

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF PATTERNS OF INFECTIOUS DISEASES OF THE URINOIDAL SYSTEM IN WOMEN

Е. Тарасова, П. Харитон, В. Пажиток
E. Tarasova, P. Khariton, V. Pajitok

Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А.Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
polinakhariton@mail.ru

Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

В результате проведенных исследований у пациентов с хроническими инфекциями мочеполовой системы были выявлена *Gardnerella vaginalis* в виде моноинфекции и в сочетании с другими микроорганизмами (*Escherichia coli*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*). Было установлено, что при моноинфекции наблюдается более значительное снижение количества *Lactobacillus spp.*, чем при микстинфекции. *Gardnerella vaginalis* как в виде моноинфекции, так и в сочетании с различными возбудителями обладает разнонаправленной чувствительностью к исследуемым антибиотикам. При смешанной инфекции устойчивость к ряду антибиотиков увеличивается.

As a result of studies in patients with chronic infections of the reproductive system, *Gardnerella vaginalis* was identified as a mono-infection and in combination with other microorganisms (*Escherichia coli*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*). It was found that with mono-infection, there is a more significant decrease in the number of *Lactobacillus spp.*, than with mixed infection. *Gardnerella vaginalis*, as a mono- and mixed infection with various pathogens, has multidirectional sensitivity to the studied antibiotics. With mixed infections, resistance to a number of antibiotics increases.

Ключевые слова: гарднерелла, бактериальный вагиноз (далее – БВ), антибиотикорезистентность микроорганизмов, лактобактерии, диско - диффузионный метод (далее – ДДМ).

Keywords: gardnerella, bacterial vaginosis (BV), antibiotic resistance of microorganisms, lactobacilli, disco-diffusion method (DDM).

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-171-174>

В настоящее время заболевания мочевыделительной системы относятся к группе наиболее распространенных болезней, возникающих чаще всего в молодом и среднем возрасте. Распространенность инфекций мочевых путей составляет около 80% всех болезней органов мочевой системы.

Инфекции мочевыводящих путей (далее – ИМП) – это воспалительные заболевания мочевыделительной системы человека, вызываемые инфекционными микроорганизмами, имеющие рецидивирующее течение с возможным развитием осложнений. Общая заболеваемость в нашей стране составляет около 7% всего населения, в столице этот процент достигает 12%. Среди инфекций мочевыделительной системы у женщин наиболее заметными являются такие, как пиелонефрит, цистит, уретрит, бактериальный вагиноз. Не менее 20-25% женщин в течение жизни один или несколько раз переносят цистит, а 10% страдают хроническим циститом. Пиелонефрит встречается у 35 % женщин. Число болеющих уретритом за последние 10 лет увеличилось более чем в 4 раза. Распространённость бактериального вагиноза в различных популяциях женщин и в разных странах составляет от 15 до 80% и более. По официальным данным медицинской статистики в странах Запада, симптомы вагиноза ежегодно обнаруживают более чем у 10 млн. женщин [1, 5, 6]. Одной из причин развития бактериального вагиноза является *Gardnerella vaginalis* (гарднереллэз). Важное значение в лечении бактериальных вагинозов принадлежит химиотерапии, эффективность которой в значительной степени зависит от чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Главным препятствием для эффективной антибиотикотерапии является устойчивость возбудителей бактериальных вагинозов к антибиотикам [2, 3].

В связи с этим целью данного исследования было идентификация *Gardnerella vaginalis* микроскопическим и культуральными методами, и определение антибиотикорезистентности данного микроорганизма.

В качестве исследуемого материала использовали мазки из эндоцервикального канала и влагалища 600 пациенток детородного возраста (женщины 19–44 лет), обратившихся в различные медицинские центры г.Минска.

Для идентификации бактериальных вагинозов использовались классические лабораторные методы диагностики: культуральный посев и микроскопия [4]. Чувствительность метода световой микроскопии находится на уровне выявления микроорганизмов в количестве 4 - 5 lg КОЕ/мл и более. Поэтому этиологически значимые микроорганизмы в ряде случаев могут быть обнаружены уже при микроскопии.

В результате проведенных исследований среди 600 пациентов с инфекциями половой системы были получены следующие результаты:

- у 384 человек (64 %) была обнаружена инфекция, вызванная *Gardnerella vaginalis* (моноинфекция);
- у 90 человек (15 %) была обнаружена микстинфекция, вызванная *Gardnerella vaginalis* и *Escherichia coli*;
- у 72 человек (12 %) была обнаружена микстинфекция, вызванная *Gardnerella vaginalis* и *Streptococcus spp.*;
- у 54 человек (9 %) была обнаружена микстинфекция, вызванная *Gardnerella vaginalis* и *Staphylococcus aureus*.

При этом количество всех выделенных микроорганизмов превышало 10^4 КОЕ.

В ходе исследования также определялось количество *Lactobacillus spp.* в соскобах из эндоцервикального канала и влагалища. Были получены следующие результаты: количество случаев обнаружения *Lactobacillus spp.* при инфекции, вызванной только *Gardnerella vaginalis*, и при смешанных инфекциях было равно соответственно 16 и 65.

Было установлено, что титр выделенных *Lactobacillus spp.* не превышает 10^3 , что подтверждает литературные данные о том, что при бактериальных вагинозах происходит замещение нормальной микрофлоры влагалища патогенными микроорганизмами. В результате статистического анализа было установлено, что при моноинфекции наблюдается более значительное снижение количества *Lactobacillus spp.*, чем при микстинфекции ($p=0,001$).

Всем пациентам, у которых был выявлен бактериальный вагинит, была проведена антибиотикограмма к выделенным возбудителям.

Определение чувствительности к антибиотикам проводилось диско - диффузионным методом (ДДМ). В работе была использована питательная среда Мюллера-Хинтона (агар) для культивирования *Gardnerella vaginalis* и для изучения чувствительности *Gardnerella vaginalis* к следующим антибиотикам: ампициллину, цефтриаксону, амикацину, азитромицину, офлоксацину, рифампицину, сульфаметоксазолу, нитрофурантоину.

Чувствительность микроорганизма к антибиотику определялась по образованию на питательной среде зон задержки роста микроорганизма. Диаметр зон задержки роста измеряли с точностью до 1 мм.

Концентрации антибиотиков подобраны таким образом, чтобы профиль чувствительности исследуемого штамма определялся как чувствительный (Sensitive), или резистентный (Resistant). В ходе исследования были использованы антибиотики, которые наиболее часто применяются в клинической практике:

1. Ампициллин – препарат группы пенициллина. Антибактериальный эффект связан со специфической способностью пенициллинов ингибировать биосинтез клеточной стенки микроорганизмов. Мишенями для них являются транспептидазы, которые завершают синтез пептидогликана клеточной стенки. Активен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе к *Gardnerella vaginalis*.

2. Цефтриаксон – препарат группы цефалоспоринов. Оказывает бактерицидное действие, связанное с повреждением клеточной мембраны бактерий (подавление синтеза пептидогликанового слоя), находящихся в стадии размножения, и высвобождением аутолитических ферментов, что приводит к их гибели. Отличается устойчивостью к действию большинства бета-лактамаз грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Активен в отношении следующих микроорганизмов: грамположительные аэробы — *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*; грамотрицательные аэробы: *Gardnerella vaginalis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*.

3. Амикацин – сильный полусинтетический бактерицидный антибиотик группы аминогликозидов, действует бактериостатически. Высокоактивен в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, некоторых грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* Препарат умеренно активен в отношении *Streptococcus spp.*

4. Азитромицин – препарат группы макролидов, действует бактериостатически. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*; грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*.

5. Офлоксацин – препарат группы фторхинолонов. Ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки - ДНК-гиразу и топоизомеразу-4, фторхинолоны нарушают синтез ДНК, что приводит к гибели бактерий (бактерицидный эффект). Чувствителен в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе к *Gardnerella vaginalis*.

6. Рифампицин – препарат группы ансамицинов. Он подавляет синтез РНК путем образования комплекса с ДНК-зависимой РНК-полимеразой. Высоко активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, является противотуберкулезным препаратом первого ряда. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов (*Staphylococcus spp.*, в том числе и множественно устойчивых; *Streptococcus spp.*, *Bacillus anthracis*), а также в отношении некоторых грамотрицательных микроорганизмов.

7. Сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) – производные сульфаниламида. Ко-тримоксазол – комбинированный антимикробный препарат, оказывает бактерицидное действие. Ко-тримоксазол активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных аэробных микроорганизмов. Чувствительны стафилококки, пневмококки, некоторые штаммы стрептококков. Из грамотрицательных кокков наиболее чувствительны менингококки и *M. catarrhalis*.

8. Нитрофурантоин – препарат группы нитрофуранов. Являясь акцепторами кислорода, нитрофураны нарушают процесс клеточного дыхания бактерий, ингибируют биосинтез нуклеиновых кислот. В зависимости от

концентрации оказывают бактериостатический или бактерицидный эффект. Нитрофураны характеризуются достаточно широким спектром действия и в высоких концентрациях *in vitro* активны в отношении многих грамотрицательных (*E.coli*, *Gardnerella vaginalis* и др.) и грамположительных бактерий.

Полученные данные представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1 – Чувствительность к антибиотикам *Gardnerella vaginalis*, выделенной в виде моноинфекции, %

Антибиотик	АМП		ЦЕФ		АМИ		АЗИ		ОФЛ		РИФ		СУЛ		НИТ	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
<i>Gardnerella vaginalis</i>	90	10	86	14	31	69	23	77	88	12	73	27	28	72	100	0

В результате исследования было установлено, что *Gardnerella vaginalis* в виде моноинфекции обладает высокой чувствительностью к ампициллину (90%), офлоксацину (88%), цефтриаксону (86%), нитрофурантоину (100%), рифимпицину (73%). *Gardnerella vaginalis* устойчива к действию амикацина (69%), азитромицина (77%), сульфаметоксазола (72%).

Таблица 2 – Чувствительность к антибиотикам *Gardnerella vaginalis*, выделенной в сочетании с другими микроорганизмами, %.

Антибиотик	АМП		ЦЕФ		АМИ		АЗИ		ОФЛ		РИФ		СУЛ		НИТ	
	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
Возбудители	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R	S	R
<i>G.V.+ E.coli</i>	25	75	33	67	28	72	83	17	92	8	81	19	23	77	30	70
<i>G.V.+ Streptococcus spp</i>	31	69	44	56	22	78	76	24	75	25	64	36	13	87	42	58
<i>G.V.+ Staphylococcus aureus</i>	20	80	29	71	24	76	85	15	86	14	60	40	32	68	22	78

Gardnerella vaginalis в сочетании с *E.coli*, *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* обладает высокой чувствительностью к азитромицину (83%, 76%, 85%, соответственно), офлоксацину (92%, 75%, 86%), рифимпицину (81%, 64%, 60%). *Gardnerella vaginalis* высокоустойчива к действию сульфаметоксазола (77%, 87%, 68%, соответственно), ампициллина (75%, 69%, 80%), амикацина (72%, 78%, 76%), цефтриаксона (67%, 56%, 71%), нитрофурантоина (70%, 58%, 78%).

В результате статистического анализа было установлено, что *Gardnerella vaginalis* как в виде моноинфекции, так и в сочетании с *E.coli*, *Streptococcus spp.* и *Staphylococcus aureus* достаточно высоко чувствительна к офлоксацину (88%; 92%, 75%, 86%, соответственно) ($p=0,81$; $p=0,21$; $p=0,92$) и рифампицину (73%; 81%, 64%, 60%) ($p=0,53$; $p=0,56$; $p=0,27$).

Одновременно с этим *Gardnerella vaginalis* в виде моно-, так и в виде миксинфекции является устойчивой к таким антибактериальным препаратам, как: амикацин (69%; 72%, 78%, 76%) ($p=0,93$; $p=0,55$; $p=0,58$) и сульфаметоксазол (72%; 77%, 87%, 68%) ($p=0,66$; $p=0,12$; $p=0,92$). Для ампициллина, цефтриаксона, нитрофурантоина и азитромицина наблюдаются статистически значимые различия между двумя группами. Установлено существование достоверной более частой встречаемости чувствительности гарднереллы к цефтриаксону, ампициллину и нитрофурантоину у женщин при моноинфекции ($p<0,001$). Для азитромицина установлено существование достоверной более частой встречаемости чувствительности гарднереллы при микстинфекции ($p<0,001$).

Таким образом, в ходе исследования было установлено, что *Gardnerella vaginalis* в виде моноинфекции обладает большей чувствительностью к антибиотикам по сравнению с микстинфекцией.

Смешанная инфекция — это патологический процесс, обусловленный двумя или более различными микроорганизмами с единым патогенезом, в развитие которого вносит свой вклад каждый из инфекционных агентов, следствием чего является хронизация инфекции.

Микстинфекции, по сравнению с моноинфекциями, сложнее выявлять и лечить. При невозможности использования одного лекарственного препарата добавляют второй, третий и т.д. в результате чего снижается предсказуемость сочетанного воздействия препаратов. Поэтому предпочтение следует отдавать комбинированным антибактериальным препаратам, которые способны помочь в решении сложной проблемы полипрагмазии при лечении урогенитальных инфекций.

Кроме того, приобретенная устойчивость может возникать из-за способности *Gardnerella vaginalis* продуцировать специфические ферменты – бета-лактамазы (пеницилиназы), гидролизующие бета-лактаманное кольцо пенициллинов, что лишает их антибактериальной активности, за счет нарушения проницаемости внешних структур микробной клетки для антибиотика и затруднения его связывания с «мишенью».

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудрявцева, Л. В., Ильина, Е. Н. и соавт. Бактериальный вагиноз. Пособие для врачей. – М., 2001. – 56 с.
2. Бриан, Л. Е. Бактериальная резистентность и чувствительность к химиопрепаратам. – М.: Медицина, 2004. – 274 с.

3. Абрамченко, В. В., Башмакова, М. А., Корхов, В. В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии. – СПб.: СпецЛит, 2002. – 218 с.
4. Косинец, А. Н., Окулич, В. К. Проблемы при лечении противобактериальными препаратами в гинекологической практике // Новости хирургии. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 70-72.
5. Анкирская, А. С., Муравьева, В. В. Лабораторная диагностика оппортунистических инфекций влагалища // Cons. medic. – 2005. – № 3 – С. 206-210.
6. Борхсениус, С. Н., Чернова, О. А., Чернов, В. М., Вонский, М. С. Бактериальные вагиниты. – СПб.: Наука, 2002. – 320 с.
7. Соколовский, Е. В., Савичева, А. М., Домейка, М. И. и др. Инфекции, передаваемые половым путём: рук. для врачей. – М.: МЕДпрессинформ, 2006. – 256 с.

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКТОВ ЦВЕТОВ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА (*ACHILLEA*)

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF MILFOIL FLOWERS EXTRACTS (*ACHILLEA*)

Е. И. Тарун¹, А. Н. Кухта¹, В. П. Курченко²
E. Tarun¹, A. Kuxta¹, V. Kurchenko²

¹Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А.Л. Сахарова, БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь

²Белорусский государственный университет, г. Минск, Республика Беларусь
ktarun@tut.by

¹Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

²Belarusian State University, Minsk, Republic of Belarus

Проведено сравнительное изучение антиоксидантной активности экстрактов 10 видов цветов тысячелистника. Получены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина от логарифма концентрации экстрактов цветов тысячелистника, из которых графически определены показатели IC_{50} . Экстракты цветов тысячелистника восстанавливали флуоресценцию флуоресцеина до 76-88 % при концентрации образцов 0,1-1 %. Показатели IC_{50} находились в пределах 0,47 -15,1·10⁻³ %.

The comparative study of the antioxidant activity of extracts of 10 species of milfoil flowers was carried out. The dependences of the fluorescence intensity of fluorescein on the logarithm of the concentration of milfoil flowers extracts are obtained, from which IC_{50} values are graphically determined. Milfoil flowers extracts restored fluorescence of fluorescein to 76-88 % at a sample concentration of 0,1-1%. IC_{50} values were in the range of 0,47-15,1·10⁻³ %.

Ключевые слова: антиоксидантная активность, экстракты цветов тысячелистника, флуоресцеин.

Keywords: antioxidant activity, extracts of milfoil flowers, fluorescein.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2020-2-174-177>

Род тысячелистника (*Achillea*) включает более 100 видов, которые в основном распространены в северном полушарии. Они широко используются в традиционной европейской медицине для лечения лихорадок, гипертонии, желудочно-кишечных расстройств и остановки кровотечения и заживления ран. Ранее проведенными исследованиями доказано, что различные виды тысячелистников обладают антиоксидантной и антипролиферативной активностью [1-4]. Фитохимические исследования показали, что многие виды рода *Achillea* содержат фенилпропаноиды, флавоноиды, флавонолы, флавоны и их производные, такие как хлорогеновая [1-3], протокатеховая [2], галловая [2], кофейная [1, 2, 4], ферулиновая [2, 4] кислоты, рутин [1-4], кверцетин [2, 4], лютеолин и лютеолин глюкозид [1, 3, 4], апигенин и апигенин глюкозид [1, 4]. Хроматографический анализ тысячелистника Биберштейна и благородного показал высокое содержание кверцетин глюкозида [4]. Сравнительный хроматографический анализ цветов и листьев *Achillea grandifolia* показал различное содержание в них фенилпропаноидов и флавоноидов [4]. Так, цветы содержат большее количество рутина, лютеолина и лютеолин глюкозида и не содержат кверцетина, кофейной и хлорогеновой кислот, которые обнаружены в листьях данного вида тысячелистника. Ведутся работы по расширению объектов фитохимического анализа тысячелистников для изучения состава различных вторичных метаболитов - сесквитерпеновых лактонов, флавоноидов, эфирных масел. Необходимо отметить, что в зависимости от региона произрастания, климатических условий состав вторичных метаболитов будет иметь внутривидовые различия.

Проведено сравнительное исследование антиоксидантной активности (далее – АОА) экстрактов 10 видов цветов тысячелистника. Метод определения АОА по отношению к активированным формам кислорода (далее – АФК) основан на измерении интенсивности флуоресценции окисляемого соединения и ее уменьшении