

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования  
«КАЗАНСКИЙ (ПРИВОЛЖСКИЙ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ  
КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Направление подготовки: 06.04.01 – биология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ  
СКРИНИНГ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНТИМИКРОБНЫХ  
ПРЕПАРАТОВ, АКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ  
ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Студент 2 курса

« 7 » 05 2021 г.  (Л.Э. Виноградов)

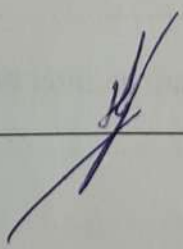
Научный руководитель

д.б.н., доцент

« 7 » 05 2021 г.  (А.Р. Каюмов)

Заведующий кафедрой

д.б.н., профессор

« 7 » 05 2021 г.  (В.М. Чернов)

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	7
1.1 Классификация антибиотиков .....	7
1.2 Механизмы устойчивости бактерий к антимикробным препаратам.....	22
1.2.1 Снижение проницаемости к бактериальным клеткам для антибактериального препарата (проницаемости внешних структур) .....	22
1.2.2 Модификация мишени .....	25
1.2.3 Инактивация антибиотиков .....	27
1.2.4. Эффлюкс система.....	28
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	30
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	30
2.1 Антибактериальные вещества, использованные в работе .....	30
2.2 Штаммы .....	30
2.3 Питательные среды .....	30
2.4 Условия культивирования бактерий .....	31
2.5 Определение способности бактерий образовывать биопленки (с модификациями) .....	31
2.6 Определение минимальной подавляющей концентрации и минимальной бактерицидной концентрации.....	32
2.7 Определение минимальной концентрации, подавляющей образование биопленок .....	32
2.8 Резазуриновый тест.....	33
2.9 Оценка мембранного потенциала.....	33

2.10 Статистическая обработка результатов .....	34
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ.....</b>	<b>35</b>
3.1 Определение антимикробной активности новых соединений фторхинолонового ряда и четвертичных аммониевых солей .....	35
3.2 Оценка антимикробной активности новых производных четвертичных аммониевых солей, определение механизма действия на бактериальные клетки .....	52
3.3 Скрининг производных 2(5H)-фуранона, подавляющих образование биопленок клетками грамположительных и грамотрицательных бактерий	67
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>71</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>72</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания в настоящее время являются значительной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Оценка этих заболеваний Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) показала, что инфекции нижних дыхательных путей, диарейные заболевания, ВИЧ / СПИД и малярия входят в первую десятку факторов заболеваемости и смертности. Появление устойчивости к противомикробным препаратам значительно увеличило распространенность инфекционных заболеваний, количество инфекций, а также увеличило расходы в сфере здравоохранения.

Несмотря на то, что в настоящее время существует большое количество противомикробных агентов, используемых для лечения инфекций, показано, что у бактерий имеется резистентность ко всем из них, и эта резистентность возникает вскоре после того, как новое лекарство разрешено к применению. Таким образом, разработка противомикробных препаратов, к которым еще не выработалась резистентность, является очень важным направлением для клинической фармакологии.

Известно, что четвертичные аммониевые соли действуют посредством разрушения клеточной мембраны а также эти соединения смертельны для самых разных организмов (одним из высокоэффективных примеров является бензалкония хлорид) и широко используются в медицине в качестве антисептиков. Фторхинолоны нарушают синтез ДНК, ингибируя два жизненно важных фермента микробной клетки — ДНК-гиразу и топоизомеразу-4, что приводит к гибели бактерий (то есть фторхинолоны оказывают бактерицидный эффект). Кроме того, антибактериальная активность обусловлена влиянием на РНК бактерий, на стабильность их мембран, и влиянием на другие жизненно важные процессы бактериальных клеток. А фураноны в свою очередь являются перспективным агентом для подавления биопленок как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, что было доказано в ряде исследований. (Brackman *et al.*, 2015, Kayumov *et al.*, 2015, Sharafutdinov *et al.*, 2019).

Однако, имеющиеся на данный момент известные препараты на основе четвертичных аммониевых солей, а также исследуемые на данный момент производные фуранонов обладают высокой токсичностью, поэтому поиск менее токсичных соединений является перспективной задачей для многих исследователей.

**Целью** работы была оценка антимикробной активности новых соединений фторхинолонового ряда, четвертичных аммониевых солей и новых производных фуранона и идентификация активных в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий.

В работе решались следующие **задачи**:

1) Провести скрининг новых антимикробных соединений фторхинолонового ряда и выявить соединения, обладающие высокой антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий;

2) Среди новых производных четвертичных аммониевых солей выявить наиболее активные против грамположительных и грамотрицательных бактерий;

3) Среди новых производных фуранона выявить соединения, способные ингибировать образование биопленок грамположительных и грамотрицательных бактерий.



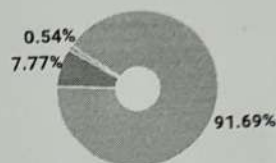
## СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа  
на наличие заимствований

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

Автор работы: Виноградов Лев Эдуардович  
Самоцитирование  
рассчитано для: Виноградов Лев Эдуардович  
Название работы: Выпускная Квалификационная Работа  
Тип работы: Магистерская диссертация  
Подразделение:

### РЕЗУЛЬТАТЫ



ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 17.05.2021

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.