

Министерство науки и высшего образования РФ  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Специальность: 06.04.01– биология

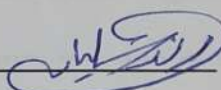
ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Магистерская диссертация

**ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ ПРОИЗВОДНЫХ 2(5H)-ФУРАНОНОВ**

Работа завершена:

« 7 » 05 2021 г.



(Сулейман Ранд)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:

д.б.н., доцент кафедры генетики

« 7 » 05 2021 г.

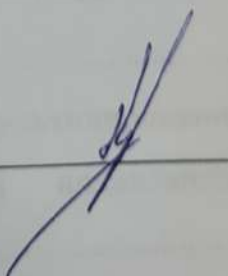


(А.Р. Каюмов)

Заведующий кафедрой

д.б.н., профессор

« 7 » 05 2021 г.



(В.М. Чернов)

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	8
1.1 Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам.....	8
1.2 Формирование биопленок как фактор устойчивости к антимикотикам (фенотипическая устойчивость).....	9
1.3 Образование биопленок грибами вида <i>C. albicans</i> .....	10
1.4 Смешанные биопленки <i>C. albicans</i> – <i>S. aureus</i> .....	11
1.5 Молекулярные взаимодействия в смешанных биопленках <i>C. albicans</i> – <i>S. aureus</i> .....	12
1.6 Повышенная патогенность смешанных биопленок <i>C. albicans</i> – <i>S.</i> <i>aureus</i> .....	14
1.7 Устойчивость к противогрибковым препаратам (Генотипическая устойчивость).....	17
1.8 Производные фуранона как средство предотвращения образования биопленок <i>C. albicans</i> и <i>S. aureus</i> .....	20
Заключение.....	23
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	24
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	24
2.1. Исследуемые соединения.....	24
2.2 Штаммы.....	24
2.3 Питательные среды и условия культивирования бактерий.....	24
2.4 Определение минимальной подавляющей и бактерицидной концентрации (МПК и МБК).....	25

2.5 Окрашивание биопленки генциановым фиолетовым.....	26
2.6 Анализ антимикробного эффекта при комбинированном применении антимикробных агентов (метод шахматной доски, den Hollander, 1998)....	27
2.7 Определение количества жизнеспособных клеток в составе биопленки .....	28
2.8 Определение жизнеспособности клеток в МТТ - тесте.....	28
2.9 Выделение РНК из бактерий с помощью набора diaGene (Диаэм).....	29
2.10 Обратная транскрипция и ПЦР в режиме реального времени одношаговым методом qOT-ПЦР SYBR Blue (Диаэм) .....	30
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>32</b>
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЯ.....</b>	<b>32</b>
3.1 Антимикробная и антимикотическая активность производных 2(5н)-фуранона.....	32
3.2 Оценка активности производных 2(5H)-фуранона в отношении микроорганизмов в составе биопленки.....	33
3.3. Синергизм производного 2(5H)-фуранона <b>Ф131</b> с различными противомикробными и антибиотиками препаратами в отношении смешанных биопленок <i>S. aureus</i> и <i>C. albicans</i> .....	42
3.4. Оценка влияния фуранонов на экспрессию генов CDR1, CDR2 и MDR1, кодирующих эффлюкс систему в клетках <i>C. albicans</i> .....	53
3.5. Подготовка геля гентамицина+ <b>Ф131</b> для местного применения.....	54
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>56</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....</b>	<b>57</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Развитие устойчивости к антибиотикам как правило связано с генетическими изменениями в геноме: либо с приобретением генов устойчивости, либо с мутациями в биомолекулах, являющихся мишенями антибиотика. Однако в некоторых ситуациях устойчивость может быть достигнута без каких-либо генетических изменений; это называется фенотипической устойчивостью. Ненаследственная устойчивость связана со специфическими процессами, такими как рост биопленок, стационарная фаза роста или переход в персистирующее состояние [Harbarth, 2015].

Биопленки – ассоциированные с поверхностями сообщества микроорганизмов, заключенные в полимерный матрикс, продуцируемый самими этими организмами. В прикрепленном состоянии бактерии приобретают множество преимуществ, которые помогают им оставаться в благоприятной экологической нише. По сравнению со свободноплавающими бактериями, биопленки лучше приспособлены к выживанию в условиях недостатка питательных веществ, изменению рН, активным формам кислорода, биоцидам и антимикробным агентам. Бактерии в составе биопленки в тысячу раз устойчивее к действию антибактериальных соединений, чем их планктонные формы [Yuan, 2020].

Формирование биопленок является основным фактором вирулентности *Candida spp.*, и за последние два десятилетия о биопленках *Candida spp.* было опубликовано более 300 статей [Thein, 2009]. *Candida spp.* способна образовывать многовидовые микробные сообщества с различными видами бактерий. Первое исследование, предполагающее специфическое взаимодействие между *S. aureus* и *C. albicans*, было опубликовано в 1976 году. С тех пор ряд исследований подтвердил этот результат и показал синергетическое взаимодействие *S. aureus* и *C. albicans* с повышенной смертностью на животных моделях [Staib, Grosse, Mishra, 1976].

Полимикробные инфекции, вызванные *C. albicans* и *S. aureus*, являются обычным явлением, отчасти из-за общих ниш в организме, включая совместную изоляцию от кожи, подмышечных впадин, влагалища, глотки, носовых ходов и слизистой оболочки рта. *C. albicans* и *S. aureus* обладают способностью образовывать биопленки и поэтому обычно встречаются в полимикробных биопленках на постоянных медицинских устройствах, таких как катетеры. Эти биопленки трудно поддаются эрадикации антимикробными препаратами, поскольку сложная структура биопленки защищает организмы, препятствуя проницаемости лекарственного средства и доступу иммунных клеток. К сожалению, лечение часто включает замену катетера, что может быть опасно для жизни пациентов с ограниченными возможностями повторного введения катетера [Shirtliff, Peters, Jabra-Rizk, 2009].

Поэтому поиск новых эффективных антибактериальных соединений является актуальной задачей среди современных фармацевтов. Среди различных соединений, которые проявляют как антибиотико-плёночную активность как у бактерий, так и у грибов, интенсивно изучаются производные 2(5H)-фуранона. Ряд производных 2(5H)-фуранона способны подавлять образование биопленок у *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus spp.* и *Candida albicans* [Sharafutdinov, 2017; Sharafutdinov, 2019; Sharafutdinov, 2020]. На сегодняшний день разработка новых подходов для терапии полимикробных сообществ остается актуальнейшей задачей медицинской микробиологии.

**Целью работы** явилась проверить возможность использования производных 2(5H)-фуранона **Ф105** и **Ф131** для повышения эффективности лечения смешанных инфекций *C. albicans* – *S. aureus*.

В работе решались следующие задачи:

1) Установить антибактериальную и антимикотическую активности производных 2(5H)-фуранона против микроорганизмов в смешанных биопленках *C. albicans* – *S. aureus*.

2) Оценить *in vitro* синергизм производного 2(5H)-фуранона **Ф131** с гентамицином и флуконазолом в отношении смешанных биопленок *C. albicans* – *S. aureus*.

3) Оценить влияние фуранонов на экспрессию генов *CDR1*, *CDR2* и *MDR1*, кодирующих эффлюкс систему, ответственную за неспецифическую лекарственную устойчивость *C. albicans*.



## СПРАВКА

Казанский (Приволжский) федеральный университет

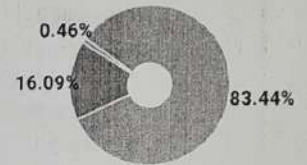
о результатах проверки текстового документа  
на наличие заимствований

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

Автор работы: Сулейман Ранд -  
Самоцитирование  
рассчитано для: Сулейман Ранд -  
Название работы: ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ С ПОМОЩЬЮ ПРОИЗВОДНЫХ  
2(5Н)-ФУРАНОНОВ  
Тип работы: Магистерская диссертация  
Подразделение:

### РЕЗУЛЬТАТЫ

ЗАИМСТВОВАНИЯ		16.09%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ		83.44%
ЦИТИРОВАНИЯ		0.46%
САМОЦИТИРОВАНИЯ		0%



ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 20.05.2021

Модули поиска: ИПС Адилет; Библиография; Сводная коллекция ЭБС; Интернет Плюс; Сводная коллекция РГБ; Цитирование; Переводные заимствования (RuEn); Переводные заимствования по eLIBRARY.RU (EnRu); Переводные заимствования по Интернету (EnRu); eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по Интернету; Патенты СССР, РФ, СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Переводные заимствования

Работу проверил: Бабынин Эдуард Викторович

ФИО проверяющего

Дата подписи:

Подпись проверяющего



Чтобы убедиться  
в подлинности справки, используйте QR-код,  
который содержит ссылку на отчет.

Ответ на вопрос, является ли обнаруженное заимствование  
корректным, система оставляет на усмотрение проверяющего.  
Предоставленная информация не подлежит использованию  
в коммерческих целях.