОП в ГМ, показатели содержания нормобиоты были статистически значимо ниже (р ≤ 0,01).

Учитывая физиологическую роль нормальной микрофлоры кишечника взрослых и детей, были установлены значимые различия в содержании нормофлоры в «чистых» и «грязных» зонах проживания обследуемых.

При обследовании женщин, проживающих в экологически неблагополучных зонах, в данном исследовании это III и IV группы обследованных, полученные данные свидетельствуют о значительном снижении нормофлоры в биологическом материале, взятом от обследованных, а иногда и полным отсутствием таковой (табл. 3.2.3 и табл. 3.2.4).

Таблица 3.2.3 – Микробиом ГМ, кала женщин и новорожденных в зависимости от зон проживания (Сакалды)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Исследуемый материал  2 сутки после рождения | с хоп (n=30) | без хоп  (n=16) | Р |
| ГМ |  |  |  |
| Бифидобактерии | 0 | 2,39 ±0.32  × 1010КОЕ/мл | ≤0.0001 |
| Молочнокислые бактерии | 2.5± 0.1  × 1010КОЕ/мл | 3,33±0.31  × 1010КОЕ/мл | ≤0.05 |
| Кал матерей |  |  |  |
| Бифидобактерии | 1,00±0,1  × 1010КОЕ/мл | 5,94±0,54  × 1010КОЕ/мл | ≥0.05 |
| Молочнокислые бактерии | 3,33±0,22  × 1012КОЕ/г | 6,22±0,65  × 1012КОЕ/г | ≥0.05 |
| Кал новорожденных |  |  |  |
| Бифидобактерии | 0 | 4.94±0.4  × 1010КОЕ/г | ≤0.0001 |
| Молочнокислые бактерии | 1,5±0,1  ×1010КОЕ/г | 4,57±0.22  × 1010КОЕ/г | ≤0.0001 |

Примечание **-** Показатели биоматериала у обследованных с ХОП статистически значимо отличаются от показателей биоматериала у обследованных без ХОП (р≤0,001).

Так, по представленным данным видно, что у женщин с содержанием ХОП, проживающих в экологически «грязной» зоне бифидофлора отсутствовала в грудном молоке и, соответственно, не определялась в кале новорожденных, что представляет собой в целом неблагоприятную ситуацию. Так, по данным В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич (2007) при дисбактериозе кишечника у детей до1 года снижение содержания бифидобактерий ниже × 10⁸КОЕ/мл и лактобактерий ниже × 10⁴КОЕ/мл свидетельствует о тяжелой степени микробиологических нарушений [178].

Таблица 3.2.4 – Микробиом ГМ, кала женщин и новорожденных в зависимости от зон проживания (Бүргөндү)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Исследуемый материал  2 сутки | с хоп  (n=12) | без хоп  (n=15) | Р |
| ГМ |  |  |  |
| Бифидобактерии | 0 | 2.59±0.41  × 1010КОЕ/мл | ≤0.05 |
| Молочнокислые бактерии | 2,21± 0.25  × 1010КОЕ/мл | 3,33±0.31  × 1010КОЕ/мл | ≤0.01 |
| Кал матерей |  |  |  |
| Бифидобактерии | 6,00±0,51  × 1010КОЕ/г | 7,94±0,54  × 1010КОЕ/г | ≤0.01 |
| Молочнокислые бактерии | 4,13±0,22  × 1012КОЕ/г | 5,22±0,35  × 1012КОЕ/г | ≤0.01 |
| Кал новорожденных |  |  |  |
| Бифидобактерии | 0 | 5,94±0.35  × 1010КОЕ/г | ≤0.001 |
| Молочнокислые бактерии | 2,88±0.41  × 1010КОЕ/г | 6,38±0.42  × 1010КОЕ/г | ≤0.01 |

Примечание - Показатели биоматериала у обследованных с ХОП статистически значимо отличаются от показателей биоматериала у обследованных без ХОП (р≤0,001).

КМБ в грудном молоке содержались в меньшей концентрации по сравнению с пробами ГМ женщин без содержания ХОП в организме.

Полученные различия показателей нормобиоты ГМ, кала женщин и и новорожденных с наличием и отсутствием ХОП в организме были статистически значимы. Кроме нормофлоры новорожденных, представленной в основном бифидо- и кисломолочными бактериями в “чистой” горной зоне (с.Кара-Кульджа) были высеяны и условно-патогенные микроорганизмы (рисунок 3.2.1.).

Рисунок 3.2.1 – Кишечный микробиоценоз новорожденных г.Ош и горного “чистого” региона (с.Кара-Кульджа).

Как видно из представленных данных по рисунку, микробиоценоз у новорожденных в различных по экологическому благополучию зонах отличается. В “чистых” горных зонах у новорожденных содержание условно-патогенной флоры ниже, чем у новорожденных городской среды.

Cодержаниe Staphylococcus epidermidis и Streptococcus spp. примерно одинаково, это результат достаточно частого присутствия данного микроорганизма на коже матерей. Такие микроорганизмы как Proteus vulgaris, Candida albicans, Bacteroides, Enterococcus (Streptococcus faecalis) либо не высевались, либо это было присутствие в минимальном количестве образцов.

В условиях городской среды на примере г.Ош были определены содержание бифидофлоры, КМБ в ГМ, кале матерей и их новорожденных детей в зависимости от суток от начала лактации (Табл. 3.2.5).

Таблица 3.2.5 – Микробиом ГМ, кала женщин и новорожденных в условиях городской среды (г. Ош)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Сутки лактации | Исслед. материал  N=262 | Бифидобактерии,  × 1010КОЕ/мл | КМБ,  × 1010КОЕ/мл |
| 2 | ГМ |  |  |
|  | С ХОП | 1,667±0,541 | 2,474±0,522 |
|  | БЕЗ ХОП | 3,5±0,162 | 4,56±0,216 |
| Р |  | ≤0.0001 | ≤0.05 |
|  | Кал новорожд. |  |  |
|  | С ХОП | 2,11±0,67 | 2,608 ±0,511 |
|  | БЕЗ ХОП | 3,92±0,433 | 4,067 ±0,325 |
| Р |  | ≤0.05 | ≤0.05 |
| 3 | ГМ |  |  |
|  | С ХОП | 2.40 ±0,433 | 3,425±0,433 |
|  | БЕЗ ХОП | 4,23±0,649 | 4,814 ±0,349 |
| Р |  | ≤0.05 | ≤0.05 |
|  | Кал новорожд. |  |  |
|  | С ХОП | 1,897±0,210 | 2,222± 0,333 |
|  | БЕЗ ХОП | 5,861 ±0,974 | 4,403± 0,866 |
| Р |  | ≤0.05 | ≤0.05 |
| 5 | ГМ |  |  |
|  | С ХОП | 3,332±0,108 | 3,727 ±0.432 |
|  | БЕЗ ХОП | 5,186±0,649 | 4,040±0,649 |
| Р |  | ≥0.05 | ≥0.05 |
|  | Кал новорожд. |  |  |
|  | С ХОП | 4,612±0,64 | 5,929±0,649 |
|  | БЕЗ ХОП | 5,224±0.574 | 6,041±0,866 |
| Р |  | ≥0.05 | ≥0.05 |
| 7-10 | ГМ |  |  |
|  | С ХОП | 2,5 ± 0,6 | 5,826 ± 0,433 |
|  | БЕЗ ХОП | 5,4± 0,97 | 7,461 ± 0,758 |
| Р |  | ≥0.05 | ≥0.05 |
|  | Кал новорожд. |  |  |
|  | С ХОП | 5,143±0,649 | 5,375±0,433 |

Продолжение Табл. 3.2.5.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | БЕЗ ХОП | 8,192±0,944 | 7,308 ±0,748 |
| Р |  | ≤0.05 | ≤0.05 |

По полученным данным видно, что в пробах ГМ, содержащих ХОП, наличие бифидобактерий и КМБ было статистически значимо ниже, чем в пробах ГМ без ХОП. По описанной ранее динамике снижения ХОП в ГМ, в зависимости от суток лактации, а именно при выявленном снижении концентрации ХОП в пробах ГМ с 5 дня лактации, которое было статистически значимым по сравнению с концентрацией ХОП на 2 сутки лактации. По данным результатам прослеживается увеличение содержания нормофлоры кишечника ребенка после 5 суток от начала лактации. Статистически значимо увеличивается содержание бифидобактерий и КМБ к 7-10 дням после начала грудного вскармливания.

Подобная тенденция активной колонизационной резистентности описана другими авторами, но в случае, если речь идет о физиологическом состоянии матери и новорожденного. Первый этап формирования кишечной микробиоты длится около двух недель и характеризуется преобладанием бактерий рода Streptococcus и семейства Enterobacteriaceae. На втором этапе в микробном профиле кишечника появляются грамположительные неспорообразующие анаэробы, представители родов Bifidobacterium и Lactobacillus в зависимости от характера вскармливания – грудного или искусственного, соответственно, а также представители родов Clostridium и Bacteroides в меньшем, чем в более позднем возрасте, количестве [178].

Присутствие ХОП в организме женщины, причем в высоких концентрациях, на протяжении длительного времени может привести к разрушению нормобиоты ГМ и микрофлоры кишечника в результате прямого действия ХОП на нормофлору. Известно, что хлор содержащие вещества обладают выраженным антимикробным действием. А многие виды ХОП содержат в своем составе от 33 до 67% хлора.

Таким образом, можно считать, что именно ГМ является основным фактором или источником колонизации кишечника новорожденных как нормофлорой, так и условно-патогенными микроорганизмами. На качественный и количественный состав микрофлоры ГМ влияет не только показатели здоровья матери, но и экологически благоприятные или неблагоприятные условия проживания. Содержание нормальной микрофлоры ГМ у женщин, проживающих на территориях свободных от ХОП соответствуют референсным значениям, а наличие в ГМ ХОП приводит к дефициту бифидофлоры в первую очередь и снижению содержания КМБ.

В отношении наличия условно-патогенной микрофлоры очевидно, что при снижении количества нормальной микрофлоры кишечника в силу присутствия ХОП, количество патогенных микроорганизмов может увеличиваться в силу снижения содержания антагонистов с агрессивными свойствами.

**3.3. Влияние характера питания на качество микробиоты в биоматериале матерей и новорожденных, проживающих в экологически неблагополучных зонах юга Кыргызстана**

Многие исследования подтверждают, что формирование микробного профиля кишечника у новорожденных начинается еще во внутриутробный период развития. Имеются предположения, что источником начальной колонизации может быть микрофлора влагалища, микрофлора кишечника матери, транслокация микробов с током крови. Например, в микробиоме плаценты выделены бактерии пяти основных типов, включая Firmicutes, Proteobacteria, Tenericutes, Bacteroidetes и Fusobacteria [174].

Много исследований посвящено изучению различий при формировании микробиоты кишечника новорожденных в первые часы и дни постнатальной жизни в зависимости от типа вскармливания [178]. У детей, получающих грудное вскармливание, количество бифидобактерий вдвое больше, чем у детей, находящихся на искусственном вскармливании. Микробный профиль кишечника детей при грудном вскармливании характеризуется выраженным разнообразием, содержит бифидобактерии (B.breve, B.bifidum, B.longum) до 60-90% от общей фекальной микробиоты [178]. Очень важную роль играют также молочнокислые бактерии (МКБ). Это группа [микроаэрофильных](https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%B8%D0%BA%D1%80%D0%BE%D0%B0%D1%8D%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B9_%D0%BE%D1%80%D0%B3%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D0%B7%D0%BC) грамположительных микроорганизмов, сбраживающих углеводы с образованием молочной кислоты, как одного из основных продуктов (например, Lactococcus lactisили  Lactobacillus acidophilus). Благодаря образованию больших количеств молочной кислоты, к которой сами они в значительной степени устойчивы, молочнокислые бактерии могут быстро размножаться и вытеснять другие микроорганизмы, проявляя антагонизм [100].

В данном исследовании исходными данными было различное состояние микробиоты кишечника матерей и новорожденных в зависимости от зоны проживания. Содержание нормофлоры кишечника новорожденных, проживающих в благополучных условиях было в пределах физиологических значений. Доминирующими микроорганизмами при исследовании ГМ, кала новорожденных была культура В. longum (35%), В. Bifidum, B. аngulatum, B. breve были выделены в 21%, 19%, 24% случаев соответственно и 1% пришелся на другие виды бифидобактерий, с которыми были сложности с идентификацией.

Необходимо отметить, что выделенные микроорганизмы у женщин и их детей, проживающих в экологически «чистых» и «грязных» зонах, отличались морфологическими и тинкториальными свойствами. У жителей «чистых» зон - это были микробы крупного размера, полиморфизм был слабо выражен, все палочки были интенсивно окрашенные, выявлялись в препаратах в большом количестве. Расположение в препаратах, окрашенных по методу Грама было характерным, а именно в виде «китайских иероглифов», «римских пятерок».

У жителей «грязных» зон количество данных микробов было меньшим, или они отсутствовали совсем. Микроорганизмы имели маленькие размеры по длине и ширине микроба и плохо окрашивались по Граму.

Все штаммы бифидобактерий, выделенные в экологически благополучных зонах, обладали высокой антагонистической активностью к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, в том числе к S. aureus, P. aeruginosa, E. coli. Факторов патогенности, а именно гемолизина, лецитиназы, уреазы у выделенных штаммов выявлено не было, но наблюдалась антагонистическая активность в отношении штаммов С. аlbicans.

Одним из признаков, используемых для идентификации бифидобактерий, была учтена их способность ферментировать различные углеводы, что также использовалось в нашем исследовании для идентификации бифидобактерий. Все выделенные штаммы были лактозопозитивные, ферментировали также глюкозу, галактозу и фруктозу, не сквашивали стерильное молоко.

Бифидобактерии в основном проявляли себя как каталазоотрицательные микробы, не выделяли сероводород и углекислый газ, не разжижали желатин.

Кроме бифидобактерий были выделены молочнокислые бактерии (Lactobacillaceae). К лактобактериям относили чистые культуры, которые положительно окрашиваются по Граму, не спорообразующие, неподвижные, каталаза негативные, не вызывающие разложения белков молока, не разжижающие желатин. Видовую идентификацию лактобактерий осуществляли на основании изучения их культуральных, морфологических свойств, энергии кислотообразования, способности расти на питательных средах в присутствии NaCl, фенола, при щелочной реакции среды, а также с учетом их ферментативных свойств. Углеводный обмен изучали, используя углеводы: галактозу, лактозу, мальтозу, маннит, маннозу, сахарозу арабинозу [149, 184].

Следующим этапом исследования было изучение влияния характера питания на качество и количество нормальной микрофлоры организма матерей и новорожденных детей, проживающих в экологически неблагополучных зонах страны. Многие педиатры отмечают, что одним из способов коррекции дисбиозов у детей является употребление кормящими женщинами национальных кисломолочных напитков, особенно если это происходит на постоянной основе и в том числе во время беременности, кроме этого, авторы отмечают антиоксидантный потенциал и укрепление иммунной системы [185]. Были опубликованы исследования, где показано, что из кымыза были выделены бифидобактерии – B. mongoliense [179]. По мнению многих исследователей, кисломолочные продукты оказываются полезнее для человека, чем молочные: они гораздо лучше усваиваются и благотворно влияют на ряд систем организма. Это не только источник кальция, белка, фосфора, витаминов группы В, незаменимых аминокислот, но и источник ферментов, ускоряющих процесс пищеварения [185, 186].

В рамках исследования были обследованы женщины и дети, проживающие в сельской местности. Из 48 женщин и их детей из экологически неблагополучной зоны проживания (c|y Сакалды) (табл. 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Влияние характера питания на количественное содержание микробиоты матерей и новорожденных, проживающих в экологически проблемных зонах (Сакалды)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Исследуемый материал  7-10 сутки | с хоп  не регулярное употребление КМН  n=24 | с хоп  регулярное употребление КМН  n=24 | р |
| ГМ |  |  |  |
| бифидофлора | 1,01±0.2×109 КОЕ/мл | 4,9±0.35×1010 КОЕ/мл | ≤0,0001 |
| молочнокислые бактерии | 2,9 ± 0,25×1010 КОЕ/мл. | 4,88±0.41×1010КОЕ/мл. | ≤0,05 |
| кал матерей |  |  |  |
| бифидофлора | 4,9±0,3×1010 КОЕ/г | 5,91±0,34×1010 КОЕ/г | ≤0.0001 |
| молочнокислые бактерии | 4,3±0,31×1012 КОЕ/г | 6.5±0,22×1012КОЕ/г | ≤0,0001 |
| кал новорожденных |  |  |  |
| бифидофлора | 3,21±0.2×109 КОЕ/г | 4,94±0.35×1010 КОЕ/г | ≤0.0001 |
| молочнокислые бактерии | 2,51±0.15×109 КОЕ/г | 5,39±0.52×109 КОЕ/г | ≤0.0001 |

Примечание - Показатели содержания нормофлоры в биологическом материале женщин и детей при регулярном и нерегулярном употреблении КМН отличаются статистически значимо (р≤0,05).

Из 48 женщин, проживающих в экологически неблагоприятной зоне по результатам анкетирования, 24 регулярно употребляли кисломолочные напитки более 200 мл в сутки, 24 женщины отметили, что - либо вообще не включали в свой рацион кисломолочные (КМН) напитки, либо употребляли их крайне редко. Практически у всех 48 женщин, проживающих в зоне с/у Сакалды, бывшей хлопкосеющей зоне, вблизи бывших агроаэропорта и складов хранения ХОП, в ГМ были обнаружены все изомеры ХОП, но особенно в значительном количестве изомер ДДЭ.

По представленным данным видно, что содержание бифидо и лактобактерий в различном биоматериале у лиц, не употреблявших КМН было статистически значимо снижено в сравнении с лицами употреблявшими КМН регулярно, несмотря на то, что в ГМ всех этих женщин определялись все 4 изомера ХОП, и особенно высоким было содержание изомера ДДЭ.

Кроме регионов с неблагополучными экологическими условиями проживания, было обследовано влияние питания на жительниц, проживающих в городских условиях, на примере г. Ош. Содержание ХОП в ГМ, содержание нормальной микрофлоры кишечника кормящих женщин и их детей в зависимости от употребления кисломолочных продуктов в условиях г. Ош.

Учитывая это, все обследованные в зависимости от употребления национальных кисломолочных напитков (КМН) айран, кымыз, сузьмо, были распределены на 2 группы согласно проведенному анкетированию. Из 262 обследованных кормящих женщин КМН регулярно, в количестве более 200,0 мл употребляли 206 женщин, что составило 78,62% (1 группа) и 56 женщин (21,37%) КМС употребляли не регулярно или не употребляли вообще.

В I группе, где женщины регулярно употребляли КМН из 173 женщин у 122 были обнаружены ХОП, что составило 70,5%, во II группе среди нерегулярно употреблявших МКС ХОП в ГМ были обнаружены у 56 женщины, что составило 29,5%. По представленным результатам, приведенным на рисунке 3.3.1. видно, что в 1 группе женщин имело место снижение количества женщин с наличием ХОП в ГМ, причем с 5 суток лактации уменьшение количества проб ГМ с наличием ХОП было статистически значимым по сравнению с показателями периода выделения молозива (P<0.0001). Во 2-й группе женщин вне зависимости от суток с начала процесса лактации все пробы ГМ содержали ХОП.

Рисунок 3.3.1 – Количество образцов ГМ обследованных женщин с ХОП в зависимости от употребления кисломолочных продуктов в условиях г. Ош.

Что касается городских жителей, то по результатам анкетирования известно, что продукты питания городских жителей в основном были привезены с базара, а значит происхождение их неизвестно, возможно, их выращивали в экологически неблагополучных районах.

Результаты изменения содержания нормофлоры в зависимости от употребления кисломолочных продуктов у жительниц г. Ош и их новорожденных представлены в табл. 3.3.2.

Таблица 3.3.2 – Изменение содержания нормофлоры в зависимости от употребления кисломолочных продуктов в условиях городской среды (г. Ош)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сутки  лактации | С ХОП | Исс. материал/  употребление КМН | Бифидобактерии  × 10 10  КОЕ/мл | Кисломолочные  бактерии × 10 10 КОЕ/мл |
| 2 |  | ГМ |  |  |
| n=51 | не регулярное | 1,89±0,55 | 2,59±0,50 |
| n=122 | регулярное | 4,00±0,16 | 4,533±0,423 |
|  |  | р≤0.0001 | р≤0.001 |
|  | Кал новорожд. |  |  |
| n=51 | не регулярное | 2,53±0,42 | 2,78 ±0,490 |
| n=122 | регулярное | 4,523±0,34 | 4,464 ±0,325 |
|  |  | р≤0.01 | р≤0.001 |
| 3 |  | ГМ |  |  |
| n=51 | не регулярное | 2.65 ±0,38 | 2,93±0,44 |
| n=100 | регулярное | 4,4±0,65 | 4,42 ±0,55 |
|  |  | р≤0.05 | р≤0.05 |
|  | Кал новорожд. |  |  |
| n=51 | не регулярное | 2.63 ±0,35 | 2,53±0,53 |
| n=100 | регулярное | 4,92±0,44 | 4,87±0,65 |
|  |  | р≤0.0001 | р≤0.001 |
| 5 |  | ГМ |  |  |
| n =50 | не регулярное | 3,333±0,50 | 3,727 ±0.432 |
| n =31 | регулярное | 5,101±0,522 | 5,115±0,4 |
|  |  | р≤0.01 | р≤0.01 |
|  | Кал новорожд. |  |  |
| n =50 | не регулярное | 4,61±0,64 | 5,13±0,349 |
| n =31 | регулярное | 6,56±0,505 | 6,37±0,433 |
|  |  | р≤0.01 | р ≤0.05 |

Продолжение Табл.3.3.2.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 7-10 |  | ГМ |  |  |
| n =49 | не регулярное | 3,1±0,62 | 5,83± 0,41 |
| n =7 | регулярное | 4.98±0,52 | 5,118±0,31 |
|  |  | р≤0.05 | Р ≥0.05 |
|  | Кал новорожд. |  |  |
| n =49 | не регулярное | 6,12±0,64 | 6,39±0,43 |
| n =7 | регулярное | 7,28±0,52 | 7,62±0,31 |
|  |  | р≤0.001 | Р ≥0.05 |

По представленным данным видно, что у женщин, которые регулярно употребляли КМН, несмотря на присутствие в ГМ ХОП содержание бифидобактерий и кисломолочных бактерий было близким к показателям женщин, у которых не были обнаружены ХОП в ГМ. У женщин, которые не употребляли КМН содержание в ГМ нормофлоры были статистически значимо ниже. У новорожденных детей в кале содержание бифидобактерий и лактобактерий определялись с похожей направленностью.

Таким образом, у женщин, проживающих в городе Оше, родивших доношенных детей, мужья которых не имели непосредственного контакта с ядохимикатами, из ГМ на 2 сутки ХОП выявлялись в 66,03% случаев. Начиная с 5 суток имела место тенденция к резкому снижению количества проб ГМ с содержанием ХОП, что составило 17,2%, а к 10 суткам - 5,2%. Показатели проб ГМ с ХОП статистически значимо отличались от показателей 2 -х суток лактации (P < 0.0001). По мере снижения содержания ХОП в ГМ кормящих женщин, содержание в ГМ бифидобактерий и лактобактерий увеличивалось, и соответственно увеличивалось содержание нормофлоры и в кишечнике новорожденных.

Кроме этого, показатели нормофлоры кишечника новорожденных менялись в зависимости от характера питания их матерей. В кале новорожденных, матери которых употребляли КМН на постоянной основе, содержание данных микробов было близким к референсным значениям. У младенцев, матери которых не употребляли КМН, показатели содержания нормофлоры кишечника были снижены, что было статистически значимо.

Таким образом, результаты показали, что колонизационная резистентность формируется у младенцев начиная с 5 дня грудного вскармливания. На этот процесс положительно влияет, с одной стороны, экологически благополучная зона проживания и, с другой стороны, характер питания матери. Но наличие в достаточном количестве в рационе питания матери КМН может скорректировать формирование колонизационной резистентности у младенцев, несмотря на проживание в экологически неблагополучной зоне.

**Заключение.** В условиях современной цивилизации экологические факторы влияют на здоровье человека на 40-50%. Загрязнение окружающей среды – одна из основных причин роста многочисленных заболеваний, приводящих к ослаблению защитных функций и адаптационных резервов организма [32].

Ведущую роль в загрязнении окружающей среды играли хлорорганиче­ские пестициды, применение которых было запрещено с 2001 г. [9].

Биомониторинг по хлорорганическим пестицидам в бывших союзных республиках, где проводилось масштабное выращивание культур, требующих защиты от вредителей, проводится с 1998 года [32]. Среди стран с высоким риском заражения территорий хлорорганическими пестицидами были Узбекистан, Казахстан, Кыргызстан, Армения, Украина, Россия, Беларусь, где до сих пор сохраняется остаточное содержание этих вредоносных для человека соединений [32].

В Кыргызстане именно южные регионы страны в силу жаркого климата использовались для культивирования таких культур как хлопок и табак.

При выращивании хлопка и табака использовалось большое количество пестицидов для борьбы с вредителями данных культур, поэтому много лет ХОП применяли для увеличения урожайности на этих территориях. Так как территории посевов были значительными, то посевы обрабатывались пестицидами с самолетов. Это означало, что пестициды распространялись на большие территории и часто попадали в реки и озера [6].

В Кыргызстане до сих пор эти ядохимикаты являются основной причиной загрязнения почвы и воды в регионе [6].

Спустя 30 - летний период отказа от применения ХОП в мире и, в частности, в Кыргызстане мониторинг состояния окружающей среды проводился в основном по определению ХОП в воде, почве сильно пострадавших территорий [6]. Насколько опасна ситуация для населения, проживающего на территориях в прошлом массивного применения ХОП неизвестно.

В связи с этим, целью нашей работы явилось изучение негативного влияния остаточного количества пестицидов в почве на характер питания и формирование естественной резистентности нормальной микрофлоры кишечного тракта матерей и новорожденных, проживающих в загрязненных регионах Юга Кыргызстана, а также рекомендации по использованию лечебных напитков корректирующих и оздоравливающих микрофлору новорожденных.

В задачи исследования входило исследование степени содержания хлорорганических пестицидов в биологическом материале матерей и детей, проживающих в районах с различной степенью экологического благополучия, изучение влияния хлорорганических пестицидов на формирование нормобиоты грудного молока, кишечника матерей и их детей, проживающих в районах с различной степенью экологического благополучия и изучение влияния характера питания на формирование естественной резистентности нормальной микрофлоры организма матерей и новорожденных, проживающих в районах с различной степенью экологического благополучия.

Для выполнения задач исследования были использованы методы определения содержания ХОП в грудном молоке кормящих женщин методом газовой хроматографии: гексахлорциклогексан (ГХЦГ), изомеры α-, β-, γ-, δ-ГХЦГ, дихлородифенилтрихлорэтан (ДДТ) (изомеры дихлордифенил­дихлор­этана. Минимально определяемые концентрации для b - ГХЦГ – 2 мкг/л, гептахлора, алдрина – 0,5 мкг/л, ДДЕ и ДДД – 1 мкг/л, ДДТ – 2 мкг/л.

Микроскопическое исследование проводили, с окраской препаратов по Граму, с дифференциацией микроорганизмов по морфологическим и тинкториальным признакам.

Бактериологическое обследование проводили в соответствие с нормативными документами «Методические указания по бактериологическим методам исследований клинического материала» Приказ МЗ КР №4 от 11.01.2010 г. В качестве контрольных штаммов основных изучаемых микроорганизмов использовались *Bifidobacterium longum В379M* 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).

В связи с этим, были обследованы женщины и их новорожденные, проживающие в экологически благополучных и неблагополучных зонах юга страны. Все обследованные женщины были в возрасте от 20 до 40 лет, без тяжелых соматических заболеваний, родившие доношенных детей, без патологии. Обследованные были распределены на группы следующим образом: по регионам юга Кыргызстана было обследовано 248 женщин и у 86 были обнаружены ХОП в ГМ, что составляет 34,6%. Были также обследованы женщины, проживающие в городских условиях, на примере г.Ош. Всего из них было обследовано 262 женщины и их новорожденные. Группа городских обследованных представляла собой женщин в возрасте от 20 до 40 лет, без тяжелых соматических заболеваний, родивших доношенных детей, без патологии. При обследовании женщин учитывались зона их проживания и характер питания, а именно употребление продуктов, закупаемых на базаре, выращенных на своем огороде, привозимых из неблагополучных в экологическом смысле областей и т.д.

При обследовании жительниц сельской местности в качестве «чистой» зоны была использована горная местность Кара-Кульджинского района, условно «чистой» зоны - Алайский район, в связи с тем, что эта территория входит в природный очаг чумы, где постоянно проводятся мероприятия по обеззараживанию нор грызунов - резервуара чумы в природе.

В качестве «грязных» зон были выбраны с/у Сакалды бывшая хлопкосеющая зона, где находились бывшие агроаэропорт и склад хранения ХОП, который функционировал до 1989 г. Второй «грязной» зоной была выбрана с/у Бүргөндү, которая ранее также использовалась в качестве зоны для выращивания хлопка, и там располагался агроаэропорт откуда перевозили ХОП в другие регионы страны.

При обследовании жительниц этих зон, например, в Кара-Кульдже доля лиц с ХОП в ГМ составила 12,5%, условно «чистой» зоне Алая - 25%.

В «грязных» зонах (с/у Сакалды и с/у Бүргөндү) у жительниц в ГМ обнаруживались ХОП в 75% и 25% соответственно.

Из всего спектра ХОП, в основном определялись α-ГХЦГ, γ-ГХЦГ, β-ГХЦГ, ДДЭ. ХОП как α-ГХЦГ, γ-ГХЦГ, β-ГХЦГ не были определены в ГМ ни у одной женщины, проживающей в «чистой», условно «чистой» зонах, тогда как ДДЭ определялся во всех четырех зонах.

Картина содержания ХОП в ГМ у жительниц «грязных» зон показала, что определялись практически все изомеры ХОП. Причем концентрация этих веществ варьировала от 0,0012 ± 0.00 мг/л до 0.0334± 0.0054 мг/л.

Содержание каждого изомера в ГМ была относительно низкой, но учитывая, что это не один изомер, а все 4 вида ХОП в каждом образце ГМ, то невозможно считать эту ситуацию благополучной.

При обследовании городских жительниц на наличие ХОП в ГМ было выявлено наибольшее содержание изомеров на 2 сутки лактации. Из 262 обследованных у 173 была обнаружена концентрация ХОП в количестве 0.303±0.242 мг/л. В последующем, на 3, 4 сутки от начала лактации концентрация ХОП в ГМ не уменьшалась значительно (р≥0,05). Статистически значимое уменьшение концентрации ХОП в ГМ обследованных женщин начиналось с 5 суток лактации и продолжалось до 7-10 суток. Кроме этого, количество женщин, у которых были обнаружены изомеры ХОП также уменьшалось, а именно с 173 вначале лактации до 56 женщин к 7-10 дню. Однако позже этих сроков обследования у 49 женщин из 56 определялся изомер ДДТ.

Кроме обследования грудного молока на наличие ХОП, в тех же группах были обследованы женщины и их дети на содержание нормофлоры в ГМ, кале женщин и новорожденных в зависимости от зоны проживания. Результаты бактериологического исследования перечисленного биоматериала показали, что во всех образцах биоматериала у лиц с ХОП содержание бифидобактерий и лактобактерий было снижено по сравнению с содержанием нормофлоры у лиц без ХОП, и полученное различие было статистически значимым (р≤0,05).

Такая картина прослеживалось у лиц, проживающих в «чистых» и условно «чистых» зонах. У жительниц, проживающих в «грязных» зонах, при наличии ХОП в ГМ бифидофлора вообще не высевалась, но у лиц без ХОП из ГМ высевались бифидобактерии, лактобактерии, и их содержание было близким к референсным значениям. Различия значений содержания микрофлоры ГМ, кала новорожденных у лиц с ХОП и без ХОП были статистически значимыми (р≤0,05). Содержание нормофлоры кишечника женщин также показали статистически значимые отличия при выявлении наличия ХОП в ГМ и без (р≤0,05).

При сравнительной оценке кишечного микробиоценоза детей, родившихся в городских условиях (г.Ош) и в «чистых» зонах на примере с.Кара-Кульджи было показано, что кроме бифидофлоры, лактобактерий у городских детей высевались грибы Кандида, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Bacteroides, E.coli, энтерококки, в то время как у детей, проживающих в экологически «чистой» зоне спектр микробов в основном был представлен условно-патогенными представителями.

При сравнении результатов бактериологического обследования биоматериала у жительниц городской среды и детей, была выявлена картина значимой разницы в содержании нормофлоры ГМ, кала новорожденных. У лиц с выявленной концентрацией изомеров ХОП в ГМ имело место снижение содержания нормальной микрофлоры. У лиц с отсутствием в ГМ изомеров ХОП содержание нормофлоры было на уровне референсных значений.

К пятым суткам лактации количество выделенных микроорганизмов из биотопов матерей и детей увеличивается.

Полученные результаты по содержанию нормобиоты в биоматериале обследованных показали, что чем выше концентрация ХОП в ГМ у кормящих матерей, тем меньше в нем содержание бифидобактерий и, соответственно, не происходит формирование колонизационной резистентности кишечника у новорожденных.

При анкетировании обследованных женщин было выяснено, что городские жительницы в основном питаются продуктами, купленными на базаре, особенно это касалось тех женщин, у которых были выявлены ХОП в ГМ. По всей вероятности, эти продукты, были привезены из экологически неблагополучных регионов.

Далее в наших исследованиях было изучено влияние национальных кисломолочных продуктов и напитков на состав и содержание микрофлоры кишечника новорожденных. Для этого кормящие женщины в соответствии с результатами анкетирования были разделены на группы, кто употреблял КМН регулярно и женщины, которые не употребляли КМН регулярно или вообще не употребляли (айран, кымыз, кефир и др).

Были обследованы женщины из наиболее экологически неблагополучной зоны с/у Сакалды и г. Ош.

Результаты исследования показали, что у женщин, регулярно употреблявших КМН на протяжении всей беременности и ранее, несмотря на то, что они проживали в экологически неблагополучной зоне, и имели в ГМ все изомеры ХОП, содержание нормальной микрофлоры в ГМ было практически близким аналогичным показателям женщин, у которых в ГМ не были обнаружены ХОП. У женщин, которые не употребляли КМН или употребляли их крайне редко показатели содержания микрофлоры ГМ были снижены. Эти различия показателей были статистически значимы.

Аналогичными были изменения показателей содержания бифидобактерий и лактобактерий у новорожденных. В кале новорожденных, матери которых употребляли КМН на постоянной основе, содержание данных микробов было близким к референсным значениям. У младенцев, матери которых не употребляли КМН, показатели содержания нормофлоры кишечника были снижены, что было статистически значимо.

Таким образом, результаты показали, что колонизационная резистентность формируется у младенцев начиная с 5 дня грудного вскармливания. На этот процесс положительно влияет, с одной стороны, экологически благополучная зона проживания и, с другой стороны, характер питания матери. Но наличие в достаточном количестве в рационе питания матери КМН может скорректировать формирование колонизационной резистентности у младенцев, несмотря на проживание в экологически неблагополучной зоне.

**заключение**

1. В южных регионах Кыргызстана экологическая ситуация остается неблагополучной в связи с присутствием в биомаркерах (в грудном молоке) ХОП у жительниц этих зон. В ГМ обследованных женщин обнаружено присутствие таких ХОП, как дихлородифенилэтилен (ДДЭ) и три изомера гексахлорциклогексана – α-ГХЦГ, β-ГХЦГ и γ-ГХЦГ в концентрациях: от 0,0003±0.00 до 0,0073 ±0.0012 в чистых зонах и до 0,0334 ± 0.0054 в грязных зонах, различия концентраций были статистически значимы (Р≤0,05).
2. В условиях городской среды на примере г.Ош ситуация остается неблагополучной, в связи с наличием ХОП в ГМ обследованных женщин. Наибольшая концентрация ХОП была обнаружена в молозиве и с 5 суток от начала лактации концентрация снижалась.
3. Состояние микробиоты организма матерей и новорожденных неблагополучных и благополучных зон проживания имели значительные различия (р≤0,05). У жительниц «неблагополучных» зон нормофлора практически не определялась или была измененной, тогда как содержание нормальной флоры кишечника матерей и новорожденных «благополучных» зон соответствовало референсным значениям. Процесс начала формирования колонизационной резистентности происходит с 5 дня от начала грудного вскармливания.
4. Регулярное присутствие национальных кисломолочных продуктов в рационе лиц, проживающих в экологически неблагополучных зонах сельской местности юга страны и городских жителей на примере г. Ош, способствует улучшению состояния микробиоты организма матерей, формированию колонизационной резистентности у новорожденных (р≤0,05).

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Беременным женщинам, проживающим в неблагополучных зонах, рекомендуется регулярно употреблять национальные кисломолочные продукты.
2. Кормящим женщинам, проживающим в неблагополучных зонах, не употребляющим национальные кисломолочные напитки, рекомендуется исследовать ГМ на содержание бифидофлоры и кисломолочных бактерий.
3. Беременным женщинам, проживающим вблизи бывших складов ядохимикатов, агро- и аэроплощадок, рекомендуется исследовать ГМ на содержание ХОП.
4. У кормящих женщин, у которых из ГМ были выявлены ХОП в концентрации свыше 0,08 мг/л, провести профилактическое лечение.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Отчёт об инвентаризации устаревших пестицидов в Кыргызской Республике [Электронный ресурс] / Бишкек, 2021. — 51 с. – Режим доступа: [https://ecomap.kg/uploads/files/report.pdf. — Загл. с](https://ecomap.kg/uploads/files/report.pdf.%20—%20Загл.%20с) экрана.
2. Постановление Правительства Кыргызской Республики от 2 марта 2015 г. № 91 «Об утверждении Программы Правительства Кыргызской Республики по надлежащему управлению химическими веществами в Кыргызской Республике на 2015–2017 годы» [Текст] // Сб. нормативных правовых актов Кыргызской Республики. – Бишкек, 2015.
3. Правовые и институциональные проблемы, связанные с реализацией права на доступ правосудию по вопросам обращения химических веществ и отходов в Кыргызстане [Текст]. – Б., 2022. – 10 с.
4. Статистический сборник «Охрана окружающей среды в Кыргызской Республике 2000–2006» [Текст] / [www.stat.kg](http://www.stat.kg). – Загл. с экрана. Бишкек: Национальный статистический комитет Кыргызской Республики, 2008.
5. Европейская экономическая комиссия ООН, Комитет по экологической политике. Обзоры результативности экологической деятельности. Кыргызстан: второй обзор. – Нью-Йорк; Женева: Организация Объединённых Наций, 2009.
6. Идентификация особо опасных пестицидов в Кыргызской Республике: независимая экологическая экспертиза [Текст]. – Бишкек, 2021.
7. Роттердамская конвенция о процедуре предварительного обоснованного согласия в отношении отдельных опасных химических веществ и пестицидов в международной торговле от 10 сентября 1998 года (ратифицирована Законом Кыргызской Республики от 15 января 2000 года № 15) [Текст]. — Бишкек, 2000.
8. **Цыганков, В. Ю.** «Грязная дюжина» Стокгольмской конвенции. Химия и токсикология стойких органических загрязняющих веществ (СОЗ): Обзор литературы [Текст] / В. Ю. Цыганков. — Владивосток: Изд-во Дальневост. федерал. ун-та, 2020. — С. 12-61.
9. Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях от 22 мая 2001 года (ратифицирована Законом Кыргызской Республики от 19 июля 2006 г. № 114) [Текст]. – Бишкек, 2006.
10. **Краплин, Н. С.** Оценка воздействия пестицидов на объекты агроэкосистем [Текст] / Н. С. Краплин, А. С. Ступин // Инновационные решения в области развития транспортных систем и дорожной инфраструктуры. – Рязань: Рязанский гос.агротех.ун-т им. П. А. Костычева, 2022. – С. 304–312.
11. **Саркисян, Д. С.** Влияние пестицидов в продуктах питания на здоровье человека [Текст] / Д. С. Саркисян // Международный форум «Молодёжь в АПК». – 2022. – № 3 (105). – С. 37–40.
12. **Сарсенбаева, Б. О.** Влияние пестицидов на организм человека [Текст] / Б. О. Сарсенбаева // Современная научная деятельность: теория и практика: мат. межд. научно-практ. конф. – СРТ, 2022. – С. 64–69.
13. **Борисова, Е. Е**. Влияние пестицидов на экосистемы сельских территорий [Текст] / Е. Е. Борисова, М. В. Шуварин, Н. С. Атопшева и др. // Евразийское пространство: экономика, право, общество. – 2023. – № 10. – С. 59–62.
14. **Мехдиев, Т. В.** Экологические проблемы применения пестицидов [Текст] / Т.В. Мехдиев // Сельскохозяйственные науки и агропромышленный комплекс на рубеже веков. – 2014. – № 5. – С. 98–103.
15. **Федорова, Н. Е.** Остаточные количества хлорорганических пестицидов в пищевой продукции как гигиеническая проблема [Текст] / Н. Е. Федорова, Н. И. Добрева // Среда обитания и здоровье человека. – Крд.: КГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, 2019. – С. 203–207.
16. **Шекихачев, Ю. А.** пестицидов по способу их проникновения в организм и характеру действия [Текст] / Ю. А. Шекихачев, В. И. Батыров, Х. Л. Губжоков // Вопросы современной науки: проблемы, тенденции и перспективы. – НСК: Научно-изд. центр Мир науки, 2016. – С. 52–55.
17. **Зайдуллаева, М. О.** Вредное влияние пестицидов на здоровье человека [Текст] / М. О. Зайдуллаева // Экономика и социум. – 2018. – № 6 (49). – С. 427–430.
18. **Илюшина, Н. А.** Мутагенность и канцерогенность пестицидов, опасность для здоровья человека: систематический обзор [Текст] / Н. А. Илюшина, О. В. Егорова, Г. В. Масальцев и др. // Здравоохранение РФ. – 2017. – Т. 61, № 2. – С. 96–102. –Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197Х-2017-61-2-96-102>. – Загл.с экрана.
19. **Брызгунова, С. С.** Оценка токсического влияния пестицидов на организм человека [Текст] / С. С. Брызгунова, М. В. Еремина // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 8. – С. 95–96. – Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=27659>. – Загл. с экрана. (дата обращения: 10.05.2025).
20. **Мамонтова, Е. А.** Содержание стойких органических загрязнителей в грудном молоке жительниц Иркутской области [Текст] / Е. А. Мамонтова, Е. Н. Тарасова, М.И. Кузьмин и др. // Гигиена и санитария. – 2010. – № 1. – С. 35–38.
21. **Хамитова, Р. Я.** Заболеваемость населения в условиях длительного применения пестицидов [Текст] / Р. Я. Хамитова, Г. Т. Мирсаитова // Здравоохранение РФ. – 2014. – Т. 58. – № 1. – С. 38–42.
22. **Turusov, V.** Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT): ubiquity, persistence, and risks [Text] / V. Turusov, V. Rakitsky, L. Tomatis // Environmental Health Perspectives. – 2002. – Vol. 110. – P. 125–128.
23. **Bate, R.** The rise, fall, rise, and imminent fall of DDT [Text] / R. Bate. – Washington, DC: American Enterprise Institute, 2007.
24. United States Environmental Protection Agency. DDT – a brief history and status. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.epa.gov/ingredients -used-pesticide-products/ddt-brief-history-and-status](https://www.epa.gov/ingredients%20-used-pesticide-products/ddt-brief-history-and-status). – Загл. с экрана. (дата обращения: 12.05.2025).
25. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs evaluate DDT, lindane, and 2,4-D. – 2015. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr236_E.pdf>. – Загл. с экрана. (дата обращения: 12.05.2025).
26. **Jayaraj, R.** Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment: a review [Text] / R. Jayaray, P. Megha, P. Sredeev // Interdisciplinary Toxicology. – 2016. – Vol. 9. – P. 90–100.
27. Organochlorine pesticides [Text]. – Delaware: Delaware Health and Social Services, 2015.
28. **Garcia, F. P**. Pesticides: classification, uses and toxicity. Measures of exposure and genotoxic risks [Text] / F. P. Garcia, S. Y. Cortes Ascencio, J. C. Gaytan Oyarzun et al. // J Research in Environmental Science and Toxicology. – 2012. – Vol. 1. – P. 279–293.
29. **Eldridge, B. F.** Pesticide classifications and formulations [Text] / B. F. Eldridge // In: Pesticide Application and Safety Training for Applicators of Public Health Pesticides. – California, 2008.
30. Pesticide residues in food. – Geneva: World Health Organization, 2018.
31. **Рота, Э.** Загрязнение окружающей среды и изменение климата в экосистемах Антарктики: обновлённый обзор [Текст] / Э. Рота, Р. Баргальи // Environmental Science: Advances. – 2024. – Vol. 3. – P. 543–560.
32. **Гумовская, Ю. П.** Стойкие органические загрязняющие вещества (СОЗ) в организме человека: опыт России и бывших советских республик [Text] / Ю. П. Гумовская, А. Н. Гумовский, В. Ю. Цыганков и др. – Владивосток: Изд-во Дальневосточного федерального ун-та, 2020. – С.283–316.
33. **Насырова, Ф. Ю.** GMOs policy and research in Tajikistan [Text] / Ф.Ю. Насырова // Экологическая генетика. – 2023. – Т. 21, № 4. – С.60–67.
34. **Мамадалиева, М.** Сохранение агробиоразнообразия в Таджикистане [Text] / М. Мамадалиева, К. Партоев // Актуальные проблемы развития животноводства, современные методы и перспективы развития: мат.между.научно-практ.конф., Душанбе, 26–27 сентября 2024 года. – Душанбе, 2024. – С.1–33.
35. **Ибрагимов, О.** Особенно опасные пестициды в Узбекистане [Text] / О. Ибрагимов, И. Домулджанов, Ш. Домулджанова // J Survey in Fisheries Sciences. – 2023. – Т. 10, № 3S. – С. 783–790.
36. **Марупова, М. А.** Проблемы классификации и сертификации некоторых инсектицидов согласно Таможенному кодексу Республики Узбекистан [Текст] / М. А. Марупова, Ю. Х. Назарова // The American Journal of Agriculture and Biomedical Engineering. – 2021. – Т. 3, № 5. – С. 17–24.
37. **Амиргалиев, Н.** Долгосрочная динамика персистентных органических загрязнителей в водоёмах бассейна Аральского моря и реки Сырдарья [Текст] / Н. Амиргалиев, К. Опп, М. Аскарова и др. // Applied Sciences. – 2023. – Т. 13, № 20. – С. 11453.
38. **Гаршин, А.** Геномное исследование населения Алматинской области, длительное время проживающего в районах загрязнения пестицидами [Текст] / А. Гаршин, Н. Алтынова, О. Сапаргалиев и др. // BIO Web of Conferences. – 2024. – Т. 100. – С. 03005.
39. **Кененбаев, С**. Зелёное сельское хозяйство с отказом от химических средств защиты растений в Казахстане [Текст] / С. Кененбаев, Г. Есенбаева, И. Табынбаева и др. // SABRAO J Breeding and Genetics. – 2024. – Т. 56, № 4. – С. 1534–1542.
40. **Лобунцова, Ю.,** Завьялова И. Экологические вызовы сельского хозяйства Казахстана: управление пестицидами и персистентными органическими загрязнителями [Текст] / Ю. Лобунцова, И. Завьялова // Qazaq Green Magazine. – 2024. – 28 мая. – Режим доступа: URL: <https://qazaqgreen.com/en/journal-qazaqgreen/environmental-policy/2038/>. – Загл. с экрана. (дата обращения: 12.05.2025).
41. **Орловский, Н.** Дезертификация и здоровье населения в части Аральского моря, расположенной в Туркменистане [Текст] / Н. Орловский, В. Радзинский, Л. Орловский // Wessex Institute of Technology Transactions on Environmental Health Risk. – 2001. – DOI: 10.2495/EHR010151.
42. **Савва, А.** Оценка нового трёхкомпонентного гербицида Fulltime, MD для кукурузы (Zea mays) в центральной агроклиматической зоне Краснодарского края, Россия [Текст] / А. Савва, Т. Тележенко, С. Ковалев и др. // Research on Crops. – 2022. – Т. 23, № 3. – С. 550–553.
43. **Бахматова, Г. А.** Анализ использования сельскохозяйственных земель на основе принципов рационального землевладения [Текст] / Г. А. Бахматова, О. А. Целюйко, А. И. Клименко и др. // Научный обзор. Теория и практика. – 2021. – С. 737–750.
44. **Дьякова, Н. А.** Особенности накопления хлорорганических пестицидов в лекарственном растительном сырье Воронежской области [Текст] / Н. А. Дьякова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2024. – Т. 1. – С. 115–129.
45. Курганский центр гидрометеорологии и мониторинга окружающей среды. Мониторинг загрязнения почв Курганской области остаточными количествами пестицидов [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://kurganpogoda.ru>. – Загл. с экрана. (дата обращения: 12.05.2025).
46. **Хамитова, Р. Я.** Современное состояние вопроса о влиянии пестицидов на здоровье людей [Текст] / Р. Я. Хамитова, Р. М. Шигапов // Казанский мед.журнал. – 2017. – Т. 98, № 1. – С. 116–121.
47. **Мотавалов, И. Ф.** Эффективность применения пестицидов при возделывании озимой пшеницы в ООО «Нурлат» Нурлатского муниципального района Республики Татарстан [Текст] / И. Ф. Мотавалов // Эдиторум. – 2021. – Вып. 6. – С. 78–83.
48. **Овчинникова, Е.Л.** Канцерогенный риск для здоровья населения крупного промышленного города в результате многосредового и многоканального воздействия химических веществ [Текст] / Е. Л. Овчинникова, А. С. Колчин, А. С. Крига и др. // Гигиена и санитария. – 2024. – Т. 103, № 8. – С. 1–9.
49. **Киш, Л.** Определение остатков пестицидов в окружающей среде и пище – обзор [Текст] / Л. Киш, О. Абраменкова, В. Г. Амелин и др.// Химическая безопасность. – 2022. – Т. 6, № 2. – С. 81–116.
50. **Титова, К. В.** Оценка влияния локальных производственных объектов на почвы пос. Соловецкий (Соловецкий архипелаг, Архангельская область) [Текст] / К. В. Титова, Э. В. Швакова, Л. Ф. Попова и др. // Изв. Иркутского гос.ун-та. Сер.Биология. Экология. – 2020. – Т. 31. – С. 52–65.
51. **Ловдина, Т. И.** Влияние антропогенного загрязнения на природные водоёмы Соловецкого архипелага [Текст] / Т. И. Ловдина, Я. А. Кокарев, Н. Е. Томиловская и др. // Биотехнологии – драйвер развития территории: Сборник материалов IV Межд.научно-практ.конф. – Вологда, 2022. – С. 13–17.
52. **Квашнинова, Е. А.** Оценка состояния пресных природных водоёмов Соловецкого архипелага в районе поселения Соловецкое [Текст] / Е. А. Квашнинова, А. В. Быков // Ломоносовские научные чтения студентов, аспирантов и молодых учёных Высшей школы естественных наук и технологий САФУ – 2020: Мат.конф. – Архангельск, 2020. – С. 58–63.
53. **Миронова, Е. К.** Стойкие органические токсиканты в грудном молоке женщин юга и севера Дальнего Востока России и оценка риска для здоровья младенцев [Текст] / Е. К. Миронова, М. М. Донец, А. Н. Гумовский и др.// Токсикологический вест. – 2023. – № 2. – С. 99–108.
54. **Киселёв, А.** Загрязнение Амура китайскими токсичными отходами [Электронный ресурс] / А. Киселёв, О. Митволь // Свобода (Радио Свобода). – 2024. – 14 апреля. – Режим доступа: <https://www.svoboda.org/a/264322.html>. – Загл.с экрана. (дата обращения: 12.05.2025).
55. **Кешишян, Е. С.** Почему так важно для ребёнка грудное вскармливание [Текст] / Е. С. Кешишян // Медицинский совет. – 2012. – № 12. – С. 112–113.
56. **Коротько, Г. Ф**. Гидролазы грудного молока в лактотрофии ребенка [Текст] / Г. Ф. Коротько // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2018. – № 2. – С. 3–12.
57. **Захарова, И. Н.** Грудное вскармливание: ответы на некоторые сложные вопросы кормящих женщин [Текст] / И. Н. Захарова, Е. Б. Мачнева // Медицинский совет. – 2017. – № 1. – С. 60–63.
58. **Мачнева, И. В.** Современный взгляд на протеом грудного молока [Текст] / И. В. Мачнева, С. Н. Афонина, И. В. Карнаухова и др. // Журнал Гродненского гос.мед.ун-та. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 5–10.
59. **Скидан, И. Н.** Белки грудного молока как целевой ориентир для совершенствования рецептур детских адаптированных молочных смесей [Текст] / И. Н. Скидан, Е. А. Пырьева, И. Я. Конь // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86, № 4. – С. 37–49.
60. **Боголюбова, Е. А.** Особенности компонентного состава и калорийности грудного молока у матерей, страдающих ожирением [Текст] / Е. А. Боголюбова, И.А. Леонова, Н.Э. Прокопьева // Детская медицина Северо-Запада. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 49–58.
61. **Ballard, O.** Human milk composition [Text] / O. Ballard, A. L. Morrow // Pediatr. Clin. North. Am. – 2013. – Vol. 60, № 1. – P. 49–74.
62. **Кретова, Е. А.** Морфологический состав клеток зрелого грудного молока у женщин разного возраста [Текст] / Е. А. Кретова, Т. А. Сиротченко // Сб.проектов конкурса «Всероссийская научная школа "Медицина Молодая"». –2023. – С. 1410–1424.
63. **Camiccia, M.** Determination of glyphosate in breast milk of lactating women in a rural area from Paraná state, Brazil [Text] / M. Camiccia, L. Z. P. Candiotto, S. C. Gaboardi et al. // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2019. – Vol. 52. – e8583.
64. **Lönnerdal, B.** Nutritional and physiologic significance of human milk proteins [Text] / B. Lönnerdal // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – Vol. 77, № 6. – P. 1537–1543.
65. **Lönnerdal, B.** Longitudinal evolution of true protein, amino acids and bioactive proteins in breast milk: a developmental perspective [Text] / B. Lönnerdal, P. Erdmann, S.K. Thakkar et al. // J. Nutr. Biochem. – 2016. – Vol. 41. – P. 1–11.
66. **Рымашевский, А.Н.** Бактериальное приданое новорождённого [Текст] / А.Н. Рымашевский, Ю.Л. Набока, Э.Г. Свирава // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. – 2015. – № 5 (28). – С. 72–78.
67. **Yi, D. Y.** Human breast milk composition and function in human health: from nutritional components to microbiome and microRNAs [Text] / D.Y. Yi, S.Y. Kim // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, № 9. – Article 3094.
68. **Singh, A.** The protective effects of human milk-derived peptides on pancreatic islet biology [Text] / A. Singh, A. K. Enjapoori, Y. Gibert et al. // Biology Open. – 2020. – Vol. 9, № 8. – Article bio049304.
69. **Rizzello, C. G.** Identification of β-casomorphins in human milk [Text] / C. G. Rizzello, I. Losito, M. Gobbetti et al. // Food Chemistry. – 2019. – Vol. 274. – P. 659–667.
70. **Kostyra, E.** β-Casomorphins in human milk and their variation during lactation [Текст] / E. Kostyra, E. Sienkiewicz-Szlapka, H. Kostyra // Folia Medica Cracoviensia. – 2007. – Vol. 48, № 1–2. – P. 45–50.
71. **Jarmolowska, B.** β-Casomorphin-8 in plasma and CSF of pregnant and lactating women [Text] / B. Jarmolowska, E. Kostyra, S. Krawczuk et al. // J Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1989. – Vol. 69, № 4. – P. 881–885.
72. Студенческая научная группа педиатрической гастроэнтерологии и питания, Вроцлавский медицинский университет. Bioactive components of human milk and their impact on child’s health and development: literature review [Текст] // Nutrients. – 2024. – Т. 16, № 10. – С. 1487.
73. **Słyk-Gulewska, P.** MicroRNA as a new bioactive component in breast milk [Text] / P. Slyk-Gulewska, A. Kondracka, A. Kwasniewska // Non-coding RNA Research. – 2023. – Vol. 8, № 4. – P. 520–526.
74. **Zhang, M.** Human breast milk: the role of its microbiota and metabolites in infant health [Text] / M. Zhang, H. Qiao, S. Yang et al. // J Agricultural and Food Chemistry. – 2024. – Vol. 72, № 19. – P. 10665–10678.
75. **Moughan, P. J.** Amino acid requirements of the infant: the amino acid composition of human breast milk [Text] / P. J. Moughan, A. Deglaire, Y. Yan et al. // Frontiers in Nutrition. – 2024. – Vol. 11. – Article 1446565.
76. **Azad, M. B.** Secretory IgA: linking microbes, maternal health, and infant health through human milk [Text] / M. B. Azad, S. L. Bridgman, A. B. Becker et al. // Cell Host & Microbe. – 2022. – Vol. 30, № 5. – P. 650–659.
77. **Lawrence, R. M.** Immunology of human milk and host immunity [Text] / R. M. Lawrence, R. A. Lawrence // Advances in Pediatrics. – 2020. – Vol. 67. – P. 1–36.
78. **Bode, L.** Role of human milk bioactives on infants’ gut and immune health [Text] / L. Bode, A. S. Raman, S. H. Murch et al. // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – Article 604080.
79. **Zhou, Y.** Human milk immunomodulatory proteins are related to development of infant body composition during the first year of lactation [Text] / Y. Zhou, C. Aguayo-Mazzucato, S. Andrikopoulos et al. // Pediatric Research. – 2020. – Vol. 88, № 4. – P. 560–566.
80. **Шакирова, К. П.** Концентрация секреторного IgA в молозиве и грудном молоке женщин, родивших раньше срока [Текст] / К. П. Шакирова, Г. Н. Чистякова, И. И. Ремизова и др. // Тенденции развития науки и образования. – 2020. – № 63–1. – С. 64–67.
81. **Захарова, Ю. В.** Характеристика биологических свойств бифидобактерий при микроэкологических нарушениях кишечника у ВИЧ-инфицированных детей [Текст] / Ю. В. Захарова, Л. А. Леванова, Т. А. Штернис и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 3. – С. 3–9.
82. **Brockway, M. M.** Human milk bioactive components and child growth and body composition in the first 2 years: a systematic review [Text] /M. M. Brockway, A. I. Daniel, S. M. Reyes et al. // Advances in Nutrition. – 2023. - Oct 4. – PMID: 37802214. – P. 47–55.
83. **Karcz, K.** Bioactive factors in human breast milk attenuate intestinal inflammation during early life. Vegan or vegetarian diet and breast milk composition – a systematic review [Text] / K. Karcz, B. Krolak-Olejnik // Epub. – 2020. - Apr 22. – PMID: 32319307. – P. 13–15.
84. **Łubiech K.** Lactobacillus bacteria in breast milk [Text] / K. Lubiech, M. Twruzek // Nutrients. – 2020. - Dec. – PMID: 33321792. – P. 20–24.
85. **Thai, J.D.** Bioactive factors in human breast milk attenuate intestinal inflammation during early life [Text] / J.D. Thai, K.E. Gregory // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. – 2020. – P. 10–15.
86. **Абдулхакова, Р. М.** Содержание и выделение пепсиногена в грудном молоке у здоровых женщин [Текст] / Р. М. Абдулхакова, Н. О. Холматова // Современная медицина: Новые подходы и актуальные исследования. – 2024. – С.37–40.
87. **Дементьева, Ю. Н.** Иммуноглобулины грудного молока у женщин с различным состоянием здоровья в динамике лактации [Текст] / Ю. Н. Дементьева, А. И. Кусельман, А. П. Черданцев и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 4. – С. 229–230.
88. **Коденцова, В. М.** Оптимизация витаминного состава грудного молока путем обогащения рациона кормящей женщины [Текст] / В. М. Коденцова, Д. В. Рисник, О. Б. Ладодо // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 4. – С. 229–230.
89. **Коденцова, В. М.** Оптимизация микроэлементного состава грудного молока путем обогащения рациона женщины [Текст] / В. М. Коденцова, Д. В. Рисник, С. В. Павлович и др. // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 60–68.
90. **Мачнева, И. В.** Железо и лактоферрин в грудном молоке женщин. ОРБ [Текст] / И. В. Мачнева, Е. Н. Лебедева, И. В. Карнаухова // Микроэлементы в медицине. – 2024. – № 2. – С. 61–63.
91. **Самандарова, Б. С.** Микробный пейзаж грудного молока кормящих женщин и содержание уровня иммуноглобулина в грудном молоке [Текст] / Б. С. Самандарова, З. С. Аллабергенова, М. А. Маримова и др. // Вест. науки и образования. – 2020. – № 10-1 (88). – С. 88–91.
92. **Studencka, M.** Bioactive components of human milk and their impact on child’s health and development: literature review [Text] / M. Studencka, J. Baran, M.K. Borsewzska-Kornacka et al. // Nutrients. – 2024. – Vol. 16, No. 10. – Article: 1487.
93. **Dutt, S. S.** The Gut Microbiome–Human Body Symbiosis: Relevance of the Ubiquitous Microbial Community on Health and Development [Text] / S.S. Dutt // AMWA J. – 2023. – Vol. 38, No. 3. – Article: 266.
94. **Roslund, M.I.** Scoping review on soil microbiome and gut health—Are soil microorganisms missing from the planetary health plate? [Text] / M.I. Roslund, O.H. Laitinen, A. Sinkkonen // People and Nature. – 2024. – Vol. 6, No. 1. – Article: e10638.
95. **Leach, S.T.** Role of Probiotics and Prebiotics in Gut Symbiosis [Text] / S.T. Leach // Nutrients. – 2024. – Vol. 16, No. 2. – Article: 238.
96. **Zhang, Z.** A meta-analysis of the human gut mycobiome using internal transcribed spacer data [Text] / Z. Zhang, Y. Zhang, Q. Yuan et al. // Microorganisms. – 2024. – Vol. 12, Issue 12. – Article: 2567.
97. **Jin, H.** A high-quality genome compendium of the human gut microbiome of Inner Mongolians [Text] / H. Jin, K. Quan, Q. He et al. // Nature Microbiology. – 2023. – Vol. 8. – P. 150–161.
98. **Chen, Z.** Gut microbiota dynamics and fecal SCFAs after colonoscopy: accelerating microbiome stabilization by Clostridium butyricum [Text] / Z. Chen, L.Yu, J.Liu et al. // J Translational Medicine. – 2024. – Vol. 22. – Article: 222.
99. **Азовскова, О. В.** Изучение процессов формирования нормальной микрофлоры кишечника новорожденных детей в период их внутриутробного развития [Текст] / О. В. Азовскова, Е. А. Федосов, Э. В. Панкрашов и др. // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. – 2021. – № 6.
100. **Антонова, Л. К.** Современный взгляд на формирование микробиоты пищеварительного тракта у детей первого года жизни [Текст] / Л. К. Антонова, А. М. Самоукина, Ю. А. Алексеева и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6.
101. **Caballero-Flores, G**. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation [Text] / G. Caballero-Flores, J. M. Pickard, G. Núñez // Nature Reviews Microbiology. – 2022. – Vol. 21, No. 6. – P. 347–360.
102. **Woelfel, S.** Intestinal colonization resistance in the context of environmental, host, and microbial determinants [Text] / S. Woelfel, M.S. Silva, B. Stecher // Cell Host & Microbe. – 2024. – Vol. 32, No. 6. – P. 820–836.
103. **Khan, S.A**. Mechanism of the gut microbiota colonization resistance and enteric pathogen infection [Text] / S. A. Khan, Y. Bai, L. Zha et al. // Frontiers in Microbiology. – 2022. – Vol. 13. – Article 750278.
104. **Duar, R. M.** Colonization resistance in the infant gut: the role of Bifido­bac­terium infantis in reducing pH and preventing pathogen growth [Text] / R. M. Duar, D. Kyle, G. Casaburi // High-Throughput. – 2020. – Vol. 9, No. 2. – Article 7.
105. **Червинец, Ю. В.** Современные представления о биотех­нологическом потенциале симбиотической микробиоты человека [Text] / Ю. В. Червинец, В. М. Червинец, Б. Ф. Шендеров // Верхневолжский мед. журнал. – 2018. – Т.17(вып.1). – С.19-26.
106. **Chang, P. V.** Chemical mechanisms of colonization resistance by the gut microbial metabolome [Text] / P. V. Chang // ACS Chemical Biology. – 2020. – Vol. 15, No. 5. – P. 1119–1126.
107. **Беляев, С. И.** Современные возможности фармакологического воздействия на микрофлору и моторную активность кишечника [Текст] / С. И. Беляев, Н. В. Зайцева, М. М. Шмаров // Фарматека*.* – 2023. – Т. 90, № 2. – С. 45–56.
108. **Пельтихина, О. В.** Влияние микробиоты органов желудочно-кишечного тракта на здоровье детей [Текст] / О. В. Пельтихина, А. М. Морозова, В. К. Дадабаев и др. // Современные проблемы науки и образования*.* – 2019. – № 3. – С. 193.
109. **Ковалёв, С. И.** Роль кишечной микробиоты в регуляции иммунного ответа и поддержании гомеостаза организма [Текст] / С. И. Ковалёв, А. С. Фролова, М. В. Соколова // Иммунология*.* – 2021. – Т. 42, № 3. – С. 234–241.
110. **Мягкая, Н. О.** Влияние кишечной микрофлоры на биодоступность пероральных лекарств [Текст] / Н. О. Мягкая, Н. А. Марочкин // Молодой учёный*.* – 2023. – № 6 (453). – С.319–321.
111. **Нуралиева, Х. О.** Взаимосвязь факторов местного иммунитета и высеваемости микроорганизмов из грудного молока лактирующих женщин [Текст] / Х. О. Нуралиева, Б. С. Самандарова, Х. Ж. Саломова // Colloquium-Journal*.* – 2018. – № 4-2 (15). – С. 7–9.
112. **Парфенов, А. И.** Постинфекционный синдром раздражённого кишечника: особенности патогенеза, диагностики и лечения [Электронный ресурс] / А. И. Парфенов, И. Н. Ручкина, Н. И. Екисенина // Studres*.* – 2022. – Режим доступа: <https://journals.rcsi.science/2075-1753/article/view/91513>. – Загл. с экрана (дата обращения: 23.05.2025).
113. Изменения кишечной микробиоты при синдроме раздражённого кишечника [Электронный ресурс] // uMEDp*.* – 2021. –Режим доступа: <https://umedp.ru> – Загл. с экрана (дата обращения: 23.05.2025).
114. **Налетов, А. В.** Патогенетические основы синдрома раздражённого кишечника у пациентов, перенёсших COVID-19 [Электронный ресурс] / А. В. Налетов, Д. И. Масюта, Л. Ф. Чалая // Мать и Дитя в Кузбассе*.* – 2021. – Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/637>. – Загл. с экрана (дата обращения: 23.05.2025).
115. **Айтбаев, К. А.** Влияние различных диет на состав кишечной микробиоты человека [Текст] / К. А. Айтбаев, И. Т. Муркамилов, В. В. Фомин и др. //Фармация*.* – 2022. – Т. 70, № 7. – С. 5–10.
116. **Плоскирева, А. А.** Патогенетическая терапия острых кишечных инфекций у детей: комплексный подход [Электронный ресурс] / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // Российский медицинский журнал*. –* 2018. – № 8(II). – Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\_bolezni/ Patogeneticheskaya\_terapiya\_ostryh\_kishechnyh\_infekciy\_u\_detey\_kompleksnyy\_podhod/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/%20Patogeneticheskaya_terapiya_ostryh_kishechnyh_infekciy_u_detey_kompleksnyy_podhod/). – Загл. с экрана. (дата обращения: 23.05.2025).
117. **Urban-Chmiel, R.** Emerging Challenges in Antimicrobial Resistance: Implications for Pathogenic Microorganisms, Novel Antibiotics, and Their Impact on Sustainability [Электронный ресурс] /R. Urban-Chmiel, A. Gawel, I. Puzio et al. // Frontiers in Microbiology*.* – 2024. – Article 11089201. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.11089201>. – Загл. с экрана.
118. **Braat, H.** Dichotomy between Lactobacillus rhamnosus and Klebsiella pneumoniae on dendritic cell phenotype and function [Text] / H. Braat, E. C. de Jong, J. van den Brande et al. // J Molecular Medicine*.* – 2004. – Vol. 82, No. 3. – P. 197–205.
119. **Mariman, R.** The probiotic mixture VSL#3 mediates both pro- and anti-inflammatory responses in bone marrow-derived dendritic cells from C57BL/6 and BALB/c mice [Text] / R. Mariman, L. Nagelkerken et al. // British Journal of Nutrition*. –* 2012. – Vol. 108, No. 6. – P. 1032–1043.
120. **Иванов, А. И.** Эффективность энтеросорбционной терапии при дисбактериозе ЖКТ [Текст] / А. И. Иванов, В. Г. Петров, П. Н. Сидоров // World J Gastroenterology*.* – 2023. – Т. 29, № 18. – С. 3450–3459.
121. **Зиновьев, Л. А.** Роль энтеропротекции в восстановлении функций ЖКТ при антибиотикорезистентности [Текст] / Л. А. Зиновьев, М. С. Крылов, А. А. Волков // Frontiers in Pharmacology*.* — 2022. — Т. 13. — Статья № 856.
122. **Новикова, Е. С.** Комплексный подход к терапии нарушений микробиоты ЖКТ [Текст] / Е. С. Новикова, П. В. Кузнецов, Д. Г. Смирнов // J Clinical Gastroenterology*. –* 2021. – Т. 55, № 3. – С. 231–239.
123. **Попова, А. В.,** Соколов И. П., Андреев И. А. Интеграция энтеропротекционных мероприятий в коррекцию микробиологических нарушений ЖКТ [Текст] / А. В. Попова, И. П. Соколов, И. А. Андреев // Nutrients*.* – 2020. – Т. 12, № 8. – С. 2257.
124. **Турдиева, Ш. Т.** Современные аспекты бактериофаговой терапии в педиатрической практике [Текст] / Ш. Т. Турдиева, Г. Р. Насирова, Х. Б. Абдурашидова // Биология ва тиббиёт муаммолари*.* – 2023. – № 6 (150). – С. 493–497.
125. **Гладков, С. Ф.** Роль фаготерапии в моделировании микро­экосистемы кишечника [Текст] / С. Ф. Гладков, Н. К. Перевощикова, Н. С. Черных и др. // Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. –* 2020. – Т. 22, № 12. – С. 183–191.
126. **Sabino, J.** Phage therapy in gut microbiome [Text] / J. Sabino, R. P. Hirten, J. F. Colombel // Alimentary Pharmacology & Therapeutics*.* — 2020. — Vol. 51, No. 1. — P. 53–63.
127. **Li, Y.** Advances and optimization strategies in bacteriophage therapy for treating inflammatory bowel disease [Text] / Y. Li, X. Li-m., H.-y. Duan // Frontiers in Immunology*.* — 2024. — Vol. 15. — Article 1398652.
128. **Николаева, И. В.** Пробиотики у новорожденных и детей грудного возраста (обзор литературы) [Текст] / И. В. Николаева, Л. А. Купчихина // Вест. современной клин. медицины*.* — 2013. — Т. 6, № 3. — С. 48–51.
129. **Martín, R.** Emerging Health Concepts in the Probiotics Field: Streamlining the Definitions [Text] / R. Martin, P. Langella // Frontiers in Microbiology*.* — 2019. — Vol. 10. — Article 1047.
130. **Shokryazdan, S**. Update of Probiotics in Human World: A Non‑Stop Source of Benefactions till the End of Time [Text] / S. Shokryazdan, M. F. Jahromi, S. Navidshad et al. // Microorganisms. — 2020. — Vol. 8. — Art. 1907.
131. **De A. Mandal S.** A Brief Overview on Probiotics: The Health Friendly Microbes [Text] / S. de A. Mandal, U. Sengupta // Biomedical and Pharmacology Journal*.* - 2021. - Vol. 14, No. 4. - Режим доступа: <http://biomedpharmajournal.org> . – Загл. с экрана (дата обращения: 23.05.2025).
132. **Mandal, P.** Probiotics – the versatile functional food ingredients [Text] / P. Mandal, R. Kumar, V. K. Bajpai // J Food Science and Technology*.* — 2016. — Vol. 53, No. 2. — P. 921–933.
133. **Жантлесова, С.** Оценка выживаемости пробиотиков в имитированных условиях желудочно-кишечного тракта и исследование их адгезивных свойств in vitro [Текст] / C. Жантлесова, А. Саданов, Б. Баймаханова и др. // Вест.КазНУ. Сер.биолог. — 2024. — Т. 100, № 3. — С. 46–54. — Режим доступа: http://bb.kaznu.kz. – Загл. с экрана (дата обращения: 23.05.2025).
134. **Горелов, А. В.** Кишечная микробиота: Современные доказательные данные эффективности применения Lactobacillus rhamnosus GG и Bifidobacterium longum в практике педиатра [Текст] / А. В. Горелов, Е. В. Каннер, М. Л. Максимов и др. // Медицинский совет*.* — 2018. — № 11. — С.175–180.
135. **Паромова, Я. И.** Микробиом кишечника как фактор иммунной защиты организма [Текст] / Я. И. Паромова, Ю. М. Барышникова // Лучшая научная статья 2020*.* — Пенза: Наука и просвещение (ИП Гуляев Г. Ю.), 2020. — С.160–163.
136. **Топол, И. А.** Роль кишечной микробиоты в регуляции иммунных реакций в иммунной системе кишечника в условиях стресса и при модуляции её состава путём введения антибиотиков и пробиотиков [Текст] / И. А. Топол, И. С. Полякова, А. В. Елыкова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*.* – 2022. – Т. 99, №6. – С. 722–733. – Режим доступа: <http://journals.rcsi.science> . – Загл. с экрана (дата обращения: 23.05.2025).
137. **Tiwari, A.** Exploring Probiotics as a Sustainable Alternative to Antimicrobial Growth Promoters: Mechanisms and Benefits in Animal Health [Text] / A. Tiwari // Frontiers in Sustainable Food Systems*.* - 2024.
138. **Chang, H. M.** Comparative Studies of Inhibitory and Antioxidant Activities, and Organic Acids Compositions of Postbiotics Produced by Probiotic Lactiplantibacillus plantarum Strains Isolated From Malaysian Foods [Text] / H. M. Chang, H. L. Foo, T. C. Loh et.al. // Frontiers in Veterinary Science*.* - 2021. - P. 280.
139. **Choi, A. R.** Antagonistic Activities and Probiotic Potential of Lactic Acid Bacteria Derived From a Plant-Based Fermented Food [Text] / A. R. Choi, J. K. Patra, W. J. Kim et al. // Frontiers in Microbiology*.* - 2018. - P. 963.
140. **Dejene, F.** Antagonistic Effects of Lactic Acid Bacteria Isolated from Ethiopian Traditional Fermented Foods and Beverages Against Foodborne Pathogens [Text] / F. Dejene, D. B. Regasa et al. // International Journal of Microbiology*.* — 2021. — P.556.
141. **Суворов, А. Н**. Рекомбинантные вакцины и пробиотики как возможные средства защиты от стрептококковых заболеваний [Текст] / A. Н. Суворов, Л. Ф. Леонтьева, Е. И. Ермоленко и др. // Медицинский академический журнал*.* — 2010. — Т. 10, № 2. — С. 32–39. — Режим доступа: <http://journals.eco-vector.com>. – Загл.с экрана. (дата обращения: 23.05.2025).
142. **Теймуразов, М. Г.** Применение бактериоцинов, включая микроцины: настоящее и будущее [Текст] / М. Г. Теймуразов, И. М. Коваленко, О.Е.Хохлова // RUSMED*. —* 2024. — Т. 69, № 9–10. — С. 71–85.
143. **Заславская, М. И.** Перспективы использования бактериоцинов нормальной микробиоты в антибактериальной терапии [Текст] / М. И. Заславская, Т. В. Марова, Н. А. Александрова и др. // Современные технологии в медицине*.* — 2019. — № 3. – С.19.
144. Probiotic Modulation of Innate Cell Pathogen Sensing and Signaling Events [Текст] // Nutrients*.* — 2017. — Vol. 9, No. 10. — Article 1156. — DOI: 10.3390/nu9101156. — Режим доступа: <https://www.mdpi.com> . – Загл. с экрана (дата обращения: 23.05.2025).
145. **Каннер, Е. В.** Пробиотики и противоинфекционная резистентность: современные представления и новые терапевтические возможности [Текст] / Е. В. Каннер, А. Л. Заплатников, И. Д. Каннер и др. // РМЖ. Мать и дитя*.* — 2023. — Т. 6, № 2. — С. 184–191.
146. **Евсютина, Ю. В.** Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта [Текст] / Ю. В. Евсютина // Российский медицинский журнал (РМЖ)*.* — 2018. — № 3. — С. 18–22.
147. **Al-Sadi, R.** Lactobacillus acidophilus induces a strain-specific and Toll-like receptor 2–dependent enhancement of intestinal epithelial tight junction barrier and protection against intestinal inflammation [Text] / R. Al-Sadi, P. Nighot, M. Nighot et al. // The American J Pathology. — 2021. — Vol. 191, No. 5. — P. 872–884.
148. **Raev, S. A.** Glycan-mediated interactions between bacteria, rotavirus and the host cells provide an additional mechanism of antiviral defence [Text] / S. A. Raev, M. K. Kick, M. Chellis et al. // Viruses. — 2024. — Vol. 16, No. 5. — Article 660.
149. **Степанов, К. М.** Идентификация и основные биологические свойства молочнокислых бактерий [Текст] / К. М. Степанов // Вест.КрасГАУ. — 2009. — № 9. — С. 158–161.
150. **Феклисова, Л. В.** Применение лактозосодержащих пробиотиков: оценка многолетнего использования Аципола в педиатрической практике [Текст] / Л. В. Феклисова // Педиатрия. — 2007. — № 2. — С. 123–127.
151. **Макарова, Е. Г.** Олигосахариды грудного молока: история открытия, структура и защитные функции [Текст] / Е. Г. Макарова, О. К. Нетребенко, С. Е. Украинцев // Педиатрия. — 2018. — Т. 97, Вып. 4. — С. 152–160.
152. **Кулакова, Ю. В. Р**азработка поликомпонентного метаболитного пробиотика [Текст] / Ю. В. Кулакова, А. В. Алешкин, С. С. Афанасьев и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2023. – Т. 100, Вып. 2. – URL: http://microbiol.crie.ru (дата обращения: 23.05.2025).
153. **Бондаренко, В. М.** Метаболитные пробиотики: механизмы терапевтического эффекта при микроэкологических нарушениях [Текст] / В. М. Бондаренко // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24, Вып. 7. – Режим доступа: http://consilium.orscience.ru . – Загл. с экрана (дата обращения: 23.05.2025).
154. Методические указания по бактериологическим методам исследований клинического материала [Текст] // Приказ МЗ КР №4 от 11.01.2010 г.
155. **Тойчуев, Р. М.** Хлорорганические пестициды в грудном молоке городских жительниц Кыргызстана [Текст] / З. М. Тойчуев, Л. В. Жилова, А. У. Тойчуева и др. // Химическая безопасность. – 2020. – № 1. – С. 197–215.
156. **Тойчуева, А. У.** Микробиома грудного молока у женщин, проживающих в хлопкосеющих зонах юга Кыргызстана [Текст] / А. У. Тойчуева, Д. А. Адамбеков, А. Т. Аргынбаева и др. // Медицина Кыргызстана. – 2020. – № 4. – С. 46–49.
157. **Тадевосян, Н. С.** Мониторинг отдельных хлорорганических пестицидов в организме сельских жительниц Армении и показатели физического развития новорожденных и детей первого года жизни [Текст] / Н. С. Тадевосян // Вест. КГМА им. И. К. Ахунбаева. – 2016. – № 5. – С. 159–164.
158. **Цыганков, В. Ю.** Хлорорганические соединения в грудном молоке женщин юга дальневосточного региона России [Текст] / В. Ю. Цыганков, Ю. П. Гу­мов­ская, А. Н. Гумовский и др. // Экология человека. – 2020. – № 4. – С. 12–18.
159. **Башкин, В. Н.** Оценка риска загрязнения окружающей среды и биологических субстратов человека пестицидом ДДТ и его метаболитами [Текст] / В. Н. Башкин, Р. А. Галиулина // Проблемы анализа риска. – 2023. – № 4. – С. 28–42.
160. **Тогузбаева, К. К.** Влияние экологического фактора на состояние здоровья сельского населения [Текст] / К. К. Тогузбаева, Л. С. Ниязбекова, Л. Б. Сейдуанова и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 4–2. – С. 507–510.
161. **Малевич, Ю. К.** Хлорорганические пестициды и их влияние на качественный состав грудного молока родильниц [Текст] / Ю. К. Малевич, Е. В. Симонова // Белорусский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 86–88.
162. **Sergeyev, O.** POPs in human milk in Chapaevsk, Russia, five years following cessation of chemical manufacturing and decade of remediation program, pilot study [Text] / O. Sergeyev, A. Shelepchikov, T. Denisova et al. // Organohalogen Compounds. – 2008. – Vol. 70. – P. 1946–1949.
163. **Московчук, О.Б.** Элементный статус и содержание пестицидов в организме женщин-родильниц [Текст] / О.Б. Московчук, К. М. Московчук, Е. В. Евстафьева // В кн.: Современные аспекты экологической медицины: теория и практика на Крымском полуострове. – 2023. – С.197–201.
164. **Амирова, В. Р.** Микробиота грудного молока: происхождение, бактериальное разнообразие [Текст] / В. Р. Амирова, Т. В. Саубанова, Л. М. Балашова и др. // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 47–56. – Режим доступа: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-3-47-56>. – Загл.с экрана.
165. **Zimmermann, P.** Breast milk microbiota: a review of the factors that influence composition [Text] / P. Zimmermann, N. Curtis // J Infection. – 2020. – Vol.81, No.1. – P.17–47. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/j.jinf. 2020.01.023](https://doi.org/10.1016/j.jinf.%202020.01.023). – Загл. с экрана.
166. **Лебедева, Е. Н.** Характеристика нутриентов грудного молока женщин Оренбуржья [Текст] / Е. Н. Лебедева, С. Н. Афонина, И. В. Мачнева и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 48–49.
167. **Geddes, D. T.** 25 years of research in human lactation: from discovery to translation [Text] / D. T. Geddes, Z. Gridneva, S. L. Perrella et al. // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, No. 9. – Article 3071. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/nu13093071>. – Загл. с экрана.
168. **Fernández, L.** The microbiota of the human mammary ecosystem [Текст] / L. Fernandez, P. S. Pannaraj, S. Rautava et al. // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2020. – Vol. 10. – Article ID 586667. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.586667>. – Загл. с экрана.
169. **Kumari, P.** Regenerative potential of human breast milk: a natural reservoir of nutrients, bioactive components and stem cells [Text] / P. Kumari, A. Raval, P. Rana et al. // Stem Cell Reviews and Reports. – 2023. – Vol. 19, No. 5. – P. 1307–1327. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s12015-023-10534-0>. – Загл. с экрана.
170. **Kapourchali, F. R.** Early-life gut microbiome – the importance of maternal and infant factors in its establishment [Text] / F. R. Kapourchali, G. A. M. Cresci // Nutrition in Clinical Practice. – 2020. – Vol. 35, No. 3. – P. 386–405. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/ncp.10490>. – Загл. с экрана.
171. **Edwards, C. A.** A systematic review of breast milk microbiota composition and the evidence for transfer to and colonisation of the infant gut [Текст] / С. A. Edwards, C. A. van Loo-Bouwman, J. A. van Diepen et al. // Beneficial Microbes. – 2020. – Vol. 13, No. 5. – P. 365–381. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3920/BM2021.0098>. – Загл. с экрана.
172. **Vandenplas, Y.** Factors affecting early-life intestinal microbiota development [Text] / Y. Vandenplas, V. P. Carnielli, J. Ksiazyk et al. // Nutrition. – 2020. – Vol. 78. – Article ID 110812. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110812>. – Загл. с экрана.
173. **Li, Y.** The effect of breast milk microbiota on the composition of infant gut microbiota: a cohort study [Text] / Y. Li, L. Ren, Y. Wang et al. // Nutrients. – 2022. – Vol. 14. – Article 5397. – Режим доступа: [https://doi.org/10.3390/ nu14245397](https://doi.org/10.3390/%20nu14245397). – Загл. с экрана.
174. **Martin, R.** Human milk is a source of lactic acid bacteria for the infant gut [Text] / R. Martin, S. Langa, C. Reviriego et al. // J Pediatrics. – 2003. – Vol. 143. – P. 754–758. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2003.09.028>. – Загл.с экрана.
175. **Christian, P.** The need to study human milk as a biological system [Text] / P. Christian, E. R. Smith, S. E. Lee et al. // American J Clinical Nutrition. – 2021. – Vol. 113, No. 5. – P. 1063–1072. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1093/ajcn /nqab075](https://doi.org/10.1093/ajcn%20/nqab075). – Загл. с экрана.
176. **Murphy, K.** The composition of human milk and infant faecal microbiota over the first three months of life: a pilot study [Text] / K. Murphy, D. Curley, C.A. OShea et al. // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – Article ID 40597. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/srep40597>. – Загл.с экрана.
177. **Damaceno, Q. S.** Isolation and identification of potential probiotic bacteria from human milk [Text] / Q. S. Damaceno, B. Gallotti, I. M. M. Reis et al. // Probiotics and Antimicrobial Proteins. – 2023. – Vol. 15, No. 3. – P. 491–501. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09866-5>. – Загл. с экрана.
178. **Бондаренко, В. М.** Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром. Современное состояние проблемы [Текст] / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 304 с.
179. **Захарова, Ю. В.** Современные представления о таксономии, морфологических и функциональных свойствах бифидобактерий [Текст] / Ю. В. Захарова, Л. А. Леванова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 90–101.
180. **Whitman, W. B.** Bergey’s Manual of Systematic Bacteriology. 2nd ed. Vol. 5, parts A and B. [Text] / W. B. Whitman, M. Goodfellow, P. Kampfer et al. – NY.: Springer-Verlag, 2012. – 2031 p.
181. **Леванова, Л. А.** Систематика, таксономия и классификация бактерий [Текст] / Л. А. Левановаб Ю. В. Захарова // Фундаментальная и клиническая медицина. - 2017. - № 1 (2). – С.91–101.
182. **Салгина, А. В.** Сравнение методов идентификации представителей рода Bifidobacterium [Текст] / А. В. Салгина, Т. А. Бондаренко, Е. В. Иванова и др.// Вест.Оренбургского гос.ун-та. - 2014. - № 13(174). – С.92–95.
183. **Амерханова, А. М.** Морфологическая изменчивость микроорганизмов рода Bifidobacterium [Текст] / А. М. Амерханова // Здоровье населения и среда обитания. - 2012. - № 12. – С.33–35.
184. **Джаксыбаева, Г. Г.** Идентификация бактерий рода Lactobacillus [Текст] / Г. Г. Джаксыбаева, А. Е. Усенова // Молодой ученый. - 2021. - №8(350). – С.23–28. – Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/350/78652/>. – Загл. с экрана. (дата обращения: 20.05.2025).
185. **Салим, Г. Н.** Терапевтический потенциал популярных ферментированных молочных продуктов, и их польза для здоровья человека [Текст] / Г. Н. Салим, Р. Гу, Х. Ку и др. // Frontiers in Nutrition*.* - 2024. - Т.11. - Art. 1328620. – Режим доступа: 10.3389/fnut.2024.1328620. – Загл. с экрана.
186. **Хунъю, С.** Анализ структуры молочнокислых бактерий в свежем кобыльем молоке из Синьцзяна и кумысе с использованием технологии секвенирования третьего поколения [Текст] / С. Хунъю, Л. Вэньцзюнь, С. Линлин и др. // J Chinese Institute of Food Science and Technology*.* - 2022. - Т.22. - С.291. – Режим доступа: 10.16429/j.10097848.2022.02.031. – Загл. с экрана.