



<https://doi.org/10.15407/polymerj.46.02.127>
UDC 541.49:546.791.6 +546.73

MARYNA VORTMAN^{1*} (ORCID: 0000-0003-0092-6009), IRYNA FURTAT² (ORCID: 0000-0003-0681-2889),
POLINA VAKULIUK² (ORCID: 0000-0001-7828-1349), VALENTYNA LEMESHKO¹ (ORCID: 0000-0003-1916-
2301), ANDRII PYLYPENKO³ (ORCID: 0000-0003-0538-1386), VALERY SHEVCHENKO^{1**} (ORCID: 0000-0003-
2100-4468)

¹Institute of Macromolecular Chemistry of the NAS of Ukraine, 48 Kharkivske Highway, Kyiv 02155, Ukraine,

²National University of Kiev Mohyla Academy, 2 Hryhoriya Skovorody St., Kyiv, 04655, Ukraine,

³Donetsk Institute for Physics and Engineering named after O.O. Galkin, National Academy of Sciences

*e-mail: vmar1962@i.ua

**e-mail: valpshevchenko@gmail.com

GUANIDINE-CONTAINING ALIPHATIC OLIGOMERS WITH BACTERICIDAL ACTIVITY

A method for the synthesis of reactive aliphatic guanidine oligomers (GO) of different MM by the reaction of oligomeric oxyalkylaliphatic diepoxide with guanidine by varying the ratio of the starting components with subsequent neutralization of the obtained product with hydrochloric acid was developed. A characteristic feature of the structure of the obtained GO oligomers is their amphiphilicity, with the presence of hydroxy-containing guanidine fragments both at the ends and inside the chain. The obtained oligomers are reactive to further chemical transformations. The chemical structure of GO was characterized by FTIR and 1H-NMR spectroscopy, molecular weight was determined by liquid chromatography and titration data.

*The bactericidal properties of aliphatic guanidine oligomers against a number of gram-positive (*Micrococcus luteus*, *Rhodococcus erythropolis*, *Rhodococcus ruber*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*) and gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*), depending on the MW of GO were investigated. The minimum inhibitory concentration of aliphatic guanidine oligomers against the studied bacterial strains was determined. It has been shown that the oligomer with the highest content of guanidine fragments has the greatest bactericidal activity and, accordingly, the lowest minimum inhibitory concentration against gram-positive and gram-negative bacteria. The reactive guanidine oligomers obtained by analogy with polyhexamethylene guanidine chloride can be recommended as substances with biocidal and fungicidal properties. In addition, the inherent reactivity of the synthesized GO makes them promising for obtaining various new types of polymers and composites based on them.*

Keywords: aliphatic guanidine oligomers, bactericidal substances, gram-positive and gram-negative bacteria, minimum inhibitory concentration.

УДК 541.49:546.791.6 +546.73

Марина Вортман^{1*}, Ірина Фуртат², Поліна Вакулюк², Валентина Лемешко¹, Андрій Пилипенко³, Валерій Шевченко^{1**}

¹Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02155, Україна

²Національний університет Києво-Могилянська Академія вул. Григорія Сковороди, 2, Київ, 04655, Україна

³Донецький фізико-технічний інститут ім. О.О. Галкіна НАН України, Київ, Україна

*e-mail: vmar1962@i.ua

**e-mail: valpshevchenko@gmail.com

Цитування: Vortman Maryna, Furtat Iryna, Vakuliuk Polina, Lemeshko Valentyna, Pylypenko Andrii, Svehchenko Valery. Guanidine-containing aliphatic oligomers with bactericidal activity. *Polimernyi Zhurnal*. 2024. **46**, no. 2: 127–134. <https://doi.org/10.15407/polymerj.46.02.127>

© Publisher PH “Akademperiodyka” of the NAS of Ukraine, 2024. This is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons CC BY-NC-ND licence

ГУАНІДИНІЙВМІСНІ АЛІФАТИЧНІ ОЛІГОМЕРИ З БАКТЕРИЦИДНОЮ АКТИВНІСТЮ

Розроблено метод синтезу реакційноздатних аліфатичних гідрохлоридних гуанідинієвих олігомерів (ГО) різної ММ реакцією олігомерного оксіалкілаліфатичного діепоксиду з гуанідином за змінного співвідношення вихідних компонентів з подальшою нейтралізацією отриманого продукту соляною кислотою. Синтезовані олігомери являють собою дифільні біанкерні поверхнево-активні речовини з жорсткими гуанідиновими фрагментами на кінцях ланцюга. Характерною особливістю будови ГО є їхня амфифільність, спричинена наявністю гідроксильних гуанідинієвих фрагментів як на кінцях, так і всередині ланцюга. Хімічну будову ГО охарактеризовано методами ІЧ-, ¹H-ЯМР спектроскопії. Досліджено бактерицидні властивості аліфатичних гуанідинієвих олігомерів щодо низки грампозитивних і грамнегативних бактерій залежно від ММ ГО. Визначено мінімальну пригнічувальну концентрацію аліфатичних гуанідинієвих олігомерів щодо досліджуваних штамів бактерій. Показано, що найбільшу бактерицидну активність і, відповідно, найменшу мінімальну пригнічувальну концентрацію щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій має олігомер з низькою ММ. Крім того, притаманна синтезованам ГО реакційна здатність робить їх перспективними реагентами для отримання нових типів полімерів і композиційних матеріалів на їх основі.

Ключові слова: аліфатичні гуанідинієві олігомери, бактерицидні речовини, грампозитивні та грамнегативні бактерії, мінімальна пригнічувальна концентрація.

Вступ

Відомо, що гуанідин та його похідні входять до складу багатьох дезінфекційних засобів [1]. До переваг гуанідинів належать низька токсичність для людини і практично нульова корозійна активність щодо більшості матеріалів [1]. Серед полімерних похідних гуанідину найбільшою практичною затребуваністю користується полігексаметиленгуанідиніхлорид (ПГМГХ) [2–5]. Він синтезується поліконденсацією гексаметилендіаміну й гуанідиніхлориду та характеризується наявністю гнучкого гексаметиленового ланцюга й гуанідинових угруповань.

Високої бактерицидної та фунгіцидної активності ПГМГ надають полярні гуанідинієві угруповання. Механізм біоцидної дії полігуанідинів і четвертинних амонієвих сполук подібний і має мембрано-токсичний характер: катіони адсорбуються на негативно зарядженій поверхні бактеріальної клітини, дифундують через клітинну стінку бактерій, зв'язуються з фосфоліпідами, білками цитоплазматичної мембрани, що призводить до її дезінтеграції [6, 7]. Підвищення біоцидної активності полігексаметиленгуанідину (ПГМГ) порівняно з низькомолекулярними біоцидами зумовлене кооперативною (багатоточковою) взаємодією гуанідинових угруповань полікатиону. Делокалізація позитивного заряду знижує його токсичність [7, 8]. ПГМГ належить до четвертого класу небезпеки [9–11].

У наших роботах в основу синтезу катионо-активних олігомерів, у яких катионоактивна функція вводиться за рахунок гуанідинієво-хлоридного фрагмента, була покладена реакція гуанідину з оксиранами [12–15]. Ця реакція приваблює легкістю розкриття оксиранового кільця таким сильним нуклеофілом, як гуанідин. При цьому утворюються вторинні гідроксильні групи та фрагмент з аліфатичним С–N зв'язком, у якому зберігається висока основність атома азоту. Реакцією ароматичного олігоетерного діепоксиду з двократним мольним надлишком гуанідину з подальшою нейтралізацією продукту соляною кислотою отриманий реакційноздатний олігомер з кінцевими гуанідинієвими фрагментами [12, 13]. Подальшим розвитком синтезу ароматичних ГО стало отримання реакційноздатних олігомерів за різного співвідношення гідрофобних олігоетерних і гідрофільних гідроксильних гуанідинієвих фрагментів у складі олігомерного ланцюга зі збереженням гуанідинієвих фрагментів на кінцях олігомерного ланцюга різної довжини. Цей підхід був застосований нами і при використанні в реакції епоксидних олігомерів з іншим гідрофобним блоком і агентами нейтралізації [15, 16]. Синтезовані реакційноздатні ароматичні олігомери були використані для модифікації та отримання трекових мембран з бактерицидними властивостями [14, 15].

У плані вивчення впливу будови епоксидної складової на бактерицидні властивості доцільне введення до її складу аліфатичної

олігоетерної складової. Вибір алифатичного олігоепоксиду для синтезу реакційноздатних гуанідинієвих олігомерів ґрунтується на тому, що, по-перше, він надає більшої гнучкості олігомерному ланцюгу, що важливо при адсорбції на різних поверхнях, і, по-друге, що він аналогічний полі- й олігоетиленоксидам [16–18].

Метою цього дослідження є розроблення методу синтезу реакційноздатних алифатичних гідрохлоридних гуанідинієвих олігомерів різної ММ, які містять гідроксилвмісні гуанідинієві фрагменти як на кінцях олігомерного ланцюга, так і в його складі, та дослідження їхніх бактерицидних властивостей.

Експериментальна частина

Матеріали.

Алифатичний епоксидний олігомер DEG-1 - ММ 300 г/моль, масова частка епоксидних груп 28,7 %, ОН груп 1,2 %, зневоднювали нагріванням у вакуумі впродовж 2–6 год за $T=80-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ і залишкового тиску 2 мм рт. ст. Солянокислий гуанідин («Aldrich») зі ступенем чистоти 99,9 % використовували без додаткового очищення. Етанол-ректифікат медичний 96,0 % використовували без додаткового очищення. Диметилформамід (ДМФА) очищували перегонкою.

Синтез гуанідинійвмісного олігомеру за мольного співвідношення компонентів (олігоепоксид:гуанідин) 1:2 проводили за методикою, описаною в роботі [19]. За аналогічною методикою отримували олігомери за мольного співвідношення компонентів (олігоепоксид:гуанідин) 3:4 і 5:6.

Отримано алифатичні гуанідинієві олігомери – смолоподібні речовини жовтого кольору, розчинні у воді, етанолі, метилетилкетоні, диметилформаміді, диметилсульфоксиді, диметилацетаміді й нерозчинні в ацетоні, етилацетаті, тетрагідрофурані та гексані. На відміну від раніше синтезованих арилаліфатичних олігомерів отримані алифатичні гуанідинієві олігомери необмежено розчинні у воді.

Методи дослідження.

ІЧ-спектри з Фур'є-перетворенням знімали на спектрофотометрі «TENSOR 37» у спектральній ділянці $4000-400\text{ см}^{-1}$ у таблетках KBr. ^1H ЯМР спектри знімали на приладі «Varian VXR-400 MHz» у ДМСО- D_6 .

Молекулярну масу визначали за допомо-

гою комплексу для рідинної хроматографії «Du Pont» LC 8800 Size exclusion з бімодальними колонками Zorbax PSM. Вимірювання проводили за температури $35\text{ }^{\circ}\text{C}$, швидкість потоку елюента становила 0,3 мл/хв. Для аналізу використовували 0,25 %-вий розчин ГО в ДМФА об'ємом 75 мл.

Процентний вміст аміногруп визначали титриметричним методом.

Для дослідження дезінфекційної та бактерицидної активності синтезованих сполук щодо грампозитивних і грамнегативних бактерій використовували штами бактерій Української (УКМ) і Чеської (ССМ) колекції мікроорганізмів, зокрема: *Escherichia coli* BE, *Escherichia coli* HB 101, *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa* ССМ 1961; *Serratia marcescens* ССМ 1257; *Micrococcus luteus* ССМ 169Тип; *Rhodococcus erythropolis* УКМ Ac-741^{Тm}; *Rhodococcus rubber*, *Bacillus megaterium* ССМ 51, *Bacillus subtilis* ССМ 104, *Bacillus cereus* (тип – типовий для виду штам), які підтримуються в колекції мікроорганізмів кафедри біології НАУКМА. Усі бактерії культивували на м'ясо-пептонному агарі (МПА), для культивування кишкової палички застосовували середовище Ендо.

Бактерицидну активність визначали суспензійним методом [20–22]. Оптимальну тривалість дії окремих концентрацій зазначеної сполуки (у хвилинах) визначали з подальшим висіванням суспензій клітин тест-культур на поверхню середовища (МПА або Ендо) у чашки Петрі методом Gould [21]. Кількість клітин бактерій, які вижили після такого впливу, визначали за кількістю колонієутворювальних одиниць (КУО/мл) через 24 год інкубування за температури $37\text{ }^{\circ}\text{C}$, як описано в роботах [22, 23].

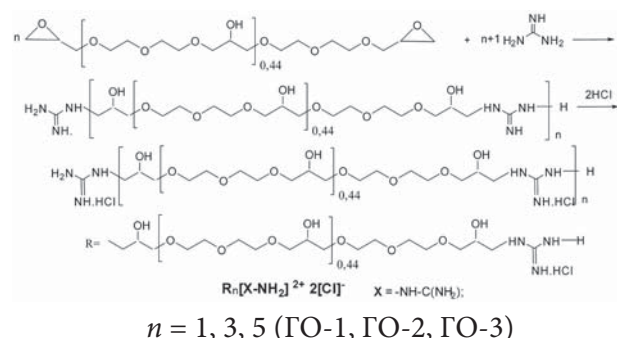
Мінімальну пригнічувальну концентрацію (МПК) досліджуваних речовин щодо тест-культур бактерій визначали методом розведення в агаризованому поживному середовищі в модифікації реплік, як описано в роботі [24]. Стандартизовану за оптичним стандартом каламутності суспензію бактеріальних клітин у стерильному фізіологічному розчині NaCl, за концентрації $1 \cdot 10^9$ кл/мл, об'ємом 0,2 мл, вносили до лунок реплікатора у 3–5 повторях і висівали на поверхню агаризованого середовища за різної концентрації досліджуваних речовин одночасно в три чашки Петрі відповідно до

схеми експерименту. Результати враховували залежно від фізіологічних особливостей тест-культур бактерій через 24 і 48 год культивування за температури 32 або 37 °С. Як контроль використовували поживне середовище без додавання синтезованих сполук. Мінімальною пригнічувальною концентрацією вважали ту найменшу концентрацію речовини у живильному середовищі, за якої ріст тест-культур бактерій був відсутній.

Результати досліджень та їх обговорення

У цьому дослідженні синтез реакційноздатних аліфатичних гуанідинієвих олігомерів ґрунтувався на введенні гуанідинієвих фрагментів як всередині, так і на кінцях олігоетерного алкілаліфатичного ланцюга. З цієї метою використовували реакцію гуанідину з аліфатичним епоксидним олігомером – дигліцидиловим етером діетиленгліколю.

Схему синтезу реакційноздатних аліфатичних гуанідинієвих олігомерів можна подати таким чином:



Особливістю цього синтезу є попереднє переведення гуанідину з сольової форми в основну в розчині етанолу з видаленням хлориду натрію, що утворився. Як видно з наведеної формули, синтезовані гуанідинієві олігомери реакційноздатні та характеризуються амфільною будовою з алкілаліфатичною етерною складовою, містять гідроксильні групи, гуанідинієві фрагменти як на кінцях, так і всередині ланцюга.

Будову реакційноздатних аліфатичних гуанідинієвих олігомерів охарактеризовано методами ІЧ- та ¹Н ЯМР спектроскопії. В ІЧ-спектрі ГО-1 (рис. 1) у діапазоні частот 3200–3350 см⁻¹ наявні смуги поглинання валентних коливань ОН і NH груп. Наявність СН, –СН₂

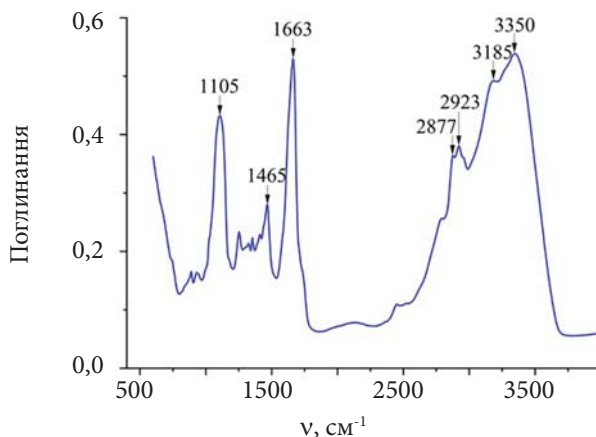


Рис. 1. ІЧ спектр ГО-1

груп підтверджують, відповідно, смуги поглинання 2877, 2923 та 2964 см⁻¹, які відповідають валентним коливанням С–Н зв'язків, смуги деформаційних коливань цих зв'язків лежать у межах 1465 см⁻¹. Смуги поглинання валентних коливань С=N гуанідинових фрагментів і деформаційних коливань NH груп спостерігали за 1663 см⁻¹. Смуги поглинання в інтервалі частот 1100–1300 см⁻¹ відповідають С–О–С зв'язкам. Порівняно з вихідними сполуками зникають смуги поглинання епоксидних груп у межах 920 см⁻¹.

Аналогічні смуги поглинання спостерігали для ГО-2 та ГО-3.

У ¹Н ЯМР спектрі ГО-1, поданому на рис. 2, зникають сигнали протонів оксиранового циклу. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ = 1.00

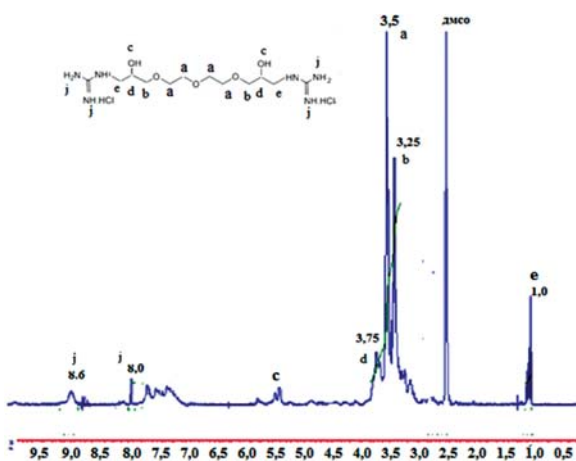


Рис. 2. ¹Н ЯМР спектр ГО-1

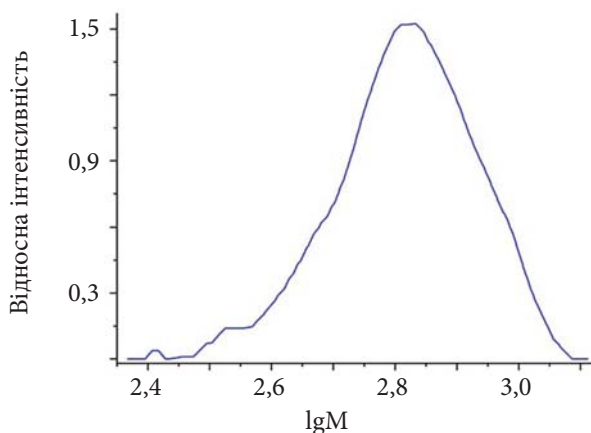


Рис. 3. Крива ММР ГО-1

(м, 4Н, CH₂-N), 3.25-3.75 (м, 24Н, ОСН₂СН₂О, ОСН₂, СН), 8.0–8.6 (м, 4Н, NH).

Експериментально встановлена середньочислова молекулярна маса синтезованого ГО-1 у сольовій формі за даними рідинної хроматографії становить 620 г/моль, а розрахована – 510 г/моль. Значення коефіцієнта полідисперсності синтезованого ГО-1 дорівнює 1,2.

Експериментально встановлений за даними титрування відсотковий вміст аміногруп в основній формі в ГО-1 – 7,50 %, теоретично розрахований – 7,65 %; у ГО-2 – 5,25 і 5,45 % відповідно; в ГО-3 – 4,70 і 4,96 % відповідно. Виходячи з цих даних, середньочислова ММ ГО-1 експериментально встановлена – 426 г/моль, теоретично розрахована

– 418 г/моль; ММ ГО-2 – 1180 і 1136 г/моль відповідно; ММ ГО-3 – 1957 і 1854 г/моль відповідно. Близькість експериментально встановлених і теоретично розрахованих значень ММ ГО свідчить про повний перебіг реакції без подовження ланцюга.

Досліджено бактерицидні властивості й мінімальну бактериостатичну концентрацію синтезованих реакційноздатних алифатичних гуанідинієвих олігомерів. Дані з вивчення бактерицидної активності реакційноздатних алифатичних гуанідинієвих олігомерів щодо низки грампозитивних і грамнегативних бактерій наведено в табл. 1–3.

Як видно з даних табл. 1, ГО-1 проявляє бактерицидну активність щодо штамів бактерій *Micrococcus luteus*, *Rhodococcus ruber* і *Rhodococcus erythropolis* за концентрації 25–50 ppm. Мінімальна пригнічувальна концентрація щодо бактерій типу *Bacillus* становить 500 ppm. Аналогічна картина спостерігається і для грамнегативних бактерій. Пригнічення росту кишкових бактерій і бактерій типу *Pseudomonas* спостерігається за концентрації 50–100 ppm, а бактерицидна дія проявляється за концентрації 300 ppm. За концентрації ГО 1000 ppm відбувається пригнічення всіх досліджуваних штамів бактерій.

Як видно з даних табл. 2, ГО-2 проявляє бактерицидну активність щодо штамів бактерій *Micrococcus luteus*, *Rhodococcus ruber* і *Rhodococcus erythropolis* вже за концентрації

Таблиця 1. Бактерицидна активність ГО-1 щодо різних груп бактерій

Тест-культура (рід, вид, штам)	Кінцева концентрація ГО-1 n=1 у середовищі, ppm:								Контроль
	10	25	50	100	150	300	500	1000	
Грампозитивні бактерії									
<i>Micrococcus luteus</i> ССМ 169 ^{Тm}	–	–	–	–	–	–	–	–	+++
<i>Rhodococcus ruber</i>	+	+	–	–	–	–	–	–	++++
<i>Rhodococcus erythropolis</i> УКМ Ас-741 ^{Тm}	+	+	–	–	–	–	–	–	+++
<i>Bacillus cereus</i>	++	++	++	+	+	+	+	–	++++
<i>Bacillus subtilis</i> ССМ 104	++	++	++	++	++	++	+	–	++++
<i>Bacillus megaterium</i> ССМ 52	+++	+++	++	++	+	+	–	–	++++
Грамнегативні бактерії									
<i>Serratia marcescens</i> ССМ 1257	+++	++	++	++	+	–	–	–	++++
<i>Escherichia coli</i>	+++	+++	++	++	+	–	–	–	++++
<i>Escherichia coli</i> BE	++++	+++	++	++	+	–	–	–	++++
<i>Escherichia coli</i> НВ 101	+++	+++	++	++	+	–	–	–	++++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ССМ 1961	+++	++	++	+	+	–	–	–	++++

Примітка: у таблиці наведено дані після висівання культур у трьох чашках Петрі: “–” – ріст мікроорганізмів відсутній; “+” – поодинокі колонії; “++++” – суцільний ріст.

Таблиця 2. Бактерицидна активність ГО-2 щодо різних груп бактерій

Тест-культура (рід, вид, штам)	Кінцева концентрація ГО-2 $n=3$ в середовищі, ppm:								Контроль
	10	25	50	100	150	300	500	1000	
Грамположитивні бактерії									
<i>Micrococcus luteus</i> CCM 169 ^{Тип}	+++	+++	+++	++	+	-	-	-	++++
<i>Rhodococcus ruber</i>	+++	+++	++	++	+	+	-	-	++++
<i>Rhodococcus erythropolis</i> УКМ Ас-741 ^{Тип}	+++	+++	++	+	-	-	-	-	+++
<i>Bacillus cereus</i>	++++	++++	++++	++++	++++	+++	++	+	++++
<i>Bacillus subtilis</i> CCM 104	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+	++++
<i>Bacillus megaterium</i> CCM 52	++++	++++	++++	++++	+++	++	++	+	++++
Грамнегативні бактерії									
<i>Serratia marcescens</i> CCM 1257	++++	++++	++++	+++	++	+	+	-	++++
<i>Escherichia coli</i>	++++	++++	++++	+++	++	+	+	-	++++
<i>Escherichia coli</i> BE	++++	++++	++++	+++	++	+	+	-	++++
<i>Escherichia coli</i> HB 101	++++	++++	++++	+++	++	+	+	-	++++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CCM 1961	++++	++++	++++	++	++	+	+	-	++++

Таблиця 3. Бактерицидна активність ГО-3 щодо різних груп бактерій

Тест-культура (рід, вид, штам)	Кінцева концентрація ГО-3 $n = 5$ у середовищі, ppm:								Контроль
	10	25	50	100	150	300	500	1000	
Грамположитивні бактерії									
<i>Micrococcus luteus</i> CCM 16 ^{9Тип}	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	-	++++
<i>Rhodococcus ruber</i>	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++	+	++++
<i>Rhodococcus erythropolis</i> УКМ Ас-741 ^{Тип}	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	+	+++
<i>Bacillus cereus</i>	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	++++
<i>Bacillus subtilis</i> CCM 104	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++++
<i>Bacillus megaterium</i> CCM 52	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	++	++++
Грамнегативні бактерії									
<i>Serratia marcescens</i> CCM 1257	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++++
<i>Escherichia coli</i>	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++++
<i>Escherichia coli</i> BE	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++++
<i>Escherichia coli</i> HB 101	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> CCM 1961	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+++	+++	++++

150–300 ppm. Мінімальна пригнічувальна концентрація щодо інших бактерій дещо вища, ніж для ГО-1, і становить 500 ppm.

Для ГО-3 (табл. 3) мінімальна пригнічувальна концентрація істотно вища, ніж для ГО-1 і ГО-2, і становить 1000 ppm для *Micrococcus luteus*; у решти штамів повне пригнічення росту бактерій не відбувається. Отже, ГО-3 проявляє досить слабку бактерицидну активність щодо грамнегативних і грампозитивних бактерій.

Як видно з даних таблиць, тестовані реакційноздатні аліфатичні гуанідинієві олігомери в розчиненому стані проявляють невисоку бактерицидну активність щодо досліджених грампозитивних і грамнегативних груп бактерій, зокрема до груп кишкових бактерій роду *Pseudomonas* і роду *Bacillus*. Особливо для бак-

терій роду *Bacillus* навіть за високих концентрацій сполук 300–500 ppm спостерігається значний ріст бактерій. Для інших груп бактерій за всіх концентрацій ГО ріст істотно вповільнюється. При збільшенні молекулярної маси ГО бактерицидна активність спадає.

Результати проведених досліджень показують, що бактерицидні властивості синтезованих ГО залежать від вмісту кінцевих гуанідинієвих груп в олігомерному ланцюзі. Зі збільшенням ММ олігомеру бактерицидна дія ГО в розчиненому стані слабне. Таку закономірність можна пояснити тим, що синтезовані олігомери можна розглядати як дифільні біанкерні поверхнево-активні речовини з жорсткими гуанідиновими фрагментами на кінцях ланцюга та гнучкою олігоетерною складовою [25]. Саме олігомери за найбільшого вмісту

кінцевих гуанідинових фрагментів і найменшою ММ, закріплюючись на поверхні бактерій кінцевими групами, чинять найсильнішу бактерицидну дію за механізмом біанкерних ПАВ.

Висновки

Отже розроблено метод синтезу реакційно-здатних гідрохлоридних аліфатичних гуанідинієвих олігомерів реакцією олігомерного оксикалілаліфатичного діепоксиду з гуанідном за різного співвідношення компонентів з подальшою нейтралізацією продукту соляною кислотою. Досліджено бактерицидну дію отриманих олігомерів щодо низки грампозитивних і грамнегативних бактерій. Вивчено вплив співвідношення олігоетерної складової та гуанідинових фрагментів в олігомері на бактерицидні властивості. Визначено мінімальну пригнічувальну концентрацію аліфатичних гуанідинієвих олігомерів щодо досліджуваних штамів бактерій. Показано, що найбільшу бактерицидну активність і, відповідно, найнижчу

мінімальну пригнічувальну концентрацію щодо досліджуваних грампозитивних і грамнегативних бактерій має олігомер з найнижчою ММ і, відповідно, за найменшого вмісту кінцевих гуанідинових фрагментів. Визначальними чинниками прояву бактерицидної активності є наявність кінцевих гуанідинових фрагментів, співвідношення олігоетерної складової та гуанідинових фрагментів і низька молекулярна маса. Очевидно, що зниження активності пов'язано з ускладненнями при реалізації кооперативної (багатоточкової) взаємодії гуанідинових угруповань з поверхнею клітини в синтезованих олігомерних сполуках на відміну від ПГМГ.

До переваг отриманих олігомерів можна віднести низькотемпературний синтез і наявність функціональних груп, здатних до подальших перетворень. Ці сполуки становлять інтерес як речовини з біоцидними та фунгіцидними властивостями, як вихідні реагенти для синтезу іонвімісних блоккополімерів.

REFERENCES

1. Qian LY., Hui Y.G., Xiao N. Preparation of Guanidine Derivative Polymers as Novel Functional Additives for Value-Added Hygiene Paper. *Advanced Materials Research*, 2011, **236–238**: 2993–2996. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/AMR.236-238.2993>.
2. Qian LY., Hui Y.G., Xiao N. Modified guanidine polymers: Synthesis and antimicrobial mechanism revealed by AFM. *Polymer*, 2008, **49**, **10**: 2471–2475. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2008.03.042>.
3. Kitamaki R., Shirai K., Sugino K. Preparation and Properties of Polyhexamethyleneguanidine. *Bull. Chem. Soc. Japan.*, 1968, **41**: 1461–1463. <https://doi.org/10.1246/bcsj.41.1461>.
4. Jung H.N., Zerin T., Podder B., Song H.Y., Kim Y.S. Cytotoxicity and gene expression profiling of polyhexamethylene guanidine hydrochloride in human alveolar A549 cells. *Toxicol. In Vitro*, 2014, **28**: 682–692. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.02.004>.
5. Kim H.-R., Hwang G.-W., Naganuma, A. Adverse health effects of humidifier disinfectants in Korea: lung toxicity of polyhexamethylene guanidine phosphate. *J. Toxicolog. Sci.*, 2016, **41**, **6**: 711–717. <https://doi.org/10.2131/jts.41.711>.
6. Park Y., Jeong M., Bang J., et al. Guanidine-based disinfectants, polyhexamethyleneguanidine-phosphate (PHMG-P), polyhexamethylenebiguanide (PHMB), and oligo(2-(2-ethoxy)ethoxyethylguanidiniumchloride (PGH) induce epithelial-mesenchymal transition in A549 alveolar epithelial cells. *Inhalation Toxicology*, 2019, **31**, **4**: 161–166. <https://doi.org/10.1080/08958378.2019.1624896>.
7. Vitt A., Sofrata A., Slizen V., et al. Antimicrobial activity of polyhexamethylene guanidine phosphate in comparison to chlorhexidine using the quantitative suspension method. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 2015, **14**: 36. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0097-x>.
8. Kha C. K., Grammatikova N. E., Vasilenko I. A., et al. Comparative in vitro Antibacterial Activity of Polyhexamethylene Guanidine Hydrochloride and Polyhexamethylene Guanidine Succinate. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2013, **58**: 3–7.
9. Oule M., Azinwi R., Bernier A., et al. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections. *J. of Med. Microbiol.*, 2008, **57**: 1523–1528. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.2008/003350-0>.
10. Koffi-Nevry R., Manizan A., Tano K., et al. Assessment of the antifungal activities of polyhexamethylene-guanidine hydrochloride (PHMGH)-based disinfectant against fungi isolated from papaya (*Carica papaya* L.) fruit. *African J. Microbiol. Res.*, 2011, **5**, no. 24: 4162–4169. <https://doi.org/10.5897/AJMR11.608>.

11. *Dafu Weia, Qiangxiang Maa, Yong Guan, et al.* Structural characterization and antibacterial activity of oligoguanidine (polyhexamethyleneguanidinehydrochloride). *Mater.Sci Engin. C*, 2009, **29**: 1776–1780 <https://doi.org/10.1016/j.msec.2009.02.005>.
12. *Vortman M.Ya., Lemeshko V.N., Shevchenko V.V.* Guanidinium-containing oligomeric cationic protonic ionic liquid *Dopov. Nac. akad. nauk Ukr.* 2019, **12**: 75–82 <https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.12.075>.
13. *Vortman M.Ya., Furtat I.M., Vakuliuk P.V., Lemeshko V.N., Shevchenko V.V.* Guanidincontaining oligomeric cationic potonic ionic liquids with biocide activity. *Polimernyi Zhurnal*, 2020, **3**: 209–217. <https://doi.org/10.15407/polymerj.42.03.209>
14. *Vakuliuk P.V., Vortman M.Ya., Furtat I.M., Burban A.F., Klymenko N.S., Shevchenko V.V.* Track poly(ethylene terephthalate) membranes with antibacterial properties. *Polimernyi Zhurnal*, 2008, **30**, 1: 46–51.
15. *Gorobets A. V., Vakuliuk P. V., Furtat I. M., Vortman M. Ya.* Bactericidal fluor-containing membranes, which are formed in presence of guanidine, low molecular polymer. *Naukovi zapysky. Khimichni nauki i tekhnolohii* 2009, **92**: 48–52 .
16. *Deshmukh M, Singh Y, Gunaseelan S, et al.* Biodegradable poly(ethylene glycol) hydrogels based on a self-elimination degradation mechanism. *Biomaterials*, 2010, **31**(26): 6675–6684. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.021>.
17. *Silviya P, Jennie Z, Leach B.* Hydrolytically degradable poly(ethylene glycol) hydrogel scaffolds with tunable degradation and mechanical properties. *Biomacromolecules*, 2010, **11**: 1348–1357. <https://doi.org/10.1021/bm100137q>.
18. *Saez-Martinez V, Olalde B, Martinez-Redondo D. et al.* Degradable poly(ethylene glycol)-based hydrogels: Synthesis, physico-chemical properties and in vitro characterization. *J. Bioactive Compatible Polymers: Biomedical Applications*, 2014, **29**: 270. <https://doi.org/10.1177/0883911514528597>.
19. *Vortman M.Ya., Lemeshko V.N., Goncharenko L.A., Kobylinskyi S.M., Shevchenko V.V., Ostapiuk S.N.* Oligomeric guanidine-containing proton cationic ionic liquid. *Polimernyi Zhurnal*, 2021, **43**, 4: 304–310. <https://doi.org/10.15407/polymerj.43.04.304>.
20. *Prasanthi K., Murty D., Saxena N.* Evaluation of Antimicrobial Activity of Surface Disinfectants by Quantitative Suspension Method. *International Journal of Research in Biological Sciences*, 2012, **2**(3): 124–127.
21. *Gould J.* Quantity and Quality in the Diagnosis of Urinary Tract Infections. *British Journal of Urology*, 1965, **37**, 1: 7–12. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1965.tb09567.x>
22. *Bryan L. E.* Bacterial resistance and susceptibility to chemotherapeutic agents. Cambridge University Press, UK, 1982: 234. ISBN 0-521-23039 X
23. *Furtat I., Nivyevska T., Gorbatko L., Mykhalsky L.* Antimicrobial effect of hydrogen peroxide and lysoformin on gram-negative bacteria contaminating food production *Magisterium*. *Pryrodnychi nauky*, 2004, **16**: 29–35. <http://ekmair.ukma.edu.ua/handle/123456789/14117>.
24. *Vakuliuk P.V., Vortman M.Ya., Furtat I.M., Burban A.F., Klymenko N.S., Shevchenko V.V.* Track poly(ethylene terephthalate) membranes with antibacterial properties. *Polimernyi Zhurnal*, 2008, **30**, 1: 46–51.
25. *Lipatov Yu.S., Fajnerman A.E., Shrubovich V.A., Shevchenko V.V.* *Biankernyye poverkhnostno-aktivnyye veshchestva* Dokl. AN USSR, 1984, **10**: 41–44.

Received 07.05.2024