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 (ОКСО 020400.68) – биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
Магистерская диссертация

МЕХАНИЗМ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЙНЫХ СОЛЕЙ НА ОСНОВЕ ПИРИДОКСИНА

Работа завершена:

«6» 06 2019 г. _____ (А.Э.Сабирова)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель:

к.б.н., доцент кафедры генетики

«6» 06 2019 г. _____ (А.Р. Каюмов)

Заведующий кафедрой

д.б.н., профессор

«6» 06 2019 г. _____ (В.М. Чернов)

Казань – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	6
1.1 Проблема антибиотикорезистентности патогенов	
1.2 Классификация антисептиков для наружного применения и механизмы их действия	11
1.3 Механизмы развития устойчивости бактерий	20
Заключение	29
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Исследуемые соединения	30
2.2 Используемые штаммы	30
2.3 Питательные среды и условия культивирования	31
2.4 Определение минимальной подавляющей и бактерицидной концентрации (МПК и МБК)	32
2.5 Определение количества жизнеспособных клеток в составе биопленок (Drop plate)	32
2.6 Исследование генотоксичности	33
2.7 Оценка целостности мембраны клеток	34
2.8 Оценка степени риска развития устойчивости микроорганизмов	35
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЯ	
3.1 Антибактериальная активность новых четвертичных аммонийных солей	36
3.2 Оценка активности новых четвертичных аммонийных солей в отношении микроорганизмов в составе биопленки	38
3.3 Оценка цито- и генотоксичности соединений	41
3.4 Оценка степени риска развития устойчивости микроорганизмов	44
3.5 Идентификация молекулярной мишени соединений	46
ВЫВОДЫ	51
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	52

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема антибиотикорезистености приобрела глобальный характер. Кроме генетически детерминированной устойчивости к антибиотикам, чрезвычайную устойчивость патогенам придают биопленки – сообщества микробных клеток, погруженные в полисахаридный матрикс [Croes *et al.,* 2009]. Биопленки образуются на поверхности медицинских приборов, катетеров и пластиковых имплантатов. Бактерии в составе биопленки высокоустойчивы к биоцидам, антибиотикам и иммунной системе человека [Croes *et al.,* 2009; Hoiby *et al.,* 2010], вызывая хронические реинфекции и воспалительные осложнения в послеоперационном периоде [Hilbert *et al.,* 2006]. Также бактерии внутри этого сообщества быстро накапливают различные мутации и приобретают гены устойчивости к антибиотикам за счет горизонтального переноса генов, который происходит значительно быстрее в составе биопленки, что приводит к появлению штаммов с очень высоким уровнем устойчивости к антимикробным препаратам [Katie *et al.,* 2014]. Поэтому поиск новых эффективных антибактериальных соединений является актуальной задачей современной фармацевтики.

Одними из широко используемых в настоящее время антимикробных дезинфицирующих и антисептических препаратов являются катионные поверхностно-активные соединения в виде четвертичных аммониевых солей [Lattmann *et al.,* 2004; Simoynsh, *et al.,* 2010], например, мирамистин, флуомизин, бензалкония хлорид [Tischer *et al.,* 2012]. С 1930-х годов четвертичные аммониевые соединения широко используются для предотвращения роста бактерий в клинических и промышленных условиях и являются противомикробными и противогрибковыми препаратами широкого спектра действия [Obłak *et al.,* 2013]. В НОЦ Фармацевтики КФУ на основе пиридоксина (витамина B_6) были синтезированы 65 соединения, 5 из которых под условными номерами Ap98, Ap102, Ap107, Ap123 и KFU-127 в

предварительных исследованиях продемонстрировали высокую эффективность против бактериальных клеток.

Целью работы было установить спектр и молекулярный механизм антибактериальной и антимикотической активности четвертичных аммонийных солей на основе пиридоксина.

В соответствии с поставленной целью в работе решались следующие **задачи**:

1) Установить спектр антибактериальной и антимикотической активности четвертичных аммонийных солей на основе пиридоксина в отношении микроорганизмов в планктонной форме и в составе биопленки.

2) Оценить генотоксичность соединений в тесте Эймса и SOS-хромотесте, цитотоксичность – в МТТ тесте.

3) Оценить степень риска развития устойчивости бактерий к соединениям.

4) Охарактеризовать молекулярный механизм антимикробного действия соединений и идентифицировать молекулярную мишень KFU-127.

АНТИПЛАГИАТ
ТВОРИТЕ СОБСТВЕННЫМ УМОМ

Казанский (Приволжский) федеральный университет

СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа на наличие заимствований

Проверка выполнена в системе Антиплагиат.ВУЗ

Автор работы	**Замальдинова Алина**
Подразделение	КФУ
Тип работы	Не указано
Название работы	диплом на антиплагиат
Название файла	диплом на антиплагиат.docx
Процент заимствования	**28,30%**
Процент цитирования	**0,44%**
Процент оригинальности	**71,26%**
Дата проверки	**11:32:59 28 мая 2019г.**
Модули поиска	Сводная коллекция ЭБС; Коллекция РГБ; Цитирование; Модуль поиска переводных заимствований; Коллекция eLIBRARY.RU; Коллекция ГАРАНТ; Модуль поиска Интернет; Модуль поиска "КПФУ"; Коллекция Медицина; Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU; Модуль поиска перефразирований Интернет; Модуль поиска общеупотребительных выражений; Кольцо вузов

Работу проверил — Бабынин Эдуард Викторович
ФИО проверяющего

Дата подписи — 30.05.19

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.