УДК 615/32

Н.С. Кәрамова

ЯҢА ДАРУ ПРЕПАРАТЛАРЫ БУЛДЫРУ ӨЧЕН ПЕРСПЕКТИВ КАНДИДАТЛАР БУЛАРАК ҮСЕМЛЕК ҺӘМ МИКРООРГАНИЗМНАРНЫҢ ИКЕНЧЕЛ МЕТАБОЛИТЛАРЫ

Статья посвящена обзору исследовательских проектов, выполняемых в научной группе под руководством кандидата биологических наук доцента Карамовой Назиры Сунагатовны на кафедре микробиологии Казанского (Приволжского) федерального университета. В работе представлены результаты совместных исследований с учеными университета г. Асьют, Египет по оценке противоопухолевого потенциала экстрактов суккулентных растений на клеточных линиях разных видов опухолей, а также антиоксидантной и антимутагенной активности экстрактов ряда растений. Подчеркивается особая опасность внутрибольничных инфекций и актуальность поиска новых лекарственных средств для лечения заболеваний, вызванных микроорганизмами, устойчивыми к антибиотикам. Данные, полученные при исследовании эндофитных актинобактерий тысячелистника обыкновенного (*Achillea millefolium* L.), произрастающего на территории Республики Татарстан, свидетельствуют о перспективности использования метаболитов эндофитов при разработке новых антимикробных препаратов для терапии внутрибольничных респираторных инфекций.

Ключевые слова: онкологические заболевания, цитотоксичность, линии опухолевых клеток, растительные экстракты, антиоксидантная активность, антимутагенность, антибиотикорезистентность, внутрибольничные инфекции, антимикробный потенциал.

The article is devoted to the review of research projects conducted in a scientific group under the leadership of Dr. Nazira Karamova at the Microbiology Department of Kazan (Volga region) Federal University. The paper presents the results of joint research with the scientists of Assiut University, Egypt, to assess the antitumor potential of succulent plant extracts on various tumor cell lines, as well as antioxidant and antimutagenic activity of different plant extracts. A serious health risk of hospital acquired infections and the relevance of the search for new drugs for the treatment of diseases caused by antibiotic-resistant microorganisms are emphasized. Data obtained in the study of endophytic actinobacteria from yarrow (*Achillea millefolium* L.) growing in the Republic of Tatarstan, Russia, indicate the promise of using endophyte metabolites in the development of new antimicrobial agents for the treatment of nosocomial respiratory infections.

Keywords: oncological diseases, cytotoxicity, tumor cell lines, plant extracts, antioxidant activity, antimutagenicity, antibiotic resistance, hospital acquired infections, antimicrobial potential.

Дәва булмаган үсемлек юк. Үсемлекләр
дәвалый алмаган чир юк.

Әбүгалисина

Онкология чирләренең кызу темплар белән артуы һәм кешедә төрле авырулар китереп чыгаручы инфекцияләрнең антибиотикларга каршы торучанлыгы үсү бүгенге медицинаның иң мөһим пробле-

малары булып санала. Онкопатология үсеп баручы илләрдә дә, нык үскән илләрдә дә үлем-китемнәрнең төп сәбәпләреннән берсе булып кала: ел саен дөньяда рактан 9 миллионнан артык кеше үлә, бу барлык үлем-китемнәрнең 17% ын тәшкил итә (https://ourworldindata.org/cancer, 2019). Рак авыруының йөздән артык нозологик формасы билгеле, аларның һәрберсе сәбәпләре һәм барлыкка килү шартлары ягыннан аерыла. Бу яман шешкә каршы торуның бер-берсенә охшамаган механизмлы чараларын эзләргә мәҗбүр итә.

XX гасырның 70 еллары уртасы антибиотикларга тотрыклы каршы тора алучан бактерияләрнең тиз үсеше белән билгеләнә (MRSA – *Staphylococcus aureus* – метициллинга бирешми, VRSA – *Staphylococcus aureus* –ванкомицинга тәэсир итми һ.б.). Бу хәл дәвалауга авыр бирешә торган инфекцияләр саны артуга китерә һәм халыкның сәламәтлегенә яный торган җитди куркынычка әверелә. 2018 елда Америка Кушма Штатларында һәм Европада тотрыклы инфекцияләрдән 50000 гә якын кеше үлә, 2050 елга бу сан дөнья күләмендә бер елга 10 млн га җитәргә мөмкин [Zaman *et al.*, 2017]. Шулай итеп, онкологик һәм инфекцион чирләргә каршы яңа дарулар һәм дәвалау ысуллары табу фәнни һәм коммерция ягыннан мөһим төс ала. Әйтергә кирәк, 1981–2002 еллар арасында уйлап табылган даруларның 60% ы табигый чыганакларны файдаланып эшләнгәннәр [Joseph and Priya, 2010]. Соңгы ун елда үсемлекләрдәге яңа биоактив метаболитларны һәм микроорганизмнарны өйрәнү гаять активлашты, бу химик һәм молекуляр-генетик анализ методларының камилләшүе, биосинтез механизмнарын өйрәнергә һәм бу процессны нәтиҗәле дәвалау чаралары булдыру өчен кулланырга ярдәм итә торган яңа биотехнологияләр, нанотехнологияләр үсү белән аңлатыла.

Кешелек дөньясы бик борынгы заманнардан бирле үсемлекләрне төрле авырулардан дәва буларак куллануга карамастан, хәзерге көнгә безнең планетада үсә торган 300 000 төр үсемлекнең нибары 10% ы гына дәвалау үзенчәлеге ягыннан өйрәнелгән [Iqbal *et al.*, 2017].

Казан федераль университетының микробиология кафедрасында соңгы биш ел дәвамында төрле географик зоналарда үскән үсемлекләрнең яман шешкә каршы егәре өйрәнелә. Бу тикшеренүләр, Мисырдагы Асьют шәһәре университеты белән берлектә, Россия фундаменталь тикшеренүләр фондының халыкара гранты кысаларында башланды. Мисырлы коллегалар тарафыннан Мисырның төрле төбәкләрендә үскән һәм *Agavaceae семьялыгына* керә торган биш төрдәге үсемлекнең төрле кисәкләреннән сыгынтылар (экстракт) әзерләнде. Суккулентлардан булган бу үсемлекләр, кызу һәм коры табигать шартларында җитешеп, үзләренә уникаль биоактив метаболитлар тупларга сәләтле дип фараз ителә. Безнең тикшеренүләр күрсәткәнчә, 8 сыгынтының 4 е – 4 төркемчә яман шеш күзәнәкләренең яшәүчәнлеген тоткарлауга сәләтле: кеше үпкәсендәге A549 аденокарциномнары һәм эчәклектәге өч төркемчәне – SW837, HuTu80 һәм Colo320. Әйтергә кирәк, сыгынтыларның эчәклектәге шеш

күзәнәкләренә каршы цитотоксик эффекты югары: онкоюнәлешле күзәнәкләрнең 50% ы бүлбеле полиантес (*Polianthes tuberosa*), җепсыман юкка (*Yucca filamentosa*), гигант фуркрея (*Furcraea gigantea*) *үсемлекләре* сыгынтысын сыек хәлендә (48–100 мкг/мл) файдаланганда ук күзәтелә [Камалова с соавт., 2016; 2019]. Бактериаль *Bacillus pumilus* РНКазасы (биназа) һәм үсемлек сыгынтыларының бергә тәэсир итү өйрәнү нәтиҗәләре аерата кызыклы. Бу ферментның төрле төрләрдәге шешләргә каршы эффекты КФУның микробиология кафедрасында Татарстан Фәннәр академиясе академигы, биология фәннәре докторы, профессор О.Н. Ильинская җитәкчелегендә алып барылган күпсанлы тикшеренүләрдә раслана. Хәзерге вакытта безнең тарафтан *P. tuberosa, Y. filamentosa* яфраклары сыгынтысы һәм биназаның берьюлы тәэсир итүе нәтиҗәсендә күпчелек очракларда синергетик эффект күзәтелү дәлилләнде. Ул эчәклектәге HuTu80 шеш күзәнәкләренә каршы цитотоксик активлыкны, сыгынтылар һәм *Bacillus pumilus* РНКазасы аерым-аерым тәэсир итү белән чагыштырганда, гаять нык арттырырга ярдәм итә. *Agavaceae семьялыгына* кергән үсемлекләрдән алынган сыгынтыларның шешкә каршы тору егәре Я.Н. Камалованың, биология фәннәре кандидаты гыйльми дәрәҗәсе алу өчен, хәзер яклауга әзерләнә торган диссертациясендә дәлилләнә.

Шеш хасил булу һәм аның үсүе – катлаулы күпбаскычлы процесс. Шуңа да онкопатологияләрне барлыкка китермәүгә, ягъни шеш авырулары профилактикасына игътибар бирү мөһим. Соңгы елларда алып барылган тикшеренүләрдә кеше организмында тайпылышлар (патологик процесслар) башлануның бер әһәмиятле сәбәбе итеп күзәнәкнең зарарлануы (окислительный стресс) – анда ирекле радикалларның чиктән тыш күп туплануы, нәтиҗәдә ДНКга зарар килү һәм мутацияләр, һәм, үз чиратында, гадәти күзәнәкләрнең шеш күзәнәкләренә әйләнүе күрсәтелә. Безнең төркем алып барган тикшеренүләр, үсемлекләрдәге, аерым алганда, Мисырда үскән цилиндрсыман сансевиерия (*Sansevieria cylindrical*), *өчсызыклы* сансевиерия *Sansevieria trifasciata,* бүлбеле полиантес (*Polianthes tuberosa*), башлы тимьян (*Thymus capitatus*) [Karamova *et al.,* 2016], шулай ук Татарстан Республикасы территориясендә таралган гади канлы үлән (*Chelidonium majus*), үги ана яфрагындагы (*Tussilago farfara*) [Karamova *et al.*, 2011] метаболитларның антиоксидант һәм антимутаген активлыгын дәлилләде.

Соңгы ун елда дәвалау учреждениеләрендә микроорганизмнарның микробларга каршы торучы препаратларга күнеккән госпиталь штаммнары хастаханә эчендәге пациентларга йога торган респиратор инфекцияләр аеруча куркыныч тудыра башлады. Гомумән алганда, медицина учреждениесенә мөрәҗәгать иткән пациентларның 10% ы хастаханә эчендәге инфекцияләрне (ВБИ) йоктыра. Шунысын да әйтергә кирәк, мондый авыруларның ешлыгы үсеп килүче илләрдә, нык үскән илләр белән чагыштырганда, югарырак. Бу күренеш гомумән алганда медицина дәрәҗәсенең түбән булуы һәм ВБИга җитәрлек

игътибар бирелмәү, аны контрольдә тоту өчен тиешле финанслар бүленмәү белән аңлатыла [Danasekaran *et al.*, 2014]. Үсеп килүче илләрдә яшәүчеләрнең күпчелеге традицион (халык) медицинасына яхшы мөнәсәбәттә, шуңа күрә фитокушылмалар ярдәмендә препаратлар эшләү мондый илләр өчен перспективалы. Безнең лабораториядә Мисырның Ак диңгез яры буенда үскән башлы тимьян сыгынтысының микробларга, хастаханә эчендәге респиратор инфекцияләргә каршы егәре тикшерелде. Аның нәтиҗәләре Мисырдан килгән аспирант Хәссән Гамал Османның кандидатлык диссертациясендә күрсәтелде, хезмәт исә 2019 елның июнендә уңышлы якланды. Ачыклануынча, башлы тимьян сыгынтысының иң актив фракциясе 12 матдәдән гыйбарәт, аларның 10 ысы микроорганизмнарның хәзерге вакытта антибиотикларга бирешми торган клиник изолятлары үсешенә каршы тора (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli, Staphylococcus aureus* һ.б.). Шулай итеп, без тикшергән башлы тимьян сыгынтысы микробларга каршы, хастаханә эчендәге респиратор инфекцияләрне дәвалау өчен, яңа препаратлар эшләүдә нәтиҗәле кулланыла ала.

Яңа дәвалау препаратлары булдыру өчен, биоактив кушылмаларның тагын бер чыганагын – эндофит микроорганизмнарны кулланырга мөмкин. Эндофитлар – микроорганизмнарның үсемлекләрдәге эчке тукымаларда яши торган төре. Безнең организмның микрофлорасы кебек үк, эндофит микрофлора үсемлекләргә гомеостазны тотрыклыландырырга, үсәргә ярдәм итә, аларны фитопатогеннардан саклый. Татарстан Республикасы территориясендә таралган гади меңьяфракны (*Achillea millefolium* L.) өйрәнгәндә, без эндофит микроорганизмнарның 11 изолятын аерып чыгардык [Хассан с соавт., 2017]. Микробларга каршы егәрне микроорганизмнарның клиник изолятына нисбәтле тикшерү *Streptomyces zaomyceticus* GI01 [Karamova *et al.*, 2018] дип аталган штаммны күрсәтте. Без бу микроорганизм тарафыннан эшләнә торган метаболитларның хастаханә эчендәге респиратор авыруларны китереп чыгаручыларга каршы тора алуын, димәк, инфекцияләр китереп чыгаручыларга каршы көрәшү өчен, перспективалы кандидатлар булуын ачыкладык.

Йомгаклап, шуны ассызыклыйсы килә: табигый кушылмаларның тәэсир итү механизмын өйрәнү һәм аңлау төрле патологияләрне уңышлы дәвалау өчен фәнни база була ала. Бу юнәлештә төрле белгечләрнең бергәләп эшләве генә уңышка китерергә мөмкин.

Әдәбият

1. Cancer death rates are falling; five-year survival rates are rising. Our World in Data // https:// https://ourworldindata.org/cancer-death-rates-are-falling-five-year-survival-rates-are-rising, 2019.

2. *Камалова Я.Н.* Цитотоксическое и апоптозиндуцирующее действие экстрактов растений семейства Asparagaceae по отношению к клеткам аденокарциномы легких человека // Я.Н. Камалова, В.А. Штырева, Абдул-Хафиз Иссам, Х.М. Ибрагим Омер, П.В. Зеленихин, Н.С. Карамова, О.Н. Ильинская // Ученые

записки Казанского университета. Сер. Естественные науки. 2016. Т. 158, кн. 3. С. 338–350.

3. Камалова Я.Н. Растительное сырье как потенциальный источник противоопухолевых агентов / Я.Н. Камалова, Н.С. Карамова, П.В.Зеленихин, Иссам Абдул-Хафиз, О.Н. Ильинская // Ученые записки Казанского университета. Сер. Естественные науки. 2019 (в печати).

4. Danasekaran, R. Prevention of healthcare-associated infections: protecting patients, saving lives / R. Danasekaran, G. Mani, K. Annadurai // Int. J. of Community Medicine and Public Health. 2014. V. 1, N. 1. P. 67–68.

5. Joseph B. and *Priya R.M.* Bioactive Compounds from Endophytes and their Potential in Pharmaceutical Effect: A Review / B. Joseph and R.M. Priya // American Journal of Biochemistry and Molecular Biology. 2011. V. 1 (3). P. 291–309.

6. Iqbal, J. Plant-derived anticancer agents: A green anticancer approach / J. Iqbal, B.A. Abbasi, T. Mahmood, et al. // As. Pacific J. Tropical Biomedicine. 2017. V. 7, N. 12. P. 1129–1150.

7. Karamova, N. Antioxidant and antimutagenic potential of extracts of some *Agavaceae* family plants / N. Karamova, S. Gumerova, G. Hassan, E. Abdul-Hafeez, O. Ibrahim, M. Orabi, O. Ilinskaya // BioNanoScience. 2016. V. 6, no. 4. P. 591–593.

8. Karamova N.S. An Investigation of Antigenotoxic Properties of Plant Extracts of *Chelidonium majus* L., L. and *Tussilago farfara* L. / Karamova N.S., Fatykhova D.G., Abdrakhimova Y.R., Il'inskaya O.N. // Russian Journal of Genetics: Applied Research. 2011. Vol. 1, P. 371–378.

9. Karamova, N.S. Streptomyces zaomyceticus strain GI01 16S ribosomal RNA gene, partial sequence / N.S. Karamova, G.O. Hassan, I.R. Yagudina and A.M. Mardanova// https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MK290373.

10. Хассан Г.О.О. Антимикробный потенциал эндофитных актинобактерий лекарственных растений / Г.О.О. Хассан, И.Р. Ягудина, Н.С. Карамова // Вестник Оренбургского государственного университета. 2017. № 9 (209). С. 106–110.

11. Zaman, S.B. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing / S.B. Zaman, M.A. Hussain, R. Nye, V. Mehta, K.T. Mamun, N. Hossain // Cureus. 2017. V. 9, N. 6. P. 1–9.

Кәрәмова Нәзирә Сөнагать кызы,
биология фәннәре кандидаты,
Казан (Идел буе) федераль университетының
микробиология кафедрасы доценты