

а ВСММ и уровень мочевины резко увеличиваются в 2 ($p < 0,05$) и 3,5 раза ($p < 0,001$) соответственно по отношению к контрольной группе. Содержание алифатических альдегид – и кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального характера, регистрируемые при длинах волн 356 нм и 370 нм, снижается и достигает контрольных значений ($0,356 \pm 0,02$ ед. и $0,357 \pm 0,02$ ед. соответственно). Уровни показателей ДФНГ основного характера, регистрируемые при длинах волн 430 и 530 нм, снижаются на 37,2% и 58,6% соответственно. Наибольшие изменения в окислительной модификации белков (ОМБ) наблюдаются при регистрации 530 нм (кетон-динитрофенилгидразоны основного характера) через одни сутки после введения нитроглицерина, что, возможно, свидетельствует о разной степени выраженности состояния окислительного стресса. Корреляционный анализ показал среднюю обратную ($r = -0,5$; $p < 0,05$) и сильную обратную зависимость ($r = -0,8$; $p < 0,05$) между содержанием общего белка и ДФНГ основного характера, соответственно регистрируемых при длинах волн 430 нм и 530 нм.

Таким образом, однократное внутривенное введение нитроглицерина (1 мг/кг) приводит к высвобождению оксида азота (NO) из данного препарата. NO в большом количестве действует на белки плазмы крови, вызывая их окисление, что проявляется в снижении общего белка через три часа, но при этом увеличивается содержание ВСММ и уровень мочевины. Все это свидетельствует об окислительном стрессе (наличие АФК). Окислительная модификация белков связана с изменением их структурной организации, сопровождающейся фрагментацией с образованием низкомолекулярных компонентов, либо агрегацией белковых молекул. С другой стороны NO вступая в реакции с супероксидным анион-радикалом образует пероксинитрит, с молекулярным кислородом и металлами гемсодержащих и негемовых белков – нитрозильные комплексы гемового и негемового железа. Все эти соединения приводят к образованию S-нитрозильных комплексов и нитрованию остатков тирозина в белках. При этом в плазме крови образуются ДФНГ нейтрального и основного характера, что приводит к образованию производных аминокислот. Через 24 часа на фоне увеличения окислительной модификации белков плазмы крови, которая проявляется в снижении содержания общего белка, происходит резкое увеличение веществ средней молекулярной массы и мочевины, что характеризует тяжесть патологического процесса. Так как состав ВСММ входят продукты катаболизма белков, биологически активные вещества, производные глюкуроновых кислот, нуклеотиды, олигосахара, которые сами по себе могут оказывать повреждающее и токсическое воздействие.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ СЕЛЕНООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ШТАММЫ STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный
медицинский университет им. В.И. Разумовского
Минздрава России», Саратов,
e-mail: rusetskayanu@yandex.ru

Появление значительного количества штаммов бактерий, резистентных к антибиотикам широкого спектра действия определяет необходимость синтеза новых антибактериальных препаратов и изучения механизмов их действия. Органические соединения селена являются одними из перспективных в этом отношении. Установлена высокая антибактериальная активность ряда селеноорганических соединений (4Н-селенопиранов и солей селенопирилия, селеноксантонов, селеноциклогексанов, бензо-селенохроменов, бензисоселеназолов, селенадиазолов и др.) против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также различных грибов и вирусов [1-3].

В настоящее время в ряде регионов России в животноводстве и птицеводстве применяется селеноорганический препарат диацетофенилселенид (ДАФС-25) [4], проводится синтез и изучение биологической активности его производных.

В связи с этим целью нашей работы явилось проведение сравнительного анализа антимикробной активности ДАФС-25 и его производных в отношении клинических штаммов золотистого стафилококка при кратковременной инкубации 30 минут.

Материалы и методы. В эксперименте использовали селеноорганические соединения 1,5-дифенил-3-селенапентандион-1,5 (ДАФС-25 – соединение 1); 1,5-ди-(м-нитрофенил)-3-селенапентандион-1,5 (соединение 2), 1,5-ди-(п-хлорфенил)-3-селенапентандион-1,5 (соединение 3), 1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5 (соединение 4), любезно предоставленные профессором, д.х.н. Б.И. Древяко. Эксперимент проводили на 10 токсологически идентичных клинических штаммах *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*), выделенных от больных с гнойными осложнениями, находящимися на лечении в травматолого-ортопедическом стационаре Саратовского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии (СарНИИТО) и обладающих резистентностью к пяти- и более профильным антибиотикам. Суспензию бактерий готовили по стандарту мутности ГИСК им. Л.А. Тарасевича, путем последовательных разведений до конечной концентрации бактерий – $3 \cdot 10^5$ клеток в 1 мл. Для изучения антибактериального действия готовили 4 разведения для каждого

селеноорганического соединения в концентрациях 0,001-1 мг/мл. В качестве растворителя использовали смесь диметилформамида (ДМФА) в 0.9% растворе NaCl в отношении 1:10. В пробирки с разведениями препарата добавляли по 100 мкл конечной суспензии микроорганизмов и инкубировали в течение 30 минут при комнатной температуре. В качестве контроля использовали такие же количества бактериальной взвеси, разведенные в аналогичных пропорциях с контролем (ДМФА в 0.9% растворе NaCl). После этого бактериальные взвеси из каждой пробирки в количестве 100 мкл высевали на чашки Петри с твердой питательной средой (мясо-пептонный агар), которые затем помещали в термостат на 24 часа при 37°C. Подсчет колоний производили на следующий день.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica 6.0. Проверяли гипотезы о виде распределений (критерий Шапиро-Уилкса).

Большинство данных не соответствуют закону нормального распределения, поэтому для сравнения значений использовался U-критерий Манна-Уитни, на основании которого рассчитывался Z-критерий Фишера и показатель достоверности p. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0.05.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным результатам антибактериальная активность исследованных селеноорганических соединений на клинические штаммы золотистого стафилококка возрастала в направлении: 3 → 1 → 2 → 4.

При 30-минутной инкубации и в минимальной концентрации 0,001 мг/мл наибольшее подавление роста колоний золотистого стафилококка на 41,3% вызывало соединение 4; соединения 1 и 2 незначительно снижали рост колоний на 17,7% и 15,5% соответственно (см. таблицу).

Антибактериальное действие селеноорганических соединений 1-4 на клинические штаммы *Staphylococcus aureus* при инкубации 30 минут

Со-единения	Количество колоний на твердых питательных средах				
	Контроль (ДМФА и физ. р-р)	Опытные группы, концентрация вещества, мг/мл			
		1	0,1	0,01	0,001
1	915 (786;996)	794 (685;876) $Z_k=1.02;$ $p_k=0.307490.$	676 (643;789) $Z_k=2.72;$ $p_k=0.006502.$	731 (677;867) $Z_k=2.22;$ $p_k=0.025749.$	753 (645;771) $Z_k=2.58;$ $p_k=0.010166.$
2	974 (897;1078)	92 (69;131) $Z_k=3.77;$ $p_k=0.000157.$	455 (386;511) $Z_k=3.77;$ $p_k=0.000157.$	891 (784;908) $Z_k=2.30;$ $p_k=0.021135.$	1125 (1067;1278) $Z_k=2.26;$ $p_k=0.023343.$
3	713 (567;871)	341 (178;456) $Z_k=2.72;$ $p_k=0.006502.$	954 (349;784) $Z_k=1.58;$ $p_k=0.112412.$	565 (458;679) $Z_k=1.58;$ $p_k=0.112412.$	609 (356;786) $Z_k=1.13;$ $p_k=0.256840.$
4	959 (895;980)	78 (56;104) $Z_k=3.77;$ $p_k=0.000157.$	74 (45;208) $Z_k=3.77;$ $p_k=0.000157.$	260 (159;278) $Z_k=3.09;$ $p_k=0.001940.$	563 (563;590) $Z_k=3.47;$ $p_k=0.000507.$

Примечания: В каждом случае приведены средняя величина (медиана – Me), нижний и верхний квартили (25%;75%). Z_k, p_k – различия по сравнению с группой контроля.

Воздействие препарата 4 в концентрации 0,01 мг/мл приводило к снижению роста колоний золотистого стафилококка на 72,9%, тогда как воздействие соединений 1 и 2 сопровождалось лишь незначительным угнетением роста колоний на 20,1% и 8,5% соответственно ($p < 0,05$). 30-минутная инкубация золотистого стафилококка с исследованными соединениями в концентрации 0,1 мг/мл вызывала подавление роста колоний на 95,3% (соединение 2), 92,3% (соединение 4) и 26,1% (соединение 1). Подавление роста колоний *St. aureus* также наблюдалось при действии соединений 2 и 4 в максимальной концентрации 1 мг/мл на 90,6% и 91,9% соответственно. Обращает на себя вни-

мание, что соединение 3 вызывало достоверное снижение роста колоний золотистого стафилококка (на 52,2%) только в максимальной концентрации 1 мг/мл.

Механизм антибактериального действия исследованных селеноорганических соединений зависел от особенностей строения этих препаратов. Все соединения, рассмотренные в данной работе, содержали с своей структуре 1,5-дифенил-3-селенапентадидон-1,5. Однако у соединения 2 имелись нитрогруппы в мета-положении фенильных колец, а у соединений 3 и 4 – в пара-положении атомы галогенов – хлора и фтора соответственно. Поэтому очевидно, что данные радикалы вносят определенный

вклад в антибактериальное действие изученных соединений.

Наличие в структуре препарата 2 двух нитрогрупп позволяет проводить аналогию с антибактериальным действием нитрофуранов, хотя нитрофураны проявляют широкий спектр антибактериальной активности уже при концентрации 0,5-50 мкг/мл. Известно, что сами по себе нитрофураны антибактериальной активностью не обладают, но приобретают ее при восстановлении флавинозависимыми редуктазами, т.е. для проявления как терапевтического, так и побочного действия нитрофуранов необходимо их одноэлектронное восстановление ферментами с нитроредуктазной активностью, локализованными в микробах, простейших или тканях организма. Промежуточные продукты последовательных одно- или двухэлектронных этапов восстановления являются высоко реакционноспособными, особенно анион нитрорадикала, благодаря которому нитрофураны приобретают антибактериальную и генотоксическую активность [5].

Относительно галогенопроизводных препарата ДАФС-25 (соединения 3 и 4 соответственно), известно, что фтор – самый электроотрицательный элемент и самый мощный окислитель, поэтому благодаря наличию двух атомов фтора соединение 4 приобретало прооксидантные свойства и, как следствие, становилось самым токсичным из всех исследованных селеноорганических препаратов, проявляя максимальную антибактериальную активность в отношении клинических штаммов золотистого стафилококка даже при 30-минутной инкубации и в концен-

трациях 0,001-1 мг/мл. Окислительные свойства хлора значительно слабее, чем у фтора, поэтому хлорсодержащий аналог препарата ДАФС (соединение 3) обладал меньшей антимикробной активностью по сравнению с соединением 4.

Вывод. Из исследованных селеноорганических препаратов соединений наибольшую антибактериальную активность в отношении клинических штаммов золотистого стафилококка проявляло соединение 1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5 (фторпроизводное препарата ДАФС-25), которое в низких концентрациях 0,01-0,001 мг/мл и при инкубации 30 минут подавляло рост колоний на 41-73 %.

Список литературы

1. Nozawa R., Yokota T., Fujimoto T. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to the selenium-containing compound 2-phenyl-1,2-benzoisoselenazol-3(2H)-one (PZ51) // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989. Vol. 33. № 8. P. 1388-1390.
2. Pietka-Ottlik M., Wójtowicz-Młochowska H., Kołodziejczyk K., Piasecki E., Młochowski J. New organoselenium compounds active against pathogenic bacteria, fungi and viruses // *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 2008. Vol. 56. № 10. P. 1423-1427.
3. Wójtowicz H., Kloc K., Maliszewska I., Młochowski J., Pietka M., Piasecki E. Azaanalogues of ebselen as antimicrobial and antiviral agents: synthesis and properties // *Farmaco*. 2004. Vol. 59. № 11. P. 863-868.
4. Патент РФ № 93045743/15, 24.09.1993. Древо Б.И., Антипов В.А., Жуков О.И., Фоменко Л.А., Маркова Л.И., Древо Р.И., Родионова Т.Н., Ефремов В.И., Харченко В.Г. Средство для лечения и профилактики болезней, вызываемых недостаточностью селена в организме сельскохозяйственных животных и птиц // Патент России. 2051681.1996. Бюл. № 1.
5. Глыбочко П.В., Свистунов А.А. Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю. Нитрофураны: химическое строение и биологическая активность. Саратов: Издательство Саратовского медицинского университета, 2010 – 199 с.

Медицинские науки

ПРИЧИНЫ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ СМЕРТИ ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ТИМУСА

¹Волкова Л.В., ²Рогальская С.В.

¹*Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград;*

²*Детская областная клиническая больница, Калининград, e-mail: volkova-lr@rambler.ru*

Показатели перинатальной смертности в России – одни из самых высоких в Европе (Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., 2007). У данной категории умерших часто выявляется патология вилочковой железы (Ивановская Т.Е. и соавт., 1996). В связи с этим изучение перинатальной смертности плодов/детей с патологией тимуса является актуальной задачей. Цель исследования – ретроспективный анализ нозологической структуры смертности плодов/детей с отклонениями массы вилочковой железы по материалам перинатальных аутопсий, проведенных в 2011-2012 гг. в Калининградской области. В 12 секционных наблюдениях (масса тела: 1000 – 1999 г; срок гестации: 25,5–36 нед.)

с отклонениями массы тимуса, чаще в сторону уменьшения (9 аутопсий), первоначальной причиной смерти были внутриутробная инфекция (Р 23, Р 37), асфиксия плода (Р 20, Р 21), пневмопатия (Р 22), пороки развития (Q 87) и родовая травма (Р 10), диагностированы плацентит (67%) и гипоплазия плаценты (33%). В 7 наблюдениях (масса тела: 2000 – 2999 г; срок гестации: 34-42 нед.) выявлены как снижение массы, так и гиперплазия тимуса (4:3), первоначальная причина смерти – асфиксия плода (Р 20 – 4 случая) и врожденные пороки развития (Q24, Q61, Q87 – 3 аутопсии), более чем в половине вскрытий диагностированы плацентит и задержка внутриутробного развития. У 8 детей (масса тела: 3000 г и более; срок гестации: 35-43 нед.) снижение массы тимуса наблюдалось у 5 из 8 умерших, а среди причин смерти преобладала асфиксия плода (Р 20 – 6 случаев), более чем в половине наблюдений диагностирован плацентит. Анализ структуры смертности при отклонениях массы вилочковой железы на 50% и более по сравнению с нормальными по-