

тому році щодо покращання дієвості системи охорони здоров'я, цей факт засвідчив реальну можливість соціального регулювання здоров'я населення, причому не тільки в молодших вікових групах — за поданими результатами, найвищий рівень тривалості життя у 1987 році був спричинений перебільшено кращими параметрами виживання населення саме у зрілому та похилому віці.

Узгоджений системний аналіз всіх спостережуваних та відносно прихованих параметрів виживання населення України зафіксував зворотній зв'язок генотипічних ознак популяційного здоров'я ( $\alpha$ ) з соціальними умовами життя і прямий зв'язок з ними фенотипічних ознак ( $\gamma$ ), довів їх взаємну урівноваженість, закономірну взаємозалежність і визначальну роль у впливі на середню тривалість життя — реальне використання видового "життєвого ресурсу".

**Висновки:** 1. В Україні за останні 20 років спостерігається поступове погіршення якості соціо-екологічного середовища проживання людей, за яким гостро виступає питання безпеки існування і здоров'я нації, що вимагає проведення невідкладної корекції діяльності всіх служб охорони здоров'я. 2. Соціальні і біологічні параметри виживання населення взаємообумовлені закономірним зв'язком їх "внутрішньої" та "зовнішньої" життєстійкості, які змінюються паралельно, відбиваючи відомі закономірності статевого диморфізму у збереженні виду. 3. Негативні зміни соціальних умов життя сьогодні в значній мірі компенсуються розширенням морфофункціональних біологічних можливостей людини, гнучким "підлагоджуванням" системи його "внутрішньої" (біологічної) життєстійкості. 4. Зростаюча розповсюдженість інфекційної патології серед населення пов'язана з морфофункціональною (біологічною) перебудовою організму людей, з соціальними змінами в структурі населення і якості соціо-екологічного середовища місць його проживання. Ці параметри контрольовані за параметрами закону виживання і можуть виступати інтегральним підґрунтям прогнозів здоров'я населення і очікуваної розповсюдженості масових хвороб як в країні, так і на її окремих територіях.

**Література.** 1. Т а р а л л о В. Л. Здоров'я населення. - Чернівці, 1996. - 175 с. 2. Т а р а л л о В. Л. Системний аналіз знань щодо управління здоров'ям населення. Метод. рекомендації. - Чернівці, 1996. - 48 с.

---

*О. В. Бліндер*

### **ІНФОРМАТИВНІСТЬ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ СКЛАДУ МІКРОФЛОРИ ТОВСТОЇ КИШКИ МИШЕЙ ПРИ ВИЗНАЧЕННІ СТАНУ ЇЇ МІКРОБІОЦЕНОЗУ**

Лабораторія мікробіологічних досліджень  
Чернівецького НДІ медико-екологічних проблем

**Ключові слова:** мікробіоценоз, товста кишка, імунодефіцит.

**Abstract.** Regularities of development of the mice large intestine disbiosis are studied in the mice with model of acquired immunodeficit. The most informative criterions for appreciation of the state mice large intestine microbiocenosis are selected. Such criterions are suitable for application during of the hygienic regulations of environmental pollutants.

**Вступ.** На сьогоднішній день у виробничу сферу та побут людини ввійшла і продовжує вводитись маса нових хімічних сполук. Бурхливо розвивається нова галузь виробництва — біотехнологія. Людина, як вид, стикається з масою факторів хімічної та біологічної природи, з якими її предки не стикались протягом свого еволюційного розвитку. Це створює потенційну загрозу для людського здоров'я.

Одним з методів профілактики шкідливого впливу хімічних речовин та біополотантів на здоров'я людини є встановлення гігієнічних регламентів на забрудник. При проведенні гігієнічної регламентації дисбіотична дія потенційного забрудника часто виявляється лімітуючим показником шкідливості. Це пов'язано з тим, що стан мікробіоценозу товстої кишки людини та лабораторних тварин є одним з найчутливіших інтегральних показників стану здоров'я [2, 6, 10, 12].

На даний час, при постановці експериментів з гігієнічного нормування, прийнято вважати патологією порушення кількісного складу будь-якої групи мікроорганізмів товстої кишки [1, 11].

Одночасно існує багато робіт, які вказують, що мікробіоценоз товстої кишки — це надзвичайно динамічна система, яка дуже чутлива до самих різноманітних факторів як екзогенного, так і ендогенного походження [2, 3, 6]. Слід врахувати і той факт, що до складу мікробіоценозу товстої кишки теплокровних входить біля 400 видів мікроорганізмів, які знаходяться в складних зв'язках між собою та макроорганізмом, в той час як більшості мікробіологічних лабораторій доступне виділення та ідентифікація, в кращому випадку, кількох десятків видів.

Із сказаного випливає, що вищенаведене визначення дисбіозу у лабораторних тварин можливо є занадто спрощеним і необхідно проводити експериментальні дослідження з метою відбору найбільш інформативних критеріїв для виявлення дисбіотичної дії полутантів.

**Матеріал і методи.** При проведенні досліджень використані рандомбредні білі миші породи NMRI та лінійні миші СВАЛас.

Виходячи із загальновідомого положення про тісний взаємозв'язок стану мікрофлори товстої кишки та стану імунної системи, моделювання дисбактеріозу проводилось шляхом створення імунодефіциту у піддослідних тварин [4]. Для створення імунодефіциту використані два методи: тимусектомія у віці статевого дозрівання (30-40 днів); створення дефіциту СМФ (системи мононуклеарних фагоцитів).

Тимусектомія проводилась за оригінальною методикою з використанням пневмоаспіратора. Методика створення дефіциту СМФ детально описана В. Д. Кравцовим та ін. [5].

Стан мікрофлори товстої кишки вивчали в двох його мікроекологічних нішах — слизовій та вмісті. Для цього використовували класичний бактеріологічний метод — визначення кількості окремих груп та родів мікроорганізмів в одиниці маси дослідного матеріалу [7]. Ідентифікацію виділених мікроорганізмів до роду проводили за сукупністю морфологічних, тинкторіальних та культуральних властивостей. Всього ідентифікували 9 родів та груп мікроорганізмів: біфідобактерії, бактероїди, анаеробні коки, лактобактерії, ешерихії, протеї, ентерококи, стафілококи, дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Вираховували також загальну кількість мікроорганізмів в 1 грамі вмісту та 1 грамі стінки кишки, загальну кількість анаеробів, окремо абсолютну та відносну кількість аеробів та факультативних анаеробів. Склад мікрофлори товстої кишки вивчений у 63 мишей.

Порівняння показників контрольних та дослідних груп проводилось з використанням t-критерію Ст'юдента та U-критерію Уїлконсона [8].

При виконанні роботи у контрольних та дослідних тварин вивчені такі показники стану неспецифічної протиінфекційної резистентності та стану

Деякі показники стану неспецифічної протифекційної резистентності та імунної системи тимусектомованих мишей в різні терміни після операції

Після операції	6 днів		22 дні		42 дні		63 дні		156 днів	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Назва групи										
Показники	M $\pm$ m									
ФА нейтрофілів (%)	57,3 $\pm$ $\pm$ 7,0	54,5 $\pm$ $\pm$ 4,0	77,3 $\pm$ $\pm$ 3,8	38,4 $\pm$ $\pm$ 7,5**	77,3 $\pm$ $\pm$ 3,8	48,8 $\pm$ $\pm$ 6,9**	66,8 $\pm$ $\pm$ 1,7	55,8 $\pm$ $\pm$ 2,3**	58,2 $\pm$ $\pm$ 7,6	77,6 $\pm$ $\pm$ 6,7
ФЧ нейтрофілів	6,63 $\pm$ $\pm$ 2,30	6,10 $\pm$ $\pm$ 1,00	6,70 $\pm$ $\pm$ 1,10	1,49 $\pm$ $\pm$ 0,54**	6,70 $\pm$ $\pm$ 1,00	2,16 $\pm$ $\pm$ 0,34*	5,40 $\pm$ $\pm$ 0,86	2,47 $\pm$ $\pm$ 1,41	3,5 $\pm$	4,83 $\pm$
НСТ-тест	19,3 $\pm$ $\pm$ 3,1	17,8 $\pm$ $\pm$ 3,1	10,5 $\pm$ $\pm$ 1,6	3,0 $\pm$ $\pm$ 1,0**	10,5 $\pm$ $\pm$ 1,6	8,5 $\pm$ $\pm$ 1,0	31,2 $\pm$ $\pm$ 11,3	16,8 $\pm$ $\pm$ 3,0	17,5 $\pm$ $\pm$ 3,5	22,5 $\pm$ $\pm$ 9,6
% Т-лімфоцитів в селезінці	9,1 $\pm$ $\pm$ 1,6	1,9 $\pm$ $\pm$ 0,8**	2,2 $\pm$ $\pm$ 0,7	5,6 $\pm$ $\pm$ 1,1*	не визначали	не визначали	4,8 $\pm$ $\pm$ 1,6	10,5 $\pm$ $\pm$ 1,6*	1,8 $\pm$ $\pm$ 0,8	не визначали

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  (t-критерій Ст'юдента).

імунної системи: фагоцитарна активність (ФА) та фагоцитарне число (ФЧ) гранулоцитів крові за відношенням до *Staphylococcus aureus* 209 [9]; рівень активації кисневозалежних механізмів бактерицидної дії нейтрофілів крові шляхом постановки НСТ — тесту [9]; процентний вміст Т-лімфоцитів у селезінках мишей — методом Е-РУК (еритроцитарних розеткоутворюючих клітин) [9].

Також визначали кількість лейкоцитів та еритроцитів в одиниці об'єму крові, проводили підрахунок лейкоформули. Методики виконання даних аналізів стандартні, загальноприйняті. Імунний статус вивчений у 53 мишей. Отримані дані оброблені методами варіаційної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента.

**Результати дослідження.** Дані, отримані при вивченні неспецифічної протиінфекційної резистентності та імунної системи тимусектомованих мишей в різні терміни після операції, наведені в таблиці 1. Наведені дані свідчать, що в тимусектомованих мишей після операції поступово розвивається виражений імунодефіцит. Його пік припадає на 22-й день після операції. Після цього настає поступова компенсація імунодефіциту і на 156-й день після операції вивчені імунологічні показники дослідних тварин суттєво не відрізняються від показників контрольної групи.

Оскільки ці процеси достатньо тривалі, то метод тимусектомії видається особливо цінним для вивчення впливу стану протиінфекційної резистентності макроорганізму на стан його мікрофлори, в тому числі товстої кишки.

У мишей з моделлю дефіциту СМФ виявлено, що на 5-й день після останнього промивання очеревини в них спостерігається значне статистично вірогідне зниження рівня активації кисневозалежних механізмів бактерицидної дії нейтрофілів (показник НСТ-тесту дослідної групи —  $5,3 \pm 1,6$ , контрольної —  $17,5 \pm 3,5$ ), а також тенденція до зниження ФА та ФЧ нейтрофілів. Отримані дані свідчать про розвиток вираженого імунодефіциту у даної дослідної групи.

Дані про склад мікрофлори товстої кишки мишей із змодельованим станом імунодефіциту наведені в таблиці-схемі 2.

З наведених даних випливає, що в цілому у мишей із змодельованим станом імунодефіциту зареєстровані вірогідні зміни всіх вивчених показників стану мікробіоценозу товстої кишки, за винятком кількості бактероїдів. Але для кожної дослідної групи набір показників, значення яких статистично вірогідно відрізнялись від значень контрольної групи, був різним. Число показників, які дали вірогідні зміни, теж було різним в різних групах. У тимусектомованих мишей через 22-у і 42-у доби після операції статистично вірогідні зміни зареєстровані за 8-а показниками, у мишей з моделлю дефіциту СМФ — за 7-а показниками. У цих же групах мишей зареєстровані значні статистично вірогідні зміни показників неспецифічної протиінфекційної резистентності. Немає сумніву, що в цих групах мишей розвився глибокий дисбактеріоз товстої кишки на фоні імунодефіциту. В той же час у тимусектомованих мишей через 124 доби після операції зареєстровані значимі зміни тільки 4-х показників стану мікробіоценозу товстої кишки, а через 156 дб — лише 2-х показників.

Щоб з'ясувати, чи достатня реєстрація значимих змін будь-якого з вивчених показників для констатації дисбактеріозу товстої кишки, було проведено порівняння стану мікробіоценозу кишечнику інтактних груп мишей.

Дані про склад мікрофлори товстої кишки інтактних мишей наведені в таблиці-схемі 3.

Отримані дані підтверджують думку багатьох науковців про те, що стан мікробіоценозу товстої кишки — дуже динамічна система. Адже у даному випадку статистично вірогідна різниця з ряду показників стану мікробіоценозу товстої кишки отримана при порівнянні інтактних груп тварин, що утримувались у стандартних умовах. Причому тестування тварин проведено в

**Мікрофлора товстої кишки мишей  
із змодельованим станом імунодефіциту**

Модель імунодефіциту	Тимусектомія								Дефіцит	
	22		42		124		156		СМФ	
Дні після операції	В	С	В	С	В	С	В	С	В	С
Мікроекологічна ніша (вміст, слізозва)										
Біфідобактерії	↓**	↓**	↓**	↓**	↑	↑	↓	↓	↓**	↓
Біфіктероїди	=	=	↑	=	=	=	↑	↑	↑	↑
Анаеробні коки	↓*	↓	↓*	↓*	=	=	↓	=	↓	=
Лактобактерії	↓**	↓*	↓	↓**	не визначали		↑	↓	↓	↑
Ешерихії	↓	=	↓	=	↓	=	↑	=	↑	↑*
Ентерококи негемолітичні	↑	↑	↑**	↑**	↑**	↑**	↓**	↓*	↓	↑
Ентерококи гемоліт.	не виявлені				↑**	↑**	не виявлені			
Протей	↑	=	↑*	=	↓	=	=	=	↑*	=
Стафілококи	↑*	↑	↓	↓	↑**	↑	↓	↓	↓	↓
Дріжджоподібні гриби	↓**	↓	↓	↓	=	=	↑	↑*	↓	↑*

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  за U-критерієм Уїлкоксона.

Загальна кількість аеробів та факультативних анаеробів	=	↓	↑	↓	↑**	↑**	↓	↓	↑	↑*
Загальна кількість анаеробів	↓**	↓	↓**	↓***	↑	↑	↓	=	↓**	↓
Загальна кількість мікроорганізмів	↓**	↓	↓**	↓**	↑	↑	↓	↑	↓**	↓
Відносна кількість аеробів та факультативних анаеробів	↑*	↑	↑*	↑*	↑	↑	↑	↓	↑	↑

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  за t-критерієм Ст'юдента. Стрілками вказано напрямок зміни середнього значення (або медіани) показника в порівнянні з контролем (= — значення не відрізняються суттєво).

## Мікрофлора товстої кишки інтактних мишей

Порода мишей	NMRI						СВА/Лас	
	самки, 40-42		самки, 157		самці, 186		самці, 81-88	
Стать, вік (дні) мишей умовного досліджу	самки, 20		самки, 40-42		самки, 157		самці, 58-77	
Стать, вік (дні) мишей умовного контролю	самки, 20		самки, 40-42		самки, 157		самці, 58-77	
Мікроекологічна ніша	В	С	В	С	В	С	В	С
Біфідобактерії	↑	↑	↓	↑	=	↓	↑	↓
Бактероїди	=	=	=	=	=	=	=	=
Анаеробні коки	↑*	↑	↓	↓*	↓	=	=	=
Лактобактерії	=	↑	↑	↑	↑	↑	↑*	↓
Ешерихії	↓	↓	↑	=	↓	=	↓	=
Протей	↑	=	↑	=	=	=	↓	=
Ентерококи	↑*	↑*	↓	↓	↑	↑	↑*	↑
Стафілококи	↑	=	↑	↑	↓	=	↑*	↑
Дріжджоподібні гриби	↑**	↑	↑*	↑*	↓**	↓**	=	↑

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  за U-критерієм Уїлкоксона.

Загальне число аеробів та факультативних анаеробів	↑	↓	↑	↓	↓**	↓*	↑*	↓
Загальне число анаеробів	↑	↑	↓	↓	↑	=	↑	↓
Загальне число мікробів	↑	↑	↓	↓	↑	=	↑	↓
Відносна кількість аеробів і факультативних анаеробів	↓	↓	↑	=	↓	↓	↑	↑

\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  за t-критерієм Ст'юдента. Стрілками вказано напрямок зміни середнього значення (або медіани) показника в порівнянні з контролем (= — значення не відрізняються суттєво).

один сезон, і проміжки часу між тестуваннями порівнюваних груп були невеликі — від одного до п'яти тижнів, різниця у віці тестованих тварин теж була незначною (за винятком самок віком 40-42 та 157 днів).

Показники рівня неспецифічної протиінфекційної резистентності порівнюваних груп тварин статистично вірогідно не відрізнялись. Також не відрізнялись вивчені гематологічні показники.

Отже, логічно допустити, що значення показників стану мікробіоценозу товстої кишки інтактних мишей не виходить за межі норми реакції. Звідси випливає, що ресстрація значимих змін кількості анаеробних коків, лактобактерій, негемолітичних ентерококів, стафілококів, дріжджоподібних грибів *Candida* і загальна кількість аеробів та факультативних анаеробів є недостатньою для констатації дисбактеріозу товстої кишки у мишей.

Цілком можливо, що кількість перелічених груп мікроорганізмів коливається в значних межах під впливом таких факторів, які поки що не вдається контролювати в умовах експерименту.

Таким чином, всі показники, які були використані для визначення стану мікробіоценозу товстої кишки дослідних та контрольних груп мишей, можна розділити на три групи.

1. Ті, зміна яких була характерною тільки для груп тварин з вираженим набутих імунodefіцитом (тимусектомовані на 22-й та 42-й дні після операції, із змодельованим дефіцитом СМФ): зменшення загальної кількості мікроорганізмів та анаеробів, зменшення кількості біфідобактерій, збільшення процентного вмісту аеробів та факультативних анаеробів, збільшення кількості бактерій роду *Proteus*.

2. Показники, зміна яких була характерною лише для певної моделі імунodefіциту, або для певного етапу розвитку імунodefіциту: збільшення кількості ешерихій, гемолітичних ентерококів.

3. Такі, що давали достеменні зміни при порівнянні між собою інтактних груп тварин.

Очевидно, як критерій розвитку дисбактеріозу товстої кишки доцільно використовувати показники першої та другої групи. Причому має значення не тільки наявність вірогідної різниці між контролем та дослідом за показником, який використовується як критерій стану мікробіоценозу, але й слід враховувати напрямок виявлених змін.

**Література.** 1. Багдасарьян Г. А., Алексеева О. Г., Штейнберг Г. Б., Умеров Ж. Г. Методические указания по экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды. - Москва, 1991. - 22 с. 2. Блохина И. Н., Дорофейчук В. Г. Дисбактериозы. - М.: Медицина, 1979. - 175 с. 3. Веселов А. Я. Современные представления о нормальной микрофлоре пищеварительного тракта // Лаб. дело. - 1988. - №4. - С. 3-11. 4. Гариб Ф. Ю., Адылов Ш. К., Соколова И. Э. Развитие дисбактериоза кишечника у половозрелых крыс после тимэктоми // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1991. - №9. - С. 16-18. 5. Кравцов В. Д., Зорина Т. Д., Аркадьева Г. Е., Фрейдлин И. М. Новая модель недостаточности системы мононуклеарных фагоцитов. // Иммунология. — 1985. - №5. - С. 48-50. 6. Красноголовец В. Н. Дисбактериозы кишечника. - М.: Медицина, 1989. - 207 с. 7. Микельсаар М. Э., Сийгур У. Х., Ленцнер А. А. Оценка количественного состава микрофлоры фекалий. // Лаб. дело. — 1990. - №3. - С. 62-66. 8. Микельсаар М. Э. Возможные критерии дисбиоза кишечника по микрофлоре фекалий. // Аутофлора // Аутофлора человека в норме и патологии и ее коррекция. - Горький, 1988. - С. 15-23. 9. Пастер Е. У., Овод В. В., Позур В. К., Вихоть Н. Е. Иммунология: Практикум. - К.: Вища школа, 1989. - 302 с. 10. Пинегия Б. В., Мальцев В. Н., Коршунов В. М. Дисбактериозы кишечника. - Москва; Медицина, 1984. - 144 с. 11. Трахтенберг И. М., Тимофеевская Л. А., Квятковская И. Я. Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей. - Рига: Зинатне, 1987. - 170 с. 12. Mitsuka Tomotari Intestinal Flora and host // Asian. Med. J. - 1988. - 31, №7. - P. 400-409.