

УДК 547.333.4+579.23+579.25+579.66

**ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ АНДРЕЕВ**

доктор химических наук, профессор кафедры молекулярной биологии, биологической и органической химии эколого-биологического факультета, Петрозаводский государственный университет (Петрозаводск, Российская Федерация)

*andreev@psu.karelia.ru*

**АННА ВЛАДИМИРОВНА ЗАЧИНЯЕВА**

доктор биологических наук, старший преподаватель кафедры микробиологии, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

*anvz@rambler.ru*

**ЛЮДМИЛА АЛЕКСАНДРОВНА РЕМИЗОВА**

кандидат химических наук, старший научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

*rv57@mail.ru*

**БАКТЕРИЦИДНЫЕ И ФУНГИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА АЦЕТИЛЕНОВЫХ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ**

Диско-диффузионным методом показано, что моноацетиленовые четвертичные аммониевые соли обладают более слабым, но более избирательным бактерицидным и фунгицидным действием по отношению к микроорганизмам *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Penicillium spp.* и *Bacillus cereus*, чем не содержащий тройной связи триоктилметиламмоний иодид и диацетиленовый диоктилди(гепт-2-инил)аммоний бромид. Только триоктил(гепт-2-инил)аммоний иодид активен по отношению к *Saccharomyces cerevisiae*.

Ключевые слова: ацетиленовые четвертичные аммониевые соли, противомикробные, бактерицидные, фунгицидные свойства, дезинфекция

Среди четвертичных аммониевых соединений (ЧАС,  $[R^1R^2R^3R^4N]^+X^-$ ) наибольшее практическое значение имеют алкилбензилдиметиламмонийхлорид, смесь равных частей алкилбензилдиметиламмонийхлорида с алкилдиметилбензиламмоний хлоридом, диоктилдиметиламмонийхлорид, дидецилдиметиламмоний хлорид, смесь октилдецилдиметиламмонийхлорида (50 %) с диоктилдиметил-аммоний-хлоридом (25 %) и дидецилдиметиламмоний хлоридом (25 %), которые входят в состав большинства современных дезинфекционных и антисептических средств [7]. Действующим веществом в средстве «ДЕЗЭФЕКТ-САНИТ» является смесь 6 четвертичных аммониевых солей, суммарное содержание которых составляет 3,8 %. В состав смеси этих ЧАС входят октилдецилдиметиламмоний хлорид (30,0 %), тетрадецилдиметил бензиламмоний хлорид (20,0 %), додецилдиметил бензиламмоний хлорид (16,0 %), диоктилдиметиламмоний хлорид (15,0 %), дидецилдиметиламмоний хлорид (15,0 %) и гексадецилдиметил бензиламмоний хлорид (4,0 %) [11].

Согласно [12], среднегодовые темпы роста спроса на дезинфекционные и антисептические средства из группы ЧАС в промышленно развитых странах составляют 6–7 %, причем в настоящее время наблюдается отчетливая тенденция возрастания объемов потребления препаратов, в состав которых они входят в смеси с другими активно действующими веществами (АДВ) аль-

дегидами, производными гуанидина, алкиламинами, пероксисоединениями, спиртами и др.

Первым комплексным препаратом широкого спектра действия стало дезинфицирующее средство «Лизафин», зарегистрированное в РФ в 1999 году. Оно обладает антимикробной активностью в отношении  $Gr^+$  и  $Gr^-$  бактерий (в том числе возбудителей внутрибольничных инфекций, микобактерий туберкулеза, чумы и холеры), грибов рода *Candida* и *Trichophyton*, вирусов – возбудителей гепатита, полиомиелита и других энтеровирусных, аденовирусных инфекций, вирусов группы *Herpesviridae*, ВИЧ-ассоциированных инфекций. В качестве действующих веществ в состав препарата были введены алкилдиметилбензиламмоний хлорид, глутаровый альдегид и глиоксаль. Основными достоинствами альдегидов являются шадящее действие на объекты и наличие антимикробной активности в отношении всех видов микроорганизмов за счет алкилирования amino-, карбоксильных и сульфгидрильных групп протеинов и других органических соединений и подавления синтеза последних.

ЧАС проявляют сравнительно узкий спектр противомикробной активности: они эффективны в отношении возбудителей кишечных и воздушно-капельных инфекций бактериальной этиологии, грибов, некоторых вирусов, однако недостаточно активны в отношении культур *Proteus vulgaris*, *Proteus morganii*, *Proteus*

*mirabilis*, что существенно ограничивает возможности их применения для профилактики нозокомиальных инфекций. По данным [30], около 89,5 % госпитальных штаммов микроорганизмов рода *Proteus* резистентны к ЧАС. Имеют место случаи нозокомиальных инфекций (сепсис с высоким процентом летальности), которые связаны с использованием в клинике растворов ЧАС, контаминированных культурами *Proteus mirabilis* [29]. Большинство препаратов этой группы не активны в отношении вирусов, споровых форм бактерий и микобактерий туберкулеза [7], [25], [32]. В экспериментальных и клинических условиях установлена гетерогенность чувствительности популяций бактерий к ЧАС. В частности, бактериальные клетки одного штамма *Escherichia coli*, находящиеся на разных стадиях онтогенетического развития, проявляют неодинаковую чувствительность к препаратам этой группы. Переход культуры из экспоненциальной к стационарной фазе роста сопровождается уменьшением гидрофобности и повышением содержания липополисахаридов во внешней мембране клеток, которые защищают цитоплазматическую мембрану от дезорганизации под влиянием ЧАС [10]. Экспоненциальные клетки  $\text{Gr}^+$  микроорганизмов (*B. cereus*), наоборот, уступают в чувствительности к ЧАС клеткам, которые находятся в стационарной фазе роста [7].

Учитывая сравнительно узкий спектр противомикробной активности, дезинфекционные средства из группы ЧАС применяют для дезинфекции ограниченного круга объектов в учреждениях здравоохранения – поверхностей помещения (стены, пол, окна, двери, оконные стекла), предметов обстановки, медицинских приборов, оборудования и аппаратов с лакокрасочным, гальваническим и полимерным покрытием, предметов ухода за больными, нательного и постельного белья, однако их не используют для дезинфекции хирургического и стоматологического инструментария вследствие ограниченного спектра противомикробной активности ЧАС [27]. Многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения свидетельствуют о быстром формировании и распространении резистентных к ЧАС бактерий в учреждениях здравоохранения и окружающей среде. Например, чувствительность клинических изолятов *Staphylococcus aureus* к препаратам из группы бис-четвертичных аммониевых соединений (декаметоксин, этоний) на протяжении 10-летнего периода снизилась в 2–10 раз [7]. Это обусловлено недостаточно обоснованным применением одних и тех же препаратов из группы ЧАС в учреждениях здравоохранения, ветеринарии, пищевой и перерабатывающей промышленности, в быту. Дезинфекцию объектов (емкости, коммуникации, трубопроводы и др.) в таких отраслях пищевой промышленности, как

пиво-безалкогольная, молочная, кондитерская, выполняют объемным способом – заполняют их рабочим раствором дезинфекционного средства с последующим сбросом в канализационную систему. Такой способ дезинфекции обуславливает поступление значительных количеств ЧАС в объекты внешней среды (вода водоемов, почва) и селекцию устойчивых к ним вариантов микроорганизмов.

Таким образом, существующий ассортимент средств дезинфекции из группы ЧАС не полностью отвечает современным требованиям к свойствам препаратов этой группы по таким критериям, как универсальность (применяют для дезинфекции сравнительно узкого круга объектов), узкий спектр противомикробной активности, сравнительно быстрое формирование и распространение резистентных к ЧАС видов микроорганизмов.

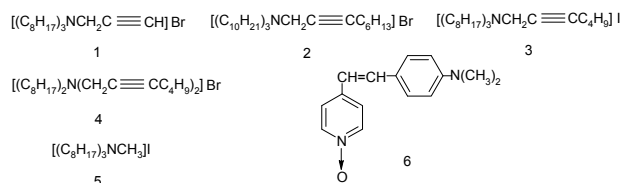
Целью данной работы явился поиск новых типов ЧАС, у которых отсутствуют отмеченные недостатки.

Хорошо известно, что к основным элементам структуры, обуславливающим противомикробные свойства ЧАС, относятся гидрофильные полярные четвертичные аммониевые группы и гидрофобные углеводородные радикалы [7]. Соединения, содержащие короткоцепочечные углеводородные радикалы у атома четвертичного азота, проявляют умеренные противомикробные свойства или лишены их. Увеличение количества атомов углерода в радикале до восьми приводит к появлению поверхностной активности и вместе с ней противомикробных свойств. Активность повышается при введении в структуру ЧАС ненасыщенных углеводородных радикалов [28], асимметричного атома азота [15], простых эфирных связей [7]. Среди моночетвертичных аммониевых солей максимальную активность, как правило, проявляют соединения, которые содержат 12–16 атомов углерода в радикале [14], [17]. Дальнейшее удлинение углеводородной цепи приводит к снижению активности [22]. Согласно [8], противомикробные свойства ЧАС коррелируют с поверхностной активностью. Эти соединения концентрируются на поверхности раздела фаз «раствор : поверхность клетки бактерий», встраиваются в цитоплазматическую мембрану с последующими изменениями конформации мембранных липидов, что приводит к повышению проницаемости цитоплазматической мембраны.

Токсичность ЧАС, наоборот, находится в обратном пропорциональной зависимости от длины углеводородной цепи – уменьшается по мере того, как увеличивается количество атомов углерода в радикале. Кроме того, алифатические ЧАС менее токсичны, чем циклические [21], а ацетиленовые соединения менее токсичны, чем олефиновые, и особенно алифатические [1].

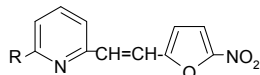
В литературе отмечаются особые свойства четвертичных аммониевых солей, содержащих длинноцепной ацетиленовый радикал, в частности их повышенная бактерицидная активность [16]. Поэтому мы поставили задачу выяснить влияние длины и числа алкильных и алкинильных групп в ЧАС на бактерицидные и фунгицидные свойства этих веществ.

В качестве объектов исследования были выбраны следующие соединения:



Следует отметить, что ЧАС (1–4) могут быть легко синтезированы по разработанной нами методике кватернизацией триоктиламина, тридециламина и диоктил(ди-2-гептинил)амина соответствующими галогенидами пропаргильного типа в очень мягких условиях [1], [3]. Реакция между этими реагентами при комнатной температуре заканчивается в ацетонитриле за 1–2 часа, а в пентане за 1–2 суток с выходами ЧАС, близкими к количественным. Указанные моно- и диацетиленовые ЧАС содержат от 27 до 39 атомов углерода, в качестве стандарта использован алифатический аналог (5) с 25 атомами углерода.

N-оксид транс-4-(4-диметиламиностирил)пиридина (4-DPyO) был получен согласно методике [2]. Последнее соединение было выбрано нами для исследований, поскольку стирильные производные вида



$R = CH_2OCONHAc, CH_2Cl, CH_2I, CH_2OP(O)(OH)_2, CH_2NRR'$  и др.

обладают противомикробной, противодерматозной и противопротозойной активностью [13], а 4-DPyO – апоптогенной активностью [5].

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

К сожалению, стирильное производное N-оксида пиридина (6) оказалось неактивным по отношению ко всем видам микроорганизмов, в то время как ЧАС в зависимости от строения проявляют избирательное биологическое действие.

Следует отметить (см. таблицу), что *Proteus vulgaris* (тест-культура № 3) резистентна ко всем образцам ЧАС, а рост *Saccharomyces cerevisiae* (№ 7) подавляется только триоктилгепт-2-инил-аммониййодидом (3).

Диаметр зоны подавления роста микроорганизмов химиотерапевтическим препаратом (4-DPyO, предельные, моно- и диацетиленовые ЧАС)

Четвертичные аммониевые соли и DPyO (формула и номер согласно схеме)	Тест-культура* Диаметр зоны подавления роста микроорганизмов, мм						
	1	2	3	4	5	6	7
$[(C_8H_{17})_3NCH_2C \equiv CH]Br$ (1)	0	0	0	0	20	25	0
$[(C_{10}H_{21})_3NCH_2C \equiv CC_6H_{13}]Br$ (2)	15	15	0	0	0	0	0
$[(C_8H_{17})_3NCH_2C \equiv CC_4H_9]I$ (3)	0	0	0	15	10	12	10
$[(C_8H_{17})_2N(CH_2C \equiv CC_4H_9)_2]Br$ (4)	20	20	0	20	30	17	0
$[(C_8H_{17})_3NCH_3]I$ (5)	30	20	0	20	30	17	0
транс- $(CH_3)_2NC_6H_4CH=CHC_5H_4N \rightarrow O$ (6)	0	0	0	0	0	0	0

\* *Staphylococcus aureus* – № 1, *Escherichia coli* – № 2, *Proteus vulgaris* – № 3, *Proteus mirabilis* – № 4, *Penicillium spp.* – № 5, *Bacillus cereus* – № 6, *Saccharomyces cerevisiae* – № 7.

По отношению к культурам 1–5 (триоктилпропаргил-аммоний бромид (1) на *Bacillus cereus* (№ 6) оказывает более сильное химиотерапевтическое воздействие) триоктилметиламмониййодид с алкильными группами (5) и диацетиленовый диоктилдил-2-гептиламмониййодид (4) проявляют одинаковое (за исключением культуры № 1), более сильное подавление роста культур, чем моноацетиленовые ЧАС (1–3). В то же время избирательность биологического действия последних соединений (1 – № 5, 6; 2 – № 1, 2; 3 – № 4–7) теоретически может позволить избирательно уничтожать некоторые виды микроорганизмов, не влияя на жизнеспособность других.

Особенно важным может оказаться тот факт, что ЧАС (3) подавляют рост культуры № 7, на которую не воздействуют другие исследованные в данной статье химиотерапевтические препараты. Это соединение можно было бы использовать как добавку к применяемым в настоящее время мягким дезинфицирующим средствам.

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

Целью нашей дальнейшей работы является синтез и исследование противомикробной активности более доступных ацетиленовых ЧАС меньшей молекулярной массы.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ацетиленовые четвертичные аммониевые соли  
Синтез 1-бром-2-пропина (бромистого пропаргила)

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой, обратным холодильником и охлажденную до  $-5^\circ C$  льдом с солью, вноси-

ли 36,5 г (0,65 моль) перегнанного пропаргилового спирта и 6 мл пиридина. К этой смеси при перемешивании по каплям прибавляли 61,6 г (0,23 моля)  $PbBr_2$  в 2 мл пиридина. Температуру реакционной смеси постепенно в течение одного часа доводили до комнатной и смесь кипятили один час на водяной бане. Затем обратный холодильник заменяли на нисходящий и отгоняли бромистый пропаргил в приемник на сухой поташ. Через некоторый промежуток времени бромистый пропаргил перегоняли еще раз. Выход – 43,3 г (56 %).  $T_{кип}$  84 °C / 760 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,4920 [1].

#### *Синтез метилпропаргилового эфира*

В трехгорлую колбу на 1 л, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, охлажденную смесью льда с солью, вносили 84 г (1,5 моля) пропаргилового спирта, 201 г (1,65 моля) диметилсульфата, 60 мл воды и прибавляли по каплям раствор едкого натра (82 г NaOH в 82 мл воды) с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси не превышала -15 °C. Затем продолжали перемешивание в течение 2 часов. Органический слой отделяли от водного и сушили безводным  $CaCl_2$ . После перегонки получали 84 г (80 %) метилпропаргилового эфира.  $T_{кип}$  61–62 °C / 760 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,3965. Литературные данные:  $T_{кип}$  61–62 °C / 760 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,3975 [31].

#### *Синтез 1-метокси-2-гептина [19]*

В трехгорлую колбу на 1 л, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, охлажденную до -50 °C твердой углекислотой в эфире, наливали около 500 мл жидкого аммиака и при перемешивании вносили 500 мг  $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$  (катализатор) и 1 г металлического натрия. После перехода окраски из синей в серую в колбу вносили 23 г (1 г-атом) мелконарезанного натрия и продолжали перемешивание в течение 2 часов. Образование густой темно-серой взвеси указывает на конец превращения. Охладив колбу до -60 °C, по каплям прибавляли 70 г (1 моль) метилпропаргилового эфира, растворенного в 100 мл абсолютного эфира, и продолжали перемешивание еще в течение 1,5–2 часов. Далее охлаждали колбу до -70–75 °C и добавляли раствор 137 г (1 моль) бромистого бутила в 110 мл абсолютного эфира. Реакционную смесь оставляли на ночь для испарения аммиака и на следующий день в колбу последовательно добавляли 200 мл сухого эфира, 5 г  $NH_4Cl$  и 100 мл воды. Эфирный слой отделяли от водного, водный слой несколько раз экстрагировали эфиром, эфирные вытяжки объединяли и пропускали через них  $CO_2$  из аппарата Кипа до нейтральной реакции. Эфирный раствор сушили безводным  $MgSO_4$ . После удаления растворителя остаток перегоняли в вакууме. Из одного синтеза получали в среднем 81 г (65 %) 1-метокси-2-гептина.  $T_{кип}$  50–51 °C / 10 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,4320. Литературные данные:  $T_{кип}$  53–54 °C /

11 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,4300 [26],  $T_{кип}$  56–57 °C / 12 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,4320 [19].

#### *Синтез 1-бром-2-гептина*

В трехгорлую колбу на 100 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещали 16 г (0,13 моля) бромистого ацетила и 0,25 г безводного  $ZnCl_2$  (катализатор), по каплям при интенсивном перемешивании прибавляли 16,5 г (0,13 моля) 1-метокси-2-гептина. Реакционную смесь нагревали на водяной бане при температуре 50 °C. После прибавления эфира температуру бани поднимали до 70 °C и продолжали перемешивание в течение 1,5 часа. Далее реакционную смесь выливали в ледяную воду, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали несколько раз эфиром. Эфирный раствор сушили безводным  $MgSO_4$  и после отгонки растворителя остаток перегоняли в вакууме. Из одного синтеза получали 18 г (79 %) 1-бром-2-гептина.

$T_{кип}$  69 °C / 10 мм рт. ст.,  $n_D^{25}$  1,4895. Литературные данные:  $T_{кип}$  71–73 °C / 12 мм рт. ст.,  $n_D^{25}$  1,4890 [26],  $T_{кип}$  88,7 °C / 27 мм рт. ст.,  $n_D^{20}$  1,4898 [24].

#### *Синтез бромистого ди-н-октил-ди-(2-гептинил) аммония*

Реакционную смесь, содержащую 0,034 моля 1-ди-н-октиламино-2-гептина, 0,03 моля 1-бром-2-гептина и 10 мл ацетонитрила, перемешивали при комнатной температуре в течение 3–4 часов. Ацетонитрил отмывали водой. Выделившееся масло промывали пентаном, растворяли в эфире и сушили безводным  $MgSO_4$ . Эфир удаляли в вакууме. Выход продукта – 50 %.

Остальные ЧАС получали аналогично. В ацетофеноне реакционную смесь оставляли на ночь, в пентане реакцию проводили в течение 3–4 дней (в последнем случае нерастворимые ЧАС промывали пентаном и растворитель удаляли в вакууме).

Определение чувствительности микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам проводили диско-диффузионным методом [18], [20].

Для исследования использовали стандартные питательные среды: АГВ – для определения чувствительности бактерий к химиотерапевтическим препаратам, Мюллер–Хинтон с добавлением метиленового синего и глюкозы – для определения чувствительности грибов к химиотерапевтическим препаратам.

На поверхность подсушенной питательной среды в чашке Петри нанесли 1 мл исследуемой культуры (18–20-часовой бульонной культуры или стомиллионной агаровой суспензии из агаровой культуры). Диски, пропитанные насыщенными растворами исследуемых ЧАС и N-оксида в ДМСО, накладывали пинцетом на равном расстоянии друг от друга и на 2 см от края чашки. Чашки с посевами бактерий инкубировали при 35–37 °C в течение 18–20 часов. Чашки

с посевами грибов инкубировали при 22–25 °C в течение 7–10 суток.

Для учета результатов с помощью линейки измеряли диаметр зон подавления роста вокруг дисков с точностью до 1 мм.

Тест-культуры: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Penicillium spp.*, *Bacillus cereus*, *Saccharomyces cerevisiae*.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев В. П. Молекулярные комплексы гетероароматических N-оксидов и ацетиленовых аминов с  $\pi$ -акцепторами как модель исследования нуклеофильности и основности соединений с пространственно доступными реакционными центрами: Дисс. ... д-ра хим. наук. Петрозаводск, 2007. 427 с.
2. Андреев В. П., Батоцыренова Е. Г., Рыжаков А. В., Родина Л. Л. Процессы внутримолекулярного переноса заряда в ряду стирильных производных N-оксидов пиридина и хинолина // ХГС. 1998. № 8. С. 1093–1102.
3. Андреев В. П., Вукс Е. М., Кочеткова Е. В., Ремизова Л. А., Фаворская И. А. Кватернизация ацетиленовых аминов 2-пропинил- и алкилгалогенидами // ЖОрХ. 1979. Т. 5. Вып. 3. С. 464–467.
4. Волкова С. В., Клементенок Е. В., Ефремова М. И. Оптимизация состава современного дезинфицирующего средства на примере препарата «Лизафин» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.petrospt.ru/articles/1/index.html>
5. Волкова Т. О., Немова Н. Н. Молекулярные механизмы апоптоза лейкозной клетки. М.: Наука, 2006. 205 с.
6. Гудзь О. В. Влияние этония на процесс дегидрирования метаболитов цикла трикарбоновых кислот культурами клетки *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* // Микробиологический журнал. 1985. Т. 47. № 2. С. 60–63 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N12/clin\\_dez.htm](http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N12/clin_dez.htm)
7. Гудзь О. В. Итоги и перспективы клинического применения дезинфекционных средств из группы четвертичных аммониевых соединений. Совет по регламентации применения и внедрения дезинфекционных средств Минздрава Украины (г. Киев) // Провизор. 1998. Вып. 12.
8. Гудзь О. В., Писько Г. Т. Молекулярные аспекты действия поверхностно-активных веществ на микроорганизмы // Фармакология и токсикология: Республ. междувед. сборник. Киев: Здоров'я, 1983. С. 106–111.
9. Гудзь О. В., Писько Г. Т. Влияние четвертичных аммониевых соединений на функциональное состояние цитоплазматической мембраны *Escherichia coli* // Микробиологический журнал. 1988. Т. 50. № 3. С. 75–78.
10. Иванов А. Ю., Фомченков В. М. Зависимость повреждающего действия поверхностно-активных веществ на клетки *Escherichia coli* от фазы роста культуры // Микробиология. 1989. Т. 58. Вып. 6. С. 969–975.
11. Инструкция по применению средства дезинфицирующего «ДЕЗЭФЕКТ-САНИТ» на предприятиях мясной промышленности [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.dezeft.ru/san\\_meat\\_instruction.doc](http://www.dezeft.ru/san_meat_instruction.doc)
12. Йоффе Б. С., Бабаян Е. П., Злотник Р. Е. Синтез и применение катионных ПАВ // Хлорная промышленность. М.: НИИТЕХИМ, 1988. 42 с.
13. Коляшин О. А., Кормачев В. В., Митрасов Ю. Р., Братилов Б. И. N-окиси пиридина. Чебоксары: Чувашский ГУ, 1987. 95 с.
14. Крученок Т. Б. Научные основы направленного поиска новых дезинфицирующих средств и изучение механизма их действия // Проблемы дезинфекции и стерилизации. М., 1985. С. 6–13.
15. Лиманов М. О., Иванов С. Б., Крученок Т. Б. Синтез и бактерицидная активность катионных поверхностно-активных веществ, содержащих асимметричный атом азота // Хим.-фарм. журн. 1984. № 6. С. 703–706.
16. Лиманов В. Е., Эпштейн А. Е., Скворцова Е. К., Арефьева Л. И. 5-я всесоюзная конференция по химии ацетилена. Тбилиси, 1975.
17. Ляпунов Н. А., Бобылева Л. Г., Иванов Л. В., Грецкий В. М., Чуева И. Н., Рудько А. П. Исследование катионных поверхностно-активных веществ – солей алкиламидопропилдиметилбензиламмония // Фармация. 1984. Т. XXXIII. № 3. С. 26–30.
18. Медицинская микробиология / Под. ред. А. М. Королюка, В. Б. Сбойчакова. СПб., 1999. 272 с.
19. Мкрян Г. М., Гаспарян С. М., Волнина Э. А., Капеланян Э. Е. Исследование в области соединений ацетиленового ряда. V. Присоединение алкилхлорметилловых эфиров к однозамещенным ацетиленовым углеводородам. Синтез алкин-2-илалкиловых эфиров // Арм. хим. журнал. 1970. Т. 23. № 5. С. 419–424.
20. МУК 4.12.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. М.: Минздрав России, 2004.
21. Писько Г. Т., Гудзь О. В. Зависимость между строением катиона и биологической активностью катионных поверхностно-активных веществ // Фармакология и токсикология. 1980. № 5. С. 210–215.
22. Писько Г. Т., Овчинников В. Г., Гудзь О. В., Смирнова Н. А., Тарасенко В. С. Противомикробные свойства производных гексаметилендиамина, содержащих остатки высокомолекулярных спиртов // Физиологически активные вещества. 1984. Вып. 16. С. 54–57.
23. Чернявская М. А., Павлова И. Б. Структурно-функциональные изменения клеток сферопластов эшерихий при воздействии катионного поверхностно-активного вещества // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1983. № 2. С. 62–66.
24. Bartlett P. D., Rosen L. J. An acetylenic analog of neopentyl bromide; evidence that the hindrance to displacement reactions in neopentyl halides is steric in nature // J. Am. Chem. Soc. 1962. Vol. 64. № 3. P. 542–546.
25. Best M., Sattar S. A., Springthorpe V. S., Kennedy M. E. Efficacies of selected disinfectants against *Mycobacterium tuberculosis* // J. Clin. Microbiol. 1990. № 10. P. 2234–2239.
26. Couffignal R., Gaudemar M., Perriot P. Sur la preparation des bromures propargyliques du type R-C≡C-CH<sub>2</sub>-Br (note de laboratoire) // Bull. Soc. Chim. Fr. 1967. № 10. P. 3909–3910.
27. Desinfektionsmittel-Liste der DGHM. Wiesbaden, 1997.
28. Kabara J. J., McKillip W. J., Sedor E. A. Ammimides. I. Antimicrobial effect of some long chain fatty acid derivatives // J. Amer. Oilchem. Soc. 1975. № 8. P. 316–317.
29. Frank M. J., Schaffner W. Contaminated Aqueous Benzalkonium Chloride an Unnecessary Hospital Infection Hazard // J. Amer. Med. Assoc. 1976. Vol. 236. № 21. P. 2418–2419.
30. Girardo P., Reverdy M. E., Martra A., Fleurette J. Determination de la concentration minimale bactericide de trois antiseptiques et un desinfectant sur S 80 souches de bacilles gram negatif d'origine hospitaliere // Pathol. Biol. 1989. № 5 bis. P. 605–611.
31. Perriot P., Gaudemar M. Sur la preparation des esters d'alcools  $\alpha$ -acetyleniques  $\gamma$ -halogenes // Bull. Soc. Chim. Fr. 1968. F. 8. P. 3239–3244.
32. Russell A. D. Bacterial spores and chemical sporicidal agents // Clin. Microbiol. Rev. 1990. № 2. P. 99–119.