

АЦЕТИЛЕНОВЫЕ ЧЕТВЕРТИЧНЫЕ АММОНИЕВЫЕ СОЛИ, ОБЛАДАЮЩИЕ БАКТЕРИЦИДНЫМИ И ФУНГИЦИДНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Андреев Владимир Петрович¹, Зачиняева Анна Владимировна², Соболев Павел Сергеевич¹, Мухина Наталья Ильинична¹

¹ ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

² ФГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Соболев П.С.

185910 Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, 33

E-mail: 16862.10.ns@gmail.com

Аннотация. Диско-диффузионным методом показано, что моноацетиленовые четвертичные аммониевые соли обладают более слабым, но более избирательным бактерицидным и фунгицидным действием по отношению к микроорганизмам *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Penicillium spp.* и *Bacillus cereus*, чем не содержащий тройной связи триоктилметиламмоний иодид и диацетиленовый диоктилди(гепт-2-инил)аммоний бромид. Только триоктил(гепт-2-инил)аммоний иодид активен по отношению к *Saccharomyces cerevisiae*.

Ключевые слова: ацетиленовые четвертичные аммониевые соли, противомикробные, бактерицидные, фунгицидные свойства, дезинфекция.

ACETYLENIC QUATERNARY AMMONIUM SALTS HAVING BACTERICIDAL AND FUNGICIDAL PROPERTIES

Vladimir P. Andreev¹, Anna V. Zachinyaeva², Pavel S. Sobolev¹, Natalya I. Mukhina¹

¹ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

P.S. Sobolev

33 Lenin str., Petrozavodsk, Russia 185910

E-mail: 16862.10.ns@gmail.com

Abstract. By disco-diffusion method it was shown that monoacetylenic quaternary ammonium salts have weaker, but more selective bactericidal and fungicidal activity against the *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Penicillium spp.* and *Bacillus cereus* microorganisms, than trioctylmethylammonium iodide and diacetylenic dioctyldi(hept-2-ynyl)ammonium bromide, which do not contain a triple bond. Only trioctyl(hept-2-ynyl) ammonium iodide was active against *Saccharomyces cerevisiae*.

Keywords: monoacetylenic quaternary ammonium salts, antimicrobial, bactericidal and fungicidal activity, disinfection.

Введение

Согласно (Йоффе, 1988), среднегодовые темпы роста спроса на дезинфекционные средства из группы четвертичных аммониевых солей (ЧАС) в промышленно развитых странах составляют (6—7)%.

К сожалению, они проявляют сравнительно узкий спектр противомикробной активности, например, недостаточно активны в отношении культур *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Proteus mirabilis*, что существенно ограничивает возможности их применения для профилактики нозокомиальных инфекций. По данным (Girardo, 1989), около 90% госпитальных штаммов микроорганизмов рода *Proteus* резистентны к ЧАС. Учитывая это, подобные соединения применяют для дезинфекции ограниченного круга объектов в учреждениях здравоохранения — поверхностей помещения, предметов обстановки, медицинских приборов, оборудования, предметов ухода за больными, нательного и постельного белья, однако их не используют для дезинфекции хирургического и стоматологического инструментария (Андреев, 2012).

Целью данной работы явился поиск новых типов ЧАС, у которых отсутствовали бы отмеченные выше недостатки.

Материалы и методы

Ацетиленовые четвертичные аммониевые соли получали согласно работам (Андреев, 1979; Андреев, 2007).

Определение чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам проводили диско-диффузионным методом (Королюк, 1999; Андреев, 2012).

Для исследований использовались тест-культуры *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Penicillium spp.*, *Bacillus cereus*, *Saccharomyces cerevisiae*. Посевы производили на стандартные питательные среды: АГВ – для определения чувствительности бактерий к химиотерапевтическим препаратам, Мюллер-Хинтон с добавлением метиленового синего и глюкозы – для определения чувствительности грибов к химиотерапевтическим препаратам.

На поверхность подсушенной питательной среды в чашке Петри наносили 1 мл исследуемой культуры (18-20-тичасовой бульонной культуры или стомиллионной агаровой суспензии из агаровой культуры). Диски, пропитанные насыщенными растворами исследуемых ЧАС (см. Таблицу) в диметилсульфоксиде, накладывали пинцетом на равном расстоянии друг от друга и на расстоянии 2 см от края чашки. Чашки с посевами бактерий инкубировали при 35-37°C в течение 18-20 ч. Чашки с посевами дрожжевых и плесневых грибов инкубировали при 22-25°C в течение 7-10 сут.

Для учета результатов измеряли диаметр зон подавления роста вокруг дисков с точностью до 1 мм.

Результаты и обсуждение

В литературе отмечают особые свойства четвертичных аммониевых солей, содержащих длинноцепной ацетиленовый радикал, в частности их повышенная бактерицидная активность (Лиманов, 1975). Поэтому мы поставили задачу выяснить влияние длины и числа алкильных и алкинильных групп в ЧАС на бактерицидные и фунгицидные свойства этих веществ.

В качестве объектов исследования были выбраны соединения (1) – (5) (Таблица). Используемые тест-культуры представляют все группы микроорганизмов (бактерий и грибов), имеющих эпидемиологическое значение.

Экспериментальные данные относительно чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам, полученные нами диско-диффузионным методом, даны в Таблице.

Таблица. Диаметр зоны подавления роста микроорганизмов препаратами

Четвертичные аммониевые соли (формула и номер согласно схеме)	Тест-культура *						
	Диаметр зоны подавления роста микроорганизмов, мм						
	1	2	3	4	5	6	7
$[(C_8H_{17})_3NCH_2C\equiv CH]Br$ (1)	0	0	0	0	20	25	0
$[(C_{10}H_{21})_3NCH_2C\equiv CC_6H_{13}]Br$ (2)	15	15	0	0	0	0	0
$[(C_8H_{17})_3NCH_2C\equiv CC_4H_9]I$ (3)	0	0	0	15	10	12	10
$[(C_8H_{17})_2N(CH_2C\equiv CC_4H_9)_2]Br$ (4)	20	20	0	20	30	17	0
$[(C_8H_{17})_3NCH_3]I$ (5)	30	20	0	20	30	17	0

* **1** – *Staphylococcus aureus*, **2** – *Escherichia coli*, **3** – *Proteus vulgaris*, **4** – *Proteus mirabilis*, **5** – *Penicillium spp.*, **6** – *Bacillus cereus*, **7** – *Saccharomyces cerevisiae*.

Следует отметить, что *Proteus vulgaris* резистентна ко всем образцам ЧАС, а рост *Saccharomyces cerevisiae* подавляется только триоктилгепт-2-иниламмониййодидом (соединение (3)). В отношении культур *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* и *Penicillium spp.* триоктилметиламмониййодид (5), содержащий только алкильные группы, и диацетиленовый диоктилдигепт-2-иниламмонийбромид (4) оказывают в равной степени более сильный ингибирующий эффект, чем моноацетиленовые ЧАС (1) – (3). При этом бактериостатическое действие триоктилметиламмониййодида (5) на *Staphylococcus aureus* было более выраженным, по сравнению с диоктилдигепт-2-иниламмонийбромидом (4).

Отметим, что среди всех исследованных нами моноацетиленовых ЧАС (соединения (1) – (3)) именно триоктилпропаргиламмоний бромид (1) оказывал наиболее сильное химиотерапевтическое воздействие на рост *Bacillus cereus*. В то же время, избирательность биологического действия моноацетиленовых ЧАС, а именно эффект соединения (1) на *Penicillium spp.* и *Bacillus cereus*, соединения (2) – на *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, соединения (3) – на *Proteus mirabilis*, *Penicillium spp.*, *Bacillus cereus* и *Saccharomyces cerevisiae*, – теоретически может позволить избирательно подавлять некоторые виды микроорганизмов, не влияя на жизнеспособность других.

Особенно важным может оказаться тот факт, что триоктилгепт-2-иниламмониййодид (3) ингибирует рост культуры *Saccharomyces cerevisiae*, на которую не воздействуют другие исследованные в данной работе химиотерапевтические препараты. Это соединение можно было бы использовать как добавку к применяемым в настоящее время мягким дезинфицирующим средствам.

Заключение

Таким образом, ацетиленовые четвертичные аммониевые соли показали себя как эффективные дезинфектанты по отношению к исследуемым микроорганизмам.

Целью нашей дальнейшей работы является синтез и исследование противомикробной активности различных по строению и молекулярной массе ацетиленовых ЧАС.

Библиография

1. Girardo P, Reverdy ME, Martra A, Fleurette J. Determination of bactericidal minimum concentrations of 3 antiseptics and 1 disinfectant on 580 hospital gram-negative bacilli. *Pathol Biol (Paris)* 1989, 37(5 Pt 2):605-611.
2. Андреев В.П., Зачиняева А.В., Ремизова Л.А. Бактерицидные и фунгицидные свойства ацетиленовых четвертичных аммониевых солей // Ученые записки ПетрГУ, сер. естеств. и технич. науки. – 2012. – № 4. – С. 47-51.
3. Андреев В.П. Молекулярные комплексы гетероароматических N-оксидов и ацетиленовых аминов с ν -акцепторами как модель исследования нуклеофильности и основности соединений с пространственно доступными реакционными центрами: дис. ... д-ра химич. наук: Петрозаводск, 2007. 427 с.
4. Андреев В.П., Вукс Е.М., Кочеткова Е.В., Ремизова Л.А., Фаворская И.А. Кватернизация ацетиленовых аминов 2-пропинил- и алкилгалогенидами // Журнал Органической Химии. – 1979. – Т.5. – Вып. 3. – С. 464-467.
5. Йоффе Б. С., Бабаян Е. П., Злотник Р. Е. Синтез и применение катионных ПАВ. М.: НИИТЕХИМ, 1988. 42 с.
6. Лиманов В.Е, Эпштейн А.Е., Скворцова Е.К., Арефьева Л.И. 5 всесоюзная конференция по химии ацетилена. Тбилиси. 1975. С.94.
7. Медицинская микробиология / Под. Ред. А.М. Королюка, В.Б. Сбойчакова. СПб.: Издательство ГПМА, 1999. 272 с.