

УДК 616.988.23

Получение новых композиций и изучение их бактерицидной активности

**Ж.Р. Бабаян¹, Ю.Т. Алексанян¹,
С.А. Овакимян², А.В. Бабаханян²**

*¹НИИ эпидемиологии, вирусологии и медицинской паразитологии
им. А.Б. Алексаняна МЗ РА
0060, Ереван, ул. Худякова, 1*

*²Армянский государственный педагогический университет им. Х. Абовяна
0010, Ереван, пр. Тигран Меци, 17*

Ключевые слова: патогенные и условнопатогенные микроорганизмы, чувствительность, дезинфицирующие средства, четвертичные бисаммониевые соединения, бактерицидная активность, грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы

Для обеспечения необходимого санитарно-гигиенического уровня в лечебно-профилактических учреждениях существенное значение придается обеззараживанию объектов внешней среды эффективными дезинфицирующими средствами. Развитие исследований, направленных на создание новых бактерицидных веществ, определяется существующими требованиями, выдвигаемыми практической медициной. В первую очередь, это высокая бактерицидная активность и широкий спектр антимикробного действия, низкая токсичность, хорошая растворимость в воде, отсутствие неприятного запаха, сохранение антимикробных свойств при хранении [12, 14].

В настоящее время одной из главных задач в дезинфектологии, затрагивающей все аспекты поиска и применения бактерицидных средств, является также приобретение устойчивости микроорганизмов к действию используемых дезинфицирующих средств [2, 8, 17].

Ограниченный перечень применяемых в республике дезинфектантов, высокая заболеваемость внутрибольничными инфекциями [3, 15], значительная обсемененность патогенными и условнопатогенными микроорганизмами предметов окружающей среды, в стационарах [13], увеличение частоты появления антибиотико- и хлораминорезистентных форм микроорганизмов [1, 7, 16] делают проблему разработки новых, более совершенных, обладающих высокой дезинфицирующей активностью, препаратов весьма актуальной.

Следует отметить всевозрастающие требования необходимости охраны окружающей среды от загрязнения дезинфектантами химического происхождения, имея в виду не исключение их в качестве бактерицидных средств, а сведение к минимуму всех негативных последствий их применения. Одним из существенных путей снижения опасности при использовании химического метода является совершенствование качества применяемых дезинфицирующих веществ. Ввиду того, что антимикробные вещества различны по химической природе, механизм их действия на микроорганизмы также различен.

В связи с этим очень важны исследования, проводимые для выяснения природы формируемой резистентности возбудителей к дезинфектантам.

В настоящее время широкое применение в качестве антимикробных препаратов нашли синтетические поверхностно-активные вещества, в частности четвертичные аммониевые соединения (ЧАС). Важно отметить, что поверхностно-активные ЧАС, вызывающие гибель микроорганизмов, представляют огромный интерес при разработке дезинфицирующих средств.

Ранее нами установлена бактерицидная активность моно- и бисаммониевых солей, содержащих непредельные группы в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [4-6,10]. Изучение антимикробной активности синтезированных 1.4-бисаммониевых солей, содержащих бутен-2-ильную общую группу, показало, что их 0.05-0.5% водные растворы обладают бактерицидным действием в отношении эталонных штаммов кишечной палочки (шт. 1257) и золотистого стафилококка (шт. 906), которое находится в зависимости от длины гидрофобных алкильных радикалов ($R = C_{10}H_{21}; C_{11}H_{23}; C_{12}H_{25}$), обеспечивающих поверхностную активность [11].

Для преодоления развития резистентности возникает необходимость периодического чередования антимикробных препаратов, относящихся к различным химическим группам. С целью увеличения ассортимента дезинфицирующих средств необходим целенаправленный синтез новых соединений с широким спектром бактерицидного действия.

Одним из путей борьбы с резистентностью, с целью обеспечения необходимых асептических условий, может быть разработка новых дезинфицирующих композиций, в состав которых включены применяемые в практической медицине доступные антимикробные препараты – пероксид водорода (ПВ) и катамин АБ с варьированием концентраций компонентов.

Нами изучена бактерицидная активность композиций на основе новых ЧАС в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

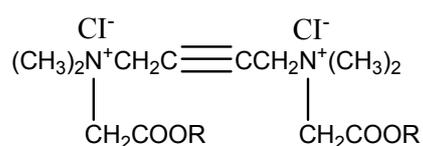
Материал и методы

Антимикробную активность определяли методом обеззараживания батистовых тест-объектов размером 5x10мм, обсемененных взвесью микробной культуры, приготовленной на стерильной водопроводной воде, содержащей 2млрд микробных клеток в 1мл, из расчета 20мл суспензии на 50 штук батистов [9]. В опытах использовали бактерии в виде суспензии суточных эталонных культур кишечной палочки (штамм 1257) и золотистого стафилококка (штамм 906). Контаминированные тест-объекты, подвергнутые воздействию дезинфектанта (из расчета на каждый тест-объект 0.5мл раствора), после истечения определенного времени (5, 10, 15, 20, 25 и 30 минут) отмывали в растворе нейтрализатора (0.5% раствор гипосульфита натрия для хлорамина и 0.1% раствор сульфанола для ЧАС и композиций), стерильной водопроводной воде и помещали в пробирки с мясо-пептонным бульоном. Посевы с культурами бактерий выращивали в термостате при температуре 37°C в течение 7 суток. О наличии роста судили по помутнению бульона. Окончательные результаты учитывали после высева на твердые питательные среды и микроскопирования мазков, приготовленных с проросших колоний.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием методов вариационной статистики.

Результаты и обсуждение

В продолжение наших исследований разработаны новые композиции (KI-KVI) на основе наиболее активных из синтезированных ранее 1,4-бис(диметилалкоксикарбонилметиламмоний) бутин-2-ил дихлоридов (1-3) с ПВ (табл. 1) и катамином АБ (табл. 2):



1-3

R= C₁₀H₂₁ (1), C₁₁H₂₃ (2), C₁₂H₂₅ (3).

Результаты изучения композиций (KI-KIII) на основе ЧАС 1-3 и ПВ (табл. 1) свидетельствуют о наличии их бактерицидной активности, которая наиболее выражена у композиции, содержащей ЧАС 1 с децильной группой в сложноэфирном радикале и ПВ. Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что при сокращении концентраций ЧАС1 и ПВ в 2 раза время гибели золотистого стафилококка (шт.906) и кишечной палочки (шт.1257) удлиняется лишь на 5 минут.

При изучении бактерицидного действия композиций KIV-KVI, в состав которых входят ЧАС и катамин АБ (табл. 2), выявлено, что все созданные композиции обладают бактерицидной активностью в отношении эталонных штаммов золотистого стафилококка и кишечной палочки. Установлено, что наибольшей активностью обладает композиция KIV, содержащая ЧАС 1 ($R=C_{10}H_{21}$) и катамин АБ, при уменьшении концентраций которых в 2-2,5 раза соответственно необходимое бактерицидное действие наступает в течение 15 минут.

Проведенные исследования показали, что наиболее активны композиции, созданные как с ПВ, так и с катамином АБ на основе ЧАС, содержащего децильную группу в сложноэфирном радикале. Необходимое антимикробное действие в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов наступает при сокращении активно действующих концентраций, входящих в состав композиций компонентов, в 2-2,5 раза.

Таблица 1
Бактерицидная активность композиций K I- K III на основе ЧАС 1-3 и ПВ

Композиция	Состав композиции, %		Время гибели микроорганизмов, мин	
	ЧАС, %	ПВ, %	золотистый стафилококк (штамм 906)	кишечная палочка (штамм 1257)
K I	0,1	3	5	5
	0,05	3	10	10
ЧАС 1 $C_{10}H_{21}$	0,1	1,5	10	10
	0,05	1,5	15	15
K II	0,5	3	5	5
	0,1	3	15	15
	0,05	3	20	20
ЧАС 2 $C_{11}H_{23}$	0,5	1,5	10	10
	0,1	1,5	20	20
	0,05	1,5	25	25
K III	0,5	3	10	10
	0,1	3	20	20
	0,05	3	30	30
ЧАС 3 $C_{12}H_{25}$	0,5	1,5	15	15
	0,1	1,5	25	25
	0,05	1,5	>30	>30

Таблица 2

Бактерицидная активность композиций К IV- К VI на основе
ЧАС I-3 и катамина АБ

Композиция	Состав композиции, %		Время гибели микроорганизмов, мин	
	ЧАС, %	катамин АБ, %	золотистый стафилококк (штамм 906)	кишечная палочка (штамм 1257)
К IV	0,1	0,025	5	5
	0,05	0,025	10	10
	0,025	0,025	20	20
ЧАС 1 C ₁₀ H ₂₁	0,1	0,01	10	10
	0,05	0,01	15	15
	0,025	0,01	25	30
К V	0,5	0,025	5	5
	0,1	0,025	10	10
	0,05	0,025	20	20
ЧАС 2 C ₁₁ H ₂₃	0,5	0,01	5	10
	0,1	0,01	15	20
	0,05	0,01	20	25
К VI	0,5	0,025	10	10
	0,1	0,025	15	20
	0,05	0,025	25	25
ЧАС 3 C ₁₂ H ₂₅	0,5	0,01	15	15
	0,1	0,01	20	25
	0,05	0,01	30	30

Таким образом, разработанные композиции на основе ранее синтезированных нами ЧАС с ПВ и катамином АБ, с учетом эффективности активно действующих концентраций и времени бактерицидного действия, могут быть использованы в качестве антимикробных средств.

Поступила 21.04.15

**Նոր համախառնուրդների ստացում և դրանց մանրէասպան
ակտիվության ուսումնասիրում**

**Ժ.Ռ. Բաբայան, Յու.Թ. Ալեքսանյան, Ս.Ա. Հովակիմյան,
Ա.Վ. Բաբախանյան**

Մեր կողմից նախկինում սինթեզված՝ բուտին-2-իլ ընդհա-
նուր խումբ, ջրածնի պերօքսիդ կամ Կատամին ԱԲ պարունակող
չորրորդային բիսամոնիումային միացությունների հիման վրա
մշակվել են նոր հակամանրէային համախառնուրդներ:

Հաստատվել է համախառնուրդների մանրէասպան ազդե-
ցությունը գրամդրական և գրամբացասական միկրոօրգանիզմ-
ների նկատմամբ:

Ուսումնասիրությունները ցույց են տվել, որ առավել ակտիվ
են բարդէթերային հիդրոֆոբ ռադիկալում դեցիլ խումբ պարու-
նակող բիսամոնիումային աղի հիման վրա ստացված համա-
խառնուրդները:

Աղիքային ցուպիկի (շտ. 1257) և ոսկեգույն ստաֆիլոկոկի
(շտ. 906) էտալոնային շտամների նկատմամբ մանրէասպան
ազդեցությունը ի հայտ է գալիս բաղադրիչների ակտիվ գործող
կոնցենտրացիան 2-2.5 անգամ կրճատելով:

Գործնական կիրառության համար ստացված համախառ-
նուրդները կարող են առաջարկվել որպես հակամանրէային մի-
ջոցներ:

**Obtaining of new compositions and the study of their
bactericidal activity**

**Zh.R. Babayan, Yu. T. Aleksanyan, S.A. Hovakimyan,
A.V. Babakhanyan**

New antimicrobial compositions have been worked out on the base of
synthesized by us quaternary bisammonium compounds containing general
butin-2-yl group, Catamin AB and hydrogen peroxide.

It has been established bactericidal activity of the obtained compositions
against grampositive and gramnegative microorganisms.

The investigations have shown that the most effective compositions are those on the base of bisammonium salt, containing decyl group in the hydrophobic complexetheric radical.

Bactericidic action against standard strains of *Escherichia coli* (st.1257) and *Staphylococcus aureus* (st.906) starts with the reduction of active concentrations of the components to 2-2.5 times. The obtained compositions can be recommended for use as antimicrobial means.

Литература

1. *Александрян Ю. Т., Гукасян Г. Б., Цаканян А. В. и др.* Антибиотикочувствительность энтеробактерий, циркулирующих в лечебно-профилактических учреждениях г. Еревана. Мат. науч.-практич. конф. с междунар. участием „Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней”, Ереван, 2009, с. 10-12.
2. *Алексеева И. Г.* Изучение устойчивости госпитальных штаммов к применяемым дезинфицирующим средствам в многопрофильном стационаре. Мат. науч. конф., посвящ. 110-летию СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова “Актуальные вопросы инфекционной патологии”, СПб., 2008, с.68.
3. *Амбарцумян А. Дз., Тер-Степанян М.М., Барсесян А.А., Шмавонян М.Г.* Уровень заболеваемости гнойно-воспалительных заболеваний в хирургической клинике. Мат. науч.-практич. конф. с междунар. участием „Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней”, Ереван, 2007, с. 16-17.
4. *Бабаханян А. В., Гюльназарян А.Х., Саакян Т.А., Овакимян С. А., Бабаян Ж.Р.* ЖПХ, СПб., 2001, т. 74, вып. 11, с. 1904-1906.
5. *Бабаханян А. В., Кауас Х., Арутюнян Р.С.* Арм. хим. ж. 1991, т 44, 9-10, с. 544.
6. *Бабаханян А. В., Бабаян Ж. Р., Акопян Г. С.* Биол. ж. Армении, 1990, т. 43, 2, с.150.
7. *Бабаян Ж. Р., Александрян Ю. Т., Маргарян А.В. и др.* Чувствительность циркулирующих в Армении патогенных и условнопатогенных микроорганизмов к дезинфектантам. Мед. наука Армении НАН РА, 2011, т. LI, 2, с.72-76.
8. *Благоурава А.С.* Научные, методические и организационные основы мониторинга устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам в рамках эпидемиологического надзора. Автореф. дис... докт. мед. наук. Нижний Новгород, 2012.
9. Инструкция по определению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих средств. М., N 739-68, 12с.
10. *Овакимян С. А., Бабаханян А. В., Бабаян Ж. Р., Арутюнян Р.С., Кочарян С.Т.* Хим. ж. Армении, 2001, т.54, 1-2, с.97-101.
11. *Овакимян С. А., Бабаханян А. В., Манукян М.О. и др.,* Хим. ж. Армении, 2008, т.61, 1, с. 91-97.
12. *Пантелеева Л.Г.* Научно-методические основы разработки и оценки перспективных средств дезинфекции при вирусных инфекциях. Журн. Поликлиника. М., 2008, 6, с.78-79.
13. *Саргсян А.С.* Основные принципы эпидемиологического контроля внутрибольничных инфекций в многопрофильном стационаре. Автореф.дис. ... канд. мед. наук. Ереван, 2004.
14. *Соколова Н.Ф., Пантелеева Л.Г.* Итоги и перспективы исследований по проблемам дезинфекции в Научно-исследовательском институте дезинфектологии Роспотребнадзора. Сб. трудов., посвящ. 80-летию НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора “От дезинфекционного дела к современной дезинфектологии. М., 2013, с. 47-66.
15. *Тер-Степанян М.М.* Эпидемиология внутрибольничной инфекции в новых социально- экономических условиях и ее профилактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ереван, 2004.

-
16. Цаканян А.Б., Бабаян Ж. Р., Алексанян Ю. Т. и др. Изучение чувствительности патогенных и условнопатогенных микроорганизмов к антибиотикам и дезинфектантам. Materials of International Scientific and Practice Conference “Epidemiological Investigations in Clinical Medicine: Achievements and Perspectives” (3-4 of October Kharkiv, Ukraine). Kharkiv, 2013, p. 267-270.
 17. Rutala W. A., Stiegel M.M., Sarubbi F.A. et al. Susceptibility of antibiotic susceptible and antibiotic resistant hospital bacteria to disinfectants. Infect. Cont. Hosp. Epidemiol., 1997, 189, p. 417-421.