

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Медико-профилактический факультет с отделением микробиологии
Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии

На правах рукописи

Сакаева Динара Ильдаровна

ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛЫ 4-
(ФУРАН-2-КАРБОНИЛ)-1-ИЗОНИКОТИНОИЛТИОСЕМИКАРБАЗИД,
ВЫЗЫВАЮЩЕЙ ВЫРАЖЕННЫЙ SOS-ОТВЕТ У БАКТЕРИЙ

Научный руководитель:

доктор биологических наук,

профессор



Ал. Х. Баймиев

Уфа – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	7
1.1. Зарождения антибиотика или как все начиналось	7
1.2. О многообразии и применение антибиотиков	9
1.3.Классификация антибиотиков по способу действия.....	12
1.3.1. Нарушение биосинтеза клеточной стенки	12
1.3.2.Подавление синтеза белка.....	15
1.3.3. Ингибирование биосинтеза нуклеиновых кислот	17
1.3.4. Нарушение метаболических процессов.....	19
1.4. Резистентность к антибиотикам	20
1.5. SOS-ответ у бактерий	21
1.6. Антибиотики, вызывающие SOS-ответ	22
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	24
2.1. Объект исследования. Описание молекулы	24
2.2. Приготовление селективных питательных сред.....	26
2.3. Описание тинкториальных свойств выросших колоний	31
2.4. Определение антимикробной активности тестируемой молекулы	33
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.....	37
3.1. Исследование молекулы на предмет активности в отношении музейных штаммов	37
3.2. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам	38
3.3. Клинические штаммы уропатогенных бактерий. Антибиотикограмма	43

3.4. Антимикробная активность в отношении пробиотических штаммов	52
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	55
ВЫВОДЫ	56
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	57

Перечень условных обозначений (сокращений)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИМП – инфекции мочевых путей

МПК – минимальная подавляющая концентрация

РНК – рибонуклеиновая кислота

тРНК – транспортная РНК

ЦПМ – цитоплазматическая мембрана

E. coli – *Escherichia coli*

H. influenza – *Haemophilus influenza*

M. catarrhalis – *Moraxella catarrhalis*

P. aeruginosa *Pseudomonas aeruginosa*

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

S. pneumonia – *Streptococcus pneumonia*

S. pyogenes – *Streptococcus pyogenes*

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Открытие Александром Флемингом антибиотиков в XX веке способствовало увеличению продолжительности жизни населения (Fleming, 1929). Именно антибиотики предоставили человеку возможность окончательно забыть о страшных и неизлечимых болезнях, связанных с оппортунистическими инфекциями, вызываемыми условно-патогенными микроорганизмами (Posohova, Viktorov, 2005). Однако нельзя не заметить, что на фоне массового приема антибактериальных препаратов стало наблюдаться значительное подавление иммунореактивности организма и снижение его защитных свойств (Yakovleva, Yakovleva, 2003). В связи с этим возник большой интерес к возможностям современной медицинской науки по разработке и совершенствованию новых активных молекул-антибиотиков с целью дальнейшего применения уже улучшенных лекарственных препаратов, характеризующихся повышенной антибактериальной активностью в отношении клинически значимых штаммов микроорганизмов (Шевелёва, 2018). Очевидным остается тот факт, что потребность в создании новых антибактериальных препаратов чрезвычайно велика, поскольку инфекционные заболевания, как и прежде, являются серьезной проблемой для всего населения (Тренин, 2015).

Причиной тому служит увеличение антибиотикорезистентности, возникающей в ответ на многократное и нерациональное использование медикаментозных препаратов, в итоге способствующих биологическому отбору, увеличению и размножению устойчивых штаммов бактерий (Ito, Masubuchi, 2014). В частности, сегодня особенно настораживает увеличение числа штаммов *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, а также *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*, характеризующихся

устойчивостью к целому спектру ныне известных антибиотиков (Fowler et al., 2014; Andersson, Hughes, 2014; Shallcross et al., 2014). Именно поэтому, разработка и новых эффективных молекул антибиотиков должен осуществляться достаточно тщательно и по возможности, с привлечением дополнительных вспомогательных мощностей, позволяющих группировать соединения между собой для дальнейшего качественного скринирования с использованием набора описательных характеристик дескрипторов, повышающих в свою очередь вероятность обнаружения эффективных антибактериальных веществ (Веселов и др., 2015).

Цель исследования. Оценка антимикробной активности химической молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид в отношении клинических и пробиотических штаммов микроорганизмов.

Задачи исследования

1. Исследование активности молекулы 4-(фуран-2-карбонил) -1-изоникотиноилтиосемикарбазид по отношению к клинически значимым штаммам микроорганизмов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*.

2. Составление и изучение антибиотикограмм 28 клинических штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных от больных урологическими заболеваниями бактериологической этиологии.

3. Изучение антимикробной активности тестируемой молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид в отношении выделенных 28 клинических штаммов уропатогенных бактерий.

4. Определение антимикробной активности тестируемой молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид в отношении 18 пробиотических штаммов микроорганизмов.

Научная новизна и теоретическая ценность работы

Научная новизна данного исследования заключается в исследовании антибактериальных свойств нового химического соединения 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид в лечении системных и местных бактериальных инфекций.

Научно-практическая значимость

Работа представляет научно-практический интерес, заключающийся в том, что проведена проверка антимикробной активности молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид с целью возможного использования в качестве основы для создания антибактериальных препаратов, применимых в лечении целого ряда инфекционных заболеваний.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Зарождения антибиотика или как все начиналось

В 1928 г. произошел великий толчок, который привел к открытию антибиотиков (Сергиев и др., 2015). Выращивая стафилококковую культуру в лабораторных чашках, британский бактериолог Флеминг заметил, что рост бактерий остановился в результате наличия грибковой инфекции и *Penicillium notatum* в фильтрате бульонной культуре (Коробов и др., 2015). Все же ему не удалось выделить чистую культуру. Впоследствии Александр Флеминг недооценил свое открытие, заявил: «Говорят, что я изобрел пенициллин. Но, ни один человек не мог его изобрести, потому что это вещество создано природой. Я не изобретал пенициллин, я всего лишь обратил на него внимание людей и дал ему название». В дальнейшем профессора Оксфордского университета Флори и Чейн продолжили открытие плесневого гриба и в 1945 г. открыли пенициллин, а также были удостоены Нобелевской премии за открытие пенициллина и его использования для лечения людей при различных инфекционных заболеваниях (Егоров, 2004). Широкое производство лекарственного препарата было организовано во время Второй мировой войны также применялась фаговая терапия. Считается, что открытие пенициллина помогло спасти более миллиона человеческих жизней. Российские ученые не отставали от прогресса западных стран. Так первый антибактериальный препарат под названием «Крустозин» был получен в 1942 году микробиологом З. Ермольевой, а разработкой новых антибиотиков и установлению механизма их действия занимался доктор биологических наук Георгий Гаузе. Спустя некоторое время Ваксман открыл антибиотик стрептомицин, обнаружив в культуре *Streptomyces griseus*, который

эффективно действовал на грамотрицательные бактерии, а также в отношении возбудителей туберкулеза. Зельман Ваксман впервые ввёл термин «антибиотик» (от греч. anti, и bios — жизнь) и дал точное определение. Не все ученые сразу согласились с новой формулировкой так, например Флори и дальше употреблял слово бактериостатик.

Зельман Ваксман утверждал, что антибиотик вырабатывается только лишь бактериями и воздействуют только на них. Он отказывался называть антибиотиком те средства, которые обладают противораковой активностью. Почти сто лет назад Эрлих ввел понятие «магическая пуля» (Demain, Sanchez, 2015). Его главная мечта, которая ошеломляет своим диапазоном, масштабом и силой предугадывание. Но та главная мечта, которая воодушевляла его мечта о «волшебной пуле», которая не просто убивала патогенные бактерии, а селективно уничтожала вредоносные микроорганизмы, не задевая при этом клетки человека. Слово антибиотик для нас не является чем-то новым, оно вошло в повседневный обиход человека. Порой мы не понимаем важность этого слова и употребляем, его не задумываясь (Ильина, 2017)

Мы не стоим на месте, так как штаммы микроорганизмов приобретают все более угрожающие формы резистентности. В связи с тем, что микроорганизмы необычайно быстро способны видоизменяться, приспособиваясь под среду окружающего мира, они могут адаптироваться к антибиотику, нарушая его свойства (Виноградова, Булгакова, Полин и др., 2013).

Нерациональное использование антибактериальных препаратов в неотложной помощи по некоторым данным составляет около 40-60% (Luut, Вгйshot, Trouillet и др., 2014). Также было доказано, что респираторные инфекции возникают связи с самостоятельным применением антибиотиков (Grigoryan, 2006).

Не все вещества, которые убивают бактерии, относятся к антибиотикам.

Еще в древние времена использовали различные природные препараты для лечения, например, растения, мед, животный жир и т.д. Один из удачных методов — использование заплесневелого хлеба на открытых ранах. О его благотворных свойствах упоминали еще в Древнем Египте, Риме, Греции. Таким образом, еще до открытия болезнетворных микроорганизмов были обнаружены различные способы борьбы с условно-патогенными организмами. Разнообразные дезинфицирующие средства, мыла, антисептики, спирты и т.д. (Shi , Shofler, 2014). Все эти средства применялись и применяются в борьбе с бактериями в различных сферах жизнедеятельности. Они относятся к дезинфицирующим средствам, которые не стоит путать с противомикробными лекарственными препаратами (Костючёнка, 2015). На этом открытие антибиотиков не остановилось. В течение следующих лет путем скрининга и разработки репортерной системы было получено множество новых антибиотиков и созданы новейшие способы получения. Также проводят поиск новых мишеней для антибиотиков, которые включают разработку болезнетворных микроорганизмов.

1.2. О многообразии и применение антибиотиков

Классификация антибиотиков предусмотрена не только по механизму действия, но и по способу получения данного антибиотика.

Антибиотики подразделяют по происхождению природные, синтетические и полусинтетические. Антибиотики природного происхождения продуцируются актиномицетами (ветвящиеся бактерии), реже плесневыми грибами.

Избирательность антимикробных препаратов заключается в том, что мишени для их воздействия в бактериальной клетке отличается от клеток

других макро и микроорганизмов (Terekhov, Osterman, Smirnov, 2018). Лекарственные препараты применяются, когда микроорганизмы находятся в фазе роста и размножения.

Антимикробные действия классифицируются тем, что непосредственно подавляют следующие функций клеток чужеродного микроорганизма: ингибирование синтеза клеточной стенки, подавляющие синтез и функции ЦПМ, нарушение синтеза белка, синтеза нуклеиновых кислот (рис.1). То есть механизм действия антибиотика является конечным результатом его взаимодействия с другими клеточными компонентами. Штаммы микроорганизмов обладают запрограммированным механизмом, которые могут приспосабливаться изменением окружающей среды. В результате чего разрабатывается новые методы для нахождения антибиотиков благодаря их устойчивости к бактериям.

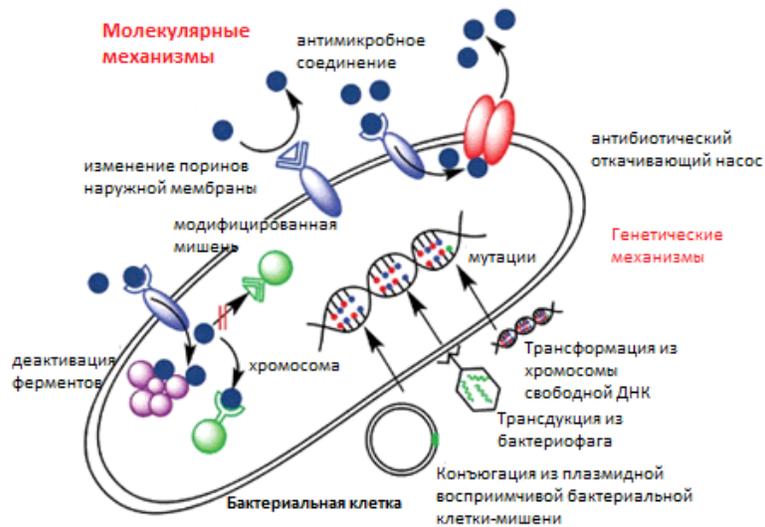


Рисунок 1. Схема механизмов устойчивости к антибиотикам у бактерий (Уолш, Венцевич, 2016) .

Следовательно, необходимо искать, новые антибиотики и это связано в первую очередь с возникновением и распространением бактерий, которые устойчивы к уже существующим антибиотикам.

Избыточное использование антибиотиков в клинической практике не только увеличивает стоимость лечения, но и создает риск нежелательных побочных эффектов, а также ведет к росту резистентности микроорганизмов. Это является главной и наболевшей проблемой здравоохранения и от ее решения зависит дальнейшая судьба человечества.

Нерациональное использование препаратов в области антибактериальной терапии играет важную роль в резистентности, которое возникает у патогенных микроорганизмов вследствие применения лекарственных препаратов.

В современном мире антибиотики получают промышленным способом, они являются полусинтетическими соединениями. Природную активность антибиотиков посчастливилось получить путем искусственного интеллекта, а также разработок химиков. Совместная работа принесла свои плоды, то есть антибиотики получают путем модификации молекул, которые осуществляют химики и биоинженеры.

В основном природными продуцентами антибиотиков являются микроорганизмы, которые находятся повсеместно в окружающей нас среде. Методы получения антибиотиков подразделяются на биологический синтез, синтез с химическими трансформациями, а также химический биосинтез. Биологический синтез основан на том, что продуценты сами вырабатывают себе условия и сами выделяют антибиотик в процессе своей жизнедеятельности. Антибиотики с химическими трансформациями производят полусинтетические антибиотик. Чтобы получить этот антибиотик сначала нужно получить природным путем, после модифицировать молекулу посредством химических преобразований.

На сегодняшний день более 8000 антибиотиков были выделены из микроорганизмов, а около 4000 получены из других организмов (лишайников, растений и животных). Основным классом продуцентов антибиотиков являются ветвящиеся бактерии - актиномицеты. Промышленным способом сейчас получают около 200 антибиотиков, при этом большинство лекарственных препаратов являются полусинтетическими природными соединениями, то есть биологическую активность, которых как антибиотиков удалось изучить путем изменений в их исходной молекуле, вносимых химическими или биотехнологическими методами. Большим спросом антибиотики пользуются в медицине, так как они борются с бактериальными инфекциями.

1.3. Классификация антибиотиков по способу действия

1.3.1. Нарушение биосинтеза клеточной стенки

В современной медицине β -лактамы широко используются. Благодаря тому, что они обладают низкой токсичностью, их используют не только для лечения человека, но и животных. Главная особенность β -лактама — это наличие бета-лактамного кольца, которое при разрушении лекарственного препарата теряет свою активность. Антибиотики данной группы следует подразделять на пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы, монобактамы.

Пенициллин (*Penicillin G*) — это природный препарат является действующим веществом бензилпенициллин, который активен в отношении грамположительных (*Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes*) и грамотрицательных штаммов микроорганизмов (*Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*), а также

некоторых анаэробов (*Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*). Грамотрицательные микроорганизмы более устойчивы, за исключением представителей *Haemophilus ducreyi* и *Pasteurella multocida*. Инактивирует пеницилиназу благодаря чему разрушает бета-лактамное кольцо. Спектр действия не включает микроорганизмы *Proteus*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter*. *Pseudomonas aeruginosa* вызывает внутрибольничные инфекции, связи с этим были созданы пенициллины для борьбы с псевдомонадами (Тан, File, 1995). Эффективность *Penicillin G* определяют биологическим путем, а именно по антибактериальному действию на определенный штамм микроорганизма. Главным недостатком бензилпенициллин является то, что при ферментации происходит, расщепление бета-лактамного кольца следствии антибиотик теряет противомикробную активность (Шмид, 2020).

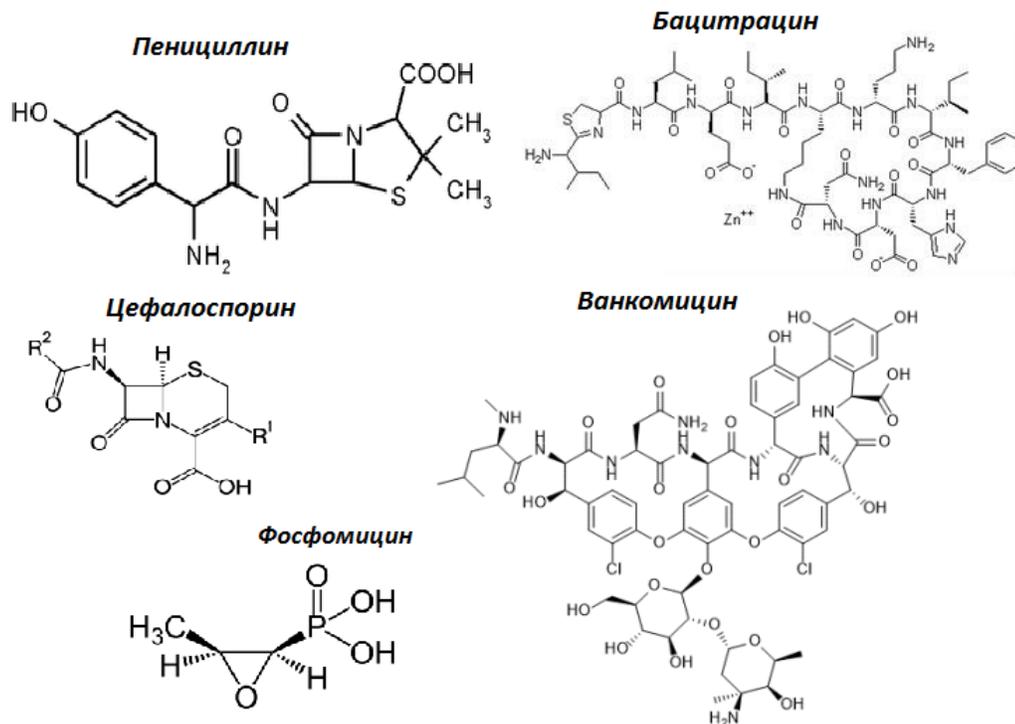


Рисунок 2. Примеры антибиотиков ингибиторов синтеза клеточной стенки (Егоров, 2004).

Цефалоспорин — это продукт метаболизма грибов *Cephalosporinum*

acromonium. Они подобно пенициллинам, относятся к β -лактамным антибиотикам, но в основе их химического строения лежит 7-аминоцефалоспориновая кислота (7-АЦК), а в основе пенициллинов - 6-аминопендиллановая кислота (6-АПК) (Каримов, Мисетов, Сизенцов, 2012). В медицине цефалоспорины используются с 1960–х годов. За эти годы было синтезировано более 60 препаратов. Цефалоспорины составляют основу антибактериальной терапии в стационаре (Яковлев, 2001). Достоинство цефалоспорины — это широкий спектр действия и низкая токсичность. Они охватывают практически все бактериальные возбудители, за исключением метициллинрезистентного стафилококка, энтерококка, листерий и атипичных микроорганизмов. Особенность цефалоспоринов в том, что механизм действия состоит в нарушении синтеза клеточной стенки бактерий (Wise, 1997). В настоящее время принято разделять цефалоспорины по специфичности действия. По введению различают четыре поколения:

Цефалоспорины I поколения — активны в случае грамотрицательных бактерий, таких как *S. pyogenes*, *S. pneumonia*. Важной особенностью является отсутствие активности в отношении *Enterococcus* и *Listeria*. Примерами являются цефазолин, цефалексин, цефадроксил, цефалотин;

Цефалоспорины II и III поколения имеют широкий спектр действия и эффективны в случае грамположительных и грамотрицательных бактерий более устойчивы к β -лактамазам;

Цефалоспорины IV поколения — действуют только на грамположительные бактерии, отличительная черта это устойчивость к большинству бета-лактамазам. Одним из примеров служит цефепим.

Для клинической практики более удобна классификация цефалоспоринов по группам, то есть по фармакокинетике и антимикробному спектру, предложенная Williams в 1987 г.

Гликопептидные антибиотики, представлены крупными молекулами

ограничивающие рост прохождения грамположительных микроорганизмов. В основе действия этих антибиотиков лежит принцип ингибирование синтеза клеточной стенки, нарушая синтез пептидогликанов. Первыми представителями этого класса являются ванкомицин и тейкопламин. Также гликопептиды используют при аллергической реакции к β – лактамам.

Ванкомицин – это гликопептидный антибиотик применяется при инфекционных заболеваниях, которые вызваны грамположительными бактериями (Иванов, 2014; Rubinstein, 2014). Препарат ванкомицин может оказывать гепатотоксическое действие (Потапова, Доркина, Терехов и др., 2015; Конев В. А., Божкова С.А., Нетылько Г.И., 2016). Ванкомицин обладает активностью в отношении стафилококков и *Enterococcus faecalis* реже *E. faecium* (Кушнарера, Герасимов, Дементьева и др., 2015).

Полимиксины – это класс антибиотиков, обладающие узким спектром действия, которые содержат небелковые полипептидные последовательности. Полипептиды в основном действуют на грамотрицательные бактерии. Главным представителем этого класса является бацитрацин, он был открыт в 1945 году (Johnson, Anker, Meleney , 1945). Бацитрацин (*Bacitracin*) — это полипептидный антибиотик, синтезируемый штаммами бактерии *Bacillus subtilis*.

Фосфомицин – был разработан в 1969 году (Пасатецкая, Кипенко, Лопатин и др., 2016). Обладает широким спектром действия, механизм действия направлен на ингибирование клеточных стенок микроорганизмов (Божкова, Полякова, Афанасьев, и др., 2016).

1.3.2. Подавление синтеза белка

Аминогликозиды – это соединения, которые содержат в своей молекуле аминсахара. В настоящее время существуют несколько видов препаратов: канамицин, гентамицин, стрептомицин и другие. Канамицин – это бактерицидный антибиотик первого поколения, получен из лучистого гриба *Streptomyces kanamyceticus* (Umezawa, 1958).

Стрептомицин обладает широким спектром антимикробной активностью (D'Costa, McGrann, Hughes и др., 2006). В 1942 Ваксман открыл данный антибиотик, который успешно боролся с туберкулезной палочкой (Comroe, 1978). Антибиотик Линезолид относится к лекарственным препаратам, с помощью которых бороться с госпитальными или иными инфекциями.

Хлорамфеникол впервые был выделен из штамма *Streptomyces venezuelae*. В практике используется с 1949 года, позже был получен синтетическим путем. Эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, кроме *P. aeruginosa* или штаммы *Enterobacter* (Johnson, Anker, Meloney, 1945).



Рисунок 3. Примеры антибиотиков подавляющие синтез белка (Егоров, 2004).

Эритромицин был первым антибиотиком из класса макролид (Матвеев, Крашенинников, Егорова, 2018). Данный антибиотик был выделен в 1949 года из почвенного гриба актиномицета *Streptomyces erythreus* (Amirov, Vazel, 2012). Эритромицин до сих пор применяется при терапии инфекций, вызванных стрептококками, бартонеллами, коринебактериями, микоплазмами и хламидиями (Rachina, Stratchounski, Kozlov, 2005).

Фузидовая кислота – это липофильный стероидный антибиотик, который выделен гриба *Fusidium coccineum*. Важная особенность фузидовой кислоты в том, что способна проникать в костную ткань и лечить воспалительные процессы.

Телитромицин первый представитель кетолидов, который применяется в клинической практике. Антибиотик телитромицин эффективен в отношении грамположительных кокков. В настоящее время телитромицин применяется при лечении синусита, хронического бронхита, а также внебольничной пневмонии.

Тетрациклины – это семейство антибиотиков, которые относятся поликарбонильным соединениям. Тетрациклины обладают широким спектром действия, представителем данной группы является хлортетрациклин (Миндлин, Соина, Петрова и др., 2008). Тетрациклины хорошо используются для лечения инфекций мочевыводящих путей.

1.3.3. Ингибирование биосинтеза нуклеиновых кислот

Рифампицин – был обнаружен в 1957 году и считается бактерицидным антибиотиком. Широко применяется для лечения туберкулеза, а также с недавних пор используется как средства для постконтактной профилактики гидрофобии (Grigoryan, Naaijer-Ruskamp, Burgerhof и др., 2006). Механизм

действия возникает в связи с блокировкой бокового прохода РНК-полимеразы (Goldstein, 2014).

Хинолоны – большой класс антибиотиков широкого спектра действия, применяется при лечении грамотрицательных микроорганизмов (Andersson, MacGowan, 2003). Первый препарат данного класса - это налидиксовая кислота (1962).

Фидаксомицин – был получен из актиномицета *Dactylosporangium aurantiacum* (Louie, Emery, Krulicki и др., 2009). Европейская комиссия одобрила данный препарат для лечения инфекций вызванных *Clostridium difficile*.

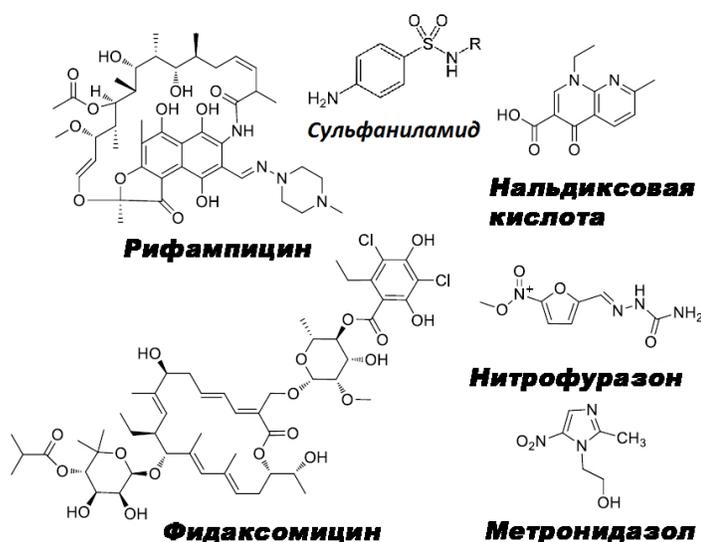


Рисунок 4. Примеры антибиотиков ингибиторов нуклеиновых кислот (Louie, Emery, Krulicki и др., 2009).

Нитрофураны – были открыты 1940 году, содержат фурановое кольцо и нитро группу (Herrlich, Schweiger, 1976). Антибактериальная активность этих соединений была обнаружена в 1944 году. Применяется для лечения грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, кроме

синегнойной палочки (Вдовиченко, Бронская, Коршак и др., 2012). В клинической практике используется для лечения мочевыводящих путей.

Нитромидазолы – производные имидазола, активны в отношении неспоровых анаэробов и других бактерий (Edwards, 1983). Нитромидазолы легко проникают внутрь микроорганизмов, вызывая разрывы в ДНК. Первый представителем – метронидазол был открыт в 1959 году (Cosar, Julou, 1956).

1.3.4. Нарушение метаболических процессов

Сульфаниламиды – большая группа соединений, обладающая широким спектром действия, они первые антибактериальные лекарства. В 30-х годах был открыт первый сульфаниламид – пронтозил.

Триметоприм активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, был открыт в 1962 (Roth, Falco, Hitchings и др., 1962).

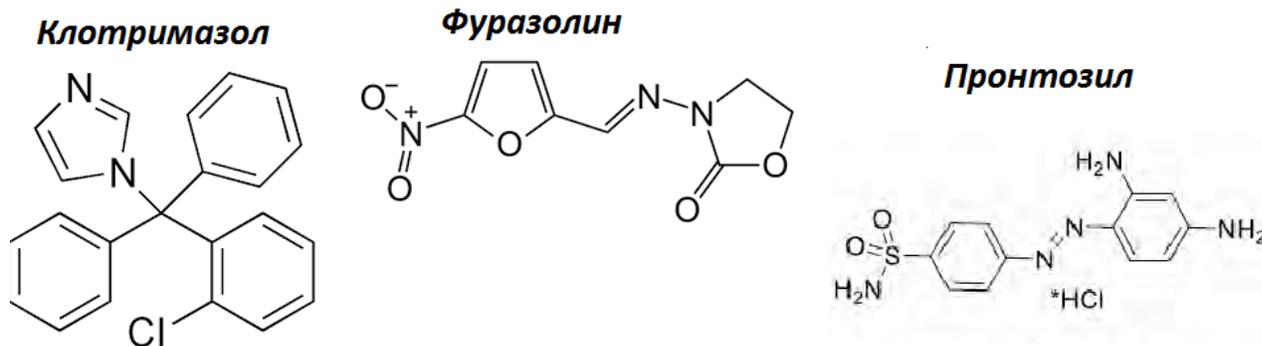


Рисунок 5. Примеры антибиотиков ингибиторы ЦПМ (Roth, Falco, Hitchings и др., 1962) .

1.4. Резистентность к антибиотикам

В научную литературу уже давно было введено понятие глобальной резистомы как совокупности всех генов резистентности к антибиотикам в геномах всех микроорганизмов — патогенных и непатогенных микроорганизмов, живущих в природных условиях в самых разнообразных биотопах (D'Costa, McGrann, Hughes и др., 2006).

Антибиотикорезистентность — это устойчивость штаммов микроорганизмов к лекарственным препаратам. Механизмы устойчивости могут быть как «приобретенные» так и «врожденные». Следовательно, антибиотикотерапия играет важную роль при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний. На данный момент известно более шести тысяч антибиотиков различных групп, однако при лечении наиболее распространенных инфекционных заболеваний используется не более 8-10% из них (Яковлева, Яковлева, 2003).

Основы приобретенной резистентности составляют гены, которые способствуют их распространению в микробной клетке. Приобретенная устойчивость возникает за счет мутаций в хромосоме, переноса трансмиссивных плазмид и за счет переноса транспозонов.

Мутация в геноме в бактериальной клетке приводит к тому, что происходит изменение свойств бактерий, которая служит началом устойчивости к антибактериальным препаратам. Осуществление приобретенной резистентности возможно благодаря: модификации мишени, сниженной проницаемости клеточной стенки и мембраны, инактивации за счет ферментов.

1.5. SOS-ответ у бактерий

SOS-система была открыта в 1974 году Мирославом Радманом (Ушаков, 2010). SOS-ответ представляет собой бактериальную систему, когда в случае повреждения ДНК возникает защитная реакция. Важную роль SOS-ответе играет ген *lexA*, белок *RecA*, а также *ssDNA*. Механизм действия происходит путем активации повреждения участков ДНК, вызванных УФ-излучением, блеомицином и другими химическими агентами.

Активация SOS-ответа происходит в результате, в результате чего в свою очередь нарушается целостность генома (Bernard, Marquis, Rudner, 2010). Ключевую роль играет белок *recA*, который саморасщепляет и стимулирует белок *LexA*, отрицательно влияющий на регулирование SOS индукции, в результате чего происходит расщепление *lexA*. В результате работы SOS-системы усиливается способность клеток к репарации ДНК, а также репликации, которая ведет к устойчивости. Повреждение ДНК активируется геном *recA*, который регулируется за счет белка *RecA*, при участии которого происходит аутопротеолиз *LexA* (рис.6). В свою очередь белок *RecA* представляет собой мультифункциональный полипептид, который необходим для осуществления гомологической рекомбинации. Данный белок положительно влияет на SOS-ответ у *E. coli* (Michel, 2005). Белок *RecA* и *ssDNA* образует нуклео-протеиновый филамент, который стимулирует автокаталитическое расщепление белка *LexA* (Lenhart, 2012).

Микроорганизмы, имеют большое количество разнообразных генов, которые в свою очередь несут антибиотикорезистентность. Горизонтальный перенос генов поддерживает и обеспечивает быстрое распространение устойчивости от одних микроорганизмов к другим не только в пределах одной и той же микробиоты, но и к микроорганизмам, удалённым и

таксономически, и по месту обитания, вплоть до микробных сообществ патогенов (Simmons, 2009)

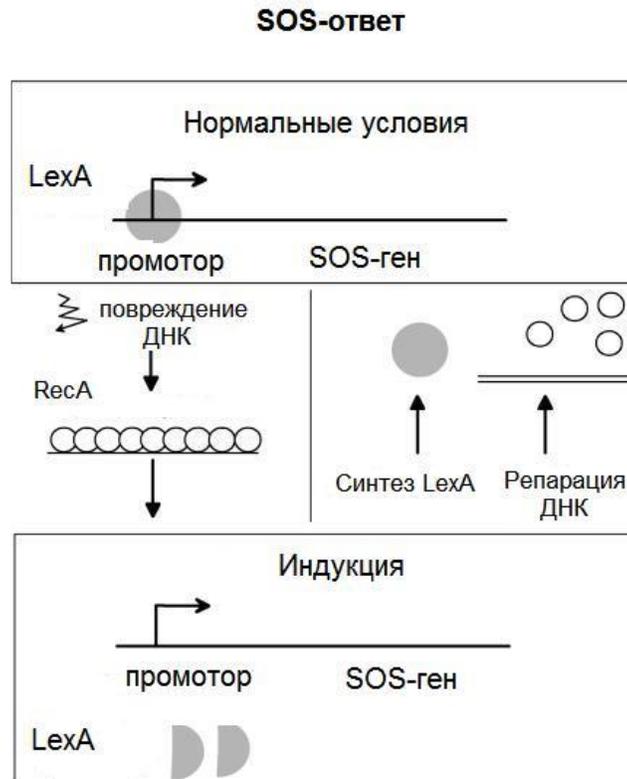


Рисунок 6. Модель активации SOS ответа (Ушаков, 2010).

1.6. Антибиотики, вызывающие SOS-ответ

Репортерная система в присутствии двух флуоресцентных белков вызывает повреждение ДНК и видимое зеленое свечение, сигнализирующее о повреждении ДНК (Швец, Баймиев, Мавзютов и др., 2019). Такими антибиотиками являются левофлоксацин, норфлоксацин, рифампицин, энрофлоксацин и бацитрацин.

Левофлоксацин был открыт в 1993 японскими исследователями. Данный препарат положительно влияет на *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Enterobacteriaceae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* и

внутриклеточные микроорганизмы. Левофлоксацин зарекомендовал себя высокоэффективным препаратом (Синопальников, 2016). Так при длительном использовании проявляет высокую активность в отношении внебольничных инфекций, таких как *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. Catarrhalis*. Также необходимо отметить, что он активен в отношении пневмококков и полирезистентных штаммов (Чучалин, 2006).

Рифампицин применяется при лечении туберкулеза (Гоженко, Долوماتов, Лобанов, Пономаренко и др., 2005). Также рифампицин обладает нефротоксическим эффектом. В 1998 году рифампицин используется как антирабическое средство у пациентов с тяжелыми укусами (Язепчик, 2016)

Бацитрацин хорошо используется в отношении грамположительных микроорганизмов и некоторых грамотрицательных микроорганизмов. Действия бацитрацина направлены на ингибирование биосинтеза клеточной стенки, нарушая тем самым дефосфорилирование пирофосфата. Бацитрацин применяется против стафилококков и *S. pyogenes*.

Энрофлоксацин – это антибактериальный препарат группы фторхинолонов. Обладает широким спектром действия, в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объект исследования. Описание молекулы

В исследование была включена молекула 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид $C_{12}H_{10}N_4O_3S$, представляющая собой бесцветное вещество и имеющая молекулярный вес 290,3 г / моль. Данная молекула была изобретена 15.09.2005 году при государственной поддержке в рамках грантов № А1103507 и № А1073780, присужденных Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний National Center for Biotechnology Information.

Данная молекула обладает синергетическими комбинациями дополнительно, которые включают один или несколько ингибиторов тРНК-синтетазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор тРНК-синтетазы представляет собой микробный ингибитор тРНК-синтетазы. Ингибитор тРНК-синтетазы представляет собой агент, который ингибирует бактериальную аминоацил-тРНК-синтетазу.

Способы получения молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид могут быть получены различными способами, известными в области органического синтеза или их вариациями, как понятно специалистам в данной области. Описанные соединения могут быть получены из легкодоступных исходных материалов. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителей, данные условия могут вносить специалисты этой области. Когда в молекуле присутствует один или же несколько хиральных центров, хиральность этой молекулы могут быть изменены. Кроме этого, синтез соединений могут включать в себя защиту и снятие защиты с различных химических групп.

Реакции для получения соединений, могут проводиться в растворителях, они могут быть по существу не вступающими в реакцию с исходными реагентами, промежуточными продуктами в условиях, при которых проводят реакции, то есть при температуре и давлении. Данные реакции могут проводиться в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. Продукт или промежуточное образование можно отслеживать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области. Например, образование продукта может контролироваться с помощью спектроскопических средств, таких как спектрофотометрия или масс-спектрометрия.

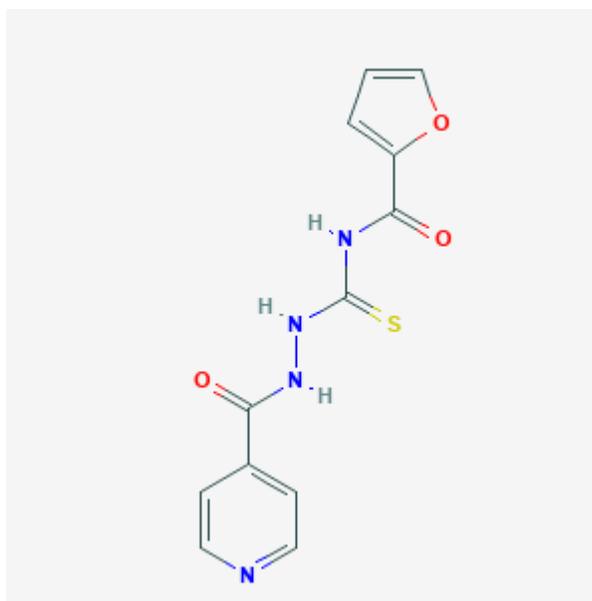


Рис.7. Схема молекулы 4- (фуран-2-карбонил) -1-изоникотиноилтиосемикарбазид (Национальная библиотека медицины).

Метод масс-спектрометрия позволяет анализировать ионы молекул веществ, разделяя на образующие ионы и их регистрируя. Масс-спектрометрия позволяет определить молекулярную массу вещества, молекулярную

формулу вещества, а также строение данного вещества (таб. 1). Масс-спектрометрия-это совокупность трех различных процессов: ионизация молекулы, разделение ионов по массам и детектирование ионов (рис. 8).

Таблица 1. Хромато-масс-спектрометрия молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид.

1.	NIST номер	409536
2.	Библиотека	Главная библиотека
3.	Всего Пиков	55
4.	m / z Top Peak	95
5.	m / z 2-й самый высокий	106
6.	m / z 3-й самый высокий	290

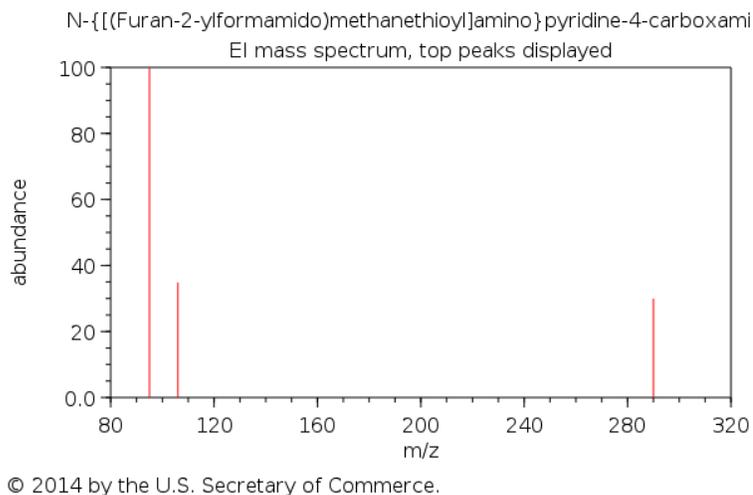


Рис.8. Данные масс-спектрометрии молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид (Национальная библиотека медицины).

2.2. Приготовление селективных питательных сред

1) Агар Мюллера-Хинтона (Mueller Hinton Agar, «HiMedia», Индия).

- Применение: для культивирования нейссерий и для определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным средствам.
- Состав среды:

Ингредиенты	Вес, грамм/литр
Мясной настой	300,00
Гидролизат казеина	17,50
Крахмал	1,50
Агар-агар	17,00
Конечное значение pH (при 25°C) 7,3 ± 0,2	

- Ход приготовления питательной среды:
- Размешивали 38,0 г порошка в 1000 мл дистиллированной воды. Кипятили для полного растворения частиц. Стерилизовали автоклавированием при 1,1 атм (121°C) в течение 15 мин. Тщательно перемешивали и разливали в стерильные чашки Петри.
- Культивирование в течение 18-24 ч при 37°C.
- Принцип и оценка результата:
Гидролизат казеина и мясной настой источником углерода, азота, серы, витаминов и других важных факторов для роста микроорганизмов. Крахмал выступает в роли защитного коллоида, нейтрализующего токсические вещества, образуемые в среде при культивировании. Гонококки и менингококки растут на этой среде очень хорошо. Ввиду высокой воспроизводимости результатов агар Мюллера-Хинтона рекомендован экспертами

ВОЗ для проведения тестов антибиотикочувствительности микроорганизмов.

2) Бульон Мюллера-Хинтона (*Mueller Hinton Broth, Индия*).

- Применение: **используется** для тестирования антимикробной чувствительности быстрорастущих аэробных организмов из клинических образцов. Данная среда высокоэффективна, благодаря ее богатству питательными веществами, удовлетворяющих потребностям требовательных микроорганизмов.
- Состав среды:

Ингредиенты	Вес, г/л
Мясной настой	300,00
Гидролизат казеина	17,50
Крахмал	1,50
Конечное значение рН (при 25 ⁰ С) 7,4±0,2	

- Ход приготовления питательной среды:
Размешивали 21,0 г порошка в 1000 мл дистиллированной воды. После кипятили до полного растворения частиц в течение 1 минуты. Стерилизовали автоклавированием при 1,1 атм (121⁰С) в течение 15 минут. Тщательно перемешали и разлили в стерильные чашки Петри.
- Культивирование в течение 18-24 часов при 37⁰С.
- Принцип и оценка результата:
Бульон Мюллера-Хинтона используется для определения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антимикробных средств касательно аэробных бактерий. Среда предназначена для культивирования широкого ряда

требовательных и нетребовательных к питательной среде микроорганизмов.

3) Агар MRS для лактобактерий (Lactobacillus MRS Agar, Индия)

- Применение: питательная среда обеспечивает интенсивный рост лактобактерий и накопление биомассы, может быть использована для создания пробиотических препаратов.
- Состав среды:

Ингредиенты	Вес, г/л
Протеозопептон	10,00
Мясной экстракт	10,00
Дрожжевой экстракт	5,00
Глюкоза	20,00
Твин-80	1,00
Аммония цитрат	2,00
Натрия ацетат	5,00
Магния сульфат	0,10
Марганца сульфат	0,05
Натрия гидрофосфат	2,00
Агар-Агар	12,00
Конечное значение pH (при 25 ⁰ C) 6,5±0,2	

- Ход приготовления питательной среды:
Размешали 67,15 г порошка в 1000 мл дистиллированной воды. Прокипятили для полного растворения частиц. Разлили во флаконы. Стерилизовали автоклавированием при 1,1 атм (121⁰C) в течение 15 мин. Тщательно перемешали и разлили в стерильные чашки Петри.
- Культивирование в течение 18-24 часов при 37⁰C.
- Принцип и оценка результата:
Протеозопептон и мясной экстракт являются источником необходимых питательных веществ, глюкоза – ферментируемым

субстратом и источником энергии. Твин-80 является источником жирных кислот, необходимых для роста лактобактерий. Ацетат натрия и цитрат аммония подавляют рост стрептококковых культур, плесневых грибов и многих других микроорганизмов.

4) Питательная среда для выделения и культивирования бифидобактерий сухая (Бифидум-среда, Россия)

- Применение: данная среда предназначена для выделения и культивирования бифидобактерий при диагностике дисбактериоза кишечника.
- Состав:

Ингредиенты	Вес, г/л
Панкреатический гидролизат казеина	30,00
Экстракт пекарных дрожжей	5,00
Глюкоза	7,5
Лактоза	2,5
Цистеин	0,5
Натрий хлористый	2,5
Магний сернокислый	0,5
Кислота аскорбиновая	0,5
Натрий уксуснокислый	0,3
Агар	0,9
Конечное значение рН (при 25 ⁰ С) 6,7±7,3	

- Ход приготовления питательной среды:
Размешали 50,00 г среды в 1000 мл дистиллированной воды. Прокипятили в течение 1 минуты до полного растворения агара. Разлили в пробирки. Стерилизовали автоклавированием при 1,1 атм (112⁰С) в течение 30 мин. Тщательно перемешали и разлили в стерильные чашки Петри.
- Культивирование в течение 18-24 часов при 37⁰С.

- Принцип и оценка результата:

Преимуществом данной среды перед другими средами, используемыми для выделения бифидобактерий, является то, что она готовится из естественного материала, не имеющего пищевой ценности (отходов производства), содержащих природные бифидостимулирующие субстанции (молочивные белки, олигосахариды, лактаминовые кислоты, ацетилглюкозамин).

2.3. Описание тинкториальных свойств выросших колоний

Для определения морфологии клеток и их тинкториальных свойств, а также выявления принадлежности бактерий к грамположительным или к грамотрицательным группам, из части исследуемой колонии готовили мазок и окрашивали по Граму (Набор для окраски по Граму, «Диахим», Санкт-Петербург).

- Необходимые реагенты: карболовый раствор генцианвиолета, раствор Люголя, раствор сафранина.
- Подготовка к анализу:
 - 1) Предметное стекло перед исследованием должно быть тщательно вымыто и обезжирено смесью для обезжиривания предметных стекол.
 - 2) Перед использованием фуксин Циля разводят в 10 раз дистиллированной водой (из расчета – к 1 мл фуксина добавляют 9 мл дистиллированной воды).
- Приготовление мазков:
 - 1) На обезжиренное предметное стекло в каплю водопроводной воды внести бактериологической петлей небольшую часть материала с посева (чашка Петри или пробирка) соответствующей микробной тест-

культуры и равномерно распределить материал в воде. С обратной стороны предметного стекла обозначить границы мазка с помощью маркера.

2) Просушить мазок на воздухе при комнатной температуре.

- Фиксация мазков:

Предметное стекло с высушенным мазком погружают в склянку с фиксирующим веществом на 10—15 минут, затем высушивают на воздухе, либо полученные мазки тщательно высушивают и затем фиксируют сухим жаром. Фиксация достигается посредством несильного нагревания (примерно до 70°C) предметного стекла, которое для этого трижды проводят над пламенем спиртовки мазком вверх в течение 5 секунд.

- Методика окраски

- 1) Поместить на мазок полоску фильтровальной бумаги и нанести на фиксированный мазок несколько капель (3-4 капли) карболового раствора генцианвиолета так, чтобы раствор полностью покрыл фильтровальную бумагу, и выдержать 2-3 минуты;
- 2) Слить краску, удалить фильтровальную бумагу и сполоснуть мазок проточной водой в течение 30 секунд;
- 3) Нанести на мазок несколько капель (3-4 капли) раствора Люголя на 1-2 минуты;
- 4) Смыть краситель водопроводной водой в течение 10 секунд;
- 5) Поместить мазок в ёмкость с этиловым спиртом 96°, опуская и извлекая его до тех пор, пока мазок не обесцветится (30-60 секунд);
- 6) Промыть мазок в проточной воде в течение 1-2 минут;
- 7) Нанести на мазок несколько капель (3-4 капли) сафранина на 1-3 минуты;
- 8) Промыть стекла в проточной воде 1 минуту;
- 9) Высушить;

10) Микроскопировать с иммерсией в световом микроскопе (увеличение x100, окуляр x10).

2.4. Определение антимикробной активности тестируемой молекулы

Исследование молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид на предмет активности в отношении клинически значимых штаммов условно-патогенных микроорганизмов проводили с использованием следующих тестовых штаммов: *Escherichia coli* (№25922 ATCC), *Klebsiella pneumoniae* (№181210171-2), *Pseudomonas aeruginosa* (№27853 ATCC), *Staphylococcus aureus* (№206 ATCC USA) и *Candida albicans* (№181210169-1). Также для исследования была сформирована коллекция из 28 клинических штаммов бактерий, выделенных от больных урологическими заболеваниями бактериологической этиологии таб.2 (г. Ростов-на-Дону).

Таблица 2. Клинические штаммы (г. Ростов-на-Дону)

№ п/п	Штаммы микроорганизмов
1	<i>Enterobacter spp.</i>
2	<i>Enterobacter spp.</i>
3	<i>Enterobacter cloace</i>
5	<i>Klebsiella spp.</i>
7	<i>Escherichia coli</i>
12	<i>Klebsiella spp.</i>
13	<i>Klebsiella spp.</i>
14	<i>Proteus spp.</i>
20	<i>Escherichia coli</i>
21	<i>Proteus vulgaris</i>
22	<i>Morganella morganii</i>
23	<i>Escherichia coli</i>
24	<i>Escherichia coli</i>
31	<i>Hafnia alvei</i>
42	<i>Escherichia coli</i>

№ п/п	Штаммы микроорганизмов
43	<i>Escherichia coli</i>
45	<i>Escherichia coli</i>
49	<i>Escherichia coli</i>
50	<i>Escherichia coli</i>
51	<i>Escherichia coli</i>
52	<i>Escherichia coli</i>
55	<i>Klebsiella spp.</i>
57	<i>Escherichia coli</i>
58	<i>Escherichia coli</i>
59	<i>Escherichia coli</i>
60	<i>Escherichia coli</i>
62	<i>Escherichia coli</i>
64	<i>Escherichia coli</i>

Для каждого штамма были составлены антибиотикограммы на основании чувствительности штаммов к известным антибиотикам различных групп: пенициллины (ампициллин, амоксициллин), цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон), карбапенемы (имипенем, меропенем), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозиды (амикацин, гентамицин), тетрациклины (доксциклин, тетрациклин) и другие антимикробные препараты (фосфомицин, нитроксолин, хлорамфеникол).

Также исследуемая молекула была протестирована на пробиотических штаммах, представленных в таблице 3.

Таблица 3. Список пробиотических штаммов лактобактерий и бифидобактерий для проверки молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид

Номер штамма	Группа	№ чашки	Регион	Пробиотики
CF-7	B1	1	Пятигорск, Ставропольский край	Максилак, Syntol AMD, Flora Udo`s Choice

Номер штамма	Группа	№ чашки	Регион	Пробиотики
CF-15	B3	2	Москва	Максилак, Биогая, Flora Udo`s Choice
CF-16	Д3	3	Москва	Баксет беби, Culturelle kids, Jarrodophilus infant, Flora Children`s Probiotic
CF-23	B4	4	Москва	Риофлора, Максилак, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-24	B1	5	-	Риофлора, Максилак, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-25	B5	6	-	Риофлора, Максилак, Баксет форте
CF-26	B1	7	Москва	Максилак, Баксет форте, Syntol AMD, Primadophilus reuteri, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-27	B5	8	Челябинск	Максилак, Баксет форте, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-28	B1	9	Москва	Риофлора, Syntol AMD, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-31	B2	10	-	Culturelle, Vibrant Health Green Vibrance, Now Foods Gr8-Dophilus, Flora Udo`s Choice
CF-35	B1	11	-	Максилак, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-36	B5	12	-	Максилак, Syntol AMD, Flora Udo`s Choice

Номер штамма	Группа	№ чашки	Регион	Пробиотики
CF-37	B3	13	Геленджик, Краснодарский край	Риофлора, Максилак, Culturelle, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-38	B5	14	Геленджик, Краснодарский край	Риофлора, Максилак, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-39	B3	15	Украина, Рубежное	Максилак, Culturelle, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-43	B5	16	Новороссийск, Краснодарский край	Риофлора, Максилак, Биогая, Culturelle, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice
CF-47	D1	17	-	Максилак беби, Баксет беби, Примадофилус детский, ChildLife Probiotics, Now Foods Berry Dophilus, Flora Children`s Probiotic
CF-50	B5	18	-	Максилак, Баксет Форте, Vibrant Health Green Vibrance, Flora Udo`s Choice

Чувствительность микроорганизмов к антибиотику определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона («HiMedia», Индия). Исследуемое химическое соединение растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) (конечная концентрация 100 мМ) и закапывали по 1 мкл на поверхность питательной среды с нанесенной культурой микроорганизма. Чашки Петри инкубировали при 37°C в течение 18-24 часов, затем фотографировали на фотодокументационной системе Gel Doc™ XR+ Gel

Documentation System (Bio-Rad). Активность оценивали по значению диаметра зон задержки роста (мм).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Исследование молекулы на предмет активности в отношении музейных штаммов

Данные возбудители *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Candida albicans*, имеют разный полимикробный характер. Так как *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* являются аэробными грамотрицательными микроорганизмами. *S. aureus* относится в группу аэробных и

факультативных грамположительных кокков. *Candida albicans* - это диплоидный грибок, являющийся нормальным обитателем микрофлоры человека. В ходе скрининга были представлены следующие результаты *P. aeruginosa* №27853 ATCC, *Candida albicans* №181210169-1A549 имеет зону подавления роста 0-4 мм. *E. coli* №25922 ATCC, *K. pneumoniae* №181210171-2 обладает зоной торможения от 4 до 7 мм. *S.aureus* №206 ATCC USA вызывает задержку роста от 7 до 11 мм.

В результате проведенной работе можно сделать заключения, что наибольшей подавляющей силой обладает *Staphylococcus aureus* №206 ATCC USA. Все данные, которые были представлены в таб. 4.

Таблица 4. Скрининг музейных штаммов микроорганизмов

№	Название	Зона подавления роста
1.	<i>P.aeruginosa</i> №27853 ATCC	0-4 мм
2.	<i>Candida albicans</i> №181210169-1A549	0-4 мм
3.	<i>E. coli</i> №25922 ATCC	4-7мм
4.	<i>K.pneumoniae</i> №181210171- 2	4-7мм
5.	<i>S.aureus</i> №206 ATCC USA	7-11 мм

Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Было отобраны 28 клинических штаммов, на которых были протестированы следующие антибиотики: пенициллины (ампициллин, амоксициллин),

цефалоспорины (цефотаксим, цефтриаксон), карбапенемы (имипенем, меропенем), фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозиды (амикацин, гентамицин), тетрациклины (доксциклин, тетрациклин) и другие antimicrobные препараты (фосфомицин, нитроксолин, хлорамфеникол).

Группы карбапенемы (имипенем, меропенем) угнетают процессы синтеза клеточных стенок микроорганизмов. Данные антибактериальные препараты активно ведут себя по отношению аэробных и анаэробных бактерий: *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter cloace*, *E. coli*, *Proteus spp.* и *Proteus vulgaris*. Интерпретация антибиотикограммы в основном проводится на основании анализа данных о чувствительности к β -лактамам и также продукции β -лактамаз.

На клинические штаммы *Enterobacter spp.*, *Enterobacter cloace*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Proteus spp.*, *Proteus vulgaris* и *Morganella morganii* были закапаны по 5 мкг антибиотиков группы фторхинолоны III поколения, подавление зона роста 6-18 мм.

Лекарственные препараты фосфомицин, нитроксолин, хлорамфеникол также были задействованы в работе. На клинические штаммы были введены 200 мкг фосфомицина, 30 мкг нитроксолина, 30 мкг хлорамфеникола бактерии *Enterobacter spp.*, *Enterobacter cloace*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Proteus vulgaris* и *Morganella morganii* наиболее чувствительны к этим антибиотика. *Proteus spp.*, оказался менее резистентным ко всем антибиотика (таб.5).

В результате исследования 28 клинических штаммов были отобраны на основании чувствительности к фосфомицину и фторхинолонам (левофлоксацин и ципрофлоксацин) - антибиотики для лечения ИМП. Данные антибиотики самые эффективные в лечении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

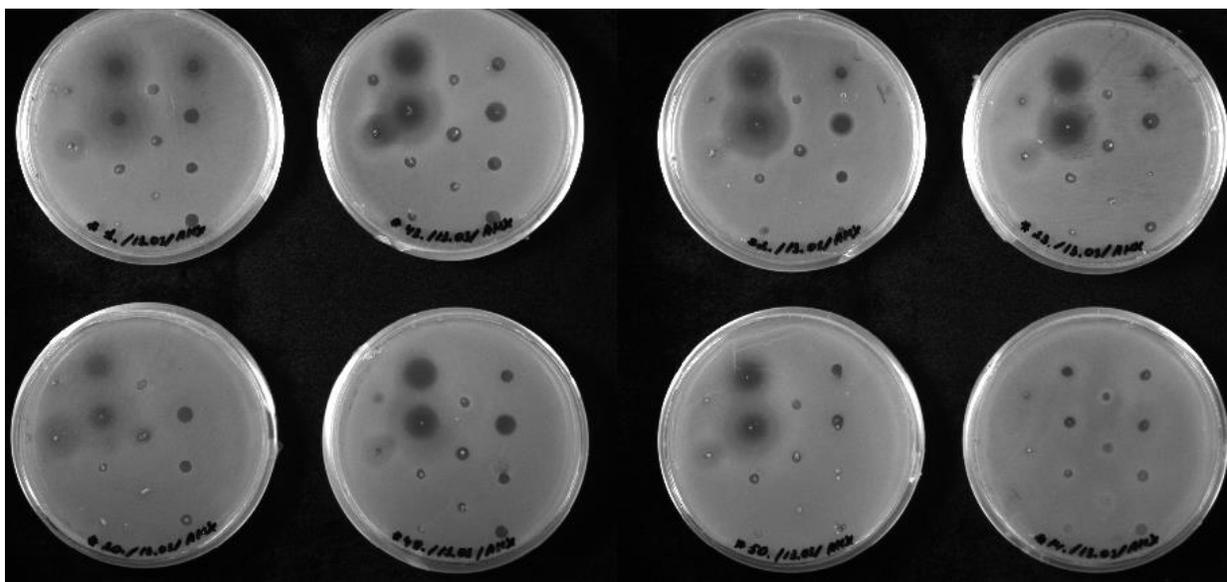
Таблица 5. Клинические штаммы уропатогенных бактерий (г. Ростов-на-Дону).
Антибиотикограммы

№	Штамм ы микроо рганизм ов	АМ Р10	АМ Х10	СТ Х30	СТР 30	ИМ И10	МН П10	АТ 30	СІР 5	LE 5	АК3 0	GE N10	DO 30	FO2 00	NO 30	TE 30
1	<i>Enterobacter spp.</i>	–	–	–	–	15 мм	16 мм	–	6 мм	7 мм	–	–	–	13 мм	15 мм	–
2	<i>Enterobacter spp.</i>	–	–	–	–	14 мм	16 мм	–	7 мм	9 мм	11 мм	8 мм	6 мм	15 мм	6 мм	6 мм
3	<i>Enterobacter cloacae</i>	–	–	–	–	14 мм	16 мм	–	6 мм	7 мм	–	–	–	13 мм	16 мм	–
5	<i>Klebsiella spp.</i>	6 мм	7 мм	6 мм	6 мм	17 мм	15 мм	6 мм	16 мм	16 мм	7 мм	8 мм	7 мм	6 мм	6 мм	6 мм
7	<i>E. coli</i>	–	–	–	–	11 мм	11 мм	–	15 мм	14 мм	10 мм	6 мм	–	11 мм	8 мм	–
12	<i>Klebsiella spp.</i>	–	–	15 мм	19 мм	17 мм	15 мм	16 мм	14 мм	14 мм	10 мм	9 мм	10 мм	–	14 мм	12 мм
13	<i>Klebsiella spp.</i>	–	–	18 мм	19 мм	17 мм	15 мм	16 мм	14 мм	14 мм	10 мм	11 мм	10 мм	–	14 мм	12 мм
14	<i>Proteus spp.</i>	–	–	–	–	11 мм	12 мм	–	–	13 мм	–	–	–	–	7 мм	–
20	<i>E. coli</i>	–	–	19 мм	29 мм	21 мм	20 мм	15 мм	13 мм	13 мм	11 мм	12 мм	9 мм	30 мм	18 мм	9 мм
21	<i>Proteus vulgaris</i>	–	–	–	–	23 мм	23 мм	12 мм	9 мм	10 мм	13 мм	13 мм	10 мм	25 мм	22 мм	10 мм
22	<i>Morganella morganii</i>	–	–	18 мм	29 мм	25 мм	26 мм	26 мм	15 мм	13 мм	12 мм	12 мм	10 мм	30 мм	20 мм	10 мм
23	<i>E. coli</i>	14 мм	11 мм	15 мм	25 мм	23 мм	19 мм	19 мм	6 мм	8 мм	9 мм	11 мм	8 мм	29 мм	20 мм	8 мм
24	<i>E. coli</i>	17 мм	11 мм	18 мм	24 мм	25 мм	19 мм	19 мм	–	8 мм	12 мм	13 мм	15 мм	29 мм	23 мм	20 мм
31	<i>Hafnia alvei</i>	–	–	22 мм	18 мм	28 мм	22 мм	16 мм	13 мм	12 мм	10 мм	12 мм	11 мм	32 мм	–	10 мм
42	<i>E. coli</i>	16 мм	11 мм	15 мм	12 мм	19 мм	17 мм	8 мм	15 мм	13 мм	8 мм	8 мм	12 мм	25 мм	16 мм	14 мм
43	<i>E. coli</i>	13 мм	10 мм	14 мм	22 мм	16 мм	15 мм	17 мм	14 мм	13 мм	14 мм	13 мм	13 мм	19 мм	16 мм	13 мм
45	<i>E. coli</i>	17 мм	12 мм	16 мм	23 мм	20 мм	21 мм	14 мм	12 мм	12 мм	8 мм	13 мм	11 мм	27 мм	16 мм	13 мм
49	<i>E. coli</i>	14 мм	9 мм	16 мм	19 мм	20 мм	18 мм	17 мм	15 мм	12 мм	10 мм	10 мм	15 мм	28 мм	18 мм	15 мм
50	<i>E. coli</i>	–	–	–	–	18 мм	16 мм	–	12 мм	18 мм	9 мм	9 мм	8 мм	19 мм	15 мм	8 мм
51	<i>E. coli</i>	–	–	–	–	21 мм	21 мм	11 мм	–	–	–	11 мм	18 мм	26 мм	21 мм	20 мм
52	<i>E. coli</i>	7 мм	7 мм	7 мм	–	15 мм	15 мм	10 мм	–	8 мм	15 мм	8 мм	10 мм	24 мм	22 мм	10 мм
55	<i>Klebsiella spp.</i>	29 мм	24 мм	16 мм	–	23 мм	12 мм	–	–	–	–	–	14 мм	27 мм	–	8 мм
57	<i>E. coli</i>	15 мм	11 мм	17 мм	22 мм	22 мм	21 мм	17 мм	–	–	11 мм	11 мм	10 мм	28 мм	8 мм	9 мм
58	<i>E. coli</i>	–	–	–	–	21 мм	20 мм	8 мм	7 мм	8 мм	14 мм	14 мм	9 мм	21 мм	21 мм	9 мм
59	<i>E. coli</i>	–	–	–	–	21 мм	20 мм	8 мм	7 мм	8 мм	12 мм	13 мм	10 мм	29 мм	23 мм	10 мм

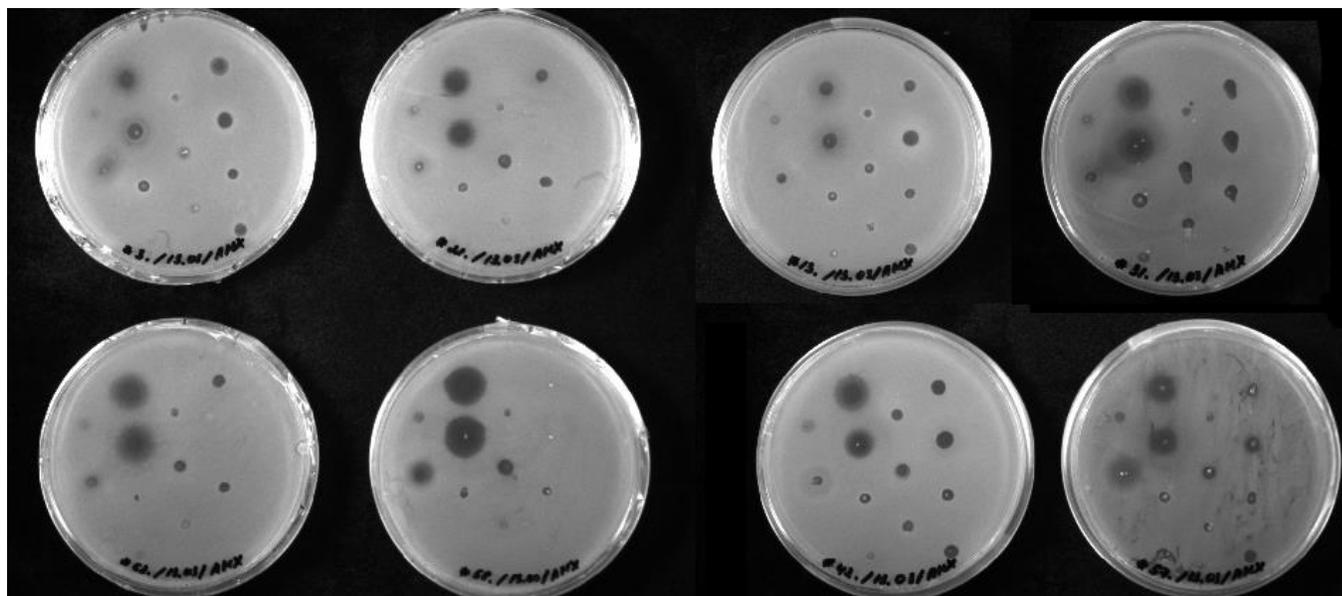
60	<i>E. coli</i>	–	–	17 мм	25 мм	19 мм	18 мм	18 мм	15 мм	14 мм	12 мм	11 мм	7 мм	22 мм	11 мм	7 мм
62	<i>E. coli</i>	–	–	–	–	20 мм	19 мм	–	–	–	–	–	9 мм	25 мм	–	9 мм
64	<i>E. coli</i>	–	–	–	–	23 мм	22 мм	–	–	–	12 мм	13 мм	14 мм	32 мм	21 мм	16 мм

Примечание: AMP10 – ампициллин 10 мкг; AMX10 – амоксициллин 10 мкг; СТХ30 – цефотаксим 30 мкг; СТР30 – цефтриаксон 30 мкг; ИМИ10 – имипенем 10 мкг; МНП10 – меропенем 10 мкг; АТ30 – азтреонам 30 мкг; СІР5 – ципрофлоксацин 5 мкг; LE5 – левофлоксацин 5 мкг; АК30 – амикацин 30 мкг; GEN10 – гентамицин 10 мкг; DO30 – доксициклина гидрохлорид 30 мкг; FO200 – фосфомицин 200 мкг; NO30 – нитроксилин 30 мкг; ТЕ30 – тетрациклин 30 мкг.

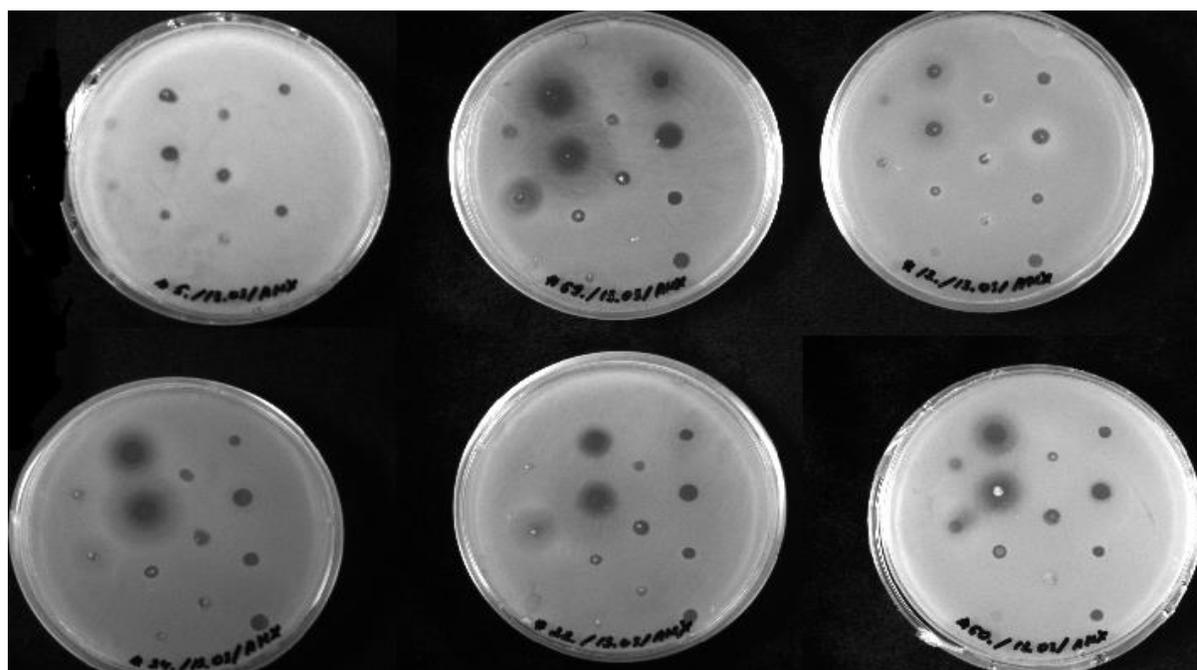
Основными параметрами, характеризующие взаимоотношения между микробами и антимикробными препаратами, является величина минимальной подавляющей концентрации препарата. МПК определяют как минимальную концентрацию, который подавляет видимый рост микроба (рис.9, 10, 11, 12).



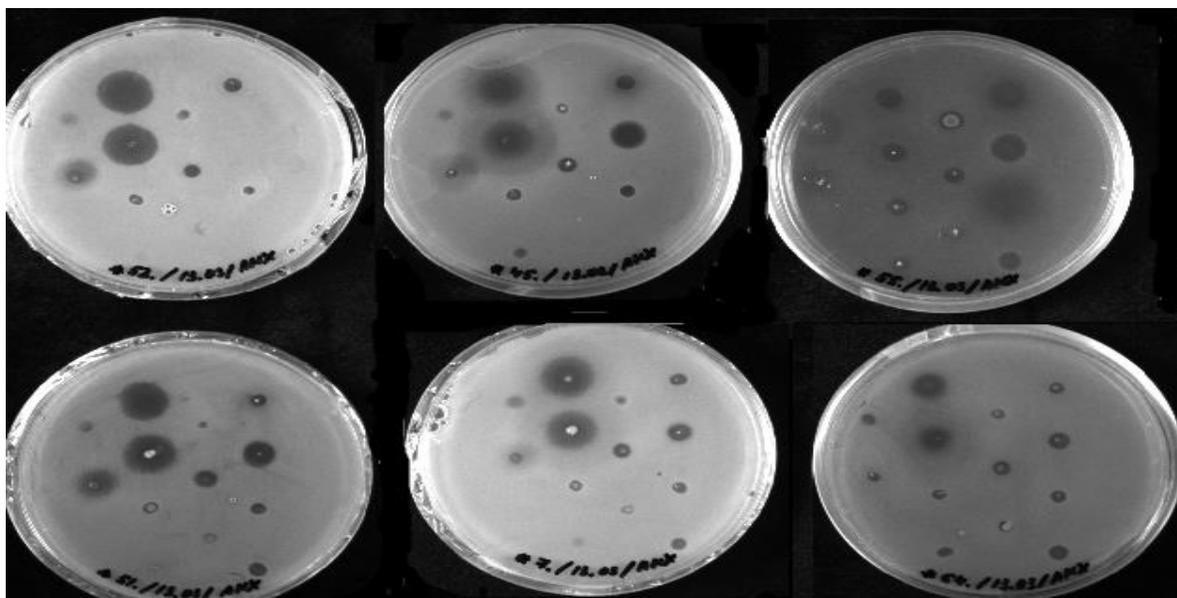
Рисунки 9. Клинические штаммы микроорганизмов: 1 – *Enterobacter spp.*; 2 – *Escherichia coli*; 3 – *Enterobacter spp.*; 4 – *Escherichia coli*; 5 – *Escherichia coli*; 6 – *Escherichia coli*; 7 – *Escherichia coli*; 8 – *Proteus spp.*



Рисунки 10. Клинические штаммы микроорганизмов: 1 – *Enterobacter cloace*; 2 – *Proteus vulgaris*; 3 – *Klebsiella spp.*; 4 – *Hafnia alvei*; 5 – *Escherichia coli*; 6 – *Escherichia coli*; 7 – *Escherichia coli*; 8 – *Escherichia coli*.



Рисунки 11. Клинические штаммы микроорганизмов: 1 – *Klebsiella spp.*; 2 – *Escherichia coli*; 3 – *Klebsiella spp.*; 4 – *Escherichia coli*; 5 – *Morganella morganii*; 6 – *Escherichia coli*.



Рисунки 12. Клинические штаммы микроорганизмов: 1 – *Escherichia coli*; 2 – *Escherichia coli*; 3 – *Klebsiella spp.*; 4 – *Escherichia coli*; 5 – *Escherichia coli*; 6 – *Escherichia coli*.

3.3. Клинические штаммы уропатогенных бактерий. Антибиотикограмма

Диско-диффузионный метод является наиболее эффективны, а также древнейшим методом и остается наиболее распространенным методом для оценки антибиотикочувствительности в обычных бактериологических лабораториях или медицинских учреждениях. Он подходит для исследования большинства бактериальных патогенов, в том числе и для наиболее распространенных бактерий со сложными питательными потребностями.

Метод является универсальным для широкого круга антимикробных препаратов и не требует обязательного использования специального оборудования.

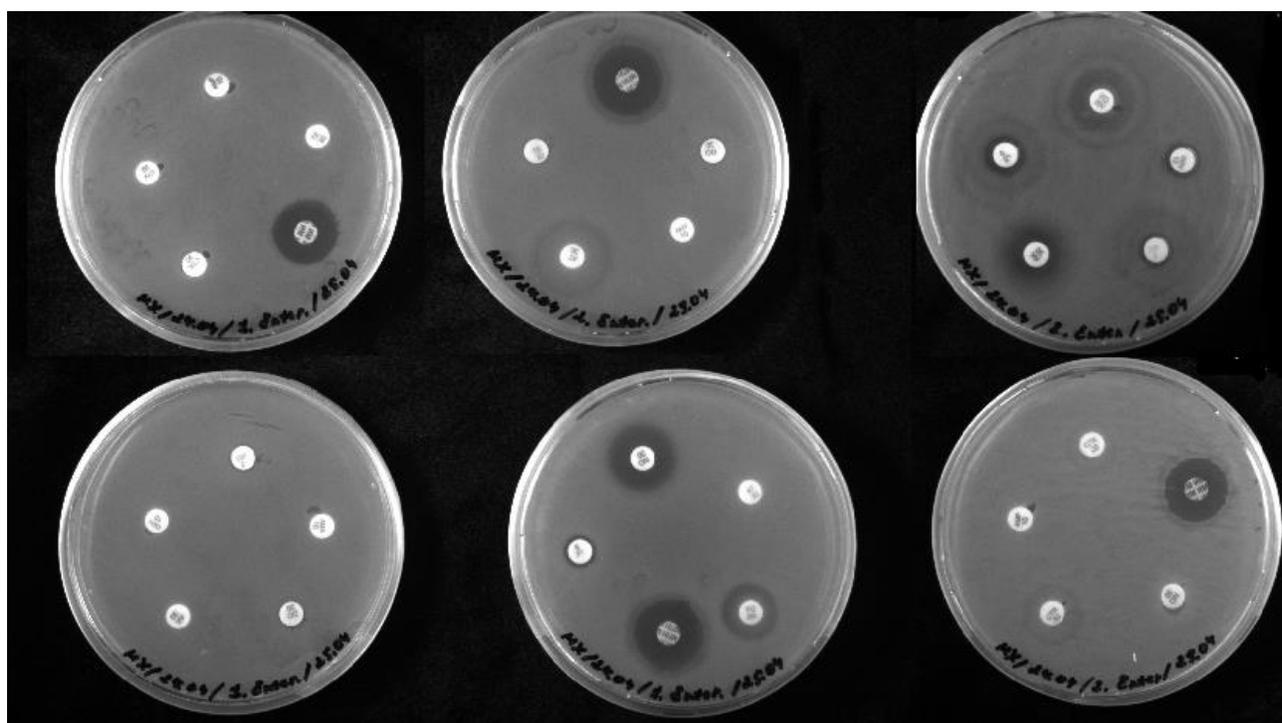
В таб. 6 были представлены клинические штаммы, на одной чашке Петри находились 5 дисков пропитанных раствором антимикробного вещества (рис.13-26). В таблице 6 представлены результаты по клиническим штаммам, из которых

бактерии *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* имеют наименьший рост подавления 0-4 мм. *Enterobacter spp.*, *Enterobacter cloace*, *Escherichia coli*, *Hafnia alvei* зона подавления колеблется от 4–7 мм.

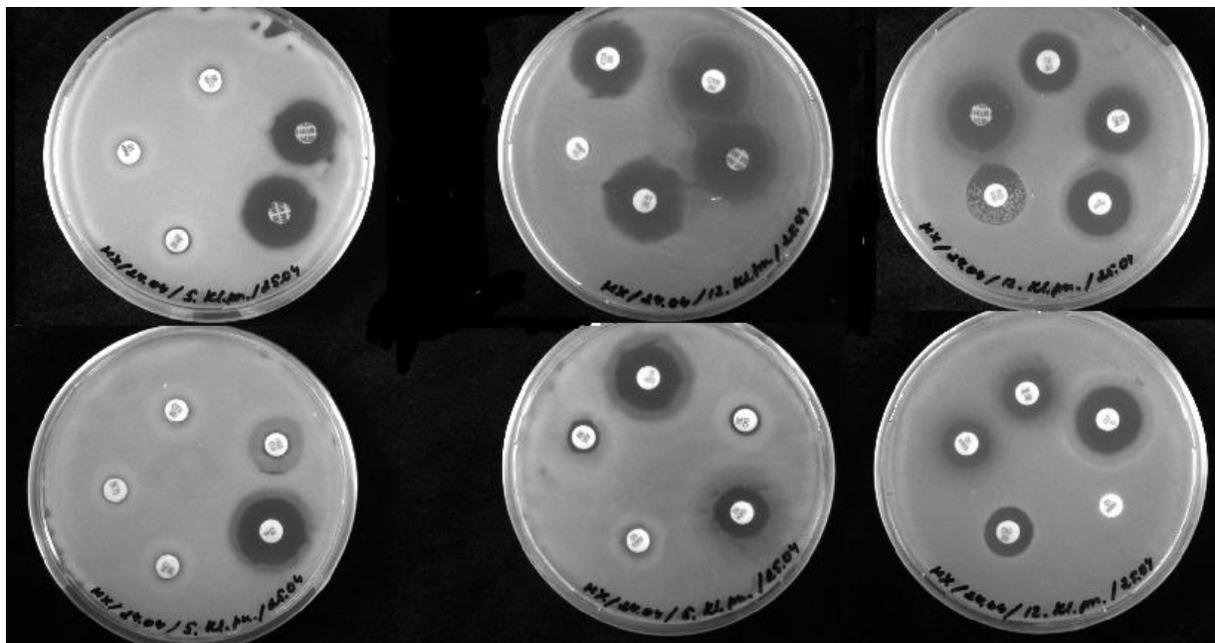
Таблица 6. Клинические штаммы уропатогенных бактерий

№	Клинические штаммы уропатогенных бактерий	Зона подавления роста
1	<i>Enterobacter spp.</i>	4–7 мм
2	<i>Enterobacter cloace</i>	4–7 мм
3	<i>Enterobacter spp.</i>	0–4 мм
5	<i>Klebsiella spp.</i>	0–4 мм
7	<i>Escherichia coli</i>	4–7 мм
12	<i>Klebsiella spp.</i>	4–7 мм
13	<i>Klebsiella spp.</i>	4–7мм
14	<i>Proteus spp.</i>	4–7 мм
20	<i>Escherichia coli</i>	4–7 мм
21	<i>Proteus vulgaris</i>	0–4 мм
22	<i>Morganella morganii</i>	0–4 мм
23	<i>Escherichia coli</i>	4–7 мм
24	<i>Escherichia coli</i>	4–7 мм
31	<i>Hafnia alvei</i>	4–7 мм
42	<i>Escherichia coli</i>	4–7 мм
43	<i>Escherichia coli</i>	4–7 мм
45	<i>Escherichia coli</i>	4–7 мм

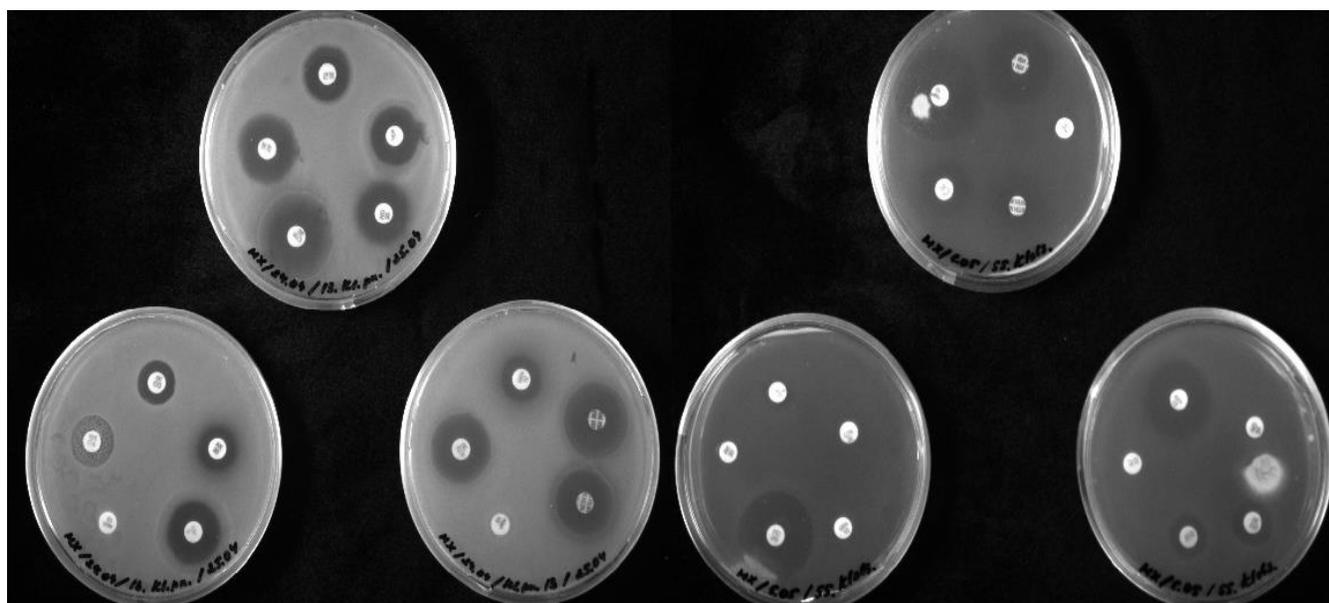
49	<i>Escherichia coli</i>	4–7 MM
50	<i>Escherichia coli</i>	4–7 MM
51	<i>Escherichia coli</i>	0–4 MM
52	<i>Escherichia coli</i>	4–7 MM
55	<i>Klebsiella spp.</i>	7–11 MM
57	<i>Escherichia coli</i>	4–7 MM
58	<i>Escherichia coli</i>	4–7 MM
59	<i>Escherichia coli</i>	4–7 MM
60	<i>Escherichia coli</i>	4–7 MM
62	<i>Escherichia coli</i>	4–7 MM
64	<i>Escherichia coli</i>	4–7 MM



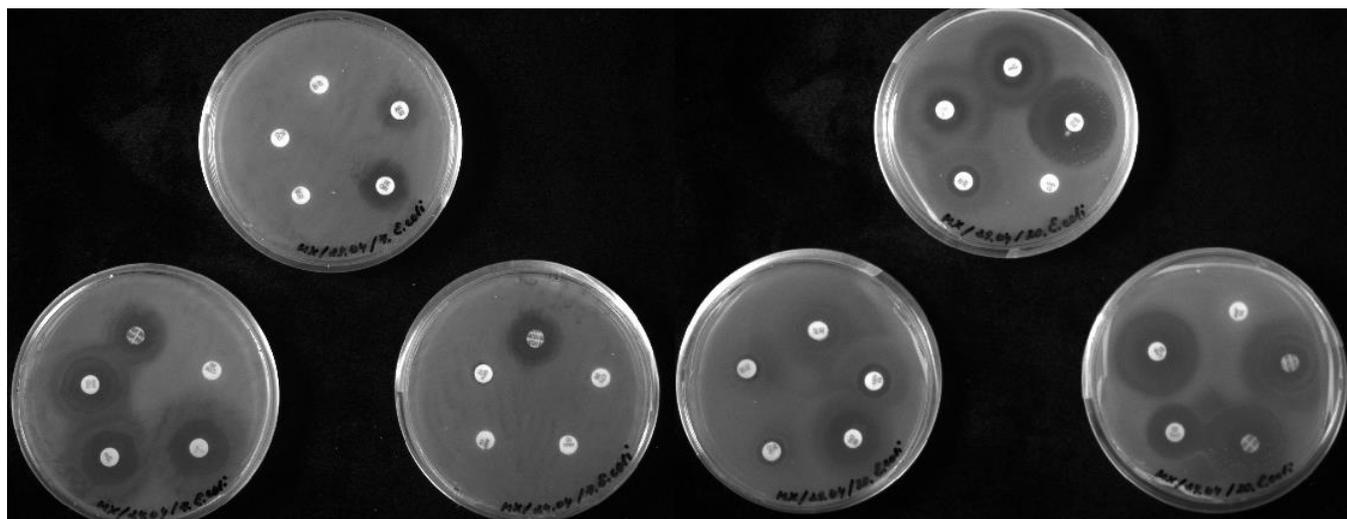
Рисунки 13. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограмм:
1-6. *Enterobacter spp.*



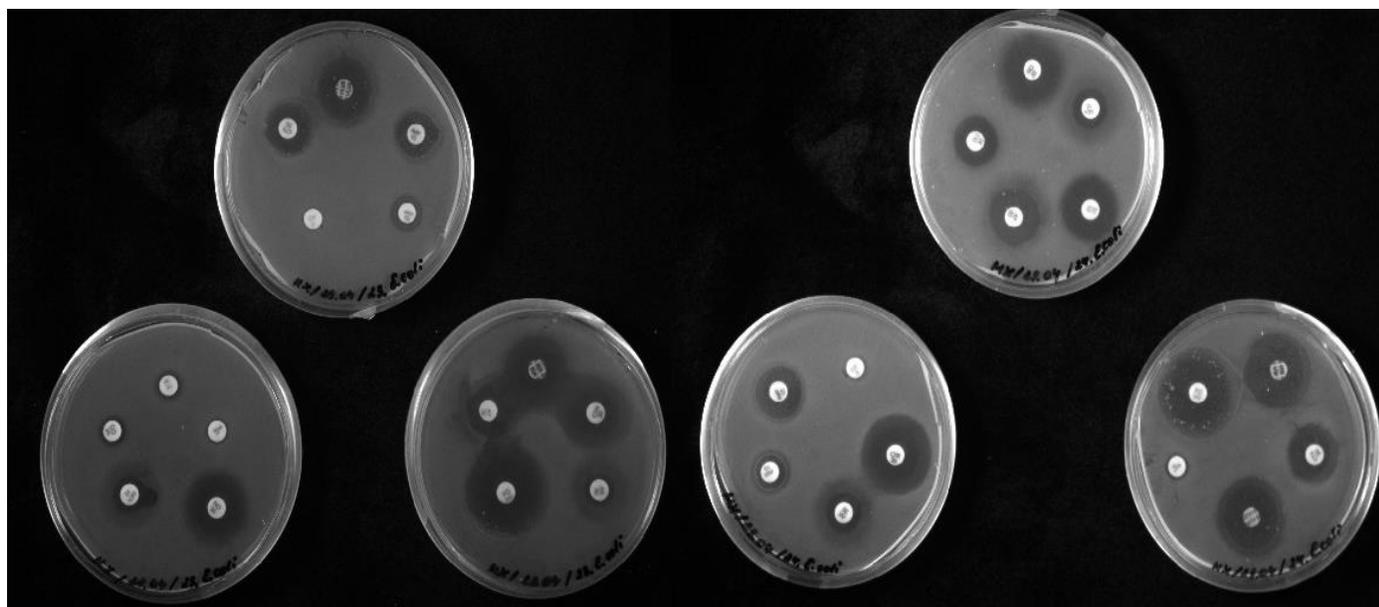
Рисунки 14. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограмм:
1-6. *Klebsiella spp.*



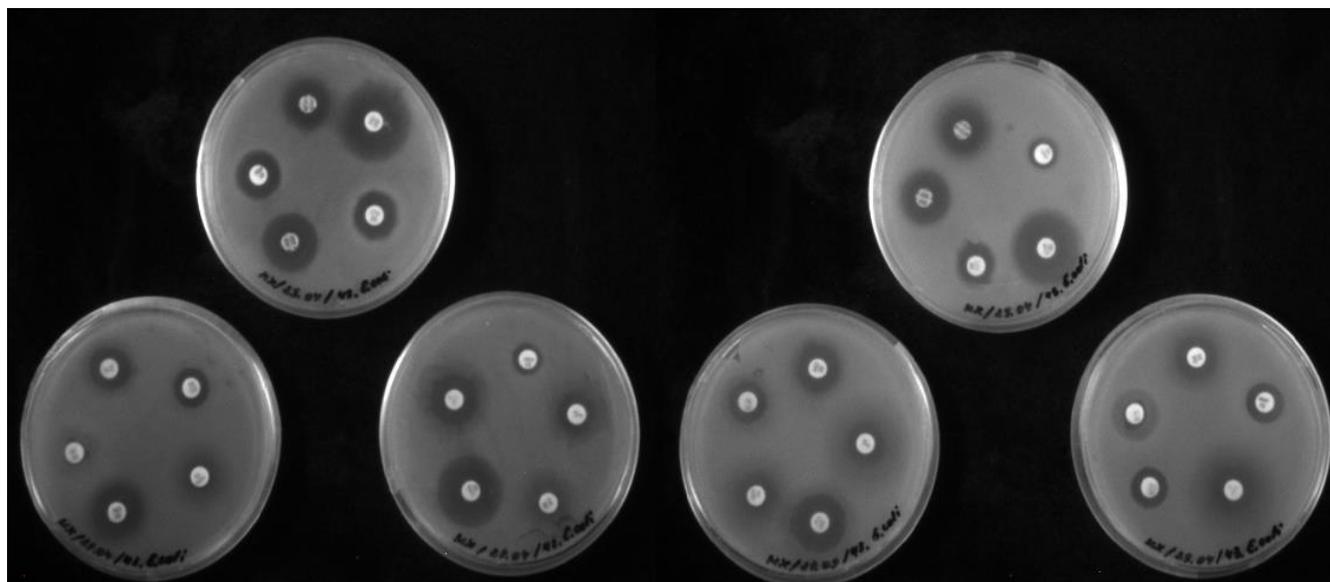
Рисунки 15. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограмм:
1-6. *Klebsiella spp.*



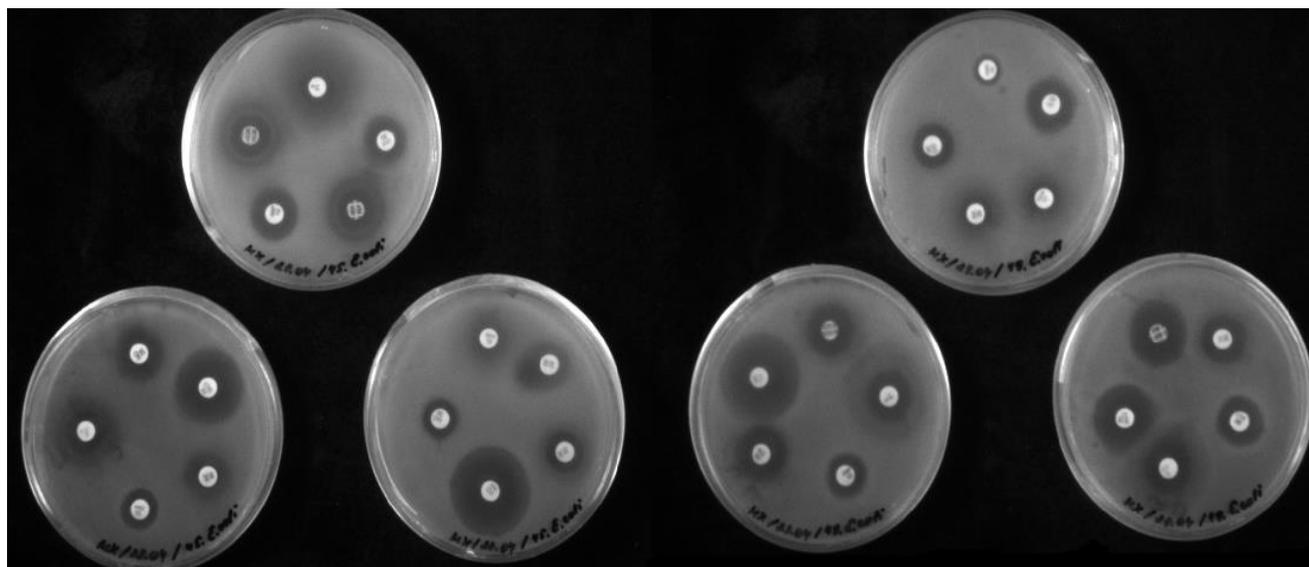
Рисунки 16. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограм:
1-6. *Escherichia coli*



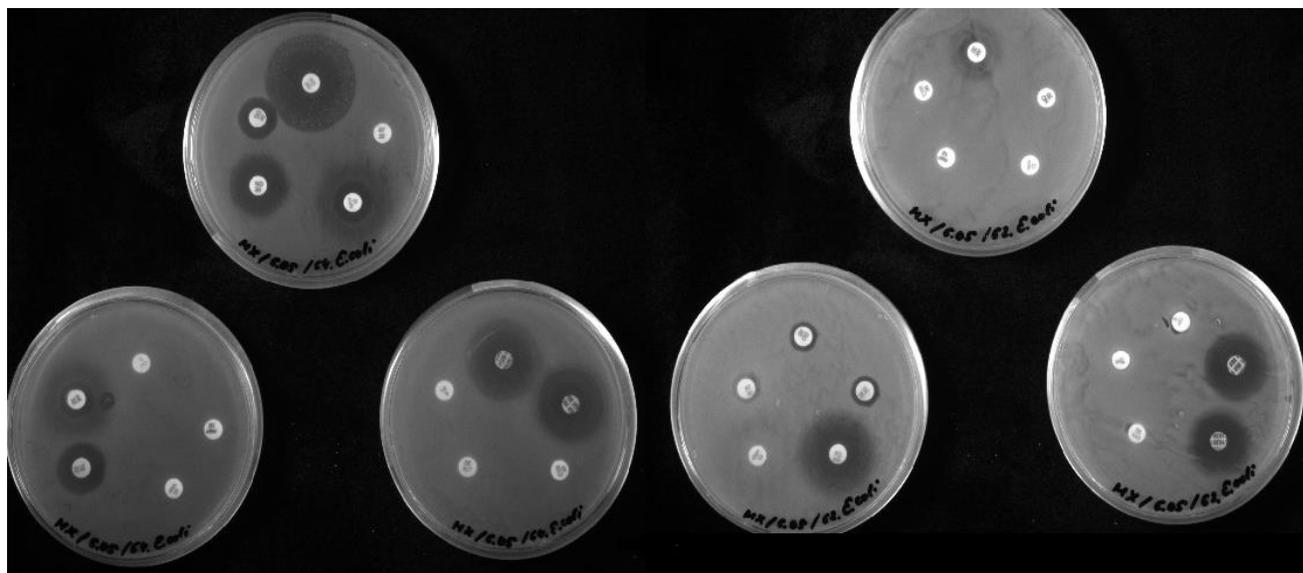
Рисунки 17. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограм:
1-6. *Escherichia coli*.



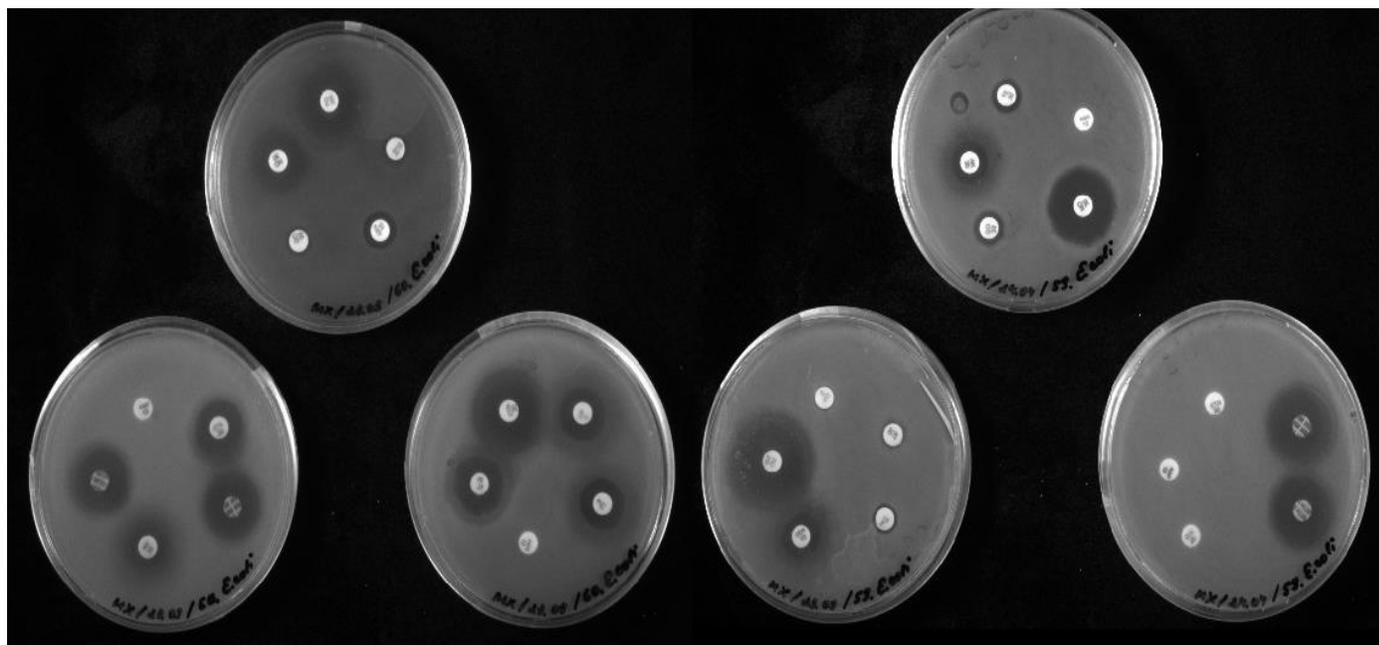
Рисунки 18. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограмм:
1-6. *Escherichia coli*.



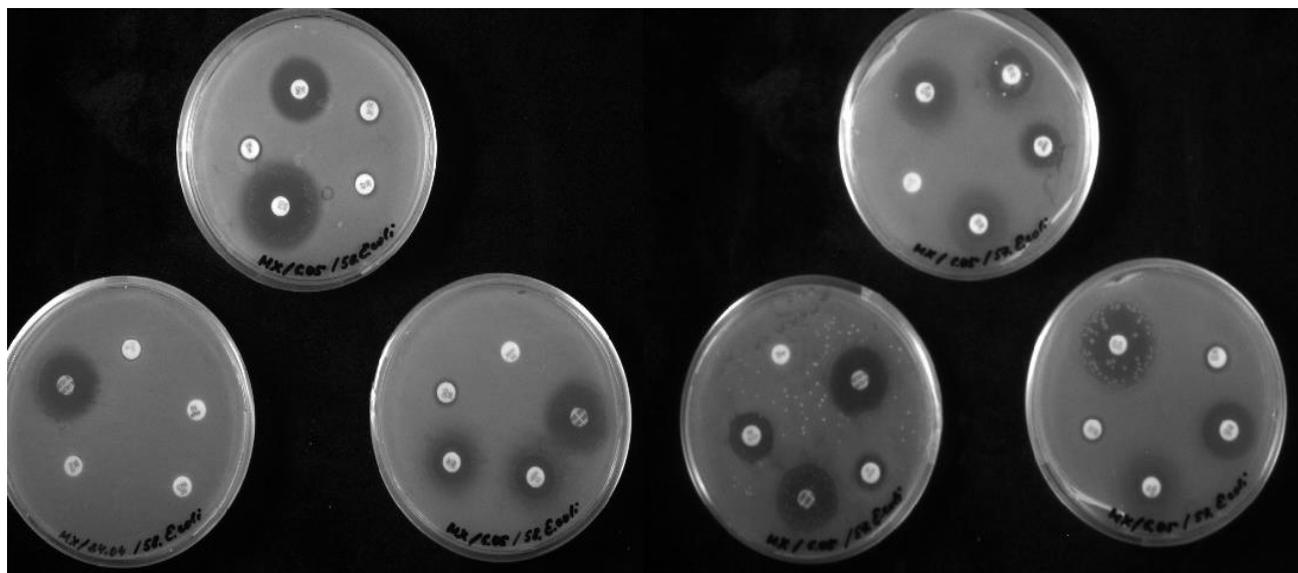
Рисунки 19. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограмм:
1-6. *Escherichia coli*.



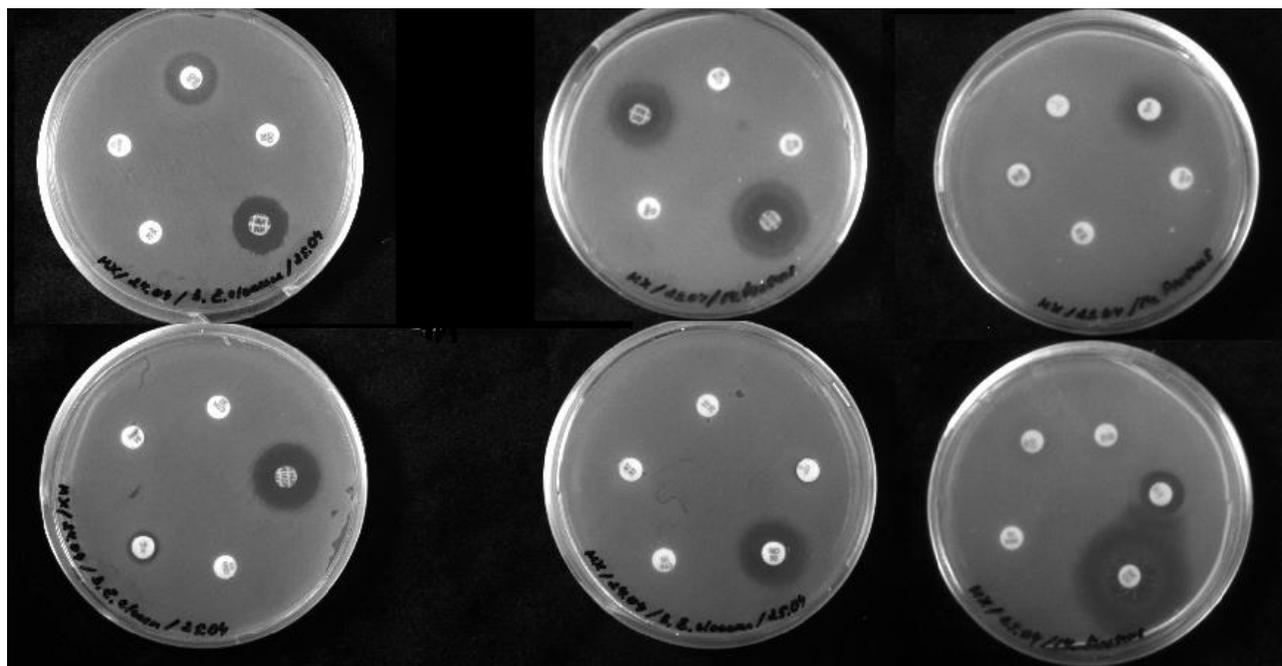
Рисунки 20. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограм:
1-6. *Escherichia coli*.



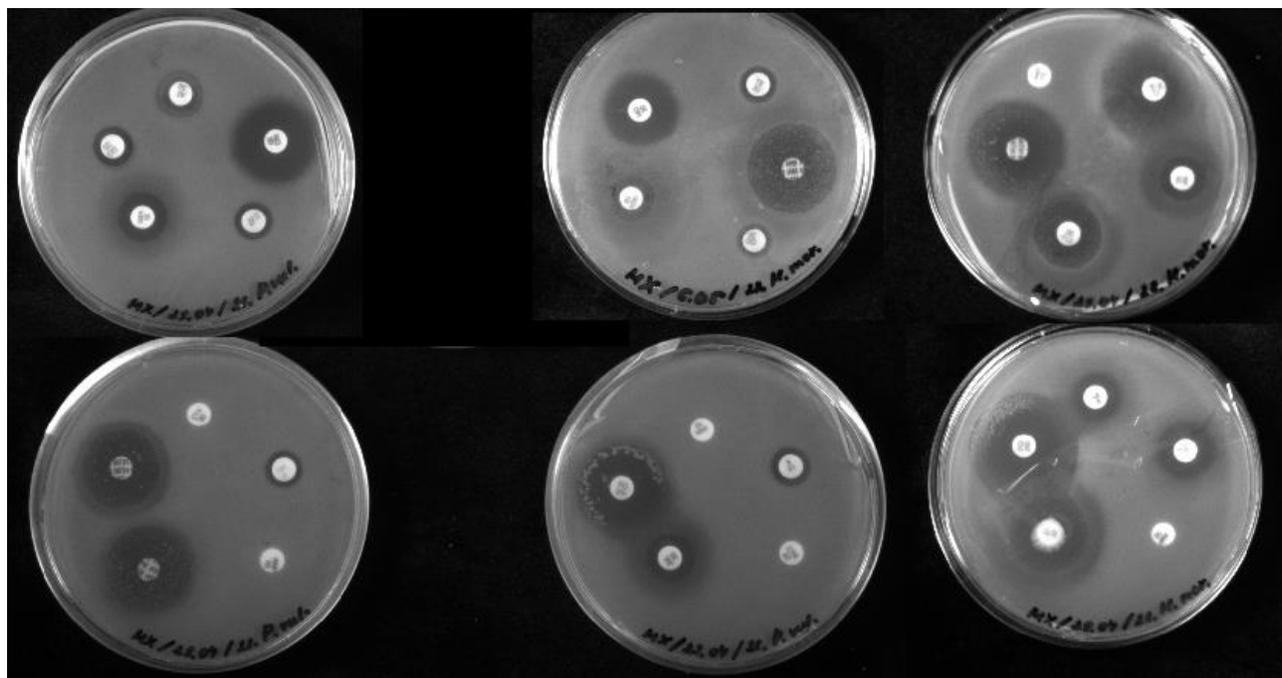
Рисунки 21. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограм:
1-6. *Escherichia coli*.



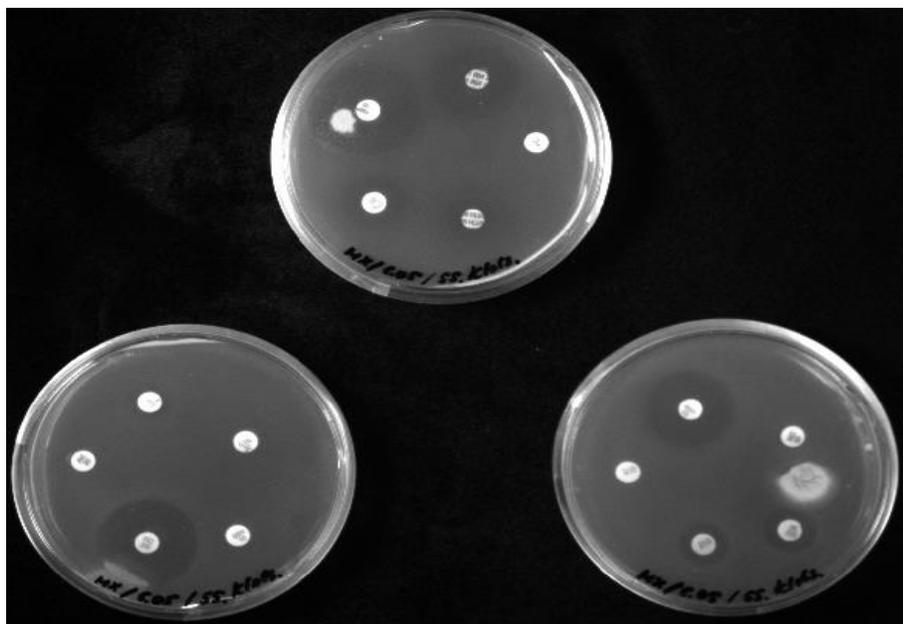
Рисунки 22. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограм:
1-6. *Escherichia coli*.



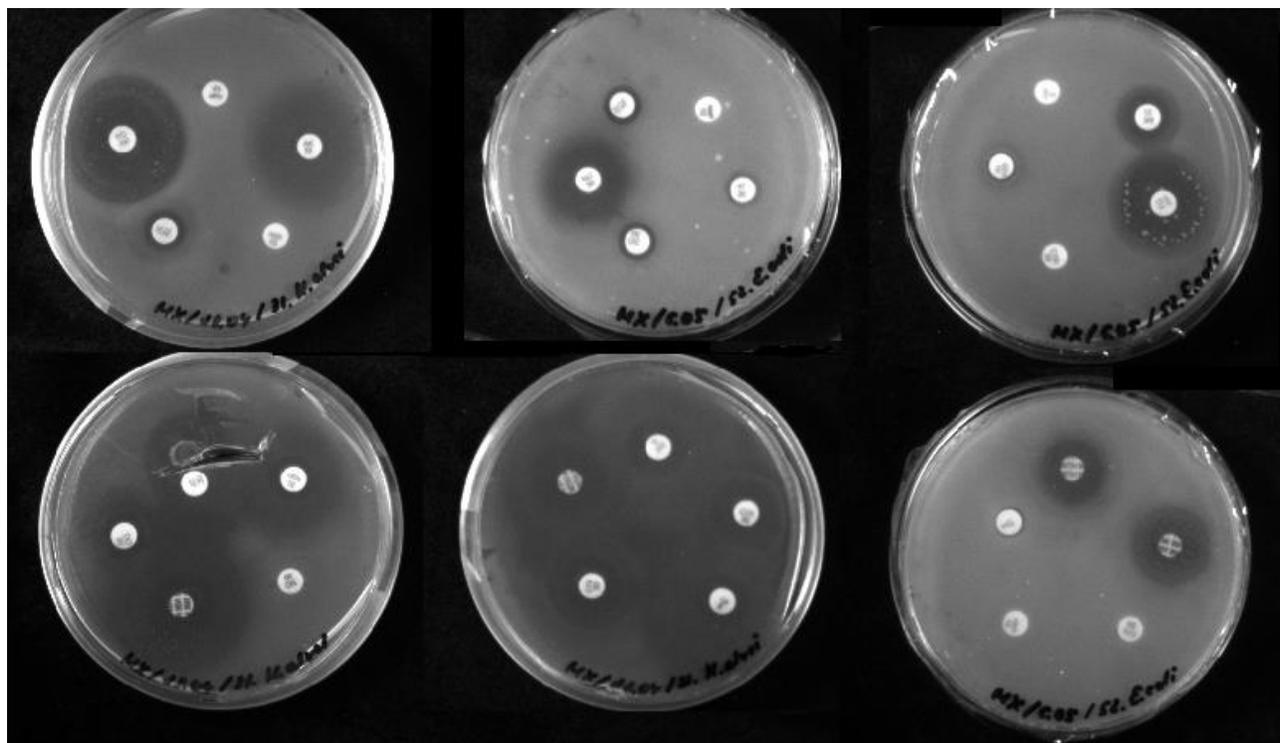
Рисунки 23. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограм:
1 – *Enterobacter cloacae*; 2 – *Proteus spp.*; 3 – *Proteus spp.*; 4 – *Enterobacter cloacae*; 5
– *Enterobacter cloacae*; 6 – *Proteus spp.*



Рисунки 24. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограм: 1 – *Proteus vulgaris*; 2 – *Morganella morganii*; 3 – *Morganella morganii*; 4 – *Proteus vulgaris*; 5 – *Proteus vulgaris*; 6 – *Morganella morganii*.



Рисунки 25. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограм: 1-6. *Klebsiella* spp.



Рисунки 26. Клинических штаммов уропатогенных бактерий. Антибиотикограм: 1 – *Hafnia alvei*; 2 – *Escherichia coli*; 3 – *Escherichia coli*; 4 – *Hafnia alvei*; 5 – *Hafnia alvei*; 6 – *Escherichia coli*.

3.4. Антимикробная активность в отношении пробиотических штаммов

Организм человека имеет множество полезных микроорганизмов, которые располагаются в микрофлоре кишечника. При помощи микроорганизмов питательные вещества усваиваются быстрее, не нарушая целостность здоровой микрофлоры.

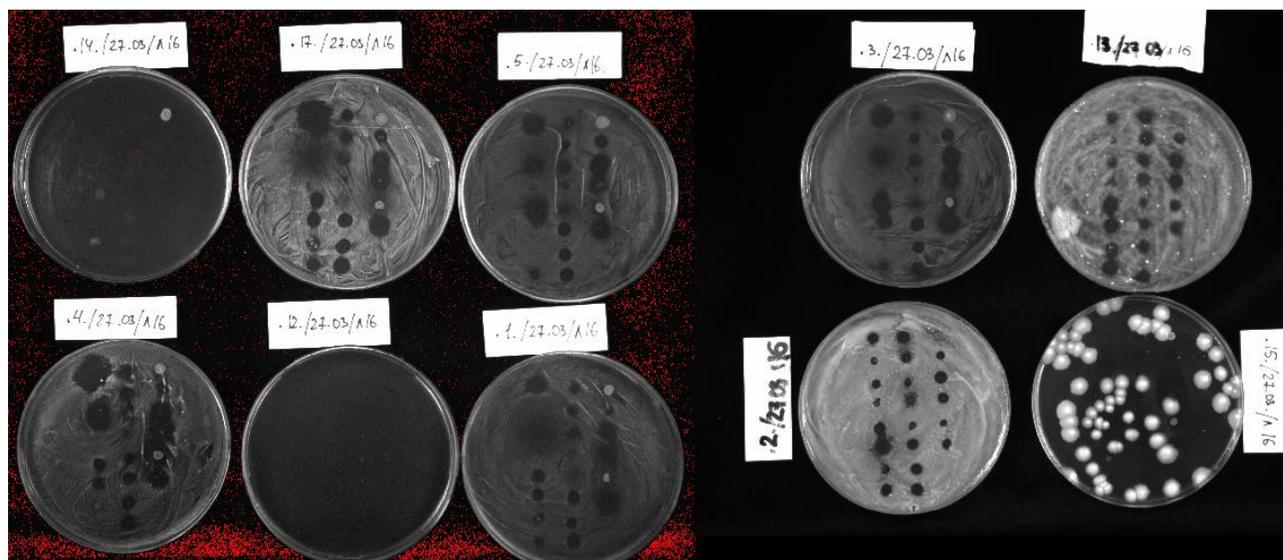
В результате этого было проведено исследование в отношении пробиотических штаммов. Были представлены 18 пробиотических молочнокислых бактерий из них, которые наиболее эффективны и менее губительными являются штамм №4, штамм №7, штамм №8, штамм №9, штамм №10, штамм №11, штамм №16, штамм №17, штамм №18, у всех этих штаммов зона подавления колеблется от 0–4 мм.

Данные, которые представлены в таблице 7 и на рис. 27,28.

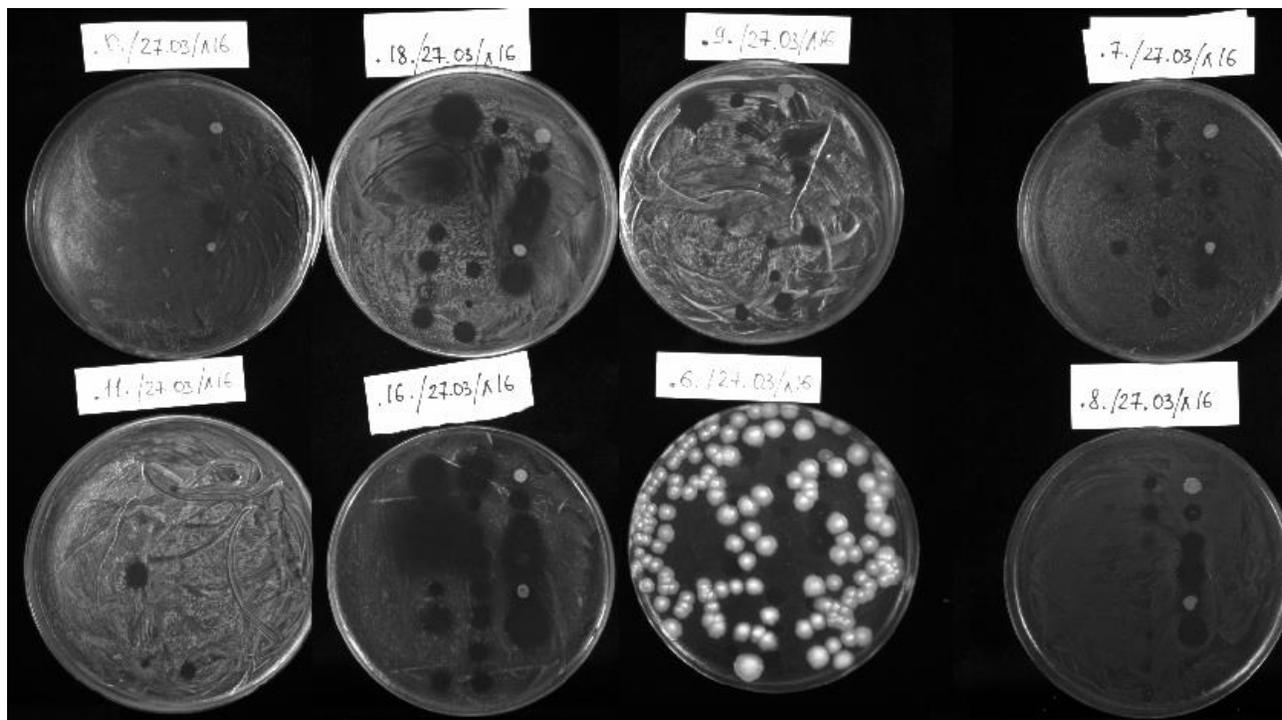
Таблица 7. Штаммы пробиотических бактерий

№	Штаммы пробиотических бактерий	Зона подавления роста
1	Штамм 1	4–7 мм
2	Штамм 2	4–7 мм
3	Штамм 3	4–7 мм
4	Штамм 4	0–4 мм
5	Штамм 5	4–7 мм
6	Штамм 6	4–7 мм
7	Штамм 7	0–4 мм
8	Штамм 8	0–4 мм
9	Штамм 9	0–4 мм
10	Штамм 10	0–4 мм
11	Штамм 11	0–4 мм
12	Штамм 12	4–7 мм
13	Штамм 13	4–7 мм
14	Штамм 14	4–7 мм
15	Штамм 15	0–4 мм
16	Штамм 16	0–4 мм
17	Штамм 17	0–4 мм

18	Штамм 18	0–4 мм
----	----------	--------



Рисунки 27. Пробиотических штаммов: 1 – CF-38; 2 – CF-47; 3 – CF-24; 4 – CF-16; 5 – CF-37; 6 – CF-23; 7 – CF-36; 8 – CF-7; 9 – CF-15; 10 – CF-39.



Рисунки 28. Пробиотических штаммов: 1 – CF-31; 2 – CF-50; 3 – CF-28; 4 – CF-26; 5 – CF-35; 6 – CF-43; 7 – CF-25; 8 – CF

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В организме человека вырабатывается определенная чувствительность к действию определенного рода антибиотиков, а в некоторых случаях и полная замена звеньев обменных процессов, что дает возможность не реагировать микроорганизмам на действие антибиотика. В связи с этим возник большой интерес к возможностям современной медицины по разработке и совершенствованию новых активных молекул-антибиотиков с целью дальнейшего применения уже улучшенных лекарственных средств, характеризующихся повышенной антибактериальной активностью в отношении клинически значимых штаммов микроорганизмов.

В результате исследования на клинические штаммы были отобраны следующие антибиотики группы фосфомицина и фторхинолонов, которые могут непосредственно применяться для лечения инфекций мочевыводящих

путей. Данные антибиотики рекомендуется применять в комплексе со следующими штаммами: №4, №7, №8, №9, №10, №11, №16, №17, Поскольку комбинированные пробиотические средства предпочтительней для восстановления микрофлоры кишечника после антибиотиков.

ВЫВОДЫ

1. Результаты исследований молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид показали, что *Staphylococcus aureus* обладает наибольшей степенью подавления роста, *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae* менее подавляет рост микроорганизмов.
2. В результате составления и изучения антибиотикограммы было выявлено, что *Klebsiella spp.*, обладает наиболее выраженной активностью подавление роста бактерий.
3. В результате исследования 28 клинических штаммов были отобраны следующие антибиотики на основании чувствительности к фосфомицину и фторхинолонам. Данные антибиотики необходимо применять для лечения инфекций мочевыводящих путей.
4. Применение пробиотических штаммов показали следующие результаты, а именно штаммы: №4, №7, №8, №9, №10, №11, №16 и №17 оказывают

положительный эффект на микрофлору кишечника.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Божкова С.А., Полякова Е.М., Афанасьев А.В., Лабутин Д.В., Ваганов Г.В., Юдин В.Е., Фосфомицин – возможности применения для локальной терапии перипротезной инфекции, 2016, Том 18, № 2
2. Вдовиченко В.П., Бронская Г.М., Коршак Т.А., Казакевич Д.В., Соколов Н.К., Щеврук А.Н., Акуленец Е.В., Нитрофураны в фармакотерапии инфекций мочевыводящих путей, №3, 2012.
3. Виноградова К.А., Булгакова В.Г., Полин А.Н., Кожевин П.А., Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистома, её объём, разнообразие и развитие антибиотиков и химиотерапия, 2013, 58; 5—7.
4. Веселов М.С., Сергиев П.В., Остерман И.А., Скворцов Д.А., Головина А.Я., Андреева Е.С., Лаптев И.Г., Плетнев Ф.И., Евфратов С.А., Марусич Е.И., Общие черты антибактериальных соединений: анализ выборки 10^4 веществ 2015 том 61, вып. 6, с. 786-791.

5. Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Лобанов А.К., Пономаренко А.Н., Насибуллин Б.А., Влияние рифампицина на функциональное состояние почек белых крыс, 2005.
6. Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. Учебник (изд. 6-е). М.: Издательство МГУ, 2004. С. 7-60.
7. Ильина С.В., Нерациональное использование антибиотиков в медицине: кризис антибиотикорезистентности, и что мы можем сделать, Педиатрическая фармакология /2017/ ТОМ 14/ № 6.
8. Иванов А.С., Дозирование ванкомицина у пациентов на гемодиализе, 2014, .Том16, №2.
9. Коробов В. П., Полюдова Т. В., Лемкина Л. М., Изучение биологических свойств антибиотикорезистентных бактерий *Staphylococcus epidermis* 33 и их чувствительности к ваннерину, 2015 Вып.1.
- 10.Каримов Ильшат, Мисетов Иосиф, Сизенцов Алексей, Антибиотики и химиотерапевтические препараты, 2012 Оренбург.
- 11.Костючёнка Б.М., Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран, том 2, 2015.
- 12.Кушнарева М.В., Герасимов А.Ю., Дементьева Г.М., Кешишян Е.С., Щербакова Э.Г., Варианты фармакокинетики ванкомицина у недоношенных новорожденных детей с «вентиляторассоциированной» пневмонией Российский вестник перинатологии и педиатрии, 4 (1), 2012.

13. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А., Вопросы безопасности эритромицина статья, КМАХ . 2018 . Том 20. №3.
14. Миндлин С.З., Соина В.С., Петрова М.А., Горленко Ж.М. Выделение устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий из многолетнемерзлых отложений Восточной Сибири. Генетика 2008; 44: 1: 38—43.
15. Потапова А.А., Доркина Е.Г., Терехов А.Ю., Сергеева Е.О., Саджая Л.А., Изучение гепатозащитного действия сухого экстракта шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis georgi*) при применении ванкомицина № 1 (8), 2015.
16. Пасатецкая Н. А., Кипенко А. В., Лопатин А. И., Полякова Е. М. , Лопатина Е. В., Сравнительный анализ влияния фосфомицина и ванкомицина на рост ткани кости в условиях органотипического культивирования, волгоградский научно-медицинский журнал 4/2016.
17. Применение рифампицина как антирабического агента в постэкспозиционной профилактике бешенства в Республике Беларусь Язепчик А. В., № 2 (3). 2016.
18. Результаты применения фосфомицина для импрегнации остеозамещающих материалов при лечении хронического остеомиелита / Конев В. А., Божкова С. А., Нетылько Г. И. и др. // Травматология и ортопедия России. – 2016. – Т. 22, №. 2. – С. 42.
19. Сергиев П.В., Остерман И.А., Головина А.Я., Андреева Е.С., Лаптев И.Г., Плетнев Ф.И., Евфратов С.А., Веселов Е.И., Леонов М.С. и др., Высокопроизводительная платформа для скрининга новых ингибиторов биосинтеза белка ВЕСТН. Моск. УН-ТА. СЕР. 2. Химия. 2015. Т. 56. № 6.

20. Синопальников А.И., Левофлоксацин: роль и место в лечении инфекций нижних дыхательных путей, Клиническая медицина. 2016; 94(11).
21. Тренин А. С., Методология поиска новых антибиотиков: состояние и перспективы 2015, 60; 7—8.
22. Ушаков В. Ю., SOS-система репарации ДНК у бактерий (обзор) Вып.2, 2010.
23. Шевелёва С.А. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы в пище как гигиеническая проблема (обзорная статья) 2018; 97(4).
24. Швец К.Ю., Баймиев Ал.Х., Мавзютов А.Р., Баймиев А.Х., Матниязов Р.Т., Хабирова А.Д., Гарипова З.Р., Хасанова Г.Ф., Изучение антимикробной активности новых антибактериальных соединений в отношении условно- патогенных микроорганизмов, 2019.
25. Шмид Р., Наглядная биотехнология и генетическая инженерия / пер. с нем. – 3-е изд.- М.: Лаборатория знаний, 2020.-324с.:ил.
26. Яковлев С.В. // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 9. – С. 4–11.
27. Andersson M.I., MacGowan A.P. Development of the quinolones // J Antimicrob Chemother. 2003. Т. 51 Suppl 1. — С. 1-11.
28. Amirov N.B., Vizel A.A. Macrolides in the treatment of various bacterial infections. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2012; 5(4):43.
29. Bernard R., Marquis K.A., Rudner D.Z. Nucleoid occlusion prevents cell division during replication fork arrest in *Bacillus subtilis*. // Mol. Microbiol. 2010. Vol. 78. № 4. P. 865–881.

30. Cosar C., Julou L. [The activity of 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazole (R. P. 8823) against experimental *Trichomonas vaginalis* infections] // *Ann Inst Pasteur (Paris)*. 1959. T. 96. № 2. — C. 239-41.
31. Comroe J.H. Pay Dirt - Story of Streptomycin .1. From Waksman to Waksman // *American Review of Respiratory Disease*. 1978. T. 117. № 4. — C. 776-781.
32. Demain A.L., Sanchez S. The Need for New Antibiotics // *Antibiotics: Current Innovations and Future Trends*. 2015. — C. 65-82.
33. D'Costa V.M., McGrann K.M., Hughes D.W., Wright G.D. Sampling the antibiotic resistome. *Science* 2006; 311: 5759: 373—378.
34. Edwards D.I. Mechanisms of selective toxicity of metronidazole and other nitroimidazole drugs // *Br J Vener Dis*. 1980. T. 56. № 5. — C. 285-90.
35. Fleming A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to Their Use in the Isolation of *B. Influenzae*. // *British Journal of Experimental Pathology*. 1929. T. 10. № 3. — C. 226-236.
36. Fowler T., Walker D., Davies S.C. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2014. Vol. 1323. P. 1.
37. Grigoryan L., Haaijer-Ruskamp F.M., Burgerhof J.G.M., Mechtler R., Deschepper R., Tambic-Andrasevic A., et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12(3): 452–459.
38. Goldstein B.P. Resistance to rifampicin: a review // *J Antibiot (Tokyo)*. 2014. T.

- 39.Herrlich P., Schweiger M. Nitrofurans, a group of synthetic antibiotics, with a new mode of action: discrimination of specific messenger RNA classes // Proc Natl Acad Sci U S A. 1976. T. 73. № 10. — C. 3386-90.
- 40.Ito T., Masubuchi M. (2014) J Antibiot (Tokyo), 67, 353-360.
- 41.Johnson B.A., Anker H., Meleney F.L. Bacitracin: A New Antibiotic Produced by a Member of the B. Subtilis Group // Science. 1945. T. 102. № 2650. — C. 376-7.
- 42.Louie T.J., Emery J., Krulicki W., Byrne B., Mah M. OPT-80 eliminates Clostridium difficile and is sparing of bacteroides species during treatment of C. difficile infection // Antimicrob Agents Chemother. 2009. T. 53. № 1. — C. 261-3.
- 43.Luyt C-E, Brechot N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. Crit Care. 2014; 18(5):480. doi: 10.1186/s13054-014-0480-6.
- 44.Lenhart J.S. et al. DNA repair and genome maintenance in Bacillus subtilis. // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2012. Vol. 76. № 3. P. 531–563.
- 45.Michel B. After 30 years of study, the bacterial SOS response still surprises us. // PLoS Biol. 2005. Vol. 3. № 7. P. e255.
- 46.Posohova K.A., Viktorov A.V. Antibiotics. Tepnopol: TGMY, «Ukrmedkniga», 2005.
- 47.Rachina S.A., Stratchounski L.S., Kozlov S.N. Clarithromycin: Is there potential for clinical use in the 21st century? Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2005; 7(4):369-392.

48. Rubinstein Keynan E., Y. Vancomycin revisited—60 years later // *Frontiers in public health.* – 2014. – Vol. 2. – P. 217.
49. Simmons L.A. et al. Comparison of Responses to Double-Strand Breaks between *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* Reveals Different Requirements for SOS Induction // *Society.* 2009. Vol. 191. № 4. P. 1152–1161.
50. Shallcross L.J., Davies S.C. The World Health Assembly resolution on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 11: 2883—2885.
51. Shi E., Shofler D. Maggot debridement therapy: a systematic review. *Br J Community Nurs* 2014; Suppl Wound Care:S6–13.
52. Tan J.S., File T.M., Jr. Antipseudomonal penicillins // *Med Clin North Am.* 1995. T. 79. № 4. — C. 678-93.
53. Terekhov S. S., Osterman I. A., Smirnov I. V., High-Throughput Screening of Biodiversity for Antibiotic Discovery, VOL. 10 № 3 (38) 2018 | *ACTA NATURAE.*
54. Umezawa H. Kanamycin: its discovery // *Ann N Y Acad Sci.* 1958. T. 76. № 2. — C. 20-6.
55. Wise R. Beta-lactams: cephalosporins // *Antibiotic and Chemotherapy / O'Grady F., Lambert H.P., Finch R.G., Greenwood D. eds. – New York, 1997. – P. 203-254.*
56. Yakovleva V.P., Yakovleva S.V. Rational antimicrobial pharmacotherapy: a guide for practicing physicians. M.: Litterra, 2003.

Выпускная квалификационная работа выполнена мной самостоятельно. Использованные в работе материалы из опубликованной научной литературы и других источников имеют ссылки на них. Проверка в системе «Антиплагиат» выполнена.

Уровень оригинальности работы составляет _____%.

Работа изложена на _____ страницах машинописного текста, содержит _____ таблиц, _____ рисунков. Библиографический список включает _____ источников, из них _____ отечественных и _____ иностранных авторов.

подпись Фамилия, Имя, Отчество полностью

«___» _____ 201__ г.



СПРАВКА о результатах проверки текстового документа на наличие заимствований

Проверка выполнена в системе
Антиплагиат.ВУЗ

Автор работы	Сакаева Динара Ильдаровна
Подразделение	Медико-профилактический факультет с отделением биологии ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ
Тип работы	Выпускная квалификационная работа
Название работы	Изучение антибактериальных свойств молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиоосемикарбазид, вызывающей выраженный sos-ответ у бактерий
Название файла	Сакаева.docx
Процент заимствования	9.62 %
Процент самоцитирования	0.00 %
Процент цитирования	13.17 %
Процент оригинальности	77.21 %
Дата проверки	07:57:07 10 июня 2020г.
Модули поиска	Модуль поиска ИПС "Адилет"; Модуль поиска "БГМУ"; Модуль выделения библиографических записей; Сводная коллекция ЭБС; Коллекция РГБ; Цитирование; Модуль поиска переводных заимствований; Модуль поиска переводных заимствований по elibrary (EnRu); Модуль поиска переводных заимствований по интернет (EnRu); Коллекция eLIBRARY.RU; Коллекция ГАРАНТ; Модуль поиска Интернет; Коллекция Медицина; Модуль поиска перефразирований eLIBRARY.RU; Модуль поиска перефразирований Интернет; Коллекция Патенты; Модуль поиска общеупотребительных выражений; Кольцо вузов
Работу проверил	Кобзева Наталья Рудольфовна ФИО проверяющего
Дата подписи	 Подпись проверяющего

ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России
НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА

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.

ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на выпускную квалификационную работу обучающейся 4 курса по направлению подготовки 06.03.01. – «Биология» медико-профилактического факультета с отделением биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Сакаевой Динары Ильдаровны на тему: «Изучение антибактериальных свойств молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид, вызывающей выраженный SOS-ответ у бактерий»

Дипломная работа Сакаевой Динары Ильдаровны посвящена исследованию антимикробной активности новой перспективной молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид в отношении клинических и пробиотических штаммов микроорганизмов.

Сакаевой Д.И. проходила дипломную практику на базе кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии Башгосмедуниверситета, а также лаборатории биоинженерии растений и микроорганизмов Института биохимии и генетики УФИЦ РАН. За время прохождения практики показала себя ответственным, исполнительным, инициативным исследователем. В процессе работы над дипломной работой Сакаева Д.И. изучила литературные источники по проблеме за последние 10 лет. Она имеет хорошую теоретическую подготовку, владеет основными микробиологическими и молекулярно-генетическими методами исследований.

Сакаева Д.И. умеет самостоятельно обобщать полученные данные и делать на их основании грамотные, продуманные выводы.

В ходе выполнения ВКР Сакаева Д.И. продемонстрировала компетенции, которыми должен обладать обучающийся по окончании учебы по направлению подготовки 06.03.01 – Биология.

«Работа допускается к защите»

Научный руководитель:
д.б.н., профессор кафедры
фундаментальной и прикладной
микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России



Ал.Х. Баймиев

8 июня 2020 г.

РЕЦЕНЗИЯ

на выпускную квалификационную работу студентки 4 курса обучения
медико-профилактического факультета с отделением биологии

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

Сакаевой Динары Ильдаровны

«ИЗУЧЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СВОЙСТВ МОЛЕКУЛЫ 4-
(ФУРАН-2-КАРБОНИЛ)-1-ИЗОНИКОТИНОИЛТИОСЕМИКАРБАЗИД,
ВЫЗЫВАЮЩЕЙ ВЫРАЖЕННЫЙ SOS-ОТВЕТ У БАКТЕРИЙ»

Данная работа является актуальной, так как потребность в создании новых антибиотических препаратов чрезвычайно велика, поскольку наблюдается антибиотикорезистентность сразу к нескольким лекарственным препаратам.

Сакаева Динара Ильдаровна во время дипломной работы освоила все необходимые практические навыки, которые требуются для выполнения научно-практической деятельности.

Таким образом, выпускная квалификационная работа Сакаевой Динары Ильдаровны «Изучение антибактериальных свойств молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид, вызывающей выраженный SOS-ответ у бактерий» заслуживает положительный результат.

канд.биол.наук, доцент

кафедры специальной химической технологии

ФГБОУ ВО «УГНТУ»

З.Р. Бикмурзина

РЕЦЕНЗИЯ

на выпускную квалификационную работу студентки 4 курса обучения медико-профилактического факультета с отделением биологии
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Сакаевой Динары Ильдаровны

Выпускная квалификационная работа на тему **«Изучение антибактериальных свойств молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид, вызывающей выраженный SOS-ответ у бактерий»** посвящена исследованию действия новой антимикробной молекулы в отношении различных музейных, клинических и пробиотических штаммов микроорганизмов.

Работа построена по традиционной схеме, включает такие разделы, как введение, литературный обзор, описание объектов и методов исследований, представление собственных данных и их обсуждения, заключение, выводы, список цитируемой литературы, приложения. Во введении четко сформулированы цель и задачи исследования, ясно показаны актуальность, научная новизна и практическая значимость результатов исследования. Литературный обзор достаточно широко освещает состояние изучаемой проблемы. В главах, посвященных результатам исследования, подробно изложены основные итоги проведенной работы. В результате проделанной работе удалось выяснить активность молекулы 4-(фуран-2-карбонил)-1-изоникотиноилтиосемикарбазид по отношению к клинически значимым штаммам микроорганизмов *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* и также изучить антимикробную активность тестируемой молекулы в отношении выделенных 28 клинических штаммов уропатогенных бактерий.

Выпускная квалификационная работа имеет завершённый характер и самым соответствующим образом требованиям, которые предъявлены к данному виду работ. Выпускная работа рекомендована к защите с оценкой «отлично».

Кандидат биологических наук,
старший научный сотрудник лаборатории биоинженерии
растений и микроорганизмов
Института биохимии и генетики –
обособленного структурного подразделения
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук.

