

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

ИНСТИТУТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ГЕНЕТИКИ

Направление: 06.03.01 - Биология

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

Дипломная работа

**ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ТЕРПЕНОИДОВ**

Работа завершена:

« 8 » 06 2023г.



(М. О. Сабанцев)

Работа допущена к защите:

Научный руководитель

к.б.н., доцент

« 8 » 06 2023г.



(Е. Ю. Трizza)

Заведующий кафедрой

д.б.н., доцент

« 8 » 06 2023г.



(А. Р. Каюмов)

Казань-2023

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	5
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	7
1.1 Болезни, вызываемые <i>C.albicans</i> .....	7
1.2 Бактериально-грибковые взаимодействия.....	8
1.3 Механизмы устойчивости <i>C.albicans</i> к антифунгицидной терапии .....	12
1.4 Факторы вирулентности <i>C.albicans</i> .....	15
1.5 Терпены и терпеноиды как противомикробные агенты.....	20
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	23
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	24
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	24
2.1. Исследуемые соединения .....	24
2.2 Штаммы, использованные в работе.....	24
2.3 Условия культивирования .....	25
2.4 Определение минимальной подавляющей концентрации .....	26
2.5 Оценка сочетанного действия соединений методом шахматной доски.....	27
2.6 Получение устойчивых штаммов на жидкой питательной среде в планшетах.....	27
2.7 Выделение РНК.....	28
2.8 Количественная ОТ-ПЦР в реальном времени .....	28
2.9 Тест Эймса.....	29
2.10 Оценка метаболической активности клеток.....	30
2.11 Работа с лабораторными животными.....	31
2.12 Подсчет количества КОЕ.....	32
2.13 Математическая обработка данных и биоинформатика.....	32
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	34
3.1 Оценка антимикробной активности терпеноидов.....	34

3.2	Оценка сочетанного действия терпеноидов и противомикробных препаратов.....	36
3.3	Оценка развития резистентности <i>C. albicans</i> в ответ на противомикробную терапию.....	38
3.4	Оценка степени взаимодействия KS1 с факторами инвазии <i>C. albicans</i> ...	41
3.5	Оценка биобезопасности тиотерпеноида KS1.....	43
3.6	Оценка противогрибковой активности KS1 на модели кандидоза ротовой полости крыс <i>in vivo</i> .....	46
	<b>ВЫВОДЫ</b> .....	50
	<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	51

CDR1	Candida drug resistance 1
CDR2	Candida drug resistance 2
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
EA	Экстракт Лунис-Герман
MDR1	Multidrug resistance 1
PDB	Protein Data Bank
РБ	Фосфоритная р
Блг	Суперглубокая гиперартезиальная терапия

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DMCO	Диметилсульфоксид
иФИК	Индекс фракционной ингибирующей концентрации
KOE	Колониеобразующие единицы
МПК	Минимальная подавляющая концентрация
ЛПС	Липополисахарид
ОТ-ПЦР	ПЦР с обратной транскрипцией
Als	Агглютиноподобная последовательность
Bcr	Регулятор образования биопленок и клеточной стенки
BM	Базальная среда
CDR1	Candida drug resistance 1
CDR2	Candida drug resistance 2
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
LB	Среда Лурия-Бертани
MDR1	Multidrug resistance 1
PDB	Protein Data Bank
Plb	Фосфолипаза $\beta$
Sap	Секретируемая аспарагиновая протеаза

## ВВЕДЕНИЕ

*Candida albicans* является дрожжеподобным грибом, вызывающим кандидозы – оппортунистические инфекции человека. В норме *C. albicans* является нормальной составляющей человеческой микробиоты и обитает на коже и слизистых человека, не причиняя вреда, однако при снижении иммунитета микроорганизм способен вызывать кандидоз, в том числе инвазионный (кандидемия) [Pappas *et al.*, 2018]. В связи с быстрым развитием резистентности к известным противогрибковым препаратам ВОЗ внесла *C. albicans* в список 19 грибных патогенов, представляющих наибольшую опасность для общественного здравоохранения. С другой стороны, грибковые инфекции зачастую имеют смешанную природу и в сообществе присутствуют условно-патогенные бактерии [Negrini *et al.*, 2019]. Резистентность к антимикробным препаратам как со стороны грибов, так и со стороны бактерий все более возрастающая угроза для общества из-за повсеместного неправильного использования антибиотиков.

Возникновение лекарственной устойчивости приводит к увеличению заболеваемости и смертности и создает глобальные экономические проблемы. С появлением новых механизмов резистентности эффективность лечения инфекционных заболеваний снижается. Злоупотребление азольными препаратами при кандидозах приводит к повышению устойчивости *C. albicans*, при этом постоянное лекарственное давление и борьба за существование побуждают находящиеся под угрозой виды грибов вырабатывать адаптации для устойчивости к лекарственным средствам, что приводит к дальнейшему распространению резистентности [Lee *et al.*, 2021]. Поэтому поиск препаратов, обладающих широким спектром активности как в отношении грибов, так и бактерий представляет актуальную задачу для современной фармацевтической индустрии.

Терпеноиды представляют собой большую группу фитохимических кислородосодержащих органических веществ, для которых была описана

высокая противомикробная активность, как в отношении бактерий, так и грибов. При этом было показано, что терпены не обладают токсичностью и мутагенностью, что делает их безопасным противомикробным агентом. Для многих терпеноидов был показан синергизм с различными классами противомикробных препаратов, что может служить основой для создания новых бифармакофорных препаратов на основе терпенов и имеющихся антибиотиков и фунгицидов, для повышения эффективности лечения инфекций, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов.

**Целью** работы было оценить возможность применения новых производных терпеноидов в качестве противомикробных препаратов.

В работе решались следующие **задачи**:

- 1) Оценить противомикробную активность новых производных терпеноидов в отношении бактерий и грибов.
- 2) Оценить сочетанное действие терпеноидов с противомикробными препаратами, используемыми в настоящее время.
- 3) Оценить влияние противомикробной терапии на развитие резистентности в клетках *C. albicans*.
- 4) Оценить степень взаимодействия KS1 с факторами инвазии *C. albicans*.
- 5) Оценить биобезопасность тиотерпеноида KS1.
- 6) Оценить противогрибковую активность KS1 на модели кандидоза ротовой полости крыс *in vivo*.

## СПРАВКА

о результатах проверки текстового документа  
на наличие заимствований

ПРОВЕРКА ВЫПОЛНЕНА В СИСТЕМЕ АНТИПЛАГИАТ.СТРУКТУРА

Автор работы: Сабанцев Матвей Олегович  
Самоцитирование  
рассчитано для: Сабанцев Матвей Олегович  
Название работы: Противогрибковая активность новых производных терпеноидов  
Тип работы: Выпускная квалификационная работа  
Подразделение:

### РЕЗУЛЬТАТЫ

■ ОТЧЕТ О ПРОВЕРКЕ КОРРЕКТИРОВАЛСЯ. НИЖЕ ПРЕДСТАВЛЕНЫ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕРКИ ДО КОРРЕКТИРОВКИ

СОВПАДЕНИЯ	3.95%	СОВПАДЕНИЯ	3.95%
ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	96.05%	ОРИГИНАЛЬНОСТЬ	96.05%
ЦИТИРОВАНИЯ	0%	ЦИТИРОВАНИЯ	0%
САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%	САМОЦИТИРОВАНИЯ	0%

ДАТА ПОСЛЕДНЕЙ ПРОВЕРКИ: 25.05.2023

ДАТА И ВРЕМЯ КОРРЕКТИРОВКИ: 25.05.2023 18:48

Структура документа: Проверенные разделы: основная часть с. 1-34

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); Переводные заимствования издательства Wiley; eLIBRARY.RU; СПС ГАРАНТ: аналитика; СПС ГАРАНТ: нормативно-правовая документация; Модуль поиска "КПФУ"; Медицина; Диссертации НББ; Коллекция НБУ; Перефразирования по eLIBRARY.RU; Перефразирования по СПС ГАРАНТ: аналитика; Перефразирования по Интернету; Перефразирования по Интернету (EN); Перефразирования по коллекции издательства Wiley; Патенты СССР, РФ, СНГ; СМИ России и СНГ; Шаблонные фразы; Кольцо вузов; Издательство Wiley; Переводные заимствования

Работу проверил: Каюмов Айрат Рашитович

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.