

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования

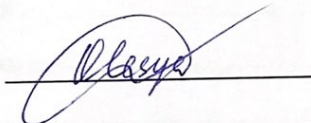
«Казанский (Приволжский) Федеральный Университет»  
Институт фундаментальной медицины и биологии  
Кафедра микробиологии

Направление подготовки: 06.03.01 – Биология

Профиль подготовки: Микробиология и вирусология

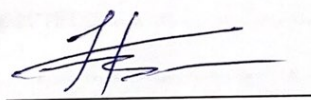
ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА  
АНТИМИКРОБНЫЙ И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ПОТЕНЦИАЛ  
ИЗОЛЯТА ЭНДОФИТНЫХ АКТИНОБАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННОГО  
ИЗ ДУШИЦЫ ОБЫКНОВЕННОЙ (*ORIGANUM VULGARE L.*)

Обучающийся 4 курса  
группы 01–901  
"13" июня 2023 г.



Иванкова О.В.

Научный руководитель  
канд. биол. наук, доцент  
"13" июня 2023 г.



Карамова Н.С.

Заведующий кафедрой  
микробиологии  
д-р биол. наук, профессор  
"13" июня 2023 г.



Ильинская О.Н.

Казань – 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	8
1.1 Механизмы антибиотикорезистентности микроорганизмов .....	8
2 Эндофитные актинобактерии как перспективные продуценты антимикробных соединений .....	13
2.1 Механизмы устойчивости опухолевых клеток к противораковым препаратам .....	18
2.2 Противоопухолевый потенциал вторичных метаболитов эндофитных актинобактерий .....	22
<b>ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ</b> .....	25
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	25
2.1 Материалы исследования .....	25
2.1.1 Изолят актинобактерий .....	25
2.1.2 Тестерные микроорганизмы .....	25
2.1.3 Клеточная культура .....	25
2.1.4 Питательные среды и растворы.....	25
2.2 Методы исследования .....	26
2.2.1 Культивирование микроорганизмов.....	26
2.2.2 Методы характеристики морфологических свойств актинобактерий	26
2.2.3 Характеристика биохимических свойств изолята актинобактерий	27
2.2.4 Экстракция культуральной жидкости изолята актинобактерий.....	27
2.2.5 Методы оценки антимикробного потенциала .....	27
2.2.5.1 Метод агаровых блоков.....	27
2.2.5.2 Дisko-диффузионный метод .....	28
2.2.5.3 Определение минимальной ингибирующей концентрации.....	28
2.2.6 Качественные реакции на определение антибиотических веществ	29

2.2.7	Культивирование клеток линии A549 .....	30
2.2.8	МТТ .....	30
2.2.9	Статистический анализ результатов .....	31
<b>3</b>	<b>РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	<b>32</b>
3.1	Морфология изолята актинобактерий .....	34
3.2	Характеристика биохимических свойств изолята эндофитных актинобактерий .....	37
3.3	Оценка антимикробного потенциала изолята OVR1 .....	37
	<b>ВЫВОДЫ</b> .....	<b>46</b>
	<b>БЛАГОДАРНОСТИ</b> .....	<b>47</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема резистентности к терапевтическим агентам, по мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), входит в топ 10 глобальных угроз общественному благополучию [Pariente *et al.*, 2022]. Это одна из самых острых и сложных проблем нашего времени, но в отличие от пандемии, войны или гуманитарного кризиса она не так заметна и, возможно, по этой причине не получает такого же внимания [ВОЗ, 2022]. Устойчивость к противомикробным препаратам – это глобальная проблема всё возрастающих масштабов, на которую направлено внимание многих ученых. По данным ВОЗ за последние четыре года тенденции в области устойчивости к противомикробным препаратам в основном оставались стабильными, тем не менее, наблюдался рост резистентности для некоторых микроорганизмов. Например, в 2017 году было замечено увеличение резистентности *Escherichia coli* и *Salmonella* sp., вызывающих инфекции кровотока, а также возбудителя гонореи на 15% по сравнению с прошлым годом. Для более эффективной борьбы с антибиотикорезистентностью необходима совместная работа различных стран в обмене качественной и точной информации о стойких микроорганизмах, а также активное участие отдельных групп населения. [ВОЗ, 2022].

Злокачественные опухоли представляют собой одну из самых значимых медицинских и общественных проблем, как в России, так и во всех странах мира. По данным российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии в 2021 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 580 415 случаев злокачественных новообразований. Прирост данного показателя по сравнению с 2020 г. составил 4.4% [Каприн с соавт., 2021].

Одной из основных причин недостаточной эффективности лечения онкологических заболеваний является развитие лекарственной устойчивости раковых клеток. Это очень серьезная проблема, которая может привести к

рецидиву заболевания или даже смерти. Резистентность опухолевых клеток к терапевтическим препаратам по-прежнему остается основным фактором, ограничивающим достижение излечения у пациентов с раком. Одним из современных решений является полилекарственная терапия или комбинированное назначение препаратов с неперекрывающимися механизмами действия. Данный способ был успешно использован для борьбы с антибиотикорезистентностью и нашел новое применение в области лечения онкологических заболеваний [Vasan *et al.*, 2019].

Потребность в новых противомикробных и противоопухолевых препаратах начинает возрастать. Это требует поиск новых источников потенциальных агентов для создания эффективных препаратов нового поколения. Эндофитные актинобактерии считаются одним из наиболее перспективных источников противомикробных и противоопухолевых соединений, так как данные микроорганизмы продуцируют множество биологически активных метаболитов с различными лечебными свойствами [Rajivgandhi *et al.*, 2022].

**Целью** данной работы явилась оценка антимикробного и антиканцерогенного потенциала изолята эндофитных актинобактерий, выделенного из душицы обыкновенной (*Origanum vulgare* L.). В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:

1. Провести скрининг антимикробного потенциала изолята эндофитной актинобактерии в отношении тестерных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.
2. Оценить антимикробный эффект этилацетатного экстракта культуральной жидкости эндофитного изолята.
3. Определить наличие антибиотиков разных классов в этилацетатном экстракте эндофитного изолята.
4. Охарактеризовать цитотоксический потенциал этилацетатного экстракта культуральной жидкости эндофитного изолята в отношении клеток аденокарциномы легких человека A549.

## ВЫВОДЫ

- 1) Изолят эндофитных актинобактерий OVR1, выделенный из корней душицы обыкновенной, демонстрирует выраженный антимикробный потенциал в отношении тестерных микроорганизмов *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* и *Candida albicans*.
- 2) Этилацетатный экстракт культуральной жидкости изолята OVR1 оказывает дозо-зависимый антимикробный эффект в отношении *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Candida albicans* и изолята MRSA. Диаметры зон подавления роста составляют 21.6–40.2 мм.
- 3) Этилацетатный экстракт культуральной жидкости изолята OVR1 содержит антимикробные вещества из класса тетрациклинов, хлорамфениколов и пептидов.
- 4) Этилацетатный экстракт оказывает незначительный цитотоксический эффект в отношении клеток карциномы легкого человека A549. IC<sub>50</sub> для исследованного экстракта составляет 2378.49 мкг/мл.