

травы и корней. Установлено, что данное растительное сырье является богатым источником макро- (Ca, K, P, Na) и микроэлементов (Fe, Se, Zn, Cr).

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Киселева, В. А. Биологически активные вещества лекарственных растений Южной Сибири / В. А. Киселева, Т. А. Волхонская, В. Е. Киселев. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1991. – 136 с.
2. Растительные ресурсы СССР. Т. 4. Сем. Rutaceae — Elaeagnaceae. — Л.: Наука, 1988. — 335 с.
3. Чудновская, Г. В. Володушка козелецелистная (*Bupleurum scorzonerifolium* Willd.) в Восточном Забайкалье // Вестник ТГПУ 2013. № 8. С. 43–47.
4. Малов, В. Лечение травами / В. Малов. — Чита: Экспресс-издательство, 2007. — 592 с.
5. Пименов М. Г., Остроумова Т. А. Зонтичные (*Umbelliferae*) России. М., 2012. С. 65.
6. Першина Н. А. Эколого-биологические особенности *Bupleurum scorzonerifolium* Willd. и *Bupleurum sibiricum* Vest. в Восточном Забайкалье // Ученые записки ЗабГГПУ С. 86–90.
7. Аненхонов, О. А. Определитель растений Бурятии // Улан-Удэ, 2001. — 672 с.

SUMMARY OF THE PROJECT

In the course of the work carried out anatomical and morphological and phytochemical research of *Bupleurum scorzonerifolium* Willd. herbs and roots, set the diagnostic features of raw materials in the macro- and microscopic structure, set the amounts. Resource study. The qualitative composition and quantitative content of essential oil components *Bupleurum scorzonerifolium* Willd. from different habitats. The qualitative and quantitative composition of components of the lipophilic fraction of the roots. Obtained polysaccharide fraction. Detected elemental composition of herbs and roots.

KEYWORDS

Bupleurum scorzonerifolium Willd., essential oil, fatty acids, elements. BAS.

ДОКЛАДЧИК

Хуснудинова Диляра
Рашидовна
Khusnudinova Dilyara

НАЗВАНИЕ ДОКЛАДА

Интегральные показатели изменений метагеномного профиля кишечной микрофлоры на фоне эрадикации *Helicobacter pylori*

ОРГАНИЗАЦИЯ

Казанский (Приволжский)
федеральный университет

СОАВТОР(Ы) ДОКЛАДА

Маркелова Мария Ивановна,
Маланин Сергей Юрьевич,
Григорьева Татьяна
Владимировна

РЕЗЮМЕ

Оценили изменение кишечной микрофлоры на фоне лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний, на основе полногеномного секвенирования кала. Приём антибиотиков только в 50% случаев отразился на уменьшение индекса видового разнообразия. На фоне антибиотикотерапии отмечается увеличение доли родов *Bacteroides* и *Clostridium*, и снижение доли *Bifidobacterium*, а также менее распространенных *Collinsella*, *Coprococcus*, *Akkermansia*, *Dialister*, *Haemophilus*, *Roseburia*, *Sutterella*, *Bilophila*, *Holdemania* и *Lactobacillus*. Выявлено около 300 маркерных генов, совокупность которых позволяет оценивать изменение резистома и метаболических функций микробиоты на фоне приема антибиотиков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Микробиота кишечника, *Helicobacter pylori*, эрадикационная терапия, секвенирование ДНК.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель исследования: проанализировать различные состояния кишечной микрофлоры пациентов, инфицированных *H. pylori*, и оценить изменения в составе микробного сообщества в результате эрадикационной терапии. Задачи: 1) Провести глобальный сравнительный анализ по результатам полногеномного секвенирования образцов микробиоты пациентов до- и после проведенной эрадикационной терапии, а также в группе контроля. 2) Охарактеризовать направления и степень изменений кишечной микробиоты на фоне фармакотерапии с использованием интегральных показателей состава и разнообразия кишечной микрофлоры 3) Оценить количественные изменения микробного состава и функций кишечной микрофлоры после эрадикации *H. pylori* и выявить гены-маркёры, отражающие состояние микробиоты кишечника человека на фоне приёма антибиотиков.

ВВЕДЕНИЕ

Приём антибиотиков приводит к изменениям микробиоты и микробиома кишечника, что может, с одной стороны, способствовать развитию ряда сопутствующих патологий, таких как вторичные иммунодефициты и онкологические перестройки, с другой стороны, за счет эндотоксемии напрямую влиять на патогенез (скорость и тяжесть развития) воспалительных заболеваний кишечника. [Flaskalová-Hogenová *et al.*, 2011; Fong, 2014; Sullivan *et al.*, 2001]. Эрадикационная терапия, направленная на уничтожение *H. pylori*, не является исключением, поскольку сопряжена с необходимостью приема нескольких антибактериальных препаратов, именно это и приводит в ряде случаев к возникновению нежелательных эффектов терапии, наиболее частым из которых является диарея.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для анализа были использованы 96 образцов кала (43 от *H. pylori*-позитивных пациентов до эрадикационной терапии, 43 — от тех же самых пациентов после эрадикации, а также 10 образцов от здоровых *H. pylori*-негативных волонтеров). Эрадикационная терапия включала в себя амоксициллин 1000 мг дважды в день, кларитромицин 500 мг дважды в день, висмута субсалцилат 240 мг дважды в день, эзомепразол 20 мг дважды в день в течение 14 дней. В качестве пребиотика применялась лактулоза на протяжении всего курса терапии. Тотальная ДНК, выделенная из замороженных образцов кала, была подготовлена методом шотган и просеквенирована на приборе SOLiD 5500 Wildfire. Полученные риды были собраны в контиги и проаннотированы с использованием базы nr/ntNCBI.

ОПИСАНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По предварительным результатам для контрольной группы доминирующими оказались рода (более 1% от сообщества): *Bacteroides*, *Lachnospiraceae*, *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Blautia*, *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Parabacteroides*, *Alistipes*, *Ruminococcus*, *Anaerostipes*, *Dorea*, *Bifidobacterium*.

Для оценки изменений в микробиоте кишечника под действием препаратов для эрадикации *H. pylori* использовали показатель индекса разнообразия Шеннона и расстояние между образцами микробиоты до/после проведения терапии при двумерном шкалировании метагеномных данных. В отличие от группы контроля для пациентов с *H. pylori* — ассоциированными заболеваниями характерен более широкий диапазон вариаций по составу кишечной микрофлоры и часто более низкий индекс видового разнообразия.

По характеру изменений числа видов и индекса Шеннона эффекты действия антибиотиков можно разделить на 4 группы:

- 1 группа-самая многочисленная (50% случаев), когда уменьшается и количество видов и индекс Шеннона;
- 2 группа-индекс Шеннона увеличивается, количество видов увеличивается (23,5%);

- 3 группа-индекс Шеннона увеличивается, количество видов уменьшается (23,5%);
- 4 группа-индекс Шеннона увеличивается, а количество видов остаётся тем же (3%);

Оценка дистанций между образцами до/после проведения терапии позволили выявить случаи со слабыми, средними и кардинальными изменениями в составе кишечной микрофлоры, однако этот показатель не коррелирует с изменением индекса Шеннона и требует более глубокого анализа на функциональном уровне.

После терапии наиболее достоверно отмечается увеличение представленности в составе кишечной микрофлоры родов *Bacteroides* и *Clostridium*, и снижение доли *Bifidobacterium*, а также менее распространенных *Collinsella*, *Coprococcus*, *Akkermansia*, *Dialister*, *Haemophilus*, *Roseburia*, *Sutterella*, *Bilophila*, *Holdemania* и *Lactobacillus*.

Исследованной выборки недостаточно для прогнозирования персонифицированных рисков патологических изменений кишечной микрофлоры, однако при сравнении когорт пациентов до- и после эрадикации с контрольной группой было выявлено около 20 тысяч генетических маркеров, отличающих состав микрофлоры между группами. Для определения оптимального количества маркеров в диагностической панели и проверки обобщающей способности была проведена кросс-валидация классификатора по пяти разбиениям. В качестве оценки качества классификации использовалась площадь под ROC-кривой (AUC-ROC). Число признаков, использующихся для классификации, варьировалось от 10 до 1000 с шагом 10. В результате анализа выявлено около 300 маркерных генов, наилучшим образом характеризующие изменение резистома в результате приема антибиотиков. Для выявленных маркеров подобраны 1–2 пары специфичных праймеров, которые легли в основу создания экспериментальных образцов диагностической панели на основе реал тайм ПЦР.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ИСТОЧНИКИ

1. Tlaskalová-Hogenová, H. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases [Text] / H.
2. Tlaskalová-Hogenová, R. Štěpánková, H. Kozáková et al. // Cellular & Molecular Immunology. — 2011. — V. 8. — P. 110–120.
3. Fong, I. W. The Role of Microbes in Common Non-Infectious Diseases [Text].
4. I. W. Fong, // Springer Science+Business Media. — New York, 2014. — XIV. — P. 185.
5. Sullivan, A. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora [Text].
6. A. Sullivan, C. Edlund, C. Nord // Lancet Infect. Dis. — 2001. — V. 1 — P. 101–14.

SUMMARY OF THE PROJECT

The changes in gut microflora were estimated during treatment of *H. pylori*-associated diseases on the bases of feces whole genome sequencing. Antibiotics only in 50% of cases effected the decrease of species diversity index. After the therapy it is noted both the increased representation of *Bacteroides* and *Clostridium* in gut microbiota, and the decreased rate of *Bifidobacterium* as well as less common *Collinsella*, *Coprococcus*, *Akkermansia*, *Dialister*, *Haemophilus*, *Roseburia*, *Sutterella*, *Bilophila*, *Holdemania* and *Lactobacillus*. An analysis reveals about 300 marker genes that best characterize the resistome variation and disruption of metabolic functions in microbiota after antibiotics.

KEYWORDS

Gastrointestinal microbiome, *H. pylori*, eradication therapy, DNA sequence analysis.