



<https://doi.org/10.15407/polymerj.42.03.209>

УДК 541.49:546.791.6 +546.73

М.Я. ВОРТМАН,

E-mail: vmar1962@i.ua

ORCID: 0000-0003-0092-6009

И.М. ФУРТАТ,

Национальный университет Киево-Могилянская Академия, 2, ул. Григория Сковороды, Киев, 04655, Украина

П.В. ВАКУЛЮК,

Национальный университет Киево-Могилянская Академия, 2, ул. Григория Сковороды, Киев, 04655, Украина

В.Н. ЛЕМЕШКО,

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, 48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

ORCID: 0000-0003-1916-2301

В.В. ШЕВЧЕНКО,

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины, 48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

ORCID: 0000-0003-2100-4468

ГУАНИДИНИЙСОДЕРЖАЩИЕ ОЛИГОМЕРНЫЕ КАТИОННЫЕ ПРОТОННЫЕ ИОННЫЕ ЖИДКОСТИ С БИОЦИДНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Исследованы бактерицидные свойства гуанидинийсодержащих олигомерных ионных жидкостей (ОИЖ) с различными противоионами в своем составе такими как хлорид, фосфат и формиат относительно грамположительных и грамотрицательных бактерий в зависимости от природы противоиона. Изучено влияние противоиона на бактерицидные свойства полученных ОИЖ. Определена минимальная угнетающая концентрация гуанидинийсодержащих олигомерных ионных жидкостей с различными противоионами по отношению к исследуемым штаммам бактерий. Показано, что наибольшей бактерицидной активностью и соответственно наименьшей минимальной угнетающей концентрацией по отношению к исследуемым грамположительным и грамотрицательным бактериям обладает ОИЖ с хлорид-ионом. Проведена сравнительная оценка бактерицидной активности исследуемых ОИЖ с известным полигексаметиленгуанидинийхлоридом (ПГМГХ), который пользуется наибольшей практической востребованностью в плане биоцидных свойств.

Ключевые слова: гуанидиний, ионные жидкости, гуанидиниевые ионные жидкости, олигомерные ионные жидкости, бактерициды.

Введение

Органические азотсодержащие соединения широко используются в качестве бактерицидных агентов. Наряду с такими известными

азотсодержащими соединениями как четвертичные аммониевые соединения в состав дезинфектантов довольно часто входят производные гуанидина. Такие производные гуанидина как аргинин или креатинин представляют

Цитировання: Вортман М.Я., Фуртат И.М., Вакулук П.В., Лемешко В.Н., Шевченко В.В. Гуанидинийсодержащие олигомерные катионные протонные ионные жидкости с биоцидной активностью. *Полімерний журнал*. 2020. 42, № 3. С. 209—217. <https://doi.org/10.15407/polymerj.42.03.209>

большую биологическую ценность для организма животного и человека. Производные гуанидина также широко применяются в качестве антисептиков, инсектицидов, лекарственных средств и консервантов [1–4]. В частности, одними из известных лекарственных веществ на основе гуанидина являются бигуанидины, сульфатуанидин и хлоргексидин. Бигуанидины относятся к лекарственным средствам, используемым при сахарном диабете. Сульфатуанидин – это противомикробное средство бактериостатического действия из группы сульфаниламидов для лечения кишечных инфекций, включая бактериальную дизентерию. Хлоргексидин используется в виде биглюконата (*Chlorhexidini bigluconas*) и применяется в качестве кожного антисептика и дезинфицирующего средства [1].

Среди полимерных производных гуанидина практически наиболее востребован в плане биоцидных свойств полигексаметиленгуанидинийхлорид (ПГМГХ) [5–8]. Он синтезируется поликонденсацией гексаметилендиамина и гуанидинийхлорида. Аналогичный процесс положен в основу синтеза протонного полигексаметиленгуанидиния с другими противоионами (фосфат, сукцинат), но они практически менее востребованы [8]. Известно, что гуанидиниевые полимеры обладают меньшей токсичностью и относятся к третьему классу опасности [1]. Отметим, что гуанидинийхлорид относится ко второму классу опасности [1].

Известно, что в зависимости от природы противоиона изменяются биоцидные свойства полигуанидинов по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям и микроскопическим грибам [5–8]. Высокую бактерицидную и фунгицидную активность ПГМГХ придают полярные гуанидиниевые группировки. Соли полигексаметиленгуанидиния по своей биоцидной активности эффективнее хлоргексидина и других препаратов данного класса и при этом менее токсичны (3–4 класс опасности). Гуанидиниевые полимеры используют также в качестве дезинфицирующих средств пролонгированного действия.

В плане бактерицидных свойств несомненный интерес представляют гуанидиниевые олигомерные ионные жидкости (ГОИЖ)

[9, 10]. Возможности изменения в широких пределах строения и физико-химических свойств олигомеров при уникальной роли концевых групп открывают новые функциональные возможности производных ГОИЖ как бактерицидных веществ. В частности, определённый потенциал заложен в придании таким олигомерам амфифильных свойств. Известно, что бактерицидное действие кватернизованных аммониевых органических соединений, которые широко используют как дезинфицирующие вещества и антисептики, во многом связано с их амфифильностью [11–13]. Механизм бактерицидного действия таких соединений проявляется во взаимодействии как гидрофильных ионных групп, так и гидрофобных алкильных радикалов кватернизованного фрагмента бактерицидов с клеточной стенкой или цитоплазматической мембраной микроорганизмов и приводит к повреждению последней, препятствуя её дальнейшему функционированию [11–13]. Механизм биоцидного действия полигуанидинов подобен четвертичным аммониевым соединениям и имеет мембранотоксический характер: гуанидиновые поликатионы адсорбируются на отрицательно заряженной поверхности бактериальной клетки, диффундируют через клеточную стенку бактерий, связываются с фосфолипидами и белками цитоплазматической мембраны, что приводит к её дезинтеграции. В результате происходит потеря патогенных свойств и гибель микробной клетки [2]. Например, авторы [14] при изучении воздействия сублетальных доз реагента на суспензии бактерий и спор возбудителей некоторых особо опасных инфекций с помощью электронной микроскопии наблюдали нарушение целостности мембраны и дальнейшие деструктивные изменения микробной клетки под влиянием полигексаметиленгуанидинийхлорида (ПГМГ).

Повышение биоцидной активности ПГМГ по сравнению с низкомолекулярными биоцидами обусловлено кооперативным (многоточечным) взаимодействием соседствующих по цепи гуанидиновых группировок поликатиона с микробной клеткой. Повышение активности полигуанидинов по сравнению с четвертичными аммониевыми соединениями обусловлено еще и особенностями строения гуанидиновой группировки: в отличие от катиона четвертичных

аммониевых соединений, где большой положительный заряд локализован на одном атоме азота, в катионе гуанидиния положительный заряд делокализован и распределен между тремя атомами азота. Делокализация положительного заряда смягчает действие биоцида и снижает его токсичность.

Можно предположить, что по аналогии с кватернизованными аммониевыми производными органических соединений и полигуанидинами, ГОИЖ как в протонном, так и апротонном вариантах благодаря их дифильной структуре, будут проявлять бактерицидную активность по отношению как к грамположительным, так и к грамотрицательным бактериям.

Целью настоящей работы является исследование бактерицидной активности протонных ГОИЖ с различными противоионами по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям в зависимости от природы противоиона.

Экспериментальная часть

Материалы.

Диановый эпоксидный олигомер (DER-331) ММ 365 г/моль, массовая часть эпоксидных групп 23,5 %, ОН-групп 0,6 %, обезвоживали нагреванием в вакууме на протяжении 2–6 ч при $T = 80\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ и остаточном давлении 2 мм. рт. ст. Солянокислый гуанидин (фирмы «Aldrich») – степень чистоты 99,9 % и этанол-ректификат медицинский использовали без дополнительной очистки. Диметилформамид (ДМФА) очищали перегонкой.

Синтез ГОИЖ с хлорид-, фосфат- и формиат-ионами проводили по методике, описанной в работе [15]. В конденсированном состоянии синтезированные ГОИЖ являются низковязкими смолообразными веществами, хорошо растворимыми в воде, спирте, ацетоне, хлороформе, диоксане, ДМФА. Среднечисленная молекулярная масса ГОИЖ с хлорид-ионом составляет 516 г/моль и близка к рассчитанной (556 г/моль). Значение коэффициента полидисперсности синтезированной ОИЖ равно 1,06 [15].

Методы исследования.

Для исследования дезинфицирующей и бактерицидной активности синтезированных соединений в отношении грамположительных

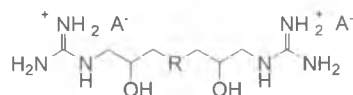
и грамотрицательных бактерий использовали штаммы бактерий Украинской (УКМ) и Чешской (ССМ) коллекции микроорганизмов, в частности: *Escherichia coli* ВЕ, *Escherichia coli* НВ 101, *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa* ССМ 1961; *Serratia marcescens* ССМ 1257; *Micrococcus luteus* ССМ 169^{Т^{ин}}; *Rhodococcus erythropolis* УКМ Ас-741^{Т^{ин}}; *Rhodococcus rubber*, *Bacillus megaterium* ССМ 51, *Bacillus subtilis* ССМ 104, *Bacillus cereus* (Т^{ин} – типовой для вида штамм), которые поддерживаются в коллекции микроорганизмов кафедры биологии НаУКМА. Все бактерии культивировали на мясо-пептонном агаре (МПА), для культивирования кишечной палочки применяли среду Эндо.

Бактерицидную активность определяли суспензионным методом [6]. Оптимальное время действия отдельных концентраций указанного соединения (минуты) определяли с последующим высеиванием суспензий клеток тест-культур на поверхность среды (МПА или Эндо) в чашки Петри методом Gould [16]. Количество клеток бактерий, выживших после такого воздействия, определяли по количеству колониеобразующих единиц (КОЕ / мл) через 24 ч инкубирования при температуре 37 °С, как описано в работах [17, 18].

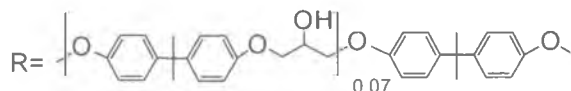
Минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) исследуемых веществ в отношении тест-культур бактерий определяли методом разведений в агаризованной питательной среде в модификации реплик, как описано в работе [9]. Стандартизированную по оптическому стандарту мутности суспензию бактериальных клеток в стерильном физиологическом растворе NaCl, концентрацией $1 \cdot 10^9$ кл/мл и объемом 0,2 мл, вносили в лунки репликатора в 3–5 повторах и высеивали на поверхность агаризованной среды с разной концентрацией исследуемых веществ одновременно в три чашки Петри в соответствии со схемой эксперимента. Результаты учитывали в зависимости от физиологических особенностей тест-культур бактерий через 24 и 48 ч культивирования при температуре 32 или 37 °С. В качестве контроля использовали питательную среду без добавления синтезированных соединений. Минимальной ингибирующей концентрацией считали ту наименьшую концентрацию вещества в питательной среде, при которой рост тест-культур бактерий отсутствовал.

Результаты исследований и их обсуждение

Строение исследуемых протонных ГОИЖ с хлорид, фосфат и формиат ионом можно представить следующим образом:



где А: 1 – Cl⁻; 2 – H₂PO₄⁻; 3 – HCOO⁻;



Синтезированные ГОИЖ являются дифильными соединениями с алкилароматической

гидрофобной составляющей, содержат гидроксильные группы, концевые гуанидиниевые фрагменты и являются реакционноспособными протонными катионными соединениями.

Разными авторами были исследованы бактерицидные свойства и определена МИК солей ПГМГ хлорида и фосфата в отношении ряда бактерий [19–24]. Показано, что при действии на определенные группы бактерий полигексаметиленгуанидинийфосфат (ПГМГФ) более эффективен, чем хлорид. МИК указанных солей ПГМГ в отношении некоторых бактерий в 3–6 раз меньше, чем хлоргексидинбиглюконата [7]. Сравнительный анализ производных гуанидинов и их полимерных аналогов свидетельствует о том, что бактерицидное действие последних ниже, а также меньше и их токсичность.

Таблица 1. Бактерицидная активность хлористоводородной ГОИЖ в отношении представителей различных групп бактерий

Тест-культура (род, вид, штамм)	Конечная концентрация вещества в среде, ppm								Конт- роль	
	10	25	50	100	120	140	180	200		
Грамположительные бактерии										
<i>Micrococcus luteus</i> CCM 169 ^{Тип}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Corynebacterium ammoniagenes</i> УКМ Ас-732	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++++
<i>Corynebacterium variable</i> УКМ Ас-717	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++++
<i>Rhodococcus erythropolis</i> УКМ Ас-741 ^{Тип}	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
<i>Staphylococcus aureus</i> CCM 209	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
<i>Bacillus cereus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++++
<i>Bacillus subtilis</i> CCM 104	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++++
<i>Bacillus megaterium</i> CCM 52	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++++
Грамотрицательные бактерии										
<i>Enterobacter cloacae</i>	++++	++++	+	-	-	-	-	-	-	++++
<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	++++	++	-	-	-	-	-	-	-	++++
<i>Proteus vulgaris</i> CCM 72	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++	+	-	++++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++++	+++	-	-	-	-	-	-	-	++++
Примечание: – рост микроорганизмов отсутствует; + – единичные колонии; ++ – промежуточный рост; +++ – сплошной рост; ++++ – массивный рост										

Данные по изучению бактерицидной активности ГОИЖ в отношении некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий с хлорид-ионом приведены в табл. 1.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, хлористоводородная ГОИЖ проявляет бактерицидную активность в отношении подавляющего большинства исследованных штаммов грамположительных бактерий (*Micrococcus luteus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium ammoniagenes* и *Rhodococcus erythropolis*) уже при концентрации 10 ppm, то есть при довольно низких концентрациях.

Исключение составлял штамм *Bacillus megaterium* ССМ 52, у которого МИК была несколько выше и составляла 25 ppm (0,0025 %). Для *Staphylococcus aureus* ССМ 209 минимальная ингибирующая концентрация хлористоводородной ГОИЖ была в 3 раза ниже, чем для ПГМГХ.

У грамотрицательных бактерий угнетение роста в подавляющем большинстве случаев и минимальные ингибирующие концентрации были выше по сравнению с грамположительными тест-культурами (табл. 1). Наиболее чувствительными к этой ГОИЖ оказались

Таблица 2. Бактерицидная активность ГОИЖ с фосфат- и формиат-ионами в отношении культуры *Escherichia coli*

Тест-культура (род, вид, штамм)	Конечная концентрация вещества в среде, ppm								Конт- роль
	10	25	50	100	120	140	180	200	
<i>Escherichia coli</i>									
Противоин фосфат	++++	++	+	-	-	-	-	-	++++
Противоин формиат	++++	+++	++	+	-	-	-	-	++++
Примечание: – рост микроорганизмов отсутствует; + – единичные колонии; ++ – промежуточный рост; +++ – сплошной рост; +++++ – массивный рост									

Таблица 3. Бактерицидная активность ГОИЖ с хлор-, фосфат- и формиат-ионами в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур бактерий

Тест-культура (род, вид, штамм)	Конечная концентрация вещества в среде, ppm		
	ГОИЖ с		
	хлорид-ионом	фосфат-ионом	формиат-ионом
Грамположительные бактерии			
<i>Micrococcus luteus</i> ССМ 169 ^{Тип}	10	5	5
<i>Corynebacterium ammoniagenes</i> УКМ Ас-732	10	5	5
<i>Corynebacterium variable</i> УКМ Ас-717	10	5	10
<i>Rhodococcus erythropolis</i> УКМ Ас-741 ^{Тип}	10	10	10
<i>Staphylococcus aureus</i> ССМ 209	10	5	10
<i>Bacillus subtilis</i> ССМ 104	10	10	10
Грамотрицательные бактерии			
<i>Enterobacter cloacae</i>	100	500	500
<i>Serratia marcescens</i> ССМ 1257	200	1000	1000
<i>Escherichia coli</i> BE	10	50	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ССМ 1961	50	100	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	200	500	500

представители вида *Escherichia coli*. Хотя между отдельными штаммами указанного вида и наблюдались некоторые отличия. Так, полное угнетение роста у штамма *Escherichia coli* BE происходило уже при концентрации 10 ppm, тогда как у двух других исследованных культур (*Escherichia coli* НВ 101 и *sp.*) – МИК была практически в 2 раза выше и составляла 25 ppm (0,0025 %). Тем не менее для представителей вида *Escherichia coli* минимальная ингибирующая концентрация хлористоводородной ГОИЖ в 2 раза ниже, чем для ПГМГХ. Более стойкими, по сравнению с разными штаммами кишечной палочки, были представители видов *Pseudomonas aeruginosa* (штамм ССМ 1961), *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter cloacea*, поскольку МИК этих тест-культур была более чем в 2 раза выше, чем у *Escherichia coli* и составляла 50 и 100 ppm соответственно. Среди всех исследованных культур наиболее стойкими к действию хлористоводородной ГОИЖ оказались штаммы *Proteus vulgaris* ССМ 72 и *Serratia marcescens* ССМ 1257, так как бактерицидное действие проявлялось только лишь при концентрации 200 ppm.

В табл. 2 представлены данные по бактерицидной активности гуанидинийсодержащих ОИЖ с фосфат- и формиат-ионами в отношении культуры *Escherichia coli*.

Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что ГОИЖ с фосфат- и формиат-ионами проявляют бактерицидную активность в отношении кишечной палочки при концентрациях 100–120 ppm (0,010–0,012 %), а хлористоводородной ГОИЖ – при концентрации 10 ppm (0,001 %) (табл. 1). На основании полученных данных установлено, что в отношении тест-культуры *Escherichia coli* минимальная ингибирующая концентрация ГОИЖ с фосфатным противоионом, с одной стороны, была выше, чем с формиат-ионом, но с другой – в 10 раз выше, чем для ГОИЖ с хлорид-ионом.

В табл. 3 представлены данные по бактерицидной активности гуанидинийсодержащих ОИЖ с хлорид-, фосфат- и формиат-ионами по отношению к другим грамположительным и грамотрицательным бактериям.

Сравнительный анализ бактерицидного влияния ГОИЖ с различными противоионами на культуры грамположительных и

грамотрицательных бактерий позволил установить (табл. 3), что по действию на исследованные штаммы они отличаются между собой спектром активности, поскольку минимальные ингибирующие концентрации в отношении тест-культур колеблются от 10 до 1000 ppm. Так, в отношении грамположительных бактерий наибольшую активность проявляет ГОИЖ с фосфат-ионом, хотя это преимущество очень незначительно. Тогда как к грамотрицательным бактериям – ГОИЖ с хлорид-ионом и это преимущество очень существенно.

Согласно исследованиям других авторов, минимальная ингибирующая концентрация ПГМГХ в растворах для культуры *Escherichia coli* составляет от 0,00003 до 0,00500 % в зависимости от молекулярной массы [1, 2], а для уничтожения метициллин-устойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) – от 0,00006 до 0,04000% в зависимости от молекулярной массы [1, 2]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что МИК для хлористоводородной ГОИЖ составляет 0,001 %, для ГОИЖ с фосфатным и формиатным противоионами МИК для *Escherichia coli* – 0,005 и 0,010 % соответственно, а для *Staphylococcus aureus* – 0,001 %. Следовательно нами установлено, что МИК для ПГМГ меньше, а бактерицидная активность выше, чем для ГОИЖ с хлорид-ионом.

Выводы

Таким образом, в работе нами исследовано бактерицидное действие протонных ГОИЖ олигоэфирного типа с различными анионами и гидроксильными группами в своем составе. Изучено влияние противоиона на бактерицидные свойства полученных ГОИЖ. Показано, что наибольшей бактерицидной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий обладает ГОИЖ с хлорид-ионом. Минимальная ингибирующая концентрация для ГОИЖ с хлорид-ионом в отношении большинства исследованных бактерий составляет 10 ppm, то есть выше чем для хлоргексидина и ПГМГ, а бактерицидная активность соответственно ниже. К достоинствам полученных ГОИЖ можно отнести низкотемпературный синтез и наличие функциональных групп, способных к дальнейшим превращениям.

Полученные реакционноспособные гуанидиниевые ОИЖ по аналогии с ПГМГХ могут быть рекомендованы как вещества с биоцидными и фунгицидными свойствами, а также

как исходный компонент для получения различных полимеров и композиционных материалов на их основе.

REFERENCES

1. Voinczeva I.I., Gembiczkiy P.A. Poliguanidiny – dezinfekcionnye sredstva i polifunkcional'nye dobavki v kompozicionnye materialy. Moskva. Lakokrasochnaya promyshlennost', 2009: 300.
2. Voinczeva I.I. Poligeksametilenguanidingidroklorid dlya ochildki i obezrazzhivaniya vody kak al'ternativa reagentam-okislitel'yam. Chast' 1 Voda: khimiya i ekologiya 2011, no. 7: 39–45.
3. Kitamaki R., Shirai K., Sugino K. Preparation and Properties of Polyhexamethyleneguanidine. Bull. Chem. Soc. Japan. 1968, no. 41: 1461–1463. <https://doi.org/10.1246/bcsj.41.1461>.
4. Gembiczkiy P.A., Koryavov Ya.I., Erusalimskiy P.M. O sinteze poli(alkilenguanidinov) i poli(alkilenbiguanidinov). Zhurnal prikladnoj khimii. 1975, 48: 1933–1939.
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.l Sci. 2016, 41, no. 6: 711–717. <https://doi.org/10.2131/jts.41.711>.
6. Park Y., Jeong M., Bang J. Guanidine-based disinfectants, polyhexamethylene guanidine-phosphate (PHMG-P), polyhexamethylene biguanide (PHMB), and oligo(2-(2-ethoxy)ethoxyethyl guanidinium chloride (PGH) induced epithelial-mesenchymal transition in A549 alveolar epithelial cells. Inhalation Toxicology 2019, 31, no. 4 :161–166. <https://doi.org/10.1080/08958378.2019.1624896>.
7. Vitt A., Sofrata A., Slizen V. Antimicrobial activity of polyhexamethylene guanidine phosphate in comparison to chlorhexidine using the quantitative suspension method Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2015, 14: Article number: 36. <https://doi.org/10.1186/s12941-015-0097-x>.
8. An C.K., Grammatikova N.E., Vasilenko I.A. Comparative in vitro Antibacterial Activity of Polyhexamethylene Guanidine Hydrochloride and Polyhexamethylene Guanidine Succinate. Antibiotics and chemotherapy. 2013, 58: 1–2.
9. Vakulyuk P.V., Vortman M.Ya., Furtat I.M., Burbat A.F. Trekovi polietilenterefaladni membrani z antibakterial'nimi vlastivostyami. Polimern. zhurn. 2008, 30, no. 1: 46–51.
10. Gorobecz' A.V., Vakulyuk P.V., Furtat I.M., Vortman M.Ya. Baktericidni fluorovmisni membrani, sformovani v prisutnosti guanidiniyvmisnikh niz'komolekulyarnikh polimeriv. Naukovi zapiski. Khimichni nauki i tekhnologiyi, 2009, 92: 48–52.
11. Gerba C. Quaternary Ammonium Biocides: Efficacy in Application. Appl. Env. Microb. 2015, 81, no. 2: 363–469. <https://doi.org/10.1128/AEM.02633-14>.
12. Xue Y., Xiao H., Zhang Y. Antimicrobial Polymeric Materials with Quaternary Ammonium and Phosphonium Salts. Int. J. Mol. Sci., 2015, 16: 3626–3655. <https://doi.org/10.3390/ijms16023626>.
13. Davies A., Bentley M., Field B. Comparison of the Action of Vantocil, Cetrimide and Chlorhexidine on Escherichia coli and its Spheroplasts and the Protoplasts of Gram Positive Bacteria. J. Appl. Bact. 1968, 31: 448–461. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1968.tb00394.x>.
14. Gerasimov V.N., Lushhikov S.B., Babich I.V., Gaevskaya G.V. Mikrobiologicheskije, biofizicheskie i biokhimicheskie issledovaniya mekhanizma dejstviya dezinfektanta «metacid» na bakterii. Dezinfekcionnoe delo. 1998, no. 2: 19–24.
15. Vortman M.Ya., Lemeshko V.N., Shevchenko V.V. Guanidinijsoderzhashhaya oligomernaya kationnaya protonnaya ionnaya zhidkost' Dopovidi NAN Ukrainy, 2019, no. 12: 75–82. <https://doi.org/10.15407/dopovidi2019.12.075>.
16. Gould J. Quantity and Quality in the Diagnosis of Urinary Tract Infections. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.1965.tb09567.x>.
17. Brian L.E. Bakterial'naya rezistentnost' i chuvstvitel'nost' k khimioteraputam / Per. s angl. Ivlevoj A. Ya. Moskva: Meditsina, 1984: 270.
18. Furtat I.M., Niv'yevs'ka T.V., Gorbat'ko L.O., Mikhal's'kij L.O. Dezinfikuyucha diya perekisu vodnyu ta lizoforminu na gramnegativni bakteriyi, yaki kontaminuyut' virobnicztva kharchovoyi promislovosti Magisterium. Prirodnichi nauki (Nacjonal'nij universitet "Kiyev-Mogilyans'ka akademiya"). K.: Vidavnichij dim "KM Academia", 2004, 16: 29–35. <http://ekmair.ukma.edu.ua/handle/123456789/14117>.
19. Oule M., Azinwi R., Bernier A. Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight meticillin-resistant Staphylococcus aureus and nosocomial infections. J. of Med. Microbiol. 2008, 57: 1523–1528. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.2008/003350-0>.
20. Koffi-Nevry R., Manizan A., Tano K. Assessment of the antifungal activities of polyhexamethylene-guanidine hy-

- drochloride (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>.
21. Kim B., Anderson J., Mueller S. Efficacy of various disinfectants against *Legionella* in water systems. *Water Research* 2002, **36**: 4433–4444. [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(02\)00188-4](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(02)00188-4).
 22. Prasanthi K., Murty D., Saxena N. Evaluation of Antimicrobial Activity of Surface Disinfectants by Quantitative Suspension Method, *International. J. Res. Biolog. Sci.* 2012, **2**, no. 3: 124–127.
 23. Jayakumar S., Kanagavalli M., Banu S., et al. Disinfectants Against Nosocomial Pathogens. *J. Clinic.I and Diagn. Res.* 2011, **5**, no. 2: 231–235.
 24. Dafu Wei, Qiangxiang Ma, Yong Guan, et al. Structural characterization and antibacterial activity of oligoguanidine (polyhexamethylene guanidine hydrochloride). *Mater. Sci Engin. C* 2009, **29**: 1776–1780. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2009.02.005>.

Received 03.05.2020

М.Я. Вортман,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

E-mail: vmar1962@i.ua

И.М. Фуртат,

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

П.В. Вакулюк,

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

В.Н. Лемешко,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

В.В. Шевченко,

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України, 48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

ГУАНІДИНІЙВМІСНІ ОЛІГОМЕРНІ КАТІОННІ ПРОТОННІ ІОННІ РІДИНИ З БІОЦИДНОЮ АКТИВНІСТЮ

Досліджено бактерицидні властивості гуанідинійвмісних олігомерних іонних рідин (ОІР) з різними протиіонами у своєму складі, такими як хлорид, фосфат і формиат щодо ряду грампозитивних і грамнегативних бактерій залежно від природи протиіона. Вивчено вплив протиіона на бактерицидні властивості отриманих ОІР. Визначено мінімальну пригнічувальну концентрацію гуанідинійвмісних ОІР із різними протиіонами щодо досліджуваних штамів бактерій. Показано, що найбільшою бактерицидною активністю і відповідно меншою пригнічувальною концентрацією щодо досліджуваних грампозитивних і грамнегативних бактерій володіє ОІР з хлорид-іоном. Проведена порівняльна оцінка бактерицидної активності досліджуваних ОІР з відомим полігексаметиленгуанідинійхлоридом, який практично найбільш затребуваний у плані біоцидних властивостей.

Ключові слова: гуанідиній, іонні рідини, гуанідинієві іонні рідини, олігомерні іонні рідини, бактерициди.

M. Ya. Vortman,

Institute of macromolecular chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

E-mail: vmar1962@i.ua

I.M. Furtat,

National University of Kyiv-Mohyla Academy, 2, Grygoriya Skovorody str, Kyiv, 04655, Ukraine

P.V. Vakuliuk,

National University of Kyiv-Mohyla Academy, 2, Grygoriya Skovorody str, Kyiv, 04655, Ukraine

V.N. Lemeshko,

Institute of macromolecular chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

V.V. Shevchenko,

Institute of macromolecular chemistry NAS of Ukraine, 48, Kharkivske shose, Kyiv, 02160, Ukraine

GUANIDINCONTAINING OLIGOMERIC CATIONIC POTONIC IONIC LIQUIDS WITH BIOCIDAL ACTIVITY

The bactericidal properties of guanidinium-containing oligomeric ionic liquids (OIL) with various counterions in their composition such as chloride, phosphate and formiate have been studied in relation to a number of gram-positive (*Micrococcus luteus* CCM 169, *Corynebacterium ammoniagenes* YKM Ac-732, *Corynebacterium variabile* YKM Ac-717, *Rhodococcus erythropolis* YKM Ac-741, *Staphylococcus aureus* CCM 209, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* CCM 104, *Bacillus megaterium* CCM 52) and gram-negative (*Enterobacter cloaceas*, *Serratia marcescens* CCM 1257, *Escherichia coli*, *Escherichia coli* BE, *Escherichia coli* HB 101, *Pseudomonas aeruginosa* CCM 1961, *Proteus vulgaris* CCM 72, *Proteus vulgaris* CCM 72, *Klebsiella pneumoniae*) bacteria, depending on the nature of the counterion. The effect of the counterion on the bactericidal properties of the obtained OIL was studied. The minimum inhibitory concentration of guanidinium-containing oligomeric ionic liquids with various counter-ions with respect to the studied bacterial strains was determined. It has been shown that the highest bactericidal activity and, accordingly, the lowest minimum inhibitory concentration in relation to the studied gram-positive and gram-negative bacteria are possessed by the OIL with chloride ion. A comparative assessment of the bactericidal activity of the studied OIL with the known polyhexamethylene guanidinium chloride, which enjoys the greatest practical demand in terms of biocidal properties, was carried out. The minimum inhibitory concentration for GOIL with chloride ion in relation to most of the bacteria studied is 10 ppm, that is, higher than for chlorhexidine and PHMG and the bactericidal activity is respectively lower. The advantages of the GOIL include the low-temperature synthesis and the presence of functional groups capable of further transformations. The obtained reactive guanidinium OIL, by analogy with PHMG, can be recommended as substances with biocidal, fungicidal properties, the starting component for the production of various polymers and composite materials based on them.

Keywords: *guanidinium, ionic liquids, guanidinium ionic liquids, oligomeric ionic liquids, bactericides.*