

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

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

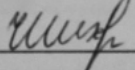
Специальность: 06.04.01 (ОКСО 020400.68) – биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Магистерская диссертация

ИЗМЕНЕНИЕ РЕЗИСТОМА КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ПОД
ДЕЙСТВИЕМ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ *H. PYLORI*

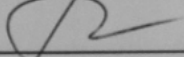
Работа завершена:

« 05 » 06 20 18 г.  (Ч.Д. Шихмуратова)

Работа допущена к защите:

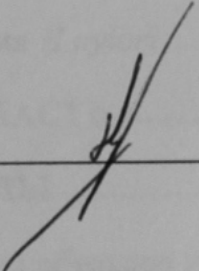
Научный руководитель

ассистент, к.б.н.

« 05 » 06 20 18 г.  (Т.В. Григорьева)

Заведующий кафедрой

д.б.н., профессор

« 7 » 06 20 18 г.  (В.М. Чернов)

Казань 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1. Механизмы устойчивости к антибиотикам	7
1.1.1 Активное выведение АБП из микробной клетки (эффлюкс).....	7
1.1.2 Модификация молекулы-мишени антибиотиков.....	8
1.1.3 Ферментативная модификация или деградация антибиотика.....	9
1.1.4 Изменение проницаемости в стенке бактериальных клеток, которая ограничивает доступ для антибиотиков и других химических соединений.	10
1.1.5 Приобретение альтернативных путей метаболизма для ингибирования препарата.....	12
1.2 Разнообразие антибиотиков	13
1.2.1 Антибиотики, подавляющие белковый синтез	13
1.2.2 Антибиотики, ингибирующие синтез клеточной стенки.....	22
1.2.2.1 Гликопептиды	26
1.2.3 Антибиотики, ингибирующие синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты у бактерий	27
1.2.4 Антифолаты	29
1.3 Эрадикационная терапия <i>H.pylori</i>	30
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	35
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	35
2.2 Формирование биобанка образцов микробиоты кишечника.....	35

2.3	Выделение ДНК	36
2.4	Подготовка библиотек	37
2.5	Оценка библиотек	38
2.6	Секвенирование	40
2.7	Обработка полученных результатов	40
2.8	Статистическая обработка	40
3	РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	41
	ВЫВОДЫ	45
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	46

ВВЕДЕНИЕ

Широкое использование антибиотиков с 1930-х годов для лечения и профилактики бактериальных инфекций, как в медицинских целях, так и в животноводстве стимулировало бактериальную эволюцию и привело к возникновению антибиотикорезистентности, что привело к снижению эффективности антибиотиков. С первого открытия пенициллина Флемингом в 1928 году человечество вступила в новую эру управления инфекционными заболеваниями. Но быстрая адаптация бактерий даже к синтетическим антибиотикам приводит к множественным инфекциям, связанным с резистентностью, и вспышкам «супербагов». Попытки влиять на микроорганизмы были начаты уже более 70 лет назад приемом антибиотиков, однако это происходило практически вслепую, потому что возможность подробно изучить микробиоту кишечника появились только после создания высокопроизводительного секвенирования и стартовавшего в 2008 году проекта Human Microbiome. После этого были установлены каталоги генов преобладающих бактериальных генов в метагеноме кишечника человека и описаны, в том числе, и факторы антибиотикорезистентности.

В настоящее время известно, что микробиом кишечника содержит 9 миллионов генов [Yang X *et al.*, 2009]. Вероятно, микробиом кишечника является основным резервуаром для резистентных генов, поскольку количество кишечных бактерий намного больше, чем количество бактерий в других местах.

Известно, что 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].

Ещё одним из неблагоприятных последствий антибактериальной терапии является накопление в сообществе устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий.

Все текущие данные, касающиеся устойчивости к антибиотикам, представлены в специальных базах данных. Один из них, Биоинформационная база данных генов устойчивости, их продуктов и связанных с ними фенотипов CARD (The Comprehensive Antibiotic Resistance Database).

Применяемая при лечении инфекции желудка эрадикационная терапия *H. pylori*, состоящая из лечения несколькими противомикробными препаратами, практикуемая уже в течение 30 лет в клинической практике, несмотря на эффективность лечения, остается еще малоизученной схемой лечения по влиянию его на кишечный микробиом.

Таким образом, целью нашей работы явилось - охарактеризовать изменения резистоста кишечной микробиоты до и после антибактериальной терапии *H. pylori* методом полногеномого секвенирования.

В соответствии с вышеизложенной целью были поставлены следующие задачи:

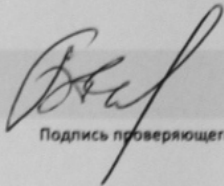
- 1) Оценить разнообразие и частоты встречаемости генов антибиотикорезистентности у пациентов с *H. pylori* до приема антибиотиков;
- 2) Установить наиболее представленные гены антибиотикорезистентности в микробиоте кишечника;
- 3) Охарактеризовать изменения резистоста после приема антибиотиков на фоне эрадикационной терапии *H. pylori*.



СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа
на наличие заимствований

Проверка выполнена в системе
Антиплагиат.ВУЗ

Автор работы	Шихмуратова Чулпан Дамировна
Факультет, кафедра, номер группы	ИФМиБ, генетика, 01-640-01
Тип работы	Магистерская диссертация
Название работы	Шихмуратова Чулпан Дамировна Шихмуратова.docx
Название файла	Шихмуратова.docx
Процент заимствования	12,61%
Процент цитирования	0,25%
Процент оригинальности	87,13%
Дата проверки	14:38:50 02 июня 2018г.
Модули поиска	Кольцо вузов; Модуль поиска общеупотребительных выражений; Модуль поиска перефразирований Интернет; Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU; Коллекция Медицина; Модуль поиска "КПФУ"; Модуль поиска Интернет; Коллекция ГЭОТАР; Коллекция ГАРАНТ; Коллекция Библиотека МГМУ им. Сеченова; Коллекция eLIBRARY.RU; Модуль поиска переводных заимствований; Цитирование; Коллекция РГБ; Сводная коллекция ЭБС
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.