

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ СЕЛЕНООРГАНИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДИАЦЕТОФЕНОНИЛСЕЛЕНИДА И ЕГО ГАЛОГЕНОПРОИЗВОДНЫХ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ШТАММЫ *ESCHERICHIA COLI*

Русецкая Н. Ю.¹, Димидов Д. П.¹, Саратцев А. В.², Горошинская И. А.³,
Бородулин В. Б.¹

¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112), e-mail: rusetskayanu@yandex.ru

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, НИИ молекулярной медицины, Москва, Россия (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2)

³ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России», Ростов-на-Дону, Россия (344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63)

В работе изучено действие селеноорганического препарата диацетифенонилселенида (ДАФС-25) и его хлор- и фторпроизводных на клинические штаммы *Escherichia coli*, выделенные от больных с гнойными осложнениями травматолого-ортопедического стационара. Препарат ДАФС-25 оказывал антимикробное действие только в максимальной концентрации 1 мг/мл при инкубации 60–150 минут. Хлорсодержащее производное препарата ДАФС оказывало значительное антибактериальное действие на клинические штаммы кишечной палочки в высоких концентрациях 0,1 и 1 мг/мл и при времени инкубации от 30 до 150 минут. Максимальное антимикробное действие оказывал фторсодержащий препарат, который во всех концентрациях (0,001 – 1 мг/мл) при времени инкубации от 30 до 150 минут подавлял рост колоний *E. coli* на 41 % – 99 % по сравнению с контролем. Галогенсодержащие селеноорганические соединения являются низкомолекулярными гидрофобными соединениями, которые, вероятно, могут легко проникать через липополисахаридный слой внешней мембраны грамотрицательных бактерий и оказывать антимикробное действие за счет прооксидантных свойств атомов фтора и хлора.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, селеноорганические соединения, антибактериальное действие.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SELENORGANIC COMPOUND DIACETOPHENONYLSELENID AND ITS HALOGEN-DERIVATIVES ON THE CLINICAL STRAINS OF *ESCHERICHIA COLI*

Rusetskaya N. Y.¹, Dimidov D. P.¹, Sarattsev A. V.², Goroshinskaya I. A.³, Borodulin V. B.¹

¹Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, B. Kazachya St., 112), e-mail: rusetskayanu@yandex.ru

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Institute of Molecular Medicine, Moscow, Russia, (119991, Moscow, Trubetskaya St., 8, build. 2)

³Rostov Research Oncological Institute, Rostov-on-Don, Russia, (344037, Rostov-on-Don, St. 14th line, 63)

The action of selenorganic compound diacetophenonylselenid (DAPS) and its chloro- and fluor-derivatives on the clinical strains of *Escherichia coli*, selected from patients with purulent complications of a traumatology-orthopedic hospital was studied. Compound DAPS had antimicrobial effect only in the maximum concentration 1 mg/ml at incubation 60–150 minutes. Chlorine-containing derivative of compound DAPS had considerable antibacterial effect on clinical strains of *Escherichia coli* in high concentration 0.1 and 1 mg/ml and at time of incubation from 30 to 150 minutes. The maximum of antimicrobial action rendered fluor-containing derivative of compound DAPS, which in all concentration (0.001 – 1 mg/ml) and at incubation time from 30 to 150 minutes suppressed the growth of *E. coli* colonies on 41 % – 99 % in comparison with the control. Halogen-containing selenorganic compounds are low-molecular waterproof compounds, which, possibly, can easily get through lipopolysaccharide layer of an external membrane of gram-negative bacteria and have antimicrobial effect for prooxidant properties of fluorine and chlorine atoms.

Key words: *Escherichia coli*, selenium, antibacterial activity.

Введение

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 против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также различных грибов и вирусов (4Н-селенопиранов и солей селенопирилия, селеноксантенов, селеноциклогексанов, бензоселенохроменов, бензисоселеназолов, селенадиазолов и др.) [8-12].

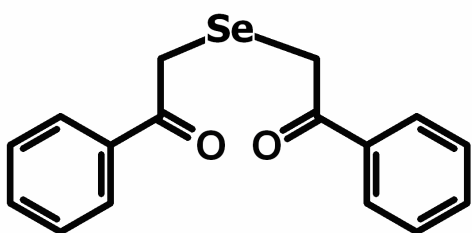
В настоящее время в ряде регионов России в животноводстве и птицеводстве применяется селеноорганический препарат диацетофенонилселенид (ДАФС-25) [2], проводится синтез и изучение биологической активности его производных.

Следует отметить, что в настоящее время в медицинской практике применяются хлорсодержащие (хлоргексидин, триклозан) и фторсодержащие (фторхинолоны) препараты, оказывающие выраженное антимикробное действие [1, 5].

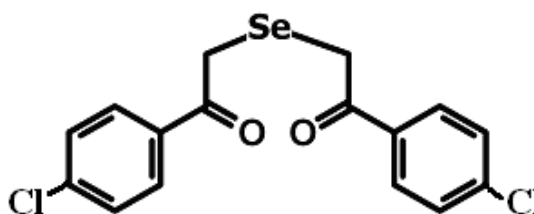
В связи с этим целью нашей работы явилось изучение сравнительной антимикробной активности селеноорганического соединения диацетофенонилселенид и его галогенопроизводных в отношении клинических штаммов кишечной палочки *Escherichia coli* (*E. coli*).

Материалы и методы

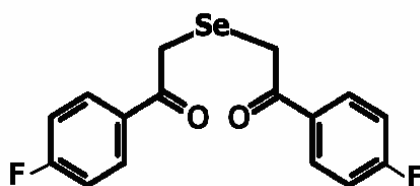
В эксперименте использовали препараты 1,5-дифенил-3-селенапентандион-1,5 - диацетофенонилселенид (соединение 1) и его галогенопроизводные: 1,5-ди-(п-хлорфенил)-3-селенапентандион-1,5 (соединение 2) и 1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5 (соединение 3) в различных концентрациях (рис. 1).



Соединение 1



Соединение 2



Соединение 3

Рис. 1. Структурная формула исследуемых препаратов – 1,5-дифенил-3-селенапентандион-1,5 - диацетофенонилселенид (соединение 1), 1,5-ди-(п-хлорфенил)-3-селенапентандион-1,5 (соединение 2) и 1,5-ди-(п-фторфенил)-3-селенапентандион-1,5 (соединение 3)

Эксперимент проводили на клинических штаммах *E. coli*. Штаммы бактерий выделяли от больных с гнойными осложнениями, находящихся на лечении в травматолого-ортопедическом стационаре Саратовского научно-исследовательского института травматологии и ортопедии (СарНИИТО). Видовую идентификацию штаммов проводили на основании изучения фенотипических свойств. Бактерии обладали резистентностью к пяти и более профильным антибиотикам: бета-лактамам (цефалоспорины 1–2 поколения, оксациллин, метициллин), макролидам (эритромицин), фторхинолонам (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозидам (гентамицин) и ванкомицину.

Суспензию бактерий готовили по стандарту мутности ГИСК им. Л. А. Тарасевича, путём последовательных разведений до конечной концентрации бактерий – $3 \cdot 10^5$ клеток в 1 мл.

1 мг соединения растворяли в 100 мкл ДМФА (диметилформамида), добавляли 900 мкл 0.9 %-ного NaCl - проба 1 (1 мг/мл). В качестве контроля использовали 1 мл ДМФА +9 мл 0.9 %-ного NaCl. Затем из пробы 1 отбирали 100 мкл, добавляли 900 мкл из контрольной пробирки, получая пробу 2 (0.1 мг/мл). Из пробы 2 отбирали 100 мкл содержимого, добавляли 900 мкл из контроля, получая пробу 3 (0.01 мг/мл). Из пробы 3 отбирали 100 мкл раствора, добавляли 900 мкл из контроля, получая пробу 4 (0.001 мг/мл).

В пробирки с разведениями препарата добавляли по 100 мкл конечной суспензии ($3 \cdot 10^5$ КОЕ/мл) микроорганизмов, встряхивали 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 с 0.9 %-ным 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 °С. 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

Антимикробная активность исследованных препаратов зависела от наличия в молекуле бокового радикала. Так, соединение 1 (ДАФС), лишенное боковых заместителей у фенильных колец, проявляло антибактериальную активность на клинические штаммы *E. coli* только в максимальной концентрации 1 мг/мл (табл. 1).

Причем антибактериальный эффект возрастал по мере увеличения времени инкубации. При инкубации 60 минут соединение 1 подавляло рост колоний кишечной палочки на 30.7 % ($p < 0.05$), при инкубации 90 минут – на 43.4 % ($p < 0.05$), при инкубации 120 минут – на 85.3 % ($p < 0.05$) и при инкубации 150 минут – на 87.9 % ($p < 0.001$) соответственно по сравнению с контролем. При максимальной инкубации препарат ДАФС был также эффективен в концентрации 0.1 мг/мл и вызывал достоверное уменьшение роста колоний кишечной палочки на 61.6 % ($p < 0.001$) по сравнению с контролем. Достоверная антибактериальная активность также наблюдалась при минимальной инкубации 30 минут в концентрации соединения 1 0.001 мг/мл (табл. 1).

Следовательно, клинические штаммы *E. coli* чувствительны только к высокой концентрации препарата ДАФС. Причем эта чувствительность возрастает по мере увеличения времени инкубации и составляет максимум при инкубации 120 и 150 минут в концентрации 1 мг/мл.

Соединение 2 оказывало антибактериальное действие на клинические штаммы *E. coli* в концентрациях от 1 до 0.001 мг/мл и при инкубации 30–150 минут (табл. 2). Минимальная концентрация этого соединения (0.001 мг/мл) эффективно подавляла рост клеток кишечной палочки при инкубации в течение 60–150 минут на 33.5 % (60 минут), 31.2 % (90 минут), 41.0 % (120 минут), 47.2 % (150 минут) ($p < 0.05$).

В концентрации 0.01 мг/мл соединение 2 достоверно уменьшало число клеточных колоний *E. coli* на 37.1 % (30 минут), 49.6 % (60 минут), 51.1 % (90 минут), 75.6 % (120 минут), 75.9 % (150 минут) соответственно по сравнению с контролем ($p < 0.05$).

Антибактериальная активность препарата 2 в концентрации 0.1 мг/мл выражалась в подавлении роста бактериальных клеток кишечной палочки на 74.9 % (30 минут), 69.6 % (60 минут), 90.0 % (90 минут) соответственно ($p < 0.05$). При инкубации клеток кишечной палочки с соединением 2 в концентрации 0.1 мг/мл в течение 120 и 150 минут рост колоний подавлялся полностью ($p < 0.001$) (табл. 2).

Таблица 1. Антибактериальное действие соединения 1 на клинические штаммы *E.coli*

		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
Время воздействия, мин	30	937 (874;978)	1005(878;1141) $Z_k=0.30$; $p_k=0.762369$.	937(896;970) $Z_k=0.30$; $p_k=0.762369$.	973(866;1267) $Z_k=0.34$; $p_k=0.733730$.	773(674;856) $Z_k=2.87$; $p_k=0.004072$.
	60	882 (664;990)	611(453;673) $Z_k=2.61$; $p_k=0.009109$.	895(874;956) $Z_k=1.28$; $p_k=0.198766$.	789(645;984) $Z_k=1.13$; $p_k=0.256840$.	892(833;1056) $Z_k=0.98$; $p_k=0.325752$.
	90	821 (671;907)	465(256;569) $Z_k=2.72$; $p_k=0.006502$.	685(585;1045) $Z_k=0.30$; $p_k=0.762369$.	929(759;1063) $Z_k=1.47$; $p_k=0.140466$.	762(563;983) $Z_k=0.04$; $p_k=0.969850$.
	120	804 (442;1025)	118(79;231) $Z_k=3.78$; $p_k=0.000157$.	677(451;970) $Z_k=1.44$; $p_k=0.150928$.	724(548;993) $Z_k=1.02$; $p_k=0.307490$.	854(678;1061) $Z_k=0.42$; $p_k=0.677585$.
	150	943 (803;977)	114(64;183) $Z_k=3.78$; $p_k=0.000157$.	362(314;487) $Z_k=3.55$; $p_k=0.000381$.	778(563;971) $Z_k=1.58$; $p_k=0.112412$.	823(671;934) $Z_k=1.44$; $p_k=0.150928$.

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.

Таблица 2. Антибактериальное действие соединения 2 на клинические штаммы *E.coli*

		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
Время воздействия, мин	30	896 (809;906)	54(43;89) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	225(156;256) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	564(459;675) $Z_k=3.28$; $p_k=0.001008$.	836(704;897) $Z_k=1.20$; $p_k=0.226477$.
	60	908 (896;1167)	25(4;96) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	276(89;358) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	458(387;578) $Z_k=3.47$; $p_k=0.000507$.	604(498;967) $Z_k=2.19$; $p_k=0.028366$.
	90	982 (867;1108)	0(0;0) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	98(74;207) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	480(231;652) $Z_k=3.55$; $p_k=0.000381$.	676(561;786) $Z_k=3.32$; $p_k=0.000881$.
	120	787 (765;890)	0(0;0) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	0(0;119) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	192(67;417) $Z_k=2.41$; $p_k=0.015565$.	464(267;584) $Z_k=2.19$; $p_k=0.028366$.
	150	702 (674;853)	0(0;0) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	0(0;78) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	169(91;320) $Z_k=3.32$; $p_k=0.000881$.	371(117;543) $Z_k=3.55$; $p_k=0.000381$.

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.

Наконец, в максимальной концентрации соединения 2 (1 мг/мл) наблюдалась наибольшая антимикробная активность в отношении клеток *E. coli*. При этом уменьшалось число колоний на 93.9 % (30 минут), 97.3 % (60 минут). При инкубации клеток кишечной палочки с соединением 2 в концентрации 1 мг/мл в течение 90, 120 и 150 минут рост колоний подавлялся полностью ($p < 0.001$) (табл. 2).

Полученные результаты демонстрируют высокую антибактериальную активность соединения 2 в отношении клинических штаммов *E. coli*. Однако полное подавление роста бактерий наблюдалось лишь в максимальной концентрации этого препарата 1 мг/мл и при длительной инкубации 120 и 150 минут. При краткосрочной инкубации (30 минут) препарат 2 был высоко эффективен только в концентрациях 1 и 0.1 мг/мл. Тем не менее, соединение 2 оказывало достоверное антибактериальное действие во всех исследованных концентрациях при времени инкубации от 60 до 150 минут.

Сравнительно большая антибактериальная активность соединения 2 (хлорсодержащего аналога препарата ДАФС) по сравнению с соединением 1 (ДАФС), вероятно, связана с наличием в структуре соединения 2 двух атомов хлора.

Полученные результаты демонстрируют высокую антибактериальную активность соединения 3 в отношении клинических штаммов *E. coli*. Соединение 3 эффективно подавляло рост бактериальных клеток во всех исследованных концентрациях (0.001–1 мг/мл) и при разном времени инкубации 30–150 минут (табл. 3).

Значительное уменьшение числа клеточных колоний наблюдалось при инкубации клеток кишечной палочки с соединением 3 в минимальной концентрации 0.001 мг/мл: на 41.1 % (30 минут) ($p < 0.001$), 50.2 % (60 минут) ($p < 0.05$), 77.6 % (90 минут), 89.7 % (120 минут), 99.2 % (150 минут) ($p < 0.001$) соответственно.

Соединение 3 в концентрациях 0.01–1 мг/мл проявляло более выраженную антибактериальную активность, значительно уменьшая число выросших колоний. Например, это соединение в концентрации 0.01 мг/мл подавляло рост колоний *E. coli* на 62.9 % при инкубации 30 минут, на 99.8 % при инкубации 60 минут и на 94.6 % при 90-минутной инкубации ($p < 0.001$). При увеличении времени инкубации до 120 и 150 минут рост бактериальных клеток прекращался ($p < 0.001$).

Наибольший антибактериальный эффект соединения 3 наблюдался в высоких концентрациях (0.1 и 1 мг/мл). При этом при 30-минутной инкубации штаммов кишечной палочки с этим соединением в концентрации 0.1 мг/мл отмечалось уменьшение числа бактериальных колоний на 77.0 %, а при инкубации 60 минут – на 91.3 % ($p < 0.001$) соответственно по сравнению с контролем. Увеличение времени инкубации до 90, 120 и 150 минут приводило к полному подавлению роста бактериальных клеток *E. coli*.

Таблица 3. Антибактериальное действие соединения 3 на клинические штаммы *E.coli*

		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
Время воздействия, мин	30	967 (906;995)	200(34;345) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	222(78;341) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	358(287;674) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	570(349;850) $Z_k=3.66$; $p_k=0.000244$.
	60	896 (804;996)	28(7;167) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	78(16;237) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	204(53;378) $Z_k=3.62$; $p_k=0.000285$.	446(115;654) $Z_k=3.09$; $p_k=0.001940$.
	90	1003 (895;1089)	0(0;6) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	1(0;9) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	54(11;118) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	225(67;342) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.
	120	877 (778;943)	0(0;0) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	0(0;2) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	0(0;78) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	90(34;264) $Z_k=3.70$; $p_k=0.000212$.
	150	893 (764;922)	0(0;0) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	0(0;0) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$..	2(0;18) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.	7(0;108) $Z_k=3.77$; $p_k=0.000157$.

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.

Наконец, соединение 3 в концентрации 1 мг/мл подавляло рост колоний кишечной палочки на 79.3 % при 30-минутной инкубации и на 96.9 % при 60-минутной инкубации. При более длительной инкубации (90, 120, 150 минут) клинических штаммов *E. coli* рост клеток подавлялся полностью (табл. 3).

Следовательно, среди изученных селеноорганических соединений, соединение 3 оказывало наибольшее антибактериальное действие на клинические штаммы *E. coli* во всех исследованных концентрациях и при разном времени инкубации, достигая максимума в концентрациях 0.01–1 мг/мл и при длительной инкубации от 90 минут и более.

Заключение

В проведенном исследовании антимикробная активность селеноорганических препаратов возрастала в направлении 1 → 2 → 3. Сравнительно большая антибактериальная активность препаратов 2 и 3 в отношении клинических штаммов *E. coli* объясняется наличием в их структуре галогенов – фтора и хлора соответственно. Известно, что фтор – самый электроотрицательный элемент и самый мощный окислитель, поэтому благодаря наличию двух атомов фтора соединение 3 приобретало прооксидантные свойства и, как следствие, становилось самым токсичным из всех исследованных селеноорганических препаратов, проявляя максимальную антибактериальную активность.

Окислительные свойства хлора значительно слабее, чем у фтора, поэтому хлорсодержащий аналог препарата ДАФС (соединение 2) обладал меньшей антимикробной активностью по сравнению с соединением 3.

Кроме того, особенности строения мембран грамотрицательных бактерий обуславливают неэффективность большинства синтетических и натуральных антимикробных агентов против таких грамотрицательных бактерий, таких как *Escherichia coli*, поскольку клеточная стенка грамотрицательных бактерий для большинства химических соединений является непроницаемой, что связано с особенностями ее строения. Единственным местом проникновения служат пориновые каналы внешней мембраны, которые являются основным путем транспорта питательных веществ внутрь бактериальной клетки [6]. Количество и тип порина может изменяться с изменением условий окружающей среды, таким образом, бактериальная клетка регулирует проницаемость наружной мембраны в ответ на внешний стимул. Через пориновые каналы могут проникнуть соединения с низкой молекулярной массой и определенной пространственной структурой [3,4,7].

Исследованные в данной работе селеноорганические соединения являются низкомолекулярными гидрофобными соединениями, которые, вероятно, могут легко проникать через липополисахаридный слой внешней мембраны грамотрицательных бактерий и оказывать антимикробное действие.

Авторы выражают сердечную благодарность за помощь в подготовке статьи профессору, доктору хим. наук Древо Б. И. и канд. мед. наук Бабушкиной И. В.

Список литературы

1. Грудянов А. И., Овчинникова В. В., Дмитриева Н. А. Антимикробная и противовоспалительная терапия в пародонтологии. М., 2004. 80 с.
2. 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.
3. Пермякова Н. Ф., Карнаухова М. С., Нечаева О. В., Тихомирова Е. И. Оценка противомикробного действия некоторых новых карбо- и гетероциклических соединений // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. 2009. № 8. С. 32-34.
4. Руднов В. А. Антибиотикотерапия госпитальных инфекций вызванных *P. aeruginosa* // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 7. С.16-20.
5. Сидоренко С. В. Роль хинолонов в антибактериальной терапии // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 2. С. 98–102.
6. Супотницкий М. В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. М., 2000. 376 с.
7. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Рациональная антимикробная терапия. 2003. 1004 с.
8. Bień M., Błaszczuk B., Kalinowska K., Młochowski J., Inglot A. D. Antifungal activity of 2-(4-chlorophenyl)-1,2-benzisoseleazol-3(2H)-one, the analog of Ebselen // Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1999. Vol. 47. № 3. P. 185-193.
9. 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.
10. Nozawa R., Yokota T., Fujimoto T. Susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to the selenium-containing compound 2-phenyl-1,2-benzisoseleazol-3(2H)-one (PZ51) // Antimicrob. Agents Chemother. 1989. Vol. 33. № 8. P. 1388-1390.
11. 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.
12. 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.

Рецензенты:

Микашинович Зоя Ивановна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой общей и клинической биохимии № 1 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Бондаренко Тамара Ивановна, доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биохимии и микробиологии ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону.