

УДК 579.61

## АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА АЦЕТИЛЕНОВЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ

В. П. Андреев<sup>1\*</sup>, А. В. Зачиняева<sup>2</sup>, П. С. Соболев<sup>1</sup>, Я. В. Зачиняев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Петрозаводский государственный университет (пр. Ленина, 33, Петрозаводск, Республика Карелия, Россия, 185910), \*a-alex@rktmail.ru

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, Россия, 194100)

<sup>3</sup> Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена (наб. реки Мойки, 48, Санкт-Петербург, Россия, 191186)

В течение длительного времени предельные четвертичные аммониевые соли применяются в качестве компонентов составов, обладающих противомикробными свойствами по отношению к некоторым штаммам микроорганизмов. Недостатком использования таких составов является формирование резистентности некоторых микроорганизмов к последним. Таким образом, представляется актуальным создание антимикробных составов на основе компонентов, с которыми в окружающей среде у микроорганизмов отсутствовал контакт. В настоящей статье представлены результаты экспериментальных исследований антимикробной активности синтезированных ацетиленовых четвертичных аммониевых солей, солей третичных аминов, а также коммерчески доступных предельных четвертичных аммониевых солей по отношению к тест-культурам *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Shigella sonne*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium* spp. и *Bacillus cereus*. Диско-диффузионным методом определены диаметры зон подавления роста тест-культурами микроорганизмов. Действие растворов ацетиленовых четвертичных аммониевых солей различной концентрации проводили методом серийных разведений. Определена минимальная подавляющая концентрация растворов ацетиленовых четвертичных аммониевых солей. Результаты исследований показали, что диапазон минимальной подавляющей концентрации бромидов три-*n*-октилпроп-2-иниламмония для исследованных тест-культур микроорганизмов составляет от 0,1 до 0,0001 %, а бромидов три-*n*-октилбут-2-инил- и три-*n*-октилокт-2-иниламмония – от 1 до 0,0001 %, в то время как предельные четвертичные аммониевые соли проявляют противомикробный эффект к аналогичным культурам патогенных микроорганизмов в концентрациях на порядок выше и более. Таким образом, растворы ацетиленовых четвертичных аммониевых солей могут быть перспективными антимикробными средствами.

Ключевые слова: азотсодержащие органические соединения; тест-культуры микроорганизмов; диско-диффузионный метод; растворы; метод серийных разведений; устойчивость

Для цитирования: Андреев В. П., Зачиняева А. В., Соболев П. С., Зачиняев Я. В. Антимикробные свойства ацетиленовых четвертичных аммониевых солей // Труды Карельского научного центра РАН. 2022. № 7. С. 67–74. doi: 10.17076/eb1702

**V. P. Andreev<sup>1\*</sup>, A. V. Zachinjaeva<sup>2</sup>, P. S. Sobolev<sup>1</sup>, Ya. V. Zachinjaev<sup>3</sup>.**  
**ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF ACETYLENIC QUATERNARY AMMONIUM SALTS**

<sup>1</sup> Petrozavodsk State University (33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia),  
\*a-alex@rkmail.ru

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University (2 Litovskaya St., 194100 St. Petersburg, Russia)

<sup>3</sup> Herzen University (48 Nab. Reki Moiki, 191186 St. Petersburg, Russia)

For a long period of time, saturated quaternary ammonium salts have been used as components of compositions that have antimicrobial properties against certain strains of microorganisms. The disadvantage of using such compositions is that some microorganisms develop resistance to them. Thus, it would be good to create antimicrobial compositions based on components with which microorganisms have had no contact in the environment. This article presents the results of experimental studies of the antimicrobial activity of synthesized acetylenic quaternary ammonium salts, salts of tertiary amines, as well as commercially available saturated quaternary ammonium salts in relation to test cultures of *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Shigella sonne*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Penicillium* spp., and *Bacillus cereus*. The diameter of the zones of growth inhibition by test cultures of microorganisms was determined by the disk diffusion method. The action of acetylenic quaternary ammonium salt solutions in various concentrations was effected by the method of serial dilutions. The minimum inhibitory concentration of acetylenic quaternary ammonium salt solutions was determined. The results show that the range of the minimum inhibitory concentration of tri-n-octylprop-2-enylammonium bromide for the test cultures of microorganisms is from 0.1 to 0.0001 %, and that of bromides of tri-n-octylbut-2-enyl- and tri-n-octyloct-2-enylammonium – from 1 to 0.0001 %, while saturated quaternary ammonium salts exhibit an antimicrobial effect on similar cultures of pathogenic microorganisms at concentrations an order of magnitude higher or more. Thus, solutions of acetylenic quaternary ammonium salts can be promising antimicrobial agents.

**Keywords:** nitrogen-containing organic compounds; test cultures of microorganisms; disk diffusion method; solutions; serial dilution method; resistance

For citation: Andreev V. P., Zachinjaeva A. V., Sobolev P. S., Zachinjaev Ja. V. Antimicrobial properties of acetylenic quaternary ammonium salts. *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of the Karelian Research Centre RAS*. 2022. No. 7. P. 67–74. doi: 10.17076/eb1702

## Введение

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) уже почти столетие представляют собой один из наиболее заметных и эффективных классов дезинфицирующих средств [Jennings et al., 2015]. Среднегодовые темпы роста спроса на дезинфекционные средства из группы четвертичных аммониевых солей в промышленно развитых странах составляют 6–7 % [Йоффе, 1988; Гудзь, 1998]. К сожалению, они проявляют сравнительно узкий спектр противомикробной активности – эффективны в отношении возбудителей кишечных и воздушно-капельных инфекций бактериальной этиологии, грибов, некоторых вирусов, однако недостаточно активны в отношении культур *Proteus vulgaris*, *P. morgani*, *P. mirabilis*.

Около 90 % госпитальных штаммов микроорганизмов рода *Proteus* резистентны к ЧАС

[Girardo et al., 1989]. Большинство препаратов этой группы неактивны в отношении вирусов, споровых форм бактерий и микобактерий туберкулеза [Best et al., 1990; Гудзь, 1998], и подобные соединения применяют для дезинфекции ограниченного круга объектов в учреждениях здравоохранения.

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

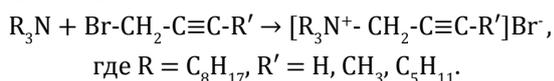
## Материалы и методы

### Объекты исследований и их синтез

Объектами исследований являются различные по структуре ацетиленовые четвертичные аммониевые соли или соли третичных аминов (табл. 1). Соли II, III, IV, VII, IX, X, XII и XIII были

получены и охарактеризованы нами ранее [Андреев и др., 1979]. Соль V коммерчески доступна (Acros Organics, степень чистоты 99 %).

Бромиды ацетиленовых четвертичных аммониевых солей получали при сливании растворенных в гексане эквимольных количеств третичных аминов ( $R_3N$ ) с бромпроизводными алкинов ( $Br-CH_2-C\equiv C-R'$ ) [Андреев и др., 1979, 2012], содержащими атом брома в  $\beta$ -положении относительно тройной связи согласно схеме:



К 35,3 г (0,1 моль) три-н-октиламина, растворенного в 50 мл гексана, небольшими порциями при перемешивании добавляли 11,9 г

(0,1 моль) бромистого проп-2-инила, или 13,3 г (0,1 моль) бромистого бут-2-инила, или 18,9 г (0,1 моль) бромистого окт-2-инила. Навески ацетиленовых бромидов предварительно растворяли в 15 мл гексана. Полученную реакционную смесь оставляли на трое суток при комнатной температуре. За окончанием реакции следили по исчезновению три-н-октиламина методом ТСХ на пластинках Silufol с использованием системы растворителей хлороформ – этанол (10 : 1). Выделившиеся в виде масел бромиды три-н-октилпроп-2-, три-н-октилбут-2-инил-, три-н-октилокт-2-иниламмония трижды промывали гексаном. Остатки растворителя удаляли в вакууме. Растворы в гексане после экстракции оставляли стоять в течение недели. Если выпадало масло, его выделяли как описано выше.

Выходы ацетиленовых четвертичных аммониевых солей составили 43,9 г (93 %) для бромида проп-2-иниламмония, 46,2 г (95 %) для бромида бут-2-иниламмония, 50,4 г (93 %) для бромида окт-2-иниламмония.

Гидрохлорид три-н-октиламина получали взаимодействием 35,3 г (0,1 моль) три-н-октиламина, растворенного в 50 мл гексана, с 0,1 моль концентрированной соляной кислоты (объем 35%-го добавленного раствора HCl 10,4 мл). Выпавший из гексана белый осадок соли трехкратно промывали гексаном.

Доказательство структуры синтезированных ацетиленовых ЧАС подтверждали данными элементного анализа (табл. 2).

### Исследование противомикробных свойств ацетиленовых четвертичных аммониевых солей

Определение чувствительности микроорганизмов к действию растворов ацетиленовых четвертичных аммониевых солей проводили диско-диффузионным методом [Королюк, Сбойчаков, 1999]. Действие растворов ацети-

Таблица 1. Соли третичных аминов и четвертичные аммониевые соли

Table 1. Salts of tertiary amines and quaternary ammonium salts

ЧАС QAS	Формула Formula
I	$[(C_8H_{17})_3NCH_2C\equiv CH]Br$
II	$[(C_{10}H_{21})_3NCH_2C\equiv CC_6H_{13}]Br$
III	$[(C_8H_{17})_3NCH_2C\equiv CC_4H_9]Br$
IV	$[(C_8H_{17})_2N(CH_2C\equiv C_4H_9)_2]Br$
V	$[(C_8H_{17})_3NCH_3]I$
VI	$[(C_8H_{17})_3NCH_2C\equiv CCH_3]Br$
VII	$[(C_8H_{17})_3NCH_2C\equiv CC_5H_{11}]Br$
VIII	$[(CH_3)_2N(CH_2C\equiv CH)(C_{18}H_{37})]Br$
IX	$[(C_{12}H_{25})_3NCH_2C\equiv CH]Br$
X	$[(C_6H_{13})_2N(CH_2C\equiv CH)_2]Br$
X	$[(C_8H_{17})_3NH]Cl$
XII	$[(C_4H_9)_2N(CH_2C\equiv CH)_2]Br$
XIII	$[(C_4H_9)_3N(CH_2C\equiv CH)]Br$

Таблица 2. Элементный анализ бромидов проп-2-инил-, бут-2-инил, окт-2-инилтриоктиламмония

Table 2. Elemental analysis of prop-2-enyl-, but-2-enyl, oct-2-enyltrioctylammonium bromides

ЧАС QAS	Вычислено Calculated				Формула Formula	Найдено Found			
	C %	H %	N %	Br %		C %	H %	N %	Br %
бромид три-н-октилпроп-2-иниламмония tri-n-octylprop-2-enylammonium bromide	68,61	11,52	2,96	16,91	$C_{27}H_{54}NBr$	68,33	11,61	2,86	17,11
бромид три-н-октилбут-2-иниламмония tri-n-octylbut-2-enylammonium bromide	69,10	11,60	2,88	16,41	$C_{28}H_{56}NBr$	69,34	11,40	2,66	16,30
бромид три-н-октилокт-2-иниламмония tri-n-octyloct-2-enylammonium bromide	70,81	11,89	2,58	14,72	$C_{32}H_{64}NBr$	70,56	12,02	2,67	14,52

леновых ЧАС различной концентрации изучали методом серийных разведений. Для учета результатов измеряли диаметры зон подавления роста вокруг дисков с точностью до 1 мм.

Фармакологические исследования антимикробной активности ацетиленовых ЧАС осуществляли общепринятым методом серийных разведений [МУК..., 2004]. В качестве тест-культур использовались 12 штаммов микроорганизмов: *Saccharomyces cerevisiae* № 9763 ATCC, *Staphylococcus aureus* № 25923 ATCC, *Escherichia coli* № 25922 ATCC, *Bacillus cereus* № 8035 NCTC, *Candida albicans* № 10231 ATCC, *Proteus vulgaris* № 6380 ATCC, *P. mirabilis* № 12453 ATCC, *Salmonella typhimurium* № 14028 ATCC, *Pseudomonas aeruginosa* № 27853 ATCC, *Shigella sonne* № 25931 ATCC, *Serratia marcescens* № 14756 ATCC, *Penicillium* spp. № 30-2300 ATCC. Действие каждой концентрации растворов ацетиленовых четвертичных аммониевых солей проверялось не менее чем в трех повторностях. Результаты являются достоверными ( $p < 0,05$ , критерий Вилкоксона).

### Результаты и обсуждение

К основным элементам структуры, обуславливающим противомикробные свойства ЧАС, относятся гидрофильные полярные четвертичные аммониевые группы и гидрофобные углеводородные радикалы, а увеличение количества атомов углерода в радикале до восьми приводит к усилению противомикробных свойств [Гудзь, 1998; Makvandi et al., 2018]. Активность повышается при введении в структуру ЧАС ненасыщенных углеводородных радикалов [Kabara et al., 1975], асимметричного атома азота [Лиманов и др., 1984], простых эфирных связей [Гудзь,

1998]. Среди ЧАС максимальную активность, как правило, проявляют соединения, которые содержат 12–16 атомов углерода в радикале [Ляпунов и др., 1984; Крученко, 1985; Li et al., 2013]. Дальнейшее удлинение углеродной цепи приводит к снижению активности [Писько, 1984].

Противомикробные свойства ЧАС коррелируют с поверхностной активностью. Эти соединения концентрируются на поверхности раздела фаз «раствор – поверхность клетки бактерий», встраиваются в цитоплазматическую мембрану с последующими изменениями конформации мембранных липидов, что приводит к повышению проницаемости цитоплазматической мембраны [Андреев и др., 2012].

Токсичность ЧАС, напротив, находится в обратном пропорциональной зависимости от длины углеродной цепи – уменьшается по мере того, как увеличивается количество атомов углерода в радикале. Кроме того, алифатические ЧАС менее токсичны, чем циклические, а ацетиленовые соединения менее токсичны, чем олефиновые и особенно алифатические [Йоффе, 1988].

В литературе отмечают особые свойства ЧАС, 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.

Экспериментальные данные относительно чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам, полученным нами диско-диффузионным методом, даны в табл. 3, в которой представлены все классы микроорганизмов (бактерии и грибы), имеющие эпидемиологическое значение.

Таблица 3. Диаметр зоны подавления роста тест-культуры микроорганизмов при внесении растворов ацетиленовых ЧАС

Table 3. The diameter of the growth suppression zone of the test-culture of microorganisms when applying solutions of acetylene QAS

ЧАС QAS	Тест-культура Test-culture						
	1	2	3	4	5	6	7
I	0	0	0	0	20	25	0
II	15	15	0	0	0	0	0
III	0	0	0	15	10	12	10
IV	20	20	0	20	30	17	0
V	30	20	0	20	30	17	0

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

ЧАС в зависимости от строения проявляют избирательное биологическое действие. Данные табл. 3 позволяют заключить, что *Proteus vulgaris* резистентна ко всем образцам ЧАС, а рост *Saccharomyces cerevisiae* подавляется только соединением III. В отношении культур *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis* и *Penicillium* spp. иодид три-октилметиламмония (V), содержащий только алкильные группы, и диацетиленовый бромид ди-н-октилдигепт-2-иниламмония (IV) оказывают в равной степени более сильный ингибирующий эффект, чем моноацетиленовые ЧАС (I–III). При этом бактериостатическое действие иодида три-н-октилметиламмония (V) на *Staphylococcus aureus* было более выраженным по сравнению с бромидом ди-н-октилдигепт-2-иниламмония (IV). Отметим, что среди всех исследованных нами моноацетиленовых ЧАС (I–III) именно бромид три-н-октилпроп-2-иниламмония (I) оказывал наиболее сильное химиотерапевтическое воздействие на рост *Bacillus cereus*. В то же время избирательность биологического действия моноацетиленовых ЧАС, а именно эффект соединения I на *Penicillium* spp. и *Bacillus cereus*, соединения II – на *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, соединения III – на *Proteus mirabilis*, *Penicillium* spp.,

*Bacillus cereus* и *Saccharomyces cerevisiae*, теоретически может позволить подавлять некоторые виды микроорганизмов, не влияя на жизнеспособность других. Особенно важным может оказаться тот факт, что иодид три-н-октилгепт-2-иниламмония (II) 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.

Кроме того, ввиду сравнительно быстрого формирования и распространения резистентных к ЧАС видов микроорганизмов применение ацетиленовых ЧАС, с которыми они пока не контактировали, может привести к разработке новых эффективных бактерицидных и фунгицидных средств.

Продолжением нашей работы было исследование антимикробных свойств растворов различной концентрации ацетиленовых ЧАС методом серийных разведений по отношению к различным тест-культурам микроорганизмов [МУК..., 2004]. Результаты этих исследований представлены в табл. 4.

Из таблицы следует, что диапазон минимальной подавляющей концентрации соеди-

Таблица 4. Минимальная подавляющая концентрация (МПК, %) ацетиленовых ЧАС по отношению к тест-культурам микроорганизмов

Table 4. The minimum suppressive concentration (MSC, %) of acetylene QAS in relation to the test-cultures of microorganisms

ЧАС, МПК (%), QAS, MSC (%)	Тест-культура Test-culture											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
I	0,1	0,01	0,01	0,01	0,01	0,001	0,1	0,001	0,001	0,001	0,01	0,001
VI	1	0,1	0,001	0,001	0,001	0,001	1	0,0001	0,0001	0,001	0,0001	0,0001
VII	1	1	0,01	0,01	0,01	0,01	1	0,0001	0,01	0,0001	0,1	0,0001
VIII	1	0,0001	0	0,1	0,1	0,01	0	0,1	0,0001	1	0	1
IX	0	0	0	0	0	0,01	0	1	0,1	0,1	0,1	0
X	0	0	-	-	1	-	-	0,01	1	1	-	0
XI	0	1	-	-	1	-	-	1	0,01	1	-	0
XII	0	0	-	0	0	-	0	0	0	0	-	-
XIII	0	0	-	0	0	-	0	0	0	0	-	-

Примечание / Note. 1 – *Proteus mirabilis*; 2 – *Proteus vulgaris*; 3 – *Salmonella typhimurium*; 4 – *Pseudomonas aeruginosa*; 5 – *Escherichia coli*; 6 – *Shigella sonne*; 7 – *Serratia marcescens*; 8 – *Staphylococcus aureus*; 9 – *Candida albicans*; 10 – *Saccharomyces cerevisiae*; 11 – *Penicillium* spp.; 12 – *Bacillus cereus*.

нения I для исследованных штаммов микроорганизмов составляет от 0,1 до 0,0001 %, а соединений VI и VII – от 1 до 0,0001 %. При этом для данных соединений в отношении *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris* и *Serratia marcescens* наблюдается явное понижение ингибирующей активности с удлинением ацетиленовой цепи (МПК возрастает до 1 %).

Таким образом, эти ацетиленовые ЧАС являются очень эффективными дезинфицирующими соединениями и проявляют антимикробную активность, в 100 раз превышающую аналоги, обладают широким спектром действия при низких концентрациях действующих веществ.

Соединения VIII и IX, содержащие наряду с пропаргильным заместителем более длинные октадецильный и особенно три додецильных заместителя, обладают более узким диапазоном противомикробных свойств. Однако и укорочение длины заместителей в ацетиленовых ЧАС (соединения X, XII, XIII), а также переход к гидрохлориду триоктиламина (XI) приводит к ослаблению, а затем и потере этих свойств.

С целью оценки эффективности противомикробных свойств ацетиленовых ЧАС мы сравнили полученные нами результаты с известными в литературе. В качестве препарата сравнения нами выбраны данные для алкилдиметилбензил-аммония хлорида (АДБАХ) [Шестопапов и др., 2019]. Это соединение с различными добавками содержится в дезинфицирующих средствах «Аламинол» (ФГУП ГНЦ «НИОПИК», Россия), «Анавидин-Комплит» (СПК ИриОХ, Россия), «ДеМоС» (ООО «ЛиГ», Россия), АДБАХ (бензалкония хлорид), «Катамин АБ» (ЗАО «НПФ Бур-синтез-М», Россия), «Arquad MCB» (Akzo Nobel Surface Chemistry AB, Швеция), «Varquat DM» (Lonza Ltd, Швейцария) и т. д.

Как указано выше, для ацетиленовых ЧАС I, VI–VIII во многих случаях МПК намного ниже, чем в смесях промышленных препаратов с различными добавками. Кроме того, преимущество наших новых ЧАС является то, что микроорганизмы пока не могут иметь к ним резистентности и эти соединения образуются с высокими выходами в мягких условиях: в легколетучих неполярных растворителях при смешении третичных аминов с пропаргил-галогенидами при комнатной температуре (предельные ЧАС получают в гораздо более жестких условиях). К сожалению, мы не можем корректно говорить о статистически значимой разнице между нашими препаратами и препаратами сравнения, поскольку алкильная группа R в молекулах хлорида алкилдиметил-бензил-аммония в зависимости от условий синтеза может содержать от 10 до 18 атомов

углерода (от числа C зависит МПК); кроме того, наши штаммы, за исключением штамма *Candida albicans* 10231 АТСС, не полностью совпадают с используемыми в литературе (см., например, [Шестопапов и др., 2019], табл. 3, АДБАХ). Однако для штамма *Candida albicans* 10231 АТСС минимальная эффективная концентрация АДБАХ составляет 0,3 % [Шестопапов и др., 2019], в то время как наши реагенты (за исключением соединения X) проявляют активность по отношению к этому штамму в концентрациях 0,0001–0,1 %. На основании представленной в настоящей статье совокупности данных по действию ацетиленовых ЧАС на тест-культуры микроорганизмов нами получен патент на дезинфицирующие растворы ацетиленовых ЧАС [Патент..., 2020].

Согласно [Патент..., 2000], авторами предлагается дезинфицирующий водный раствор на основе хлорида алкилдиметилбензил-аммония (10,0–12,0 мас. %), щелочного агента (5,0–10,0 мас. %), изопропилового спирта (8,0–12,0 мас. %), к которому чувствительны *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* M-17. Минимальная подавляющая концентрация по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* M-17 составляет 0,0025 и 0,001 мас. % соответственно. Антимикробные составы ацетиленовых ЧАС, разработанные нами, подавляют рост бактерий в тех же массовых концентрациях (*Escherichia coli* M-17 и *Staphylococcus aureus*, соль VI) или в концентрациях на порядок ниже (*Staphylococcus aureus*, соли VI и VII) тех, которые приводятся в литературе.

## Заключение

Таким образом, ацетиленовые четвертичные аммониевые соли обладают более широким спектром противомикробной активности, рабочие растворы реагентов эффективны в более низких концентрациях по сравнению с описанными в литературе. Поскольку ацетиленовые ЧАС неизвестны и не встречаются в свободном виде в природе, отсутствует приобретенная микроорганизмами резистентность. Подчеркнем еще раз, что синтез ацетиленовых четвертичных аммониевых солей происходит в мягких условиях с количественными выходами. В настоящее время нами проводятся исследования с твердыми (более удобными для работы, чем масла) моно- и ди-ацетиленовыми ЧАС.

## Литература

Андреев В. П., Зачиняева А. В., Ремизова Л. А. Бактерицидные и фунгицидные свойства ацетилено-

вых четвертичных аммониевых солей // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Сер. Естеств. и технич. науки. 2012. № 4. С. 47–51.

Андреев В. П., Вукс Е. М., Кочеткова Е. В., Ремизова Л. А., Фаворская И. А. Кватернизация ацетиленовых аминов 2-акинил и алкилгалогенидами // Журнал органической химии. 1979. Т. 15, вып. 3. С. 464–467.

Гудзь О. В. Итоги и перспективы клинического применения дезинфекционных средств из группы четвертичных аммониевых соединений // Провизор. 1998. Вып. 12. С. 27–39.

Йоффе Б. С., Бабаян Е. П., Злотник Р. Е. Синтез и применение катионных ПАВ. М.: НИИТЕХИМ, 1988. 42 с.

Королюк А. М., Сбойчаков В. Б. Медицинская микробиология. СПб.: ЭЛБИ, 1999. С. 63–64.

Крученок Т. Б. Научные основы направленного поиска новых дезинфицирующих средств и изучения механизма их действия // Проблемы дезинфекции и стерилизации: Сб. науч. трудов. М., 1985. С. 6–13.

Лиманов М. О., Иванов С. Б., Крученок Т. Б. Синтез и бактерицидная активность катионных поверхностно-активных веществ, содержащих асимметричный атом азота // Химико-фармацевтический журнал. 1984. № 6. С. 703–706.

Лиманов В. Е., Эпштейн А. Е., Скворцова Е. К., Арефьева Л. И. 5-я Всесоюзная конференция по химии ацетилена. Тбилиси, 1975. С. 94.

Ляпунов Н. А., Бобылева Л. Г., Иванов Л. В., Грецкий В. М., Чуева И. Н., Рудько А. П. Исследование катионных поверхностно-активных веществ – солей алкиламидопропил-диметилбензиламмония // Фармация. 1984. Т. 33, № 3. С. 26–30.

МУК 4.12.1890-04. М.: Минздрав России, 2004. 92 с.

Патент РФ № 2730525. Дезинфицирующий раствор. Оpubл. 24.08.2020. Бюл. № 24.

Патент РФ № 2146151. Дезинфицирующее средство. Оpubл. 10.03.2000. Бюл. № 7.

Писько Г. Т., Овчинников В. Г., Гудзь О. В., Смирнова Н. А., Тарасенко В. С. Противомикробные свойства производных гексаметилендиамина, содержащих остатки высокомолекулярных спиртов // Физиологически активные вещества. 1984. Вып. 16. С. 54–57.

Шестопалов Н. В., Федорова Л. С., Скопин А. Ю. Антимикробная активность и минимальные эффективные концентрации химических соединений, входящих в состав дезинфекционных средств // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 10. С. 1031–1036. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1031-1036

Best M., Sattar S. A., Springthorpe V. S., Kennedy M. E. Efficacies of selected disinfectants against *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. 1990. Vol. 10. P. 2234–2239.

Girardo P., Reverdy M. E., Martra A., Fleurette J. Determination de la concentration minimale bactericide de trois antiseptiques et un desinfectant sur S 80 soutes de bacilles gram negatif d'origine hospitaliere // Pathol. Biol. 1989. No. 5. P. 605–611.

Jennings M. C., Minbiole K. P. C., Wuest W. M. Quaternary ammonium compounds: An antimicrobial

mainstay and platform for innovation to address bacterial resistance // ACS Infect. 2015. Vol. 1. P. 288–303.

Kabara J. J., McKillip W. J., Sedor E. A. Aminimides: I. Antimicrobial effect of some long chain fatty acid derivatives // J. Am. Oil Chem. Soc. 1975. Vol. 52, no. 8. P. 316–317.

Li F., Weir M., Xu H. Effects of quaternary ammonium chain length on antibacterial bonding agents // J. Dent. Res. 2013. Vol. 92. P. 932–938.

Makvandi P., Jamaledi R., Jabbari M., Nikfarjamb N., Borzacchiello A. Antibacterial quaternary ammonium compounds in dental materials: A systematic review // Dent. Mater. 2018. Vol. 34, no. 6. P. 851–867.

Russell A. D. Bacterial spores and chemical sporicidal agents // Clin. Microbiol. 1990. Vol. 2. P. 99–119.

## References

Andreev V. P., Zachinyayeva A. V., Remizova L. A. Bactericidal and fungicidal properties of acetylenic quaternary ammonium salts. *Proceedings of Petrozavodsk State University. Ser. Nat. and Tech. Sciences.* 2012;4:47–51. (In Russ.)

Andreev V. P., Vuks E. M., Kochetkova E. V., Remizova L. A., Favorskaya I. A. Quaternization of acetylenic amines with 2-akynyl and alkyl halides. *Zhurnal organicheskoi khimii = Russian Journal of Organic Chemistry.* 1979;15(3):464–467. (In Russ.)

Gudz' O. V. Results and prospects of the clinical usage of disinfectants from the quaternary ammonium compounds group. *Provizor = Pharmacist.* 1998;12: 27–39. (In Russ.)

Ioffe B. S., Babayan E. P., Zlotnik R. E. Synthesis and application of cationic surfactants. Moscow: NIITEHIM; 1988. 42 p. (In Russ.)

Korolyuk A. M., Sboichakov V. B. Medical microbiology. St. Petersburg: ELBI; 1999. P. 63–64. (In Russ.)

Kruchenok T. B. Scientific foundations of directed search for new disinfectants and study of their mode of action. *Problemy dezinfektsii i sterilizatsii = Issues of Disinfection and Sterilization.* Moscow; 1985. P. 6–13. (In Russ.)

Limanov M. O., Ivanov S. B., Kruchenok T. B. Synthesis and bactericidal activity of cationic surfactants containing an asymmetric nitrogen atom. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 1984;6:703–706. (In Russ.)

Limanov V. E., Epshtein A. E., Skvortsova E. K., Aref'eva L. I. 5<sup>th</sup> All-Union conference on the acetylene chemistry. Tbilisi; 1975. P. 94. (In Russ.)

Lyapunov N. A., Bobileva L. G., Ivanov L. V., Gretskii V. M., Chueva I. N., Rud'ko A. P. Study of cationic surfactants - alkylamidopropyl-dimethylbenzylammonium salts. *Farmatsiya = Pharmacy.* 1984;33(3):26–30. (In Russ.)

Methodological guidelines (MUK) 4.12.1890-04. Moscow: Minzdrav Rossii; 2004. 92 p. (In Russ.)

Pis'ko G. T., Ovchinnikov V. G., Gudz' O. V., Sмирнова Н. А., Тарасенко В. С. Antimicrobial properties of hexamethylenediamine derivatives containing residues of macromolecular alcohols. *Fiziologicheski aktivnye veshchestva = Physiologically Active Substances.* 1984;16:54–57. (In Russ.)

Russian patent No. 2730525. August 24, 2020. (In Russ.)  
Russian patent No. 2146151. March 10, 2000. (In Russ.)  
*Shestopalov N. V., Fedorova L. S., Skopin A. Yu.* Antimicrobial activity and minimum effective concentrations of chemical compounds found in disinfectants. *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2019;98(10):1031–1036. (In Russ.)  
*Best M., Sattar S. A., Springthorpe V. S., Kennedy M. E.* Efficacies of selected disinfectants against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Microbiol.* 1990. Vol. 10. P. 2234–2239.  
*Girardo P., Reverdy M. E., Martra A., Fleurette J.* Determination de la concentration minimale bactericide de trois antiseptiques et un desinfectant sur S 80 soutes de bacilles gram negatif de origine hospitaliere. *Pathol. Biol.* 1989. No. 5. P. 605–611.

*Jennings M. C., Minbiole K. P. C., Wuest W. M.* Quaternary ammonium compounds: An antimicrobial mainstay and platform for innovation to address bacterial resistance. *ACS Infect.* 2015. Vol. 1. P. 288–303.  
*Kabara J. J., McKillip W. J., Sedor E. A.* Aminimides: I. Antimicrobial effect of some long chain fatty acid derivatives. *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1975. Vol. 52, no. 8. P. 316–317.  
*Li F., Weir M., Xu H.* Effects of quaternary ammonium chain length on antibacterial bonding agents. *J. Dent. Res.* 2013. Vol. 92. P. 932–938.  
*Makvandi P., Jamaledi R., Jabbari M., Nikfarjamb N., Borzacchiello A.* Antibacterial quaternary ammonium compounds in dental materials: A systematic review. *Dent. Mater.* 2018. Vol. 34, no. 6. P. 851–867.  
*Russell A. D.* Bacterial spores and chemical sporicidal agents. *Clin. Microbiol.* 1990. Vol. 2. P. 99–119.

Поступила в редакцию / received: 09.09.2022; принята к публикации / accepted: 22.09.2022.  
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

#### **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Андреев Владимир Петрович**

д-р хим. наук, профессор  
e-mail: a-alex@rkmail.ru

**Зачиняева Анна Владимировна**

д-р биол. наук, доцент  
e-mail: anvz60314@gmail.com

**Соболев Павел Сергеевич**

канд. хим. наук, доцент  
e-mail: 16862.10.ns@gmail.com

**Зачиняев Ярослав Васильевич**

д-р хим. наук, профессор  
e-mail: iaroslavas@hotmail.com

#### **CONTRIBUTORS:**

**Andreev, Vladimir**

Dr. Sci. (Chem.), Professor

**Zachinjaeva, Anna**

Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor

**Sobolev, Pavel**

Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor

**Zachinjaev, Yaroslav**

Dr. Sci. (Chem.), Professor