

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(1)-07

УДК: 615.28:547.7

ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ КАТІОННИХ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН

Пантьо В.В., Фізер М.М., Фізер О.І., Коваль Г.М., Данко Е.М.

ДВНЗ "Ужгородський національний університет" (пл. Народна, 3, м. Ужгород, Україна, 88000)

Відповідальний за листування:
e-mail: valerij.pantyo@uzhnu.edu.ua

Статтю отримано 29 листопада 2019 р.; прийнято до друку 03 січня 2020 р.

Анотація. Розвиток та швидкі темпи розповсюдження стійкості до протимікробних засобів зумовлює пошук нових методів протидії патогенним та умовно-патогенним мікроорганізмам. У даному контексті, актуальним є дослідження антимікробної активності новосинтезованих хімічних речовин, які в подальшому можуть розглядатися як кандидати в антисептичні та дезінфікуючі засоби. Метою роботи було визначення протимікробної активності нових іонних асоціатів на основі поверхнево-активного катіону цетилпіридинію щодо деяких умовно-патогенних мікроорганізмів. Досліджено протимікробну активність чотирьох іонних асоціатів на основі катіону цетилпіридинію щодо клінічних ізолятів *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, а також колекційних тест-штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 29522 та *P. aeruginosa* ATCC 27853. Скринінгові дослідження з визначення чутливості проводили диско-дифузійним методом. З речовинами, які проявляли протимікробну дію, проводили кількісні дослідження методом серійних макророзведень у рідкому поживному середовищі. Результати попередніх досліджень виявили антибактеріальну активність речовин щодо *E. coli* ATCC 25923, *E. coli* (клінічний ізолят), *Proteus vulgaris* та *Klebsiella pneumoniae*. Саме з цими мікроорганізмами були проведені кількісні дослідження з визначенням мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) речовин. Найбільш виражену протимікробну активність до дослідженої мікрофлори проявили тетрафенілборат та перхлорат цетилпіридинію. Значення МІК та МБК даних речовин коливалися у межах 1,625-3,125 ммоль/л та 3,125-12,5 ммоль/л, відповідно. Таким чином, досліджені асоціати проявили високу протимікробну активність щодо представників родини *Enterobacteriaceae* у дослідженнях *in vitro*. Перспективним є подальше дослідження впливу проти-аніону асоціатів катіонних поверхнево-активних речовин на біоплівкоутворення умовно-патогенних мікроорганізмів.

Ключові слова: цетилпіридиній, гетероциклічні катіонні поверхнево активні речовини, протимікробна активність, умовно-патогенні мікроорганізми.

Вступ

Інфекційні захворювання залишаються однією з провідних причин смертності у всьому світі. Це зумовлено не лише появою нових інфекційних агентів, але й виникненням та поширенням стійкості мікроорганізмів до протимікробних засобів [6, 11].

Антибіотикорезистентність - глобальна проблема в галузі охорони здоров'я, яка зумовлює підвищення смертності та важкості перебігу інфекційних захворювань, терміну госпіталізації та фінансові витрати [1, 15]. Невблаганне набування бактеріями механізмів резистентності призводить до переформатування медичної практики [8]. Поява мікробної стійкості неминуча майже до кожного нового препарату, і це визнано основною проблемою в лікуванні інфекцій як госпітальних, так і громадських [6, 15].

Основними шляхами подолання стійкості до антибактеріальних препаратів вважають запобігання поширенню стійких збудників та раціональне застосування антибіотиків [15]. Окрім того, існують деякі альтернативні методи боротьби зі стійкими мікроорганізмами, до яких відноситься використання фізичних факторів [14], а також, модифікація відомих або розробка нових хімічних речовин, які проявляють протимікробну активність [16]. Останні можуть в подальшому розглядатися як кандидати в антисептичні та дезінфікуючі засоби для ефективного знищення патогенних та опортуні-

стичних мікроорганізмів для переривання ланцюга передачі інфекцій, в тому числі - внутрішньолікарняних.

Метою роботи було визначення протимікробної активності нових іонних асоціатів на основі відомого, та доволі детально описаного в літературі [3, 9, 13], поверхнево-активного катіону цетилпіридинію щодо деяких умовно-патогенних мікроорганізмів.

Матеріали та методи

Досліджено протимікробну активність гетероциклічних катіонних поверхнево-активних речовин по відношенню до клінічних ізолятів *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* виділених від хворих з гнійно-запальними захворюваннями шкіри, які перебували на лікуванні в хірургічному відділенні Центральної районної лікарні м. Ужгород, а також колекційних тест-штамів *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 29522 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853.

Синтез цільових асоціатів цетилпіридинію проводили за іонно-обмінними реакціями водних розчинів (0,1 М) цетилпіридиній хлориду (CPCI) із розчинами (0,1 М) натрієвих солей відповідних аніонів: пікрат (PA), додецилсульфат (DDS), перхлорат (ClO₄), та тетрафенілборат (TPhB) (рис. 1). Усі використані реактиви були кваліфікації ч.д.а. або х.ч. Водні розчини готували на бідистильо-

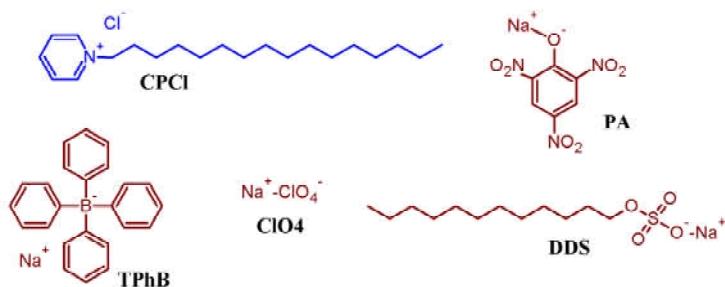
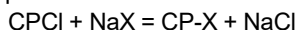


Рис. 1. Схематичне зображення формул.

Примітки: CPCI - цетилпіридиній хлориду, PA - пікрат, DDS - додецилсульфат, ClO₄ - перхлорат, TPhB - тетрафенілборат.

ваній воді. Синтез проводили змішуванням однакових об'ємів (50 мл) розчинів CPCI та відповідної натрієвої солі за рівнянням:



де X = PA, DDS, ClO₄, TPhB.

Цільові іонні асоціати випадали у вигляді осадів, у випадку перхлорату та тетрафенілборату, або утворювали маслянисті рідини, у випадку пікрату та додецилсульфату, які при стоянні протягом доби затвердівали. Тверді продукти відфільтровували та промивали великою кількістю води. Осади сушили на повітрі.

Цетилпіридинію пікрат (CP-PA). Жовтий порошок, вихід продукту 92% від теоретичного; Tтопл 46°C; Елементний аналіз, розраховано для формули C₂₇H₄₀N₄O₇: C(60.8%), H(7.7%), N(10.5%); знайдено експериментально: C(60.9%) H(7.9%) N(10.3%). Характеристики отриманого асоціату відповідають описанню в літературі [7].

Цетилпіридинію додецилсульфат (CP-DDS). Білий порошок, вихід продукту 86% від теоретичного; Tтопл 62°C; Елементний аналіз, розраховано для формули C₃₃H₆₃NO₄S: C(69.6%), H(11.1%), N(2.5%); знайдено експериментально: C(69.9%) H(11.5%) N(2.3%). Характеристики отриманого асоціату відповідають описанню в літературі [4, 17].

Цетилпіридинію перхлорат (CP-ClO₄). Білий кристалічний порошок, вихід продукту 90% від теоретичного; Tтопл 81°C; Елементний аналіз, розраховано для формули C₂₁H₃₈ClNO₄: C(62.4%), H(9.5%), N(3.5%); знайдено експериментально: C(62.6%) H(10.0%) N(3.4%). Характеристики отриманого асоціату відповідають описанню в літературі [10].

Цетилпіридинію тетрафенілборат (CP-TPhB). Білий порошок, вихід продукту 99% від теоретичного; Tтопл 78°C; Елементний аналіз, розраховано для формули C₄₅H₅₈BN: C(86.7%), H(9.4%), N(2.3%); знайдено експериментально: C(86.8%) H(9.5%) N(2.1%). Характеристики отриманого асоціату відповідають описанню в літературі [5, 12].

Базові розчини досліджуваних асоціатів готували розчиненням наважки 1 ммоль у 5 мл диметилсульфоксиду (ДМСО), а у випадку CP-DDS, враховуючи низьку розчинність, використовували суміш 3 мл ДМСО та 2 мл етанолу. Таким чином, вихідна концентрація досліджуваних

розчинів складала 0,2 моль/л. В якості сполуки порівняння використовували комерційно доступний цетилпіридиній хлорид (CPCI), який вже тривалий час використовується в якості антибактеріального агента. В якості контрольного зразку використовували чистий ДМСО.

Для скринінгових досліджень використовували диско-дифузійний метод. При цьому готували інокулюм добових агарових чистих культур мікроорганізмів, доведених до стандарту мутності 0,5 за Мак-Фарландом. Отриману суспензію пересівали у чашки Петрі з поживним середовищем Мюллера-Хінтона. Далі брали стерильні паперові диски, діаметром 5 мм, які просочували дослідженими речовинами та накладали на чашки Петрі. У разі наявності протимікробної активності, після 24-годинної інкубації в термостаті при 37° С, навколо дисків спостерігали зони затримки росту.

З речовинами, які проявили протимікробну дію в скринінгових тестах, проводили кількісні дослідження для виявлення їх мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) та мінімальної бактерицидної концентрації (МБК) методом серійних макророзведень у рідкому поживному середовищі.

Для цього готували серію подвійних розведень досліджуваних речовин у фізіологічному розчині. Після цього добові агарові культури мікроорганізмів, доведені до стандарту 0,5 за Мак-Фарландом, розбавляли у фізіологічному розчині, або бульйоні Мюллера-Хінтона у 100 разів та додавали у пробірки із підготовленими розведеньми речовин у пропорції 1 до 1. Таким чином кінцева концентрація мікробного інокулюму становила 5 x 10⁵ КУО/мл. При цьому враховували також, що концентрація досліджуваних речовин зменшувалася ще у 2 рази. Окрім того, використовували 2 контрольні пробірки: контроль культури - стандартизований бактеріальний інокулюм без досліджуваних речовин та контроль речовин - розведення досліджуваних речовин, рівне концентрації у першій пробірці без бактеріальних культур.

Після 24-48-годинної інкубації робили висновок щодо МІК - остання пробірка із відсутністю видимого росту бактерій та МБК - найбільше розведення речовини, із повною відсутністю росту мікроорганізмів. При цьому для визначення наявності чи відсутності росту досліджуваних бактерій, вміст пробірок пересівали у чашки Петрі з поживним середовищем. Усі кількісні дослідження проводили у 2-кратній повторюваності.

Результати. Обговорення

Скринінгові дослідження протимікробних властивостей синтезованих асоціатів цетилпіридинію показали їх найбільш виражений антимікробний ефект по відношенню до представників родини *Enterobacteriaceae* (клінічні ізоляти *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia* та колекційний тест штам *E. coli* ATCC 29522). Помірну активність відзначали щодо

Таблиця 1. МІК гетероциклічних катіонних поверхнево-активних речовин щодо *E. coli* ATCC 29522.

| Назва речовини | Концентрація речовини (ммоль/л) | | | | | | | |
|----------------|---------------------------------|----|------|------|-------|-------|-----|-----|
| | 50 | 25 | 12,5 | 6,25 | 3,125 | 1,625 | 0,8 | 0,4 |
| CP-PA | - | - | - | - | + | + | + | + |
| CP-DDS | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CP-TPhV | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CP-CIO4 | - | - | - | - | - | - | + | + |
| CPCI | - | - | - | - | + | + | + | + |
| ДМСО | - | + | + | + | + | + | + | + |

Примітки: "+" - ріст мікроорганізмів у пробірках (помутніння середовища); "-" - відсутність видимого росту мікроорганізмів.

Таблиця 2. МІК гетероциклічних катіонних поверхнево-активних речовин щодо клінічного ізоляту *Klebsiella pneumoniae*.

| Назва речовини | Концентрація речовини (ммоль/л) | | | | | | | |
|----------------|---------------------------------|----|------|------|-------|-------|-----|-----|
| | 50 | 25 | 12,5 | 6,25 | 3,125 | 1,625 | 0,8 | 0,4 |
| CP-PA | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CP-DDS | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CP-TPhV | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CP-CIO4 | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CPCI | - | - | - | - | + | + | + | + |
| ДМСО | - | + | + | + | + | + | + | + |

Примітки: "+" - ріст мікроорганізмів у пробірках (помутніння середовища); "-" - відсутність видимого росту мікроорганізмів.

Таблиця 3. МІК гетероциклічних катіонних поверхнево-активних речовин щодо клінічного ізоляту *Proteus vulgaris*.

| Назва речовини | Концентрація речовини (ммоль/л) | | | | | | | |
|----------------|---------------------------------|----|------|------|-------|-------|-----|-----|
| | 50 | 25 | 12,5 | 6,25 | 3,125 | 1,625 | 0,8 | 0,4 |
| CP-PA | - | - | - | - | + | + | + | + |
| CP-DDS | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CP-TPhV | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CP-CIO4 | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CPCI | - | - | - | - | - | + | + | + |
| ДМСО | + | + | + | + | + | + | + | + |

Примітки: "+" - ріст мікроорганізмів у пробірках (помутніння середовища); "-" - відсутність видимого росту мікроорганізмів.

Таблиця 4. МІК гетероциклічних катіонних поверхнево-активних речовин щодо клінічного ізоляту *E. coli*.

| Назва речовини | Концентрація речовини (ммоль/л) | | | | | | | |
|----------------|---------------------------------|----|------|------|-------|-------|-----|-----|
| | 50 | 25 | 12,5 | 6,25 | 3,125 | 1,625 | 0,8 | 0,4 |
| CP-PA | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CP-DDS | - | - | - | - | - | + | + | + |
| CP-TPhV | - | - | - | - | - | - | + | + |
| CP-CIO4 | - | - | - | - | - | - | + | + |
| CPCI | - | - | - | - | - | + | + | + |
| ДМСО | + | + | + | + | + | + | + | + |

Примітки: "+" - ріст мікроорганізмів у пробірках (помутніння середовища); "-" - відсутність видимого росту мікроорганізмів.

клінічного ізоляту *S. aureus* та тест-штаму *S. aureus* ATCC 25923. Стосовно як клінічного, так і колекційного штамів

P. aeruginosa, бактерицидної чи бактериостатичної дії не відзначали.

Кількісні дослідження методом серійних макророзведень з визначенням МІК та МБК проводили саме з представниками родини *Enterobacteriaceae*. Результати визначення МІК досліджуваних речовин представлено в таблицях 1-4.

МБК усіх досліджуваних речовин була у 2-4 рази вищою за значення МІК (для контрольного зразку ДМСО в межах діапазону розведень МБК не відзначали). Найбільшу протимікробну активність проявила речовина CP-CIO4. Значення МІК та МБК даної речовини щодо *E. coli* ATCC 29522 становили, відповідно 1,625 та 3,125 ммоль/л, *E. coli* (клінічний ізолят) - 1,625 та 6,25 ммоль/л, *K. pneumoniae* - 3,125 та 6,25 ммоль/л та *P. vulgaris* - 3,125 та 12,5 ммоль/л.

МІК та МБК CP-TPhV була дещо нижчою, порівняно з CP-CIO4 щодо *E. coli* ATCC 29522 та становила, відповідно, 3,125 та 6,25 ммоль/л, у випадку клінічних ізолятів *E. coli*, *K. pneumoniae* та *P. vulgaris* дані показники були аналогічними речовині CP-CIO4.

Показники МІК та МБК для речовин CPCI та CP-DDS щодо досліджених штамів *E. coli* та *P. vulgaris* були ідентичними та дорівнювали, відповідно, 3,125 та 6,24 ммоль/л. Стосовно *E. coli* ATCC 29522 та *K. pneumoniae* CP-DDS проявляла дещо більш виражений протимікробний ефект, а значення МІК та МБК до вказаних бактерій становив, відповідно, 3,125 та 12,5 ммоль/л та 3,125 та 6,25 ммоль/л, тоді як аналогічні показники для CPCI були рівними, відповідно, 6,25 та 25 ммоль/л та 6,25 та 12,5 ммоль/л.

Найбільш значний бактерицидний ефект речовини CP-PA відмічали щодо клінічних ізолятів *E. coli* та *K. pneumoniae*. МІК та МБК у даному випадку становив, відповідно 3,125 та 6,25 ммоль/л. Щодо тест-штаму *E. coli* ATCC 29522 та клінічного ізоляту *P. vulgaris* дані показники також були ідентичними та відповідно дорівнювали 6,25 та 12,5 ммоль/л.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Досліджені гетероциклічні катіонні поверхнево-активні речовини проявили високу протимікробну активність щодо представників родини *Enterobacteriaceae* у дослідженнях *in vitro*. Найбільш виражений ефект відзначали для речовин CP-CIO4 та CP-TPhV щодо клінічного ізоляту *E. coli*, при цьому значення мінімальної інгібуючої та бактерицидної концентрації даних речовин було аналогічне та становило відповідно 1,625 і 6,25 ммоль/л.

Перспективним є подальше дослідження впливу асоціатів катіонних поверхнево-активних речовин на здатність умовно-патогенних мікроорганізмів утворювати біоплівки, а також їхньої дії в комплексі з фізичними факторами, зокрема поляризованим та неполяризованим низькоінтенсивним випромінюванням, на деякі біологічні властивості опортуністичних бактерій.

Список посилань

1. Бондар, М. В., Пилипенко, М. М., Свінтуковський, М. Ю., Харченко, Л. А., Превисла, О. М., & Цвик, І. М. (2016). Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: механізми розвитку й шляхи запобігання. *Медицина неотложных состояний*, 3, 11-17. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_3_3.
2. Голубнича, В. М., Трофименко, Я. В., Калінкевич, О. В., Корнієнко, В. В., & Скляр, А. М. (2016). Антибактеріальна дія комплексних препаратів на основі хітозану та наночастинок міді. *Biomedical and biosocial anthropology*, 26, 74-76.
3. Теличка, В. С., Фізер, О. І., Фізер, М. М., Русин, І. Ф., & Лендел, В. Г. (2019). Теоретичне дослідження делокалізації заряду у четвертинних амонієвих катіонах на прикладі цетилпіридинію. *Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Хімія)*, 1, 76-80. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuuchem_2019_1_14.
4. Фізер, О. І., & Студеняк, Я. І. (2014). Поведінка ПВХ-модифікованих мембранних сенсорів у розчинах поверхнево-активних речовин. *Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Хімія)*, 1, 43-48. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuuchem_2014_1_12.
5. Фізер, О. І., & Студеняк, Я. І. (2015). Потенціометричне титрування аніонних поверхнево-активних речовин у побутових об'єктах. *Науковий вісник Ужгородського університету (Серія Хімія)*, 2, 55-58. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuuchem_2015_2_15.
6. Antimicrobial resistance. World Health Organisation (Media centre). (2016). Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.
7. Baptista, P. C. S., Araujo, A. N., & Montenegro, M. C. B. S. M. (2003). Determinacao potenciométrica em fluxo de cloreto de cetilpiridinio em desinfetantes bucais. *Quimica Nova*, 26 (4), 475-478. DOI: 10.1590/S0100-40422003000400005.
8. Bassegoda, A., Ivanova, K., Ramon, E., & Tzanov, T. (2018). Strategies to prevent the occurrence of resistance against antibiotics by using advanced materials. *Applied microbiology and biotechnology*, 102 (5), 2075-2089. doi: 10.1007/s00253-018-8776-0.
9. Fizer, M., Fizer, O., Sidey, V., Mariychuk, R., & Studenyak, Ya. (2019). Experimental and theoretical study on cetylpyridinium dipicrylamide - A promising ion-exchanger for cetylpyridinium selective electrodes. *Journal of Molecular Structure*, 1187, 77-85. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.03.067.
10. Goga, S. T., Mchedlov-Petrosyan, N. O., Glazkova, E. N., & Lebed, A. V. (2013). Thermodynamics of solubility and solvation of N-cetylpyridinium perchlorate and related compounds in water-propanol-2 system. *Journal of Molecular Liquids*, 177, 237-242. DOI: 10.1016/j.molliq.2012.11.004.
11. Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33 (3), 300. doi: 10.4103/joacp.JOACP_349_15.
12. Mohamed, G. G., Ali, T. A., El-Shahat, M. F., Al-Sabagh, A. M., Migahed, M. A., & Khaled, E. (2010). Potentiometric determination of cetylpyridinium chloride using a new type of screen-printed ion selective electrodes. *Analytica Chimica Acta*, 673 (1), 79-87. DOI: 10.1016/j.aca.2010.05.016.
13. Paley, O. (2014). Cetylpyridinium chloride. *Synlett*, 25 (4), 599-600. DOI: 10.1055/s-0033-1340488.
14. Pantyo, V. V., Koval, G. M., & Pantyo, V. I. (2016). Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на антибіотикочутливість мікроорганізмів-збудників гнійно-запальних захворювань. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 26, 33-37.
15. Salmanov, A. G. *Antimicrobial resistance and health-care-associated infections in Ukraine Epidemiological report of the multicenter study (2010-2014)*. Kyiv: Agrar Media Group.
16. Slivka, M., Korol, N., Pantyo, V., Baumer, V., & Lendel, V. (2017). Regio- and stereoselective synthesis of [1, 3] thiazolo [3, 2-b][1, 2, 4] triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1, 2, 4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocyclic Communications*, 23 (2), 109-113. DOI: <https://doi.org/10.1515/hc-2016-0233>.
17. Soemo, A. R., & Pemberton, J. E. (2014). Combined quenching mechanism of anthracene fluorescence by cetylpyridinium chloride in sodium dodecyl sulfate micelles. *Journal of Fluorescence*, 24 (2), 295-299. DOI: 10.1007/s10895-013-1319-2.

References

1. Bondar, M. V., Pylypenko, M. M., Svintukovskyi, M. Yu., Kharchenko, L. A., Prevysla, O. M., & Tsvyk, I. M. (2016). Antybiotykorezystentnist mikroorhanizmiv: mekhanizmy rozvytku y shliakhy zapobihannia. [Antibiotic resistance of microorganisms: mechanisms of development and ways of prevention]. *Medicina neotlozhnyh sostoyanij - Emergency medicine*, 3, 11-17. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_3_3.
2. Holubnycha, V. M., Trofymenko, Ya. V., Kalinkevych, O. V., Korniienko, V. V., & Skliar, A. M. (2016). Antybakterialna dia kompleksnykh preparativ na osnovi khitozanu ta nanochastynok midi [Antibacterial action of complex preparations based on chitosan and copper nanoparticles]. *Biomedical and biosocial anthropology*, 26, 74-76.
3. Telychka, V.C., Fizer, O.I., Fizer, M.M., Rusyn, I.F., Lendel, V.H. (2019). Teoretychne doslidzhennia delokalizatsii zariadu u chetvertynnykh amoniievnykh kationakh na prykladi tsetylpirydyinii [Theoretical investigation of charge delocalization in quaternary ammonium cations in the case of cetylpyridinium]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu (Serii Khimii) - Scientific Bulletin of Uzhhorod University (Chemistry Series)*, 1, 76-80. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuuchem_2019_1_14. 41(1), 76-80.
4. Fizer, O. I., & Studeniak, Ya. I. (2014). Povedinka PVKh-modyfikovanykh membrannykh sensoriv u rozchynakh poverkhnevo-aktyvnykh rehovyn [The behavior of PVC-modified membrane sensors in surfactants solutions]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu (Serii Khimii) - Scientific Bulletin of Uzhhorod University (Chemistry Series)*, 1, 43-48. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuuchem_2014_1_12.
5. Fizer, O.I., Studeniak, Ya.I. (2015) Potentsiometrychne tyruvannia anionnykh poverkhnevo-aktyvnykh rehovyn u pobutovykh ob'ektakh [Potentiometric titration of anionic surfactants in household object]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu (Serii Khimii) - Scientific Bulletin of Uzhhorod University (Chemistry Series)*, 2, 55-58. Vziato z http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvuuchem_2015_2_15.
6. Antimicrobial resistance. World Health Organisation (Media centre). (2016). Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>.
7. Baptista, P. C. S., Arajo, A. N., & Montenegro, M. C. B. S. M. (2003). Determinacao potenciométrica em fluxo de cloreto de cetilpiridinio em desinfetantes bucais. *Quimica Nova*, 26 (4), 475-478. DOI: 10.1590/S0100-40422003000400005.
8. Bassegoda, A., Ivanova, K., Ramon, E., & Tzanov, T. (2018). Strategies to prevent the occurrence of resistance against antibiotics by using advanced materials. *Applied microbiology and biotechnology*, 102 (5), 2075-2089. doi: 10.1007/s00253-018-8776-0.

9. Fizer, M., Fizer, O., Sidey, V., Mariychuk, R., & Studenyak, Ya. (2019). Experimental and theoretical study on cetylpyridinium dipicrylamide - A promising ion-exchanger for cetylpyridinium selective electrodes, *Journal of Molecular Structure*, 1187, 77-85. DOI: 10.1016/j.molstruc.2019.03.067.
10. Goga, S. T., Mchedlov-Petrosyan, N. O., Glazkova, E. N., & Lebed, A. V. (2013). Thermodynamics of solubility and solvation of N-cetylpyridinium perchlorate and related compounds in water-propanol-2 system. *Journal of Molecular Liquids*, 177, 237-242. DOI: 10.1016/j.molliq.2012.11.004.
11. Kapoor, G., Saigal, S., & Elongavan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*, 33 (3), 300. doi: 10.4103/joacp.JOACP_349_15.
12. Mohamed, G. G., Ali, T. A., El-Shahat, M. F., Al-Sabagh, A. M., Migahed, M. A., & Khaled, E. (2010). Potentiometric determination of cetylpyridinium chloride using a new type of screen-printed ion selective electrodes. *Analytica Chimica Acta*, 673 (1), 79-87. DOI: 10.1016/j.aca.2010.05.016.
13. Paley, O. (2014). Cetylpyridinium chloride. *Synlett*, 25 (4), 599-600. DOI: 10.1055/s-0033-1340488.
14. Pantyo, V. V., Koval, G. M., & Pantyo, V. I. (2016). Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на антибіотикочутливість мікроорганізмів-збудників гнійно-запальних захворювань. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 26, 33-37.
15. Salmanov, A. G. Antimicrobial resistance and health-care-associated infections in Ukraine Epidemiological report of the multicenter study (2010-2014). Kyiv: Agrar Media Group.
16. Slivka, M., Korol, N., Pantyo, V., Baumer, V., & Lendel, V. (2017). Regio- and stereoselective synthesis of [1, 3] thiazolo [3, 2-b][1, 2, 4] triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1, 2, 4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocyclic Communications*, 23 (2), 109-113. DOI: <https://doi.org/10.1515/hc-2016-0233>.
17. Soemo, A. R., & Pemberton, J. E. (2014). Combined quenching mechanism of anthracene fluorescence by cetylpyridinium chloride in sodium dodecyl sulfate micelles. *Journal of Fluorescence*, 24 (2), 295-299. DOI: 10.1007/s10895-013-1319-2.

ПРОТИВОМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ КАТИОННЫХ ПОВЕРХНОСТНО-АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Пантьо В.В., Физер М.М., Физер О.И., Коваль Г.М., Данко Э.М.

Аннотация. Развитие и быстрые темпы распространения устойчивости к противомикробным средствам предопределяет поиск новых методов противодействия патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. В данном контексте актуальными являются исследования антимикробной активности новосинтезированных химических веществ, которые в дальнейшем могут рассматриваться в качестве кандидатов в антисептические и дезинфицирующие средства. Целью работы было определение противомикробной активности новых ионных ассоциатов на основе поверхностно-активного катиона цетилпиридиния по отношению к некоторым условно-патогенным микроорганизмам. Исследовано противомикробную активность четырех ионных ассоциатов на основе катиона цетилпиридиния по отношению к клиническим изолятам *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, а также коллекционных тест штаммов *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 29522 и *P. aeruginosa* ATCC 27853. Скрининговые исследования с определением чувствительности проводили диско-диффузным методом. С веществами, которые проявляли противомикробное действие, проводили количественные исследования методом серийных макроразведений у жидкой питательной среде. Скрининговые исследования выявили антибактериальную активность веществ по отношению к *E. coli* ATCC 25923, *E. coli* (клинический изолят), *P. vulgaris* и *K. pneumoniae*. Именно с этими микроорганизмами были проведены количественные исследования с определением минимальной ингибирующей и минимальной бактерицидной концентрации. Наиболее выраженную противомикробную активность к исследуемой микрофлоре проявили тетрафенилборат и перхлорат цетилпиридиния. Значения МИК и МБК данных веществ колебались в пределах 1,625-3,125 ммоль/л и 3,125-12,5 ммоль/л соответственно. Исследованные ассоциаты проявили высокую противомикробную активность по отношению к представителям семейства *Enterobacteriaceae* в исследованиях *in vitro*. Перспективным является дальнейшее исследование влияния противоион ассоциатов катионных поверхностно-активных веществ на биопленкообразование условно-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: цетилпиридиний, гетероциклические катионные поверхностно-активные вещества, противомикробная активность, условно-патогенные микроорганизмы.

ANTI-MICROBIAL ACTIVITY OF HETEROCYCLIC CATIONIC SURFACE-ACTIVE SUBSTANCES

Pantyo V. V., Fizer M. M., Fizer O. I., Koval G. M., Danko E. M.

Annotation. The development and rapid pace of the spread of resistance to antimicrobial agents predetermines the search for new methods of counteracting pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms. In this context, studies of the antimicrobial activity of newly synthesized chemicals, which in the future can be considered as candidates for antiseptic and disinfectants, are relevant. The aim of the work was to determine the antimicrobial activity of new ionic associates based on the surface-active cetylpyridinium cation with respect to certain opportunistic microorganisms. The antimicrobial activity of four ionic associates based on the cetylpyridinium cation with respect to clinical isolates of *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, as well as the collection test strains of *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 29522 and *P. aeruginosa* ATCC 27853 was studied. Screening studies were performed by the disk diffusion method. With substances that showed an antimicrobial effect, quantitative studies were carried out by the method of serial macro-dilutions in a liquid nutrient media. Screening studies revealed the antibacterial activity of the substances against *E. coli* ATCC 25923, *E. coli* (clinical isolate), *P. vulgaris* and *K. pneumoniae*. With these microorganisms quantitative studies were carried out with the determination of the minimum inhibitory and minimum bactericidal concentrations. The most pronounced antimicrobial activity for the investigated microflora was shown by tetraphenylborate and cetylpyridinium perchlorate. The MIC and MBC values of these substances ranged between 1.625-3.125 mmol / L and 3.125-12.5 mmol / L, respectively. The studied associates showed high antimicrobial activity against representatives of the *Enterobacteriaceae* family in *in vitro* studies. Promising is the further study of the effect of the counter-anion associates of cationic surfactants on the biofilm formation of conditionally pathogenic microorganisms.

Keywords: cetylpyridinium, heterocyclic cationic surfactants, antimicrobial activity, conditionally pathogenic microorganisms.