

чании экспериментальных воздействий исследовали морфологические и кинетические показатели сперматогенеза. Результаты показали, что потребление животными указанных препаратов способствовало снижению токсических эффектов сероводородсодержащего газа. Достоверно значимых отклонений от контроля по количеству сперматозоидов в условиях проводимого исследования не зафиксировано. Вместе с тем, наблюдалось некоторое улучшение соотношения между разными формами сперматогенных клеток в сравнении с группой животных, подвергавшихся воздействию только газом. Таким образом, предлагаемый способ комплексной коррекции сперматогенеза позволяет снизить токсические эффекты оксидативного стресса.

**АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ
СЕЛЕНООРГАНИЧЕСКОГО
СОЕДИНЕНИЯ 1,5-ДИ-(П-ФТОРФЕНИЛ)-
3-СЕЛЕНАПЕНТАДИОН-1,5 НА
КЛИНИЧЕСКИЕ ШТАММЫ
PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

Русецкая Н.Ю., Бородулин В.Б.

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

В настоящее время активно изучается биохимия и фармакология селеноорганических соединений. На протяжении нескольких последних лет установлена противовирусная и антимикробная активность органических соединений селена. Например, селеноорганический препарат эбселен (2-фенил-1,2-бензисоселеназол-3(2H)-он) обладает антимикробной активностью против грамположительных и грамотрицательных бактерий при низкой концентрации (MIC = 0,2-1,5 мкг/мл) [1-2]. Это имеет особое значение с учетом повсеместно увеличивающегося числа инфекций, вызванных патогенными резистентными бактериями. Поэтому синтез и изучение биологической активности новых антимикробных агентов, к которым бы не развивалась лекарственная устойчивость, является чрезвычайно актуальным в современной биологии и медицине.

В связи с этим, целью работы явилось изучение антимикробного действия нового селеноорганического соединения 1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5 на клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa*.

Материалы и методы. В эксперименте использовали соединение 1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5, любезно предоставленное профессором, д.х.н. Б.И. Древко. Эксперимент проводили на 10 токсологически идентичных клинических штаммах *Pseudomonas*

aeruginosa (Ps. *aeruginosa*), 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 5 разведений селеноорганического соединения в концентрациях 0,0001-1 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, 60, 90, 120, 150 мин при комнатной температуре. В качестве контроля использовали такие же количества бактериальной взвеси, разведенные в аналогичных пропорциях с контролем (ДМФА в 0.9% растворе NaCl), а также выдержанные в течение тех же промежутков времени. 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. Исследованное селеноорганическое соединение 1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5 в низких концентрациях 0,0001 и 0,001 мг/мл проявляло антибактериальную активность против клинических штаммов синегнойной палочки при инкубации 60-150 минут (см. таблицу).

В минимальной концентрации 0,0001 мг/мл данный препарат достоверно подавлял рост синегнойной палочки на 31,47% (60 минут), 59,01% (90 минут), 80,25% (120 минут), 87,45% (150 минут) соответственно по сравнению с контролем.

В концентрации 0,001 мг/мл препарат также эффективно снижал число бактериальных колоний на 29,64% (60 минут), 48,99% (90 минут), 78,51% (120 минут), 79,98% (150 минут) соответственно.

Антибактериальное действие соединения 1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5
на клинические штаммы *Pseudomonas aeruginosa*

		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	0,0001
Время воздействия, мин	30	829 (768;876)	183 (59;342) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	197 (108;291) $Z_k=3.62$; $p_k=0.000285$	606 (467;674) $Z_k=2.87$; $p_k=0.004072$	729 (561;893) $Z_k=1.13$; $p_k=0.256840$	688 (563;978) $Z_k=0.86$; $p_k=0.384674$
	60	985 (894;1091)	25 (14;45) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	77 (43;177) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	389 (267;564) $Z_k=3.43$; $p_k=0.000583$	693 (563;871) $Z_k=2.45$; $p_k=0.014020$	675 (381;762) $Z_k=3.25$; $p_k=0.001152$
	90	849 (765;890)	0(0;29) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	15(1;78) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	281 (116;267) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	433 (353;567) $Z_k=3.02$; $p_k=0.002497$	348 (256;438) $Z_k=3.66$; $p_k=0.000246$
	120	805 (711;890)	0(0;0) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	7(0;38) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	73 (18;163) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	173 (153;253) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	159 (78;243) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$
	150	829 (781;883)	0(0;0) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	0(0;0) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	20(2;71) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$	166 (89;237) $Z_k=3.62$; $p_k=0.000285$	104 (45;175) $Z_k=3.70$; $p_k=0.000212$

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.

При более высокой концентрации 0,01 мг/мл исследуемое селеноорганическое соединение оказывало антибактериальную активность при инкубации от 30 до 150 минут, подавляя рост бактериальных колоний на 26,89% (30 минут), 60,51% (60 минут), 66,9% (90 минут), 90,93% (120 минут) и на 97,59% (150 минут) ($p<0,001$) соответственно по сравнению с контролем.

При высоких концентрациях данного соединения (1 и 0,1 мг/мл) наблюдался максимальный антимикробный эффект. Например, при краткосрочной инкубации 30 минут соединение в концентрации 0,1 мг/мл снижало рост колоний синегнойной палочки на 76,24%, а при увеличении времени инкубации до 60,90,120 и 150 минут антибактериальный эффект возрастал до 92,18%, 98,23%, 99,13% соответственно, а при максимальной инкубации 150 минут рост колоний подавлялся полностью ($p<0,001$).

В максимальной концентрации препарат (1 мг/мл) оказывал наиболее выраженную антибактериальную активность, снижая рост бактериальных колоний на 77,93% при 30-минутной инкубации и на 97,46% при инкубации 60 минут ($p<0,001$). При увеличении времени инкубации до 90, 120 и 150 минут наблюдалось полное подавление роста колоний синегнойной палочки ($p<0,001$) (см. таблицу).

Таким образом, можно сделать вывод о высокой антибактериальной активности соединения

1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5 в отношении клинических штаммов *Ps. aeruginosa* в концентрациях от 0,0001 до 1 мг/мл и при инкубации 60-150 минут. Антибактериальная активность исследованного соединения, вероятно, объясняется наличием в его структуре двух атомов фтора, благодаря которым этот препарат приобретает токсичность, прооксидантные свойства и, как следствие, выраженную антибактериальную активность. Кроме того, особенности строения мембран грамотрицательных бактерий обуславливают неэффективность большинства синтетических и натуральных антимикробных агентов против таких грамотрицательных бактерий, таких как *Pseudomonas aeruginosa*, поскольку клеточная стенка грамотрицательных бактерий для большинства химических соединений является непроницаемой, что связано с особенностями ее строения. Наружная мембрана этих бактерий состоит из липополисахарид-липопротеиновых комплексов и недоступна для большинства антибиотиков, включая пенициллин и другие препараты [3].

Вывод. Исследованное в данной работе селеноорганическое соединение 1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5 является низкомолекулярным гидрофобным соединением, которое, вероятно, может легко проникать через липополисахаридный слой внешней мем-

браны грамотрицательных бактерий и оказывать антимикробное действие на антибиотикорезистентные штаммы синегнойной палочки.

Список литературы

1. Chan G., Hardej D., Santoro M., Lau-Cam C., Billack B. Evaluation of the antimicrobial activity of ebselen: role of the yeast plasma membrane H⁺-ATPase // *J Biochem. Mol. Toxicol.* 2007. Vol. 21, № 5. P. 252-264.

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. Soni D., Gupta P.K., Kumar Y. and Chandrashekar T.G. Antibacterial activity of some unsymmetrical diorganytellurium(IV) dichlorides // *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. 2005. Vol. 42, P. 398-400.

Медицинские науки

ОЦЕНКА И ЛЕЧЕНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ РАСТРОЙСТВ ПРИ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМЕ ПЛЕВРЫ

Дударев А.А., Дударев В.А.

ГБОУ ВПО «КрасГМУ

им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России», Красноярск, e-mail: alek-dudarev@yandex.ru

Актуальность: Проблема лечения эмпиемы плевры остается актуальной вследствие относительно высокой ее частоты и неудовлетворительных исходов – летальность при этой патологии достигает 40,7% [1]. Частота послеоперационных осложнений на протяжении последних десятилетий остается стабильно высокой, являясь основной причиной летальных исходов у больных эмпиемой плевры [1,4].

Установлено, что свертывающая и антисвертывающая система крови играет важную роль в генезе микроциркуляторных расстройств, но и в патогенезе, течении и ликвидации воспаления [2, 3].

Цель: оценка функционального состояния системы гемостаза у больных с острой неспецифической эмпиемой плевры и его коррекция.

Материалы и методы. Исследование выполнены в клинике хирургических болезней на базе торакального отделения ГКБ № 20 г. Красноярск с 2005г. по 2012г. Проводили оценку коагулограмм до операции у 266 больных: в группе с ограниченной эмпиемой плевры – 143 пациента, и у 123 больных – с тотальной эмпиемой. Изучалось сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза с оценкой агрегации тромбоцитов с АДФ, тромбином и ристомидином и определением радиуса агрегации, определением активности фактора Виллебранда и индекса тромбоцитарной активности который оценивали по разнице каолинового времени богатой и бедной тромбоцитами плазмы. Скрининговая оценка фибринолитической системы проводилась с определением времени XII – зависимого фибринолиза. Исследовалась также концентрация фибриногена крови.

Изучение структуры причин эмпиемы плевры показывает, что наиболее частой причиной эмпиемы плевры являются деструктивные пневмонии (61,4%), отмечается рост посттравматической эмпиемы плевры (32%). Послеоперационная эмпиема составила (6,6%). Возраст больных колебался от 20 до 70 лет, с преоблада-

нием лиц трудоспособного возраста от 30-50 лет. Мужчины составляли основной процент больных (92%). Дефицит веса от 5 до 10 кг наблюдался у 1,4% больных; от 10 до 20 кг у 10,3%; от 20 до 25 кг у 4,6% больных. Продолжительность заболевания с момента появления первых признаков болезни до госпитализации в специализированное отделение: до 2-х недель – 15,5%, от 2-х до 4 недель – 25%, от 4-х до 8-ми недель – 44,5%, более 8-ми недель – 15%. Показатели свертывающей системы крови пациентов исследуемой группы сравнивались с контрольной группой здоровых доноров (n=45). Полученные результаты подвергнуты статистической обработки.

Результаты исследования: При исследовании гемостаза в первой группе (I) у больных с ограниченной эмпиемой (n=143) до операции выявлено: 2 вида коаулограмм до операции отмечались существенные изменения во всех звеньях гемостаза. Первый вид носит выраженный характер гипокоагуляции с дефицитом К-витаминзависимых и плазменных факторов ($P<0,05$). При нарушении конечного этапа свертывания это свидетельствует в пользу развившейся гиперфибриногенемии. Со стороны сосудистого-тромбоцитарного звена выявили: умеренное увеличение количества тромбоцитов при увеличении тромбоцитарной активности. На фоне выраженного эндотелиоза и угнетения XIIa-зависимого фибринолиза ($P<0,05$). Причиной депрессии внутреннего XIIa-зависимого фибринолиза, может служить дефицит плазменного прекаллекреина и высокомолекулярного кининогена, т.к. дефицит этих факторов лимитирует этот путь фибринолиза за счет продукции печенью ингибитора активаторов плазминогена. С наличием маркеров ДВС-синдрома. Данные изменения отмечались у 110 больных (76,9%) ($P<0,05$).

У остальных больных данной группы 33 человека (23,1%) изменения характеризовали нарушения гиперкоагуляционной направленности которые происходят на фоне выраженного эндотелиоза с угнетением фибринолитической системы а так же при угнетении физиологических антикоагулянтов и активации сосудисто-тромбоцитарного звена ($P<0,05$). Так же у этих больных были выявлены признаки гиперфибриногенемии с наличием маркеров ДВС-синдрома ($P<0,05$).

При изучении показателей гемостаза в группе больных с тотальной эмпиемой – 123 па-