

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 scorzoniferifolium* 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 scorzoniferifolium* 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 scorzoniferifolium* 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 scorzoniferifolium* 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 scorzoniferifolium* Willd., essential oil, fatty acids, elements. BAS.

#### ДОКЛАДЧИК

Хуснутдинова Диляра  
Рашидовна

Khusnutdinova Dilyara

#### НАЗВАНИЕ ДОКЛАДА

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

### РЕЗЮМЕ

Оценили изменение кишечной микрофлоры на фоне лечения *H. pylori*- ассоциированных заболеваний, на основе полногеномного секвенирования кала. Прием 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 *Lactobaccillus*. Выявлено около 300 маркерных генов, совокупность которых позволяет оценивать изменение резистоста и метаболических функций микробиоты на фоне приема антибиотиков.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

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

### ОРГАНИЗАЦИЯ

Казанский (Приволжский)  
федеральный университет

### СОАВТОР(Ы) ДОКЛАДА

Маркелова Мария Ивановна,  
Маланин Сергей Юрьевич,  
Григорьева Татьяна  
Владимировна

## 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-маркеры, отражающие состояние микробиоты кишечника человека на фоне приема 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. [Tlaskalová-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 субсалицилат 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 микробиоты, 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 *Lactobaccillus*.

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 микробиоты 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, используемых для классификации, варьировалось от 10 до 1000 с шагом 10. В результате анализа выявлено около 300 маркерных генов, наилучшим образом характеризующие изменение резистомы 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 *Lactobaccillus*. 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.