

# К ВОПРОСУ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПАРАЗИТОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГБУЗ «ПСКОВСКИЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ»<sup>1</sup>

TO THE ISSUE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE  
OF INTESTINAL PARASITOCENOSIS  
OF THE EXAMINED GBUZ «PSKOV  
REGIONAL CLINICAL CENTER  
OF PSYCHIATRY AND NARCOLOGY»

*N. Bugero  
N. Ilyina  
S. Aleksandrova  
A. Klinkovsky*

*Summary.* The problem of antibiotic resistance to antiprotozoal drugs in persons with psychiatric disorders is outlined for the first time. Studies on the relationship between antibiotic resistance and weakening of the immune status of the organism associated with the use of antipsychotic drugs are presented. The possibility of the influence of the studied factors on the composition of intestinal microflora is shown.

*Keywords:* antibiotic resistance, parasitocenosis, blastocysts, psychiatric disorders, antipsychotic drugs.

**Бугеро Нина Владимировна**

Доктор биологических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет»  
bugero@mail.ru

**Ильина Наталья Анатольевна**

Доктор биологических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет»  
ilina@mail.ru

**Александрова Светлана Михайловна**

К.х.н., доцент,  
ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет»  
superkandidat@rambler.ru

**Клионковский Александр Игоревич**

Аспирант,  
ФГБОУ ВО «Псковский государственный университет»  
klionkovskiy@mail.ru

*Аннотация.* Впервые обозначена проблема антибиотикорезистентности к антипротозойным препаратам у лиц с психическими расстройствами. Приведены исследования по изучению взаимосвязи между антибиотикорезистентностью и ослаблением иммунного статуса организма, связанного с применением антипсихотических средств. Показана возможность влияния изучаемых факторов на состав микрофлоры кишечника.

*Ключевые слова:* антибиотикорезистентность, паразитоценоз, бластоцисты, психические расстройства, антипсихотические средства.

## Введение

Одной из современных проблем здравоохранения в мире является антибиотикорезистентность. Основные причины развития антимикробной резистентности связаны с формированием устойчивости патогенных и условно-патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам, с образованием защитных структур в виде биопленок, которые характеризуются повышенной устойчивостью к цитокинам (эффекторы иммунной системы), с выявлением в геномах бактерий «патогенных островков» с антибиотикорезистентными генами повышенной скорости передачи, с утратой энзиматических систем, продуцируемых живыми бактериальными клетками. На сегодняшний день антибиотикорезистентность определяют как «вновь появившееся смертельное заболевание» [1]

Учёные из Ирландии выяснили, что препараты для лечения депрессий и других расстройств психики оказывают влияние на состав микрофлоры кишечника. Для исследования были взяты группы лабораторных крыс, каждая из которых состояла из восьми животных. Ежедневно каждая группа получала порцию лекарственного препарата: лития, вальпроата, прозака (флуоксетина) и эсциталопрама. Контрольная группа крыс получала только чистый корм без добавок. Грызуны принимали препарат в течение четырёх недель, по завершении которых учёные исследовали микробиологический состав их кишечника. Как оказалось, психоактивные лекарства действительно влияют на состояние кишечного микробиома. Так, у животных в группах, принимавших вальпроат и литий, в кишечнике повысилось количество клостридий [3].

<sup>1</sup> Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема «Молекулярно-генетические детерминанты персистенции простейших *Blastocystis* spp. в формировании инфекционного процесса (FSNS-2023-0009)»).

В последние десятилетия во многих научных публикациях показана большая роль патогенных микроорганизмов в возникновении кишечных инфекций. Особенно отличается напряженная эпидемиологическая обстановка по паразитарным инфекциям. Несмотря на это, уровень заболеваемости паразитарными инвазиями и их значение для здравоохранения остаются недооцененными. Среди причин сохранения такой ситуации — сложности специфической диагностики, отсутствие четкой системы учета заболеваемости, недостаточные знания врачей и населения. Известно более 50 видов простейших, вызывающих заболевания человека и паразитирующих в различных органах и тканях.

К наиболее распространённым видам относятся *Entamoeba histolytica* (Дизентерийная амеба) — возбудитель амебиоза, или амебной дизентерии. Локализуется в начальных отделах толстого кишечника. Основным методом диагностики дизентерийной амебы служит микроскопия мазка фекалий, однако, в настоящее время, более эффективно обнаружение ДНК *Entamoeba histolytica* в фекалиях методом ПЦР [4], [5]. Симптоматические инфекции, вызванные дизентерийной амебой, поддаются лечению Метронидазолом, Тинидазолом. Эффективным также является препарат Нитазоксанид. [6] *Giardia lamblia* — жгутиковый одноклеточный микроорганизм, вызывающий вспышки диарейных заболеваний во всем мире. По данным ВОЗ лямблиоз поражает до 10 % взрослого и 20 % детского населения. Инфицирование человека происходит при попадании в организм цист из загрязненных водоемов, пищи, которые, при взаимодействии с кислой средой желудка превращаются в трофозоиты и населяют проксимальные отделы тонкой кишки. Лямблиоз можно лечить с помощью препарата Тинидазола, механизм действия которого основан на токсическом поражении ДНК простейшего. Эффективны в отношении *Giardia lamblia* также Метронидазол, Нитазоксанид, Альбендазол.

В настоящее время широко распространен бластоцитоз — протозооз, вызванный паразитированием *Blastocystis hominis* преимущественно в толстой кишке. Род *Blastocystis* представлен множеством морфологически схожих субтипов, из которых наиболее изучены 17. У человека чаще всего встречаются субтипы ST1, ST2 и ST3. Некоторые исследования показывают, что представители различных субтипов отличаются по патогенному потенциалу и степени чувствительности к антипротозойным препаратам. Возбудитель бластоцитоза характеризуется отсутствием клеточной стенки, многоядерностью, анаэробными свойствами. Бластоцисты имеют округлую форму размером 2–40 мкм. Чаще всего встречаются клетки размером 5–15 мкм. Стадии развития простейшего включают в себя амебоидную форму, прецистную форму и цисту. Передается возбудитель от зараженных животных и птиц. Основной метод диа-

гностики *Blastocystis hominis* — микроскопическое исследование кала [7]. Варианты терапии возбудителя включают Нитазоксанид, Метронидазол, Йодохинон [6].

Как и к любым антимикробным препаратам у простейших со временем формируется устойчивость к антипротозойным препаратам. В частности, устойчивость анаэробных простейших (*G. lamblia* и *E. histolytica*) к нитроимидазолам (Метронидазол) обусловлена снижением уровня экспрессии ферредоксина, донора электронов для активации антипротозойных препаратов. Проводились исследования чувствительности *Blastocystis hominis* к таким препаратам как Метронидазол, Тинидазол, Орнидазол. Были получены результаты, доказывающие, что наименьшей резистентностью данный возбудитель обладает к Тинидазолу и (чуть большей) к Метронидазолу. Препарат Орнидазол оказался наименее эффективен в отношении *Blastocystis hominis* вследствие развития эффективных механизмов резистентности [8].

Связывая антибиотикорезистентность с физиологией человека, становится интересным изучение этого явления на примере паразитоценоза кишечника лиц, проходивших лечение в ГБУЗ «Псковский областной клинический центр психиатрии и наркологии», поскольку данная категория лиц была выбрана впервые. Кроме того, публикаций на тему паразитоценоза кишечника человека в Псковской области достаточно мало.

Основной целью исследований является выявление устойчивости к антибактериальным препаратам при оценке паразитоценоза кишечника у лиц, находящихся в зоне риска.

#### Материалы и методы исследования

На базе ГБУЗ «Псковский областной клинический центр психиатрии и наркологии» был проведен обзор медицинских карт пациентов, проходивших лечение в период с мая 2022 по февраль 2023 года. В частности, анализировались результаты бактериологических посевов, предназначенных для выявления возбудителя, результаты микробиологических исследований, а также результаты исследований на чувствительность к антибиотикам. Выборка составила 40 медицинских карт.

Технология определения чувствительности возбудителей к антибиотикам проведена диско-диффузионным методом и включала в себя нанесение исследуемой бактериальной суспензии на поверхность агара в чашке Петри (обычно  $1-2 \times 10^8$  КОЕ/мл), а также помещение стандартизированных дисков с антибиотиками. В результате диффузии диска в агар формируется зона подавления роста микроорганизмов. В качестве объективного показателя используют диаметр зоны вокруг диска (в мм), измеренный после инкубации чашек Петри в термостате

при температуре 35–37°C в течение 24 часов. В зависимости от диаметра зоны подавления роста различают следующие степени чувствительности штаммов: Высокочувствительные (зона подавления роста > 25 мм), Чувствительные (15...25 мм), Малочувствительные (10...15 мм), Устойчивые (< 10 мм) [9].

Для обнаружения простейших, в том числе бластоцист, были использованы как методы традиционной микроскопической диагностики, так и микроскопические методы. Микроскопия мазков кала, окрашенных раствором Люголя, проводилась с соблюдением всех требований к приготовлению препарата (МУК 4.2.735-99). Антибиотикорезистентность определялась стандартным диско-диффузионным методом.

В исследовании использовался статистический метод, на основе которого были получены приведенные ниже результаты. В частности, применялся выборочный метод. Для обработки данных использовались основные инструменты программы Microsoft Office Excel 2010.

Для настоящего исследования выбрана группа лиц, которым назначались в качестве лечения и профилактики антипсихотические средства (галоперидол, тизерцин, аминазин и др. нейролептики), оказывающие влияние на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника. Обследованные относятся к группе риска, поскольку имеют повышенную вероятность возникновения дисбаланса в микрофлоре кишечника, которая является индикатором состояния здоровья.

Было обследовано 40 человек, в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст — 33 года. Лиц мужского пола зарегистрировано 27 человек (67,5 %), женского 13 (32,5 %). Анализ медицинских карт пациентов с 2022 по май 2023 гг., показал наличие в исследуемых группах ряда заболеваний. К ним относятся заболевания нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительных систем, что составило 31,2±3,2 %, 26,7±1,4 % и 19,8±1,9 % соответственно, последующие места в разной последовательности занимали заболевания органов дыхания, кожи.

Дальнейшие исследования были проведены независимо от пола и возраста. Анализируя паразитоценоз кишечника, обследованных пациентов, выявлено (рис. 1), что зараженность пациентов кишечными паразитами составила 32,5 % (13 человек) из них простейшими 27,5 % (11 человек) и гельминтами 5 % (2 человека).

Определено, что в кишечнике обследуемых с паразитоценозом лиц входят следующие виды паразитов: из простейших — *Blastocystis hominis* (52,8 %), *Lamblia intestinalis* (30,8 %), из гельминтов — *Enterobius vermicularis* (15,4 %). Ниже представлена диаграмма, показывающая видовой состав паразитоценоза кишечника респондентов (рис. 2).

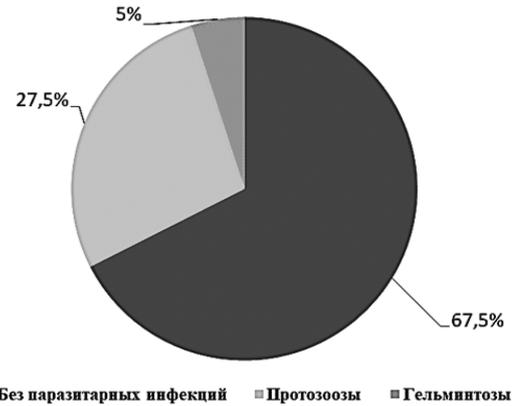


Рис. 1. Распределение респондентов относительно выявленных у них паразитарных заболеваний кишечника, %

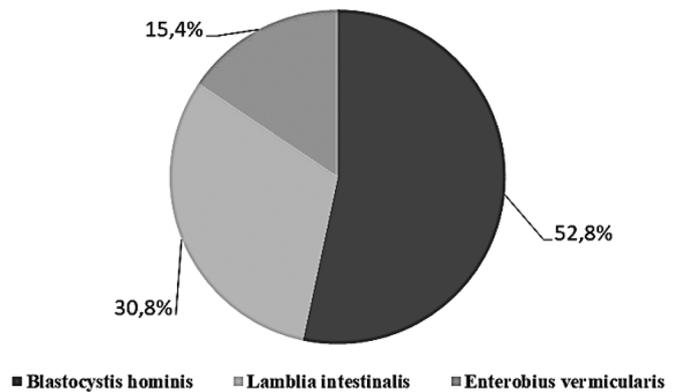


Рис. 2. Видовой состав паразитоценоза кишечника респондентов, %

Среди паразитарных микроорганизмов наибольшее распространение в данном исследовании имеет *Blastocystis hominis*. Следовательно, было решено изучить резистентность данного паразита к таким антипротозойным препаратам как: Метронидазол, Триметоприм. В работе использовали трехсуточную и семисуточную культуру *Blastocystis hominis*. В эти сроки отмечен их максимальный рост, концентрация простейших составила 1–2 млрд/мл. Исследование проводилось диско-диффузионным методом.

Изучение антибиотикорезистентности показало, что чувствительность к Метронидазолу проявляли 42,9 % штаммов бластоцист, а к триметоприму 57,1 %, остальные штаммы были резистентными к этим видам протозойных препаратов. С целью более полного понимания чувствительности бластоцист к протозойным препаратам было проведено исследование по определению минимальной ингибирующей концентрации. Для метронидазола она составила 10<sup>-3</sup> мг/мл, а к триметоприму была отмечена чувствительность даже при разведении 10<sup>-4</sup> мг/мл (рис. 3).

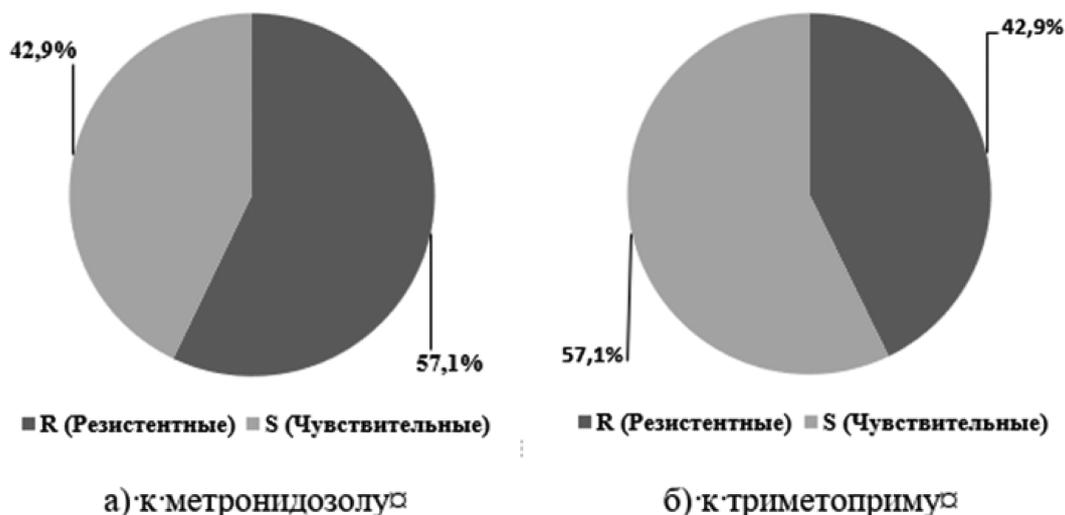


Рис. 3 — Чувствительность исследованных штаммов *Blastocystis hominis* к лекарственным препаратам

### Выводы

Впервые обозначена проблема антибиотикорезистентности к антипротозойным препаратам у лиц с психическими расстройствами. Наиболее встречаемым паразитом кишечника обследованных Псковского областного клинического центра психиатрии и наркологии является *Blastocystis hominis*. Изучение антибиотикорезистентности показало, что все выделенные штаммы бластоцист у лиц с различными психическими расстройствами проявляли чувствительность к различным антипротозойным препаратам, а именно, к метронидазолу — 42,9 % штаммов бластоцист, к триметоприму — 57,1 %, остальные штаммы были резистентными к этим видам

протозойных препаратов. Определена минимальная ингибирующая концентрация для антипротозойных препаратов, которая для метронидазола составила —  $10^{-3}$  мг/мл, для триметоприма —  $10^{-4}$  мг/мл. Выявлена достаточно высокая устойчивость к антибактериальным препаратам (метронидазол, триметоприм) у штаммов бластоцист, выделенных у лиц с психическими расстройствами. Возможно, что применение антипсихотических средств оказывает воздействие на нормальную микрофлору кишечника обследованных, что сопровождается нарушением качественного и количественного видового состава микроорганизмов, на фоне выявленного обсеменения простейшими *Blastocystis hominis*.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Courvalin P. Why is antibiotic resistance a deadly emerging disease? // Clin. Microbiol. Infect. — 2016. — No 22. — P. 405–7.
2. Маталыгина О.А. Антибиотикорезистентность как широкий и многогранный биологический феномен // Медицина: теория и практика. — 2020. — Т.5. — №3. — С. 39–44.
3. Психоактивные препараты по-разному влияют на бактерии в кишечнике <https://normoflorin.ru/psihoaktivnye-preparaty-po-raznomu-vliyayut-na-bakterii-v-kishechnike/>.
4. Большая медицинская энциклопедия: [в 30 т.] / гл. ред. акад. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — Москва: Сов. энциклопедия, 1974–1989. — Т. 6: Гипотериоз — Дегенерация. — 1977. — 632 с.
5. Ito A., Budke C. Genetic Diversity of *Taenia solium* and its Relation to Clinical Presentation of Cysticercosis // The Yale journal of biology and medicine. — 2021. — No 7. — 94(2). — P. 343–349.
6. Kappagoda S., Singh U., Brian G. Antiparasitic Therapy // Mayo Clin Proc. — 2011. — No 6. — 86(6). — P. 561–83. doi: 10.4065/mcp.2011.0203.
7. Бугеро Н.В. Влияние условий литейного производства на микробиоценоз кишечника человека. — Ульяновский государственный университет, 2004. — 137 с.
8. Ильина Н.А., Касаткина Н.М. Чувствительность *Blastocystis hominis* к антипротозойным препаратам // Вестник ОГУ — 2010. — №12. — С. 38–41.
9. Сизенцов А.Н. Методы определения антибиотикопродуктивности и антибиотикорезистентности: методические указания к лабораторному практикуму / Оренбург: ГОУ ОГУ, 2009. — 102 с.
10. Савченко К.Ю. Антибиотикорезистентность: факторы, механизмы и способы борьбы с явлением // Молодой ученый. — 2020. — № 22 (312). — С. 431–433.
11. Клиническое значение биологической резистентности к бета-лактамам антибиотикам / Н.В. Гафнер, И.В. Ливерко, Ш.М. Ахмедов и др. // Молодой ученый. — 2018. — № 10.1. — С. 9–12.

© Бугеро Нина Владимировна (bugero@mail.ru); Ильина Наталья Анатольевна (ilina@mail.ru);  
Александрова Светлана Михайловна (superkandidat@rambler.ru); Клионковский Александр Игоревич (klionkovskiy@mail.ru)  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»