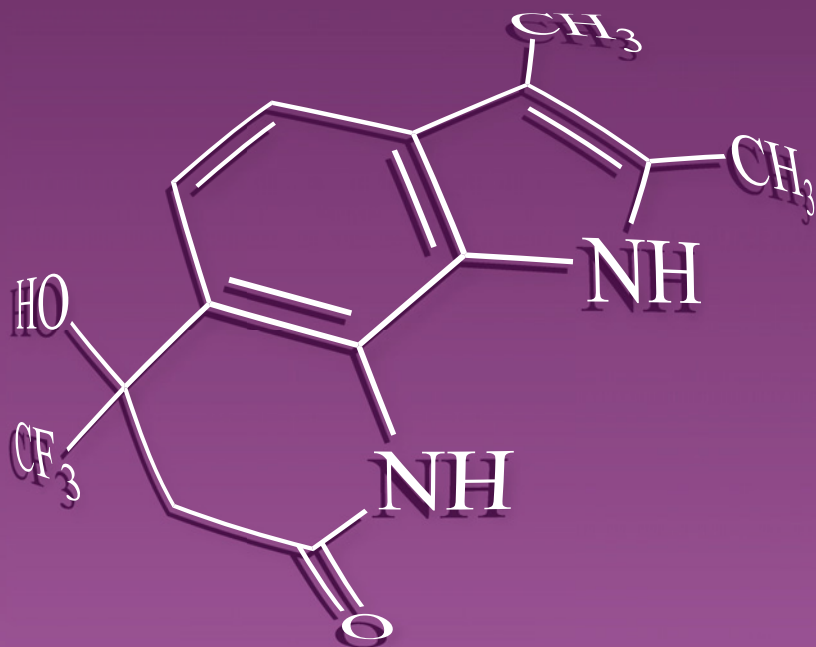


И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин

АКТИВНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ МОЛЕКУЛЫ



И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин

АКТИВНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Электронное издание



Москва
Лаборатория знаний
2023

УДК 615
ББК 52.64
С79

Рецензенты:

С. М. Напалкова, доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Н. В. Пчелинцева, доктор химических наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский университет им. Н. Г. Чернышевского»

Н. В. Зык, доктор химических наук, профессор, лаборатория Биологически активных органических соединений (БАОС) химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», заслуженный деятель науки Российской Федерации

Степаненко И. С.

С79 Активные противомикробные молекулы : монография / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин. — Электрон. изд. — М. : Лаборатория знаний, 2023. — 288 с. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10". — Загл. с титул. экрана. — Текст : электронный.

ISBN 978-5-93208-602-5

В монографии представлен обширный материал по химической структуре и микробиологическим свойствам основных противомикробных соединений — дезинфектантов, антисептиков, консервантов. Современные стратегии поиска противомикробных соединений и исследования их активности показаны на примере замещенных 1*H*-индоламинов.

Особое внимание уделено классификации, структуре и антибактериальному действию природных антибиотиков. Детально обсуждена актуальная проблема возникновения резистентности микроорганизмов во взаимосвязи с механизмом действия антибиотиков.

Монография рассчитана на исследователей в области микробиологии и фармакологии, преподавателей медицинских вузов, а также может быть полезна практическим врачам-инфекционистам, аспирантам и студентам, интересующимся противомикробными препаратами.

УДК 615
ББК 52.64

Деривативное издание на основе печатного аналога: Активные противомикробные молекулы : монография / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин. — М. : Лаборатория знаний, 2023. — 285 с. : ил. — ISBN 978-5-93208-246-1.

В соответствии со ст. 1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации

ISBN 978-5-93208-602-5

© Лаборатория знаний, 2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ЕРА — Агентство по защите окружающей среды США
IF — фактор индукции
MRSA — метициллинрезистентный *S. aureus*
MRSE — метициллинрезистентный *S. epidermidis*
NaДХЦ — дихлоризоцианурат натрия
VRE — ванкомицинрезистентный энтерококк
АОАС — Ассоциация официальных аналитических химиков
АПAB — анионные поверхностно-активные вещества
ATCC — Американская коллекция типовых культур
БИТ — 1,2-бензизотиазолин-3-он
БХДМГ — *N*-бром-*N*-хлордиметилгидантоин
ВЖК — высшие жирные кислоты
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВИЧ-1 — вирус иммунодефицита человека первого типа
ГДТК — *N*-гидроксиэтилэтилендиамин-*N,N',N'*-триуксусная кислота
ДАУК — дегидроацетоуксусная кислота
ДДМ — диско-диффузионный метод
ДМГ — диметилгидантоин
ДМСО — диметилсульфоксид
ДМФА — *N,N*-диметилформамид
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ДХМК — дихлор-*m*-ксилол
ДЦТК — транс-1,2-диаминоциклогексан-*N,N,N',N'*-тетрауксусная кислота
ИДК — иминодиуксусная кислота
ИК — инфракрасная спектроскопия
ККМ — критическая концентрация мицеллообразования
КОЕ — колониеобразующая единица
КПАВ — катионное поверхностно-активное вещество
ЛПС — липополисахарид
МИК — минимальная ингибирующая концентрация
МИТ — 2-метил-4-изотиазолин-3-он
МПК — минимальная подавляющая концентрация
МТТ — 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2*H*-тетразолий бромид
МХА — Мюллер—Хинтон агар
МХБ — Мюллер—Хинтон бульон

НПАВ	—	неионогенное поверхностно-активное вещество
НТК	—	нитрилотриуксусная кислота
НТСФ	—	низкотемпературная паровая стерилизация с парами формальдегида
ОБПХФ	—	<i>o</i> -бензил- <i>n</i> -хлорфенол
ОФА	—	<i>o</i> -фталевый альдегид
ПАВ	—	поверхностно-активное вещество
ПГМБ	—	полигексаметилен бигуанид
ПЛЛ	—	поли- <i>L</i> -лизин
ПМС	—	промышленные метилированные спирты
ПХМК	—	<i>n</i> -хлор- <i>m</i> -ксилол
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
TKID50	—	тканевая культура в инфицирующей дозе 50%
УФ	—	ультрафиолетовая электронная спектроскопия
ФРА	—	ацетат фенилртути
ФРН	—	нитрат фенилртути
ФЭК	—	фотоэлектроколориметр
ХМИТ	—	хлор-2-метил-4-изотиазолин-3-он
ЧАС	—	четвертичное аммониевое соединение
ЭГФГ	—	<i>N, N'</i> -этиленбис[2-(2-гидроксифенил)-глицин]
ЭДИК	—	этилендиоксибис (этилиминоди(уксусная кислота))
ЭДТА	—	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЯМР	—	ядерный магнитный резонанс

ПРЕДИСЛОВИЕ

Исследования по целенаправленному поиску новых соединений с эффективным противомикробным действием в настоящее время весьма актуальны. Необходимость поиска новых противомикробных соединений подтверждена в Российской Федерации на государственном уровне по Распоряжению Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.».

В предлагаемой читателю монографии «Активные противомикробные молекулы» представлен материал по химической структуре и противомикробным свойствам известных на сегодняшний день природных, химически модифицированных и синтетических противомикробных соединений, многие из которых используются в качестве лекарственных препаратов, дезинфектантов и консервантов. Современные подходы к поиску, синтезу и испытаниям противомикробной активности проиллюстрированы на примере новой группы соединений с противомикробным действием анилидного типа на основе замещенных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов. Приведен обширный экспериментальный материал *in vitro* и *in vivo*, показывающий возможность создания новых эффективных антимикробных препаратов на основе этих соединений.

Проведен анализ зависимости биологической активности полученных новых соединений от их химической структуры. Новая группа включает соединения как с широким, так и с узким спектром антимикробного действия, и может занять свое место в резерве противомикробных средств.

Исследование базируется на одном из фундаментальных принципов преодоления резистентности микроорганизмов — поиске новых соединений с антимикробной активностью и, может быть, с иным механизмом действия.

Данная монография представляет интерес не только для исследователей в области медицинской микробиологии, но и для более широкого круга специалистов, имеющих отношение к вопросам химии, биологии, фармакологии. Монография принесет пользу научным сотрудникам, аспирантам и студентам, поскольку содержит много сведений о чувствительности микроорганизмов к традиционно приме-

няемым антимикробным препаратам, а также об этапах исследования противомикробной активности новых соединений.

Нумерация соединений в гл. 1–3 автономная.

Ввиду большого количества исследованных бактериальных штаммов для удобства восприятия в монографии используются их общепринятые сокращенные названия. В приложениях даны полные названия. Латинские названия грибов приведены без сокращений.

*Степаненко И. С.,
Ямашкин С. А.*

ВВЕДЕНИЕ

В 1969 г. У. Стюарт, который был в то время министром здравоохранения США, произнес перед Конгрессом США речь, в которой призвал не снижать темпы борьбы с инфекционными заболеваниями, в то время как в медицинском сообществе существовало мнение, что с открытием ряда антибиотиков «книга инфекционных заболеваний может быть закрыта». Эта фраза также приписывалась У. Стюарту, и он до сих пор подвергается критике за это оптимистичное заявление.

Эйфория 70-х г. XX столетия может быть нам вполне понятна. Были открыты и изучены почти все группы антимикробных средств. Значимо снизились показатели смертности от инфекционных заболеваний, набирала скорость прививочная кампания. Но несоблюдение фундаментальных принципов рациональной антибиотикотерапии и колоссальная адаптационная способность микроорганизмов привели к тому, что «панацея Флеминга» — этиотропная терапия инфекционных заболеваний — теряет свои позиции.

Проблема резистентности к антимикробным препаратам становится все более актуальной и тревожной в XXI в. В большинстве регионов мира, в том числе и в России, получают распространение антибиотикорезистентные штаммы как грамположительных (стафилококки, энтерококки), так и грамотрицательных бактерий (энтеробактерии, псевдомонады и др.). Перспективы разработки и внедрения новых антимикробных препаратов выглядят, прямо сказать, удручающе. В России разработана на государственном уровне «Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности на период до 2030 г.» (Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р).

В течение последних десятилетий неизменно актуальными остаются работы в области химии индола и его производных. Это обусловлено тем, что индольная группа входит в структуру многих природных и синтетических физиологически активных веществ. Особое место в химии индола занимают соединения с аминогруппой в молекуле. Так, индольный фрагмент содержится в молекулах незаменимой белковой аминокислоты триптофана, биогенного амина серотонина. Особый интерес представляют аминокислоты с аминогруппой в бензольном кольце. Эти соединения, как любые ароматические амины,

могут давать различного рода производные с участием аминогруппы. Авторами изучено взаимодействие β -диоксосоединений с замещенными аминокислотами с различным положением аминогруппы в бензольном кольце, т. е. с 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинами. Полученные амиды и енамины представляют интерес как биологически активные вещества, а также как исходные соединения для получения трициклических гетеросистем — пирролохинолинов. Эти соединения являются структурными фрагментами некоторых алкалоидов (например, алкалоида вомипирин) и коферментов бактериальных и животных дегидрогеназ (например, метоксатина — кофермента PQQ).

Несомненно, большой интерес представляют фторсодержащие производные азотистых гетероциклов. Многие из них обладают широким спектром антибактериального действия. На основе различных по структуре 1*H*-индолиламинов и β -кетоефиров авторами были получены и исследованы фторсодержащие амиды и пирролохинолины.

ПРИРОДНЫЕ, ХИМИЧЕСКИ МОДИФИЦИРОВАННЫЕ, СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ РАЗЛИЧНЫХ КЛАССОВ СОЕДИНЕНИЙ

Микроорганизмы миллионы лет благополучно сосуществуют с другими живыми организмами и проявляют наибольшую генетическую и метаболическую активность. Микробы разработали различные механизмы, чтобы выживать в неблагоприятных условиях, создаваемых конкурентными экологическими проблемами. Инфекция — это вторжение в организм хозяина вредоносных микроорганизмов, или микробных патогенов, которые затем размножаются в тесной взаимосвязи с тканями хозяина. Инфекции могут различаться по степени тяжести и могут варьироваться от латентных до молниеносных [57, 231, 366, 468, 469, 494].

В течение долгого времени происходило непрерывное сражение человека с множеством микробных патогенов. Противомикробные препараты относятся к числу немногих средств, которые вылечивают путем устранения патогенных микроорганизмов. Разработка противомикробных препаратов для клинического применения была несомненно успешной в медицине [389]. Противомикробные препараты активны в отношении важных компонентов основных областей обмена веществ в микробной клетке, а именно синтеза клеточной стенки, белка, рибонуклеиновой кислоты (РНК), дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и в промежуточном метаболизме [151, 161, 470].

Использование противомикробных средств для ингибирования и ликвидации инфекционных организмов сталкивается с определенными трудностями, поскольку микробные патогены развивают различные формы резистентности к лекарственным средствам. Применение антимикробных препаратов становится все более масштабным, и, соответственно, увеличивается уровень и сложность резистентности. Возникновение у микробных патогенов резистентности к нескольким противомикробным агентам стало ведущей проблемой общественного здравоохранения, поскольку существенно снижается количество доступных и эффективных противомикробных средств для лечения инфекций, вызванных этими патогенами, а иногда их просто нет.

Микробные патогены могут проявлять устойчивость к противомикробным агентам с помощью различных механизмов, таких как возникновение мутаций, селекция или получение резистентных генов от других микробиологических патогенов. Пациенты, инфицированные резистентными патогенами, часто страдают от неэффективного лечения, которое обычно имеет неблагоприятный исход, особенно в случае инфекционных процессов с тяжелым течением [261, 276].

В настоящее время наиболее широко используемые противомикробные агенты подвержены резистентности, и даже некоторые новые агенты сталкиваются с этой же проблемой. Преодоление резистентности обычно достигалось путем обнаружения новых противомикробных агентов или использованием производных, полученных полусинтетическими методами, которые не подвержены существующим механизмам устойчивости. Поэтому поиск новых соединений, понимание механизма действия препаратов и того, как работают механизмы сопротивления микроорганизмов, проблем, с которыми сталкивается химиотерапия инфекционных заболеваний, и способов решения этих проблем не теряют актуальность и в XXI в. [227, 280, 359, 470].

Все противомикробные средства, используемые в настоящее время, можно разделить на две группы: препараты, применяемые для устранения микроорганизмов вне организма человека, в окружающей среде (дезинфектанты и консерванты) и химиотерапевтические препараты, используемые для устранения микроорганизмов на поверхностях и в организме человека (антисептики и антибиотики) [232, 348, 471].

В настоящее время доступно множество различных видов противомикробных препаратов (синтетических, полусинтетических, природных), которые служат различным целям в медицине, ветеринарии, фармации и других областях. Их роль в качестве дезинфицирующих средств, консервантов для широкого спектра продуктов и материалов достаточно велика [395, 396, 410, 424, 434, 436, 466, 499, 508, 509, 511, 512, 515].

Основными типами противомикробных и противогрибковых препаратов, применяемых в качестве дезинфицирующих средств, антисептиков и консервантов, являются следующие органические и неорганические соединения [47, 269, 385, 399, 404]:

- фенолы;
- органические и неорганические кислоты, сложные эфиры и соли;
- ароматические диамидины;
- поверхностно-активные вещества;
- антимикробные красители;
- галогены;
- соединения хлора;
- производные хинолина и изохинолина;
- спирты;
- окислители;
- хелатирующие агенты;

- соединения, увеличивающие проницаемость мембран;
- производные тяжелых металлов;
- производные имидазола;
- изотиазолонны;
- производные уротропина;
- триазины;
- оксазол-оксазолы;
- гидроксиметилглицинат натрия;
- метилен бистиоцианат;
- каптан;
- 1,2-дибром-2,4-дицианобутан;
- эфирные масла;
- газообразные дезинфицирующие средства.

1.1. Фенолы и их производные

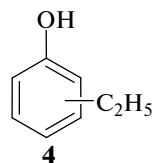
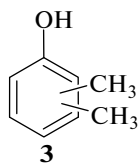
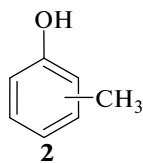
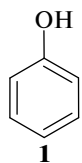
Исторически известно, что фенольные и натуральные дистилляты, содержащие фенолы с хлором и йодом, появились в арсенале антисептиков раньше, чем все другие препараты. И сегодня они широко используются в качестве дезинфицирующих средств и консервантов для различных промышленных продуктов. Основное общее ограничение заключается в том, что, в силу их токсичности, они не должны использоваться там, где могут загрязнять продукты [79, 143, 195]. Изучена взаимосвязь между структурой и активностью ряда фенолов. Основными выводами из этого исследования стало то, что алкильные заместители нормального строения с длиной цепи до шести атомов углерода увеличивают антибактериальную активность фенолов, предположительно за счет увеличения поверхностной активности и способности концентрироваться на границе раздела фаз. Наряду с этим активность уменьшается из-за снижения растворимости в воде, также этому способствуют заместители с разветвленной цепью из-за некоторой полярности по сравнению с неполярными алкильными группами нормального строения с таким же числом атомов углерода. Введение галогена в бензольное кольцо повышает антибактериальную активность фенола. Комбинация заместителей — алкила и галогена — придает наибольшую антибактериальную активность в тех случаях, когда они находятся в *орто*- или *пара*-положении к гидроксильной группе. Введение нитрогруппы с одновременным увеличением токсичности фенола по отношению к бактериям также усиливает системную токсичность и определяет специфические биологические свойства молекулы, что позволяет ей предотвращать процесс окислительного фосфорилирования. В настоящее время показано, что это связано с тем, что нитрофенолы действуют как высвобождающие агенты. Исследования показали, что наличие нитрогруппы не является необходимым услови-

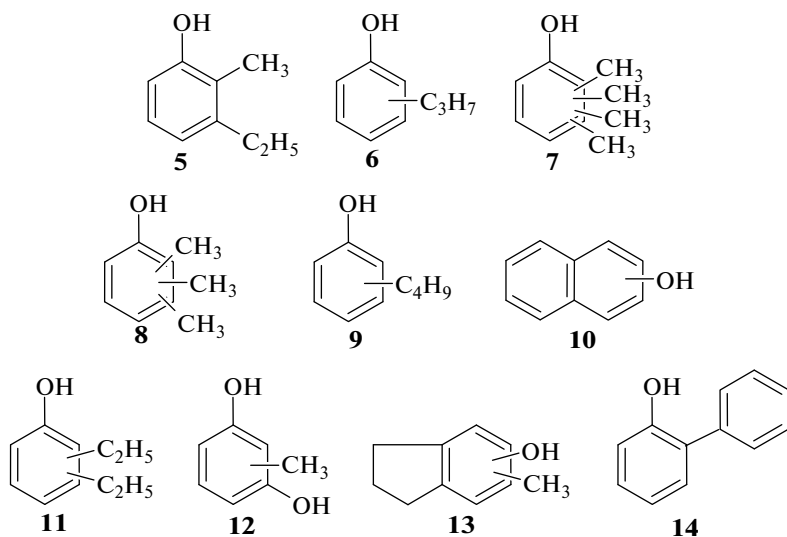
ем расщепления, так как этилфенол является высвобождающим агентом [79, 143, 195].

В последнее время нитрофенолы заменяют другими химическими соединениями. 4-Нитрофенол по-прежнему находит применение как консервант в кожевенной промышленности [399, 461].

В ряду бисфенолов активность зависит от того, каким образом связаны фенильные радикалы. Наибольшую активность проявляют соединения, в молекулах которых ядра связаны непосредственно или разделены мостиками $-\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{O}-$. При этом максимальная активность обнаруживается у препаратов с гидроксильными группами в 2,2'-положении бисфенола. Если же фенильные радикалы соединены с $\text{CO}-$, $\text{SO}-$ или $\text{CH}(\text{OH})-$ группами, активность бисфенолов снижается. Введение в ароматические кольца бисфенолов атомов галогенов обеспечивает дополнительную биоцидную активность [399, 461].

Большинство фенолов, которые используются для производства дезинфицирующих средств, добывают из смолы, полученной в качестве побочного продукта при деструктивной (сухой) перегонке угля [32, 399, 461]. Уголь нагревают без доступа воздуха. При этом образуются летучие продукты, один из которых представляет собой густую смолу. Смола фракционируется с получением группы веществ, которые включают фенолы (так называемые смоляные кислоты), органические основания и нейтральные продукты, такие как алкилнафталины, которые известны в промышленности как нейтральные масла. Крезолы состоят из смеси 2-, 3- и 4-крезола. По строению молекул ксиленолы представляют собой шесть изомерных диметилфенола и три этилфенола. Комбинированная фракция, крезолы и ксиленолы также доступны в виде коммерческого продукта, который известен как крезоловая кислота. Высококипящие смоляные кислоты состоят из алкилзамещенных фенолов, таких как диэтилфенолы, тетраметилфенолы, метилэтилфенолы, а также из метилинданолов, нафтолов и метилрезорцинов, причем последние существуют в виде частично гидрированных продуктов. В смоле также возможно присутствие следовых количеств 2-фенилфенола. Структурные формулы некоторых из фенольных компонентов (**1**–**14**) приведены ниже [32, 461]. Это такие противомикробные соединения, как фенол (**1**), крезолы (**2**), ксиленолы (**3**), этилфенолы (**4**), 3-этил-2-метилфенол (**5**), пропилфенолы (**6**), тетраметилфенолы (**7**), триметилфенолы (**8**), бутилфенолы (**9**), нафтолы (**10**), диэтилфенолы (**11**), метилрезорцины (**12**), метилинданолы (**13**), 2-фенилфенол (**14**).





Сам фенол (**1**), C₆H₅OH, представляет собой белое кристаллическое вещество с T_{пл} = 39–40 °С, которое за счет окисления становится розовым, а затем черным [20]. Он растворим в воде в соотношении 1 : 13 и является слабой кислотой; ранее было распространено его тривиальное название «карболовая кислота». Однако биологически активной является недиссоциированная форма молекулы. Фенол эффективен против грамположительных и грамтрицательных вегетативных бактерий, но медленно действует на бактериальные споры и кислотоустойчивые бактерии. Он находит в настоящее время ограниченное применение в медицине, но используется в качестве консерванта в таких продуктах, как животные клеи. Хотя фенол впервые был выделен из каменноугольной смолы, в настоящее время в значительной степени производится гидролизом хлорбензола, а также сплавлением бензолсульфокислоты и гидроксида натрия [452, 504].

Фенол получают с чистотой 99% [394]. Крезол (2-, 3- и 4-крезол) (**2**) должен содержать менее 2% фенола. Коммерческая смешанная ксиленоловая фракция не содержит фенолов или крезолов, но может содержать 22 высококипящих производных фенола. Высококипящие смоляные кислоты могут содержать некоторые высококипящие ксилолы, например 3,4-ксиленол (T_{кип} = 227 °С). Соед. **3** представляет собой общую формулу для изомерных ксиленолов. Нейтральная масляная фракция имеет адьювантное действие в некоторых из готовых дезинфицирующих средств [32, 269, 461]. Она лишена биоцидной активности и состоит в основном из углеводородов, таких как метил- и диметилнафталины, додекан, нафталин, тетраметилбензол, диметилинды и тетрагидронафталин. Некоторые дистилляты смолы содержат нейтральное масло (диапазон кипения 205–296 °С), смешанное с фенола-

Таблица 1.1. Физические свойства и показатели коэффициента фенола каменноугольных продуктов в отношении *S. typhi* и *S. aureus*

Продукт и температура кипения (°С)	Коэффициент фенола		Растворимость в воде (г/100 мл)
	<i>S. typhi</i>	<i>S. aureus</i>	
Фенол (182)	1	1	6,6
Крезол (190–203)	2,5	2,0	2,0
4-этилфенол (4) (195)	6	6	Плохо растворим
Ксиленол (210–230)	5	4,5	Плохо растворим
Высококипящие смоляные кислоты (230–270)	40	25	Нерастворимы
Высококипящие смоляные кислоты (250–275)	60	40	Нерастворимы

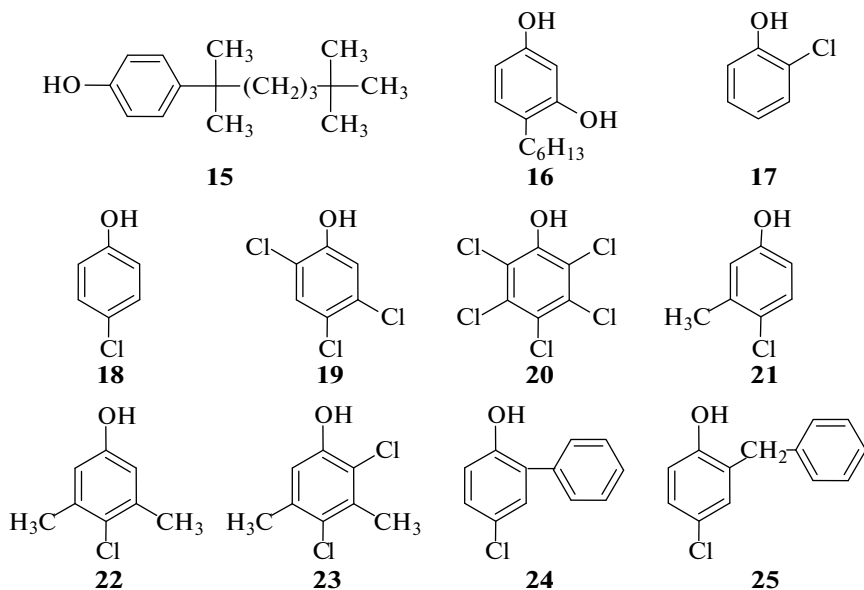
ми, предназначенными для производства дезинфицирующих средств [32, 269, 399, 461].

Переход от фенола ($T_{\text{кип}} = 182^\circ\text{C}$) к высококипящим производным фенола ($T_{\text{кип}} \leq 310^\circ\text{C}$) сопровождается изменением свойств: снижается растворимость в воде, уменьшается повреждение тканей, увеличивается бактерицидная активность, инактивация органическим веществом усиливается. Однако соотношение активности относительно грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов остается постоянным, хотя в случае с псевдомонадами активность снижается с уменьшением водорастворимости. Из приведенных в табл. 1.1 данных видно, что постепенное возрастание биологических свойств фенолов каменноугольной смолы с увеличением температуры кипения сопровождается уменьшением растворимости в воде. Это представляет проблему для производства, и часть современных продуктов по сей день находится на стадии рецептурных разработок [414].

Современный ассортимент солюбилизированных и эмульгированных фенольных дезинфицирующих средств довольно широк. Например, так называемые «черные жидкости» являются важными фракциями каменноугольной смолы, солюбилизированными мылом; «белые жидкости» получают путем эмульгирования фракций смолы. Их состав по содержанию фенола приведен в табл. 1.1. Термин «прозрачная растворимая жидкость» также используется для описания солюбилизированных продуктов, таких как лизол [14, 77, 295].

Лизол состоит из крезола (смесь 2-, 3- и 4-крезолов), солюбилизированного мылом, полученным из льняного масла. Он представляет собой дезинфицирующее средство широкого спектра, демонстрирующее активность против вегетативных бактерий, микобактерий, грибов и вирусов. Большинство вегетативных патогенов, включая микобактерии, погибают через 15 мин при разведении лизола до концентраций 0,3–0,6%. Бактериальные споры гораздо более устойчивы, и есть

данные, что споры *B. subtilis* выживают в 2%-м лизоле в течение почти трех дней. Еще большая устойчивость наблюдается для спор клостридий. Лизол обладает коррозионной способностью, связанной с фенольным гидроксилем, и его следует использовать с осторожностью. Обнаружено, что как способ производства, так и химический состав применяемого мыла влияют на биоцидные свойства продукта [269, 399, 461].



Каменноугольная и, в меньшей степени, нефтехимическая промышленность дает большое количество фенольных продуктов. Однако сам фенол в больших количествах производится синтетическим способом, как и некоторые его производные. Три таких фенола, которые широко используются, представляют собой 2-фенилфенол (**14**), 4-*mpem*-октилфенол (**15**) и 4-гексилрезорцин (**16**) [458].

2-Фенилфенол (**14**) представляет собой белый кристаллический порошок с $T_{пл} = 57^\circ\text{C}$. Соед. **14** гораздо лучше растворимо, чем октилфенол (растворяется в воде в соотношении 1 : 1000), а его натриевая соль очень легко растворяется в воде. Соед. **14** обладает антибактериальными и противогрибковыми свойствами и используется в качестве консерванта, особенно против грибов, в самых разных областях применения. Типичные минимальные ингибирующие концентрации (МИК) для натриевой соли 2-фенилфенола следующие: *E. coli* — 32 мкг/мл, *S. aureus* — 32 мкг/мл, *B. subtilis* — 16 мкг/мл, *P. fluorescens* — 16 мкг/мл, *Aspergillus niger* — 4 мкг/мл, *Epidermophyton spp.* — 4 мкг/мл, *Myrothecium verrucaria* — 2 мкг/мл, *Trichophyton interdigitale* — 8 мкг/мл. Многие штаммы *P. aeruginosa* более устойчивы, и для их ингибирования требуются более высокие концентрации. Основное применение это производное фенола нашло в качестве ин-

гредиента в дезинфицирующих средствах на основе соснового масла, консерванта масел для резки металлов и общего сельскохозяйственного дезинфицирующего средства. Оно особенно полезно в качестве биоцида и фунгицида в бумажной, картонной промышленности, а также в качестве добавки к парафиновому воску при изготовлении вошеной бумаги, вкладышей для бутылок и колпачков [79, 143, 423].

4-*трет*-Октилфенол (**15**) — это гомолог фенола, часто называемый октилфенолом, представляет собой белое кристаллическое вещество с $T_{пл} = 83^\circ\text{C}$. Основным недостатком, при рассмотрении возможности его применения в качестве консерванта, является плохая растворимость в воде — $1 : 6 \cdot 10^5$ или $1,6 \cdot 10^{-3}\%$. Растворимость в воде октилфенолятов натрия и калия заметно выше. Эксперименты с кормлением животных показали, что они менее токсичны, чем фенол или крезол. Спиртовые растворы фенола в 400–500 раз эффективнее самого фенола в отношении грамположительных организмов, но в отношении грамотрицательных бактерий фактор составляет лишь 1 : 50. Октилфенол также является фунгистатическим средством и использовался в качестве консерванта для белковых продуктов, таких как клеи и непищевые желатины. Его активность снижается в присутствии некоторых эмульгаторов, что может сделать его непригодным для сохранения мыла и масел [79, 143, 423].

4-Гексилрезорцин (**16**) представляет собой белые игольчатые кристаллы ($T_{пл} = 67^\circ\text{C}$), растворимые в воде в количестве 0,5%, а также хорошо растворимые в органических растворителях, глицерине и глицеридах. Соед. **16** имеет низкую токсичность для слизистых, поэтому применяется в медицине. Препарат **16** используется в виде 0,1%-го раствора в 30%-м водном глицерине как дезинфицирующее средство для кожи, а также в таблетках и рассасываемых пластинах для лечения инфекций горла [269, 329, 461].

Галогенирование фенолов усиливает антимикробную активность, причем *пара*-замещение (соед. **18**) является более эффективным, чем *орто*-замещение (соед. **17**), но снижает растворимость в воде. Существует также тенденция к инаktivации галогенпроизводных при введении органического радикала. Исследования замещенных фенолов датируются началом XX в., впервые они были исследованы П. Эрлихом и широко изучены М. Кларманом и сотр. Хлорирование увеличивает биоцидную активность фенолов. Хлорфенолы синтезируют взаимодействием фенола с хлором или сульфурилхлоридом [79, 143].

2,4,5-Трихлорфенол (**19**) — это белый или сероватый порошок, который плавится при $69,5^\circ\text{C}$ и кипит при 246°C . Соед. **19** является более сильной кислотой, чем фенол; оно почти нерастворимо в воде, но растворяется в щелочах и органических растворителях. Это хлорзамещенное производное фенола используется в качестве бактерицидного, фунгицидного и инсектицидного агента. Соед. **19** находит применение в консервации текстильной и древесной продукции, а также как ингредиент в некоторых антисептических составах [475].

Пентахлорфенол (**20**) представляет собой порошок от белого до кремового цвета с $T_{пл} = 174\text{ }^{\circ}\text{C}$, который может кристаллизоваться с долей воды, но почти нерастворим в воде, а растворим в органических растворителях. Пентахлорфенол или его натриевое производное используют в качестве консерванта для адгезивов, текстиля, дерева, кожи, бумаги и картона, а также для консервации красок. Пентахлорфенол разрешен только для обработки древесины с дополнительными ограничениями и/или нормативными требованиями в Канаде, Мексике и США. Также имеется информация о зарегистрированных вариантах применения для изготовления клеящих составов, в кожевенной промышленности, производстве бумаги и текстильных изделий. В настоящее время препараты на основе соед. **20** производятся в Мексике и США [375, 506].

4-Хлор-3-метилфенол (**21**) (*n*-хлор-*m*-крезол) представляет собой бесцветное кристаллическое соединение, которое плавится при $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перегоняется с водяным паром. Он растворим в воде (3,8 г/л) и легко растворим в этаноле, эфире, терпенах, а также в щелочных растворах. Хлоркрезол используется в качестве консерванта в фармацевтических продуктах и добавок в фармакопейном процессе стерилизации, называемом «нагрев с бактерицидом», в котором сочетание нагревания и химического биоцида позволяет осуществлять процесс стерилизации при более низкой температуре (98–100 °C), чем обычно применяемая для стерилизации — 121 °C. Соед. **21** используется в качестве консерванта для промышленных продуктов, таких как клеи, краски, масла для резки и в буровых растворах [79, 143]. 4-Хлор-3-метилфенол лучше растворяется в воде, чем другие фенолы. Это обуславливает достаточно широкий спектр антимикробной активности в широком диапазоне рН. Соед. **21** пригоден в качестве промышленного консерванта для таких продуктов, как загустители, клеи и пигменты [79, 269].

3,5-Диметил-4-хлорфенол (**22**) (ПХМК) представляет собой белое кристаллическое вещество, плавящееся при $155\text{ }^{\circ}\text{C}$, неплохо растворимое в воде (0,33 г/л при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$) и хорошо растворимое в щелочных растворах и органических растворителях. Он используется главным образом в качестве местного антисептика и дезинфицирующего средства. Для улучшения растворимости ПХМК часто солюбилизирован в подходящем мыльном растворе в сочетании с терпинеолом или сосновым маслом. Имеется модельная антисептическая композиция, содержащая ПХМК, мыло, терпинеол и этанол. Соед. **22** не является споридицидным, не обладает активностью против туберкулезной палочки и инактивируется в присутствии органических веществ [32, 79, 112].

2,4-Дихлор-3,5-диметилфенол (**23**) (ДХМК) — это белый порошок, плавящийся при $94\text{ }^{\circ}\text{C}$. Он перегоняется с водяным паром и ограниченно растворяется в воде (0,2 г/л при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Хотя соед. **23** менее растворимо, чем ПХМК, оно обладает схожим антимикробным спектром и используется в качестве ингредиента в дезинфицирующих средствах на основе соснового масла, лечебных мылах и скрабах для рук [32, 79, 112].

Монохлор-2-фенилфенол получается хлорированием 2-фенилфенола. Коммерческий продукт содержит 80% 4-хлор-2-фенилфенола (**24**) и 20% 6-хлор-2-фенилфенола. Смесь представляет собой желтоватую жидкость, которая кипит в диапазоне 250–300 °С. Он почти нерастворим в воде, но может быть использован в составе дезинфицирующих средств на основе соснового масла; солюбилизация осуществляется с помощью подходящего мыла [79].

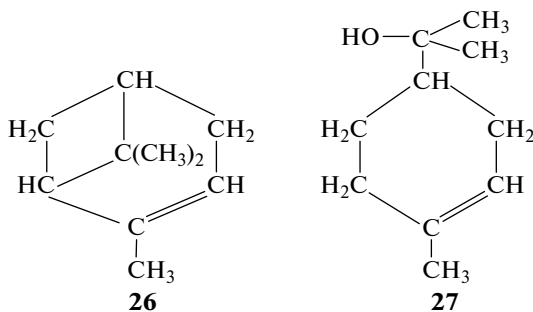
2-Бензил-4-хлорфенол (**25**) (ОБПХФ) представляет собой порошок от белого до розового цвета с $T_{пл} = 49$ °С. Он обладает небольшим фенольным запахом и почти нерастворим в воде ($7 \cdot 10^{-3}$ г/л при 20 °С), но, как и ПХМК, лучше растворим в щелочном растворе и органических растворителях. Солюбилизированное растительными маслами или анионными моющими средствами соед. **25** имеет широкий биоцидный спектр, оно активно против грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, простейших и грибов. Однако ОБПХФ чаще используется в дезинфицирующих препаратах в сочетании с другими фенолами [79].

Смешанные хлорированные производные фенола, такие как хлорированный ксиленол, могут быть получены для производства бытовых дезинфицирующих средств путем хлорирования ксилоленовой фракции каменноугольной смолы.

Были получены и исследованы бромированные и фторированные фенолы, но они не нашли широкого применения.

Нитрофенолы в целом более токсичны, чем галоген-замещенные фенолы. 3,5-Динитро-*o*-крезол использовался в качестве овицида в садоводстве, но наиболее широко распространенный сегодня 4-нитрофенол входит в группу консервантов, используемых в кожевенной промышленности при концентрациях 0,1–0,5% [269, 287, 495].

Еще в 1876 г. К. Кингсет запатентовал в Германии дезинфицирующий дезодорант, сделанный из масла скипидара и камфары. Это средство распространялось под торговым названием Sanitas. Позже была описана дезинфицирующая жидкость, полученная из соснового масла, солюбилизированного мыльным раствором. Главной составляющей скипидара является циклический углеводород пинен (**26**), который практически не имеет биоцидной активности [429, 453, 503].



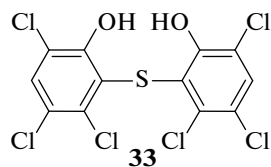
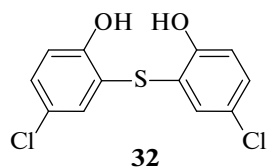
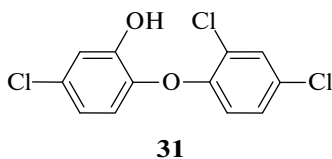
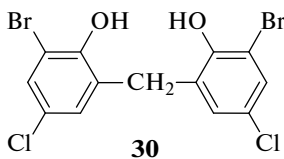
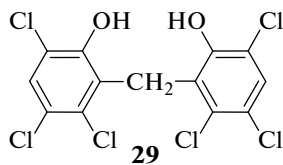
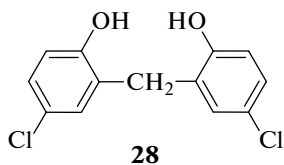
Терпинеол (**27**), который может быть синтезирован из пинена или скипидара через терпингидрат, а также может быть выделен (с чистой 80%) из паров дистиллятов сосновых древесных фрагментов, является еще одним ингредиентом дезинфицирующих средств из сосны и уже используется в качестве действующего компонента в композиции с хлорсиленолом. В отличие от пинена химический модификат проявляет собственную антимикробную активность, обладая, как и пинен, свойством модифицировать действие фенолов в солюбилизированных дезинфицирующих препаратах, хотя и не одинаково для различных микроорганизмов. Терпинеол является бесцветным маслом, которое имеет тенденцию к потемнению при хранении. Он обладает приятным запахом гиацинта и используется в парфюмерии, особенно для получения мыл, а также в производстве дезинфицирующих средств. Был выпущен ряд солюбилизированных составов с активными ингредиентами, начиная от соснового масла, пинена и до смеси соснового масла и/или терпинеола и подходящего фенола или его хлорпроизводного. Это привело к появлению ряда препаратов, включающих как дезодорирующие, так и эффективные дезинфицирующие компоненты [429, 450, 453, 459, 503].

Дихлорофен (**28**) (5,5'-дихлор-2,2'-дигидроксидифенилметан, производимый в Великобритании под торговыми марками Panacide и Rotafix), активен в той или иной степени против бактерий, грибов и водорослей. Он растворяется в воде при концентрации 30 мкг/мл, но лучше растворим в органических растворителях (45–80 г/100 мл) и обычно используется в качестве альгицида, фунгицида, а при разведении 1 : 20 — в качестве поверхностного биоцида. Дихлорофен нашел применение в качестве консерванта для туалетных принадлежностей, текстиля, предотвращения роста бактерий в системах водяного охлаждения и увлажнения растений. Препарат **28** используется в качестве биоцида в бумажном производстве (добавляется к бумагам и другим упаковочным материалам для предотвращения роста микроорганизмов), для предотвращения роста водорослей в теплицах [14, 269, 399, 461].

Гексахлорофан (**29**) (2,2'-дигидрокси-3,5,6,3',5',6'-гексахлордифенилметан) почти нерастворим в воде, но растворим в этаноле, эфире, ацетоне и щелочных растворах. Соед. **29** используется главным образом благодаря выраженной антибактериальной активности, но оно гораздо активнее против грамположительных, чем грамотрицательных организмов. Типичные МПК (бактериостатические) для *S. aureus* составляют 0,9 мкг/мл, *B. subtilis* — 0,2 мкг/мл, *P. vulgaris* — 4 мкг/мл, *E. coli* — 28 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 25 мкг/мл. Гексахлорофан нашел основное применение в качестве активного ингредиента в хирургических скрабах и лечебных мылах, а также использовался в ограниченной степени в качестве консерванта для косметики. Использование соед. **29** ограничено его нерастворимостью в воде. В 1973 г. были установлены его максимально допустимые концентрации в препаратах — 0,1% в лекарствах для человека и 0,75% в ветеринарных средствах. Токсичность не позволяет вводить его в состав многих косметических

средств, а максимальная концентрация составляет 0,1%, при условии, что эти продукты не предназначены для детей или личной гигиены [68, 269].

Бромхлорофан (**30**) (3,3'-дибром-5,5'-дихлор-2,2'-дигидроксидифенилметан) растворяется в воде в количестве 100 мкг/мл и заметно более активен против грамположительных организмов. Штаммы *S. aureus* ингибируются при концентрациях 8–11 мкг/мл, в то время как для *E. coli* и *P. aeruginosa* необходимы концентрации на два порядка выше. Соед. **30** используется в качестве активного ингредиента в препаратах для дезодорантов и зубных пастах [269, 461].



Триклозан (**31**) (2,4,4'-трихлор-2'-гидроксидифенилэфир, препарат Иргазан, зарегистрированный в Ciba Speciality Chemicals, Швейцария), только умеренно растворим в воде (10 мг/л), но растворим в разбавленных щелочах и органических растворителях. Его активность не снижается в присутствии мыл, большинства ПАВ, органических растворителей, кислот и щелочей, но этоксилированные ПАВ, такие как Полисорбат 80 (Твин 80), способны инактивировать триклозан. Препарат **31** обычно оказывает бактериостатическое действие против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также демонстрирует некоторую фунгистатическую активность. Он ингибирует рост стафилококков в концентрациях 0,1–0,3 мкг/мл. Парадоксально, но ряд штаммов *E. coli* подавляется в аналогичном диапазоне концентраций, в то время как большинство штаммов *P. aeruginosa* требуют концентрации 100–1000 мкг/мл для ингибирования. Триклозан ингибирует рост нескольких видов плесени в концентрациях 1–30 мкг/мл. Соед. **31** также встречается в широком спектре продуктов личной гигиены, таких как зубная паста, порошки для ручной стирки, дезодоранты. Он идеально подходит для этого, поскольку

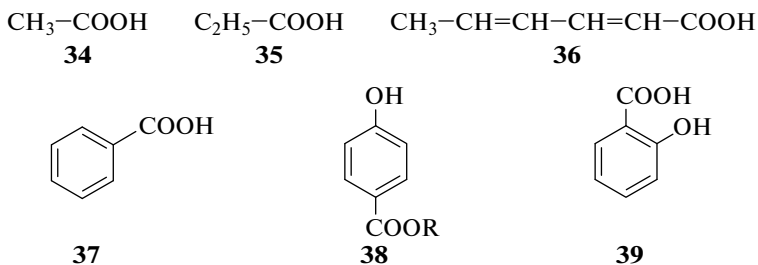
обладает низкой токсичностью и не раздражает кожу. Совсем недавно триклозан начали добавлять в пластмассы и ткани для обеспечения антимикробной активности. Однако этот факт и связь между устойчивыми к триклозану бактериями и резистентностью к антибиотикам привели к опасениям относительно его использования. При правильном применении этого противомикробного препарата нет прямых доказательств того, что может возникать пролиферация бактерий, устойчивых к антибиотикам [42, 205, 396].

Фентиклор (**32**) (2,2'-дигидрокси-5,5'-дихлордифенилсульфид) представляет собой белый порошок, растворимый в воде в количестве 30 мкг/мл, но хорошо растворимый в органических растворителях и маслах. Он обладает высокой активностью против грамположительных организмов и *P. aeruginosa*. Типичные его ингибирующие концентрации для бактерий: *S. aureus* — 2 мкг/мл, *E. coli* — 100 мкг/мл, *P. Aeruginosa* — 1000 мкг/мл; для некоторых грибов: *Candida spp.* — 12 мкг/мл, *Epidermophyton interdigitale* — 0,4 мкг/мл, *Trichophyton granulosu* — 0,4 мкг/мл. Фентиклор нашел основное применение для лечения дерматофитных состояний. Однако он может вызвать фотосенсибилизацию, и поэтому его использование в качестве консерванта ограничено. Низкая водорастворимость и узкий спектр действия препарата **32** являются дополнительными недостатками, но он обладает неплохим потенциалом в качестве фунгицида. Хлорированный аналог фентиклора 2,2'-дигидрокси-3,4,6,3'4',6'-гексахлордифенилсульфид (**33**) почти нерастворим в воде. В полевых испытаниях он оказался эффективным ингибитором роста микробов в эмульсиях. Доказана противогрибковая активность гидроксидифенилсульфидов [79].

Таким образом, в медицине фенолы и их производные широко используют в качестве антимикробных средств.

1.2. Кислоты и их производные

Большое количество органических кислот, как ароматических, так и алифатических (**34—42**), и две неорганические кислоты нашли применение в качестве консервантов, особенно в пищевой промышленности.



которые приводят к возникновению инфекционного феномена, называемого «липкий хлеб». Производители дают четкие указания относительно количества, которое должно использоваться в разных продуктах, но обычно добавляют 0,15–0,4% к муке перед обработкой. Другие продукты, успешно сохраняющиеся с пропионатами, включают сыры и солодовый экстракт. Упаковочные материалы также защищают пропионатами от микробного повреждения. Кроме того, пропионовая кислота используется в парфюмерных композициях и косметических средствах как антиоксидант и консервант [269, 387, 457].

2,4-Гексадиеновая кислота (**36**) (сорбиновая кислота) — это ненасыщенная карбоновая кислота, эффективная против широкого спектра микроорганизмов. Кислота **36** или ее калиевые соли используются при концентрациях 0,01–0,1% для сохранения хлебобулочных изделий, безалкогольных и алкогольных напитков, сыров, сухофруктов, рыбы, соленых огурцов, в упаковочных материалах и фармацевтических средствах. Как и для всех кислот, существует критическое значение рН, в данном случае 6,5, выше которого активность начинает снижаться. Недиссоциированная кислота является активным антимикробным соединением. Считалось, что действие сорбиновой кислоты заключается в нарушении функционирования цикла лимонной кислоты. Известно, что сорбиновая кислота препятствует поглощению аминокислот у *E. coli* и *B. subtilis*, влияет на протон-движущую силу у *E. coli* и ускоряет движение ионов H^+ из среды с низким значением рН в цитоплазму. Вероятно, роль соединения **36** заключается в выравнивании рН среды за счет перехода протонов через мембрану, в результате чего и происходит ингибирование переноса растворенного вещества. Мембранный потенциал ($\Delta\Psi$) снижается, но в гораздо меньшей степени, чем ΔpH . Было показано, что комбинация сорбиновой кислоты с монолаурином часто более активна, чем парабены или только сорбиновая кислота [157, 269, 267, 356, 420].

Молочная кислота разделяет с некоторыми другими гидроксикислотами интересное свойство — уничтожать микроорганизмы в воздухе. Тщательное изучение гидроксикислот, включая молочную кислоту, в качестве дезинфицирующих средств для воздуха было проведено в 1948 г. Дж. Э. Лавлоком. Было обнаружено, что молочная кислота является дешевым эффективным бактерицидом при распылении в областях, подлежащих стерилизации. Однако она оказывает небольшое раздражающее действие на слизистую оболочку носа, что, как правило, ограничивает ее использование. Эту кислоту можно использовать в чрезвычайных ситуациях для стерилизации перчаточных боксов или вытяжек, если другие средства стерилизации недоступны. Молочная кислота в растворах менее активна, чем некоторые другие органические кислоты, но тем не менее используется в качестве подкислителя для продуктов с низким содержанием рН и фруктовых соков. Было показано, что она является эффективным пермеабиллизатором, т. е. веществом, изменяющим проницаемость мембраны клетки [4, 97, 102, 372].

Средства на основе йода и молочной кислоты используются для профилактики маститов в животноводстве [427].

Бензойная кислота (**37**) была впервые представлена как противогрибковый препарат в 1875 г., это белый кристаллический порошок, который растворяется в воде в соотношении 1 : 350. Она используется в качестве консерванта для пищевых и фармацевтических продуктов, но быстро инактивируется при значениях $pH > 5,0$. Как и в случае других консервантов, ее активность может быть изменена средой, в которой она действует. Устойчивость может усиливаться, так как кислота может быть химически модифицирована с помощью вещества, предназначенного для ингибирования. Кроме того, бензойную кислоту в сочетании с другими агентами применяют для местного лечения грибковых инфекций. Бензойная кислота, как и многие другие соединения, ингибирует рост *Bacillus spp.* Исследования с производными бензойной кислоты показали, что липофильность и показатель pK_a являются двумя наиболее важными параметрами, влияющими на их активность [102, 244, 311, 407].

Рассмотрим эфиры *n*-гидроксibenзойной кислоты (соед. **38**, где R — алифатический или ароматический радикал), или парабены. Заметное различие в активности кислот и соответствующих эфиров и тот факт, что биоцидной активностью обладают недиссоциированные формы фенолов, привели к пониманию того, что этерификация ароматической гидроксикарбоновой кислоты приводит к образованию соединений, в которых фенольная гидроксильная группа менее диссоциирована. Была подготовлена серия алкиловых эфиров *n*-гидроксibenзойной кислоты и проверена их антимикробная активность. Это семейство биоцидов, которые можно рассматривать как производные фенола или сложные эфиры ароматических гидроксикарбоновых кислот, относится к наиболее широко используемой группе консервантов. Обычно применяются метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый и бензиловый эфиры. Установлено, что они активны в более широком диапазоне pH (4–8), чем кислотные консерванты, но имеют низкую водорастворимость, которая уменьшается от метилового эфира к бутиловому (табл. 1.2) [252, 270, 379, 478].

Активность этих соединений возрастает от метилового до бензилового эфира. Изучалось влияние парабенов на мутанты дикого штамма *E. coli* и *S. typhimurium*, и было обнаружено, что по мере перехода к высшим гомологам растворимость уменьшается, но активность становится более выраженной [269]. Кроме того, парабены проявляют низкую системную токсичность.

Парабены, как правило, более активны против грамотрицательных бактерий и грибов, включая дрожжи, чем против грамположительных бактерий, но *P. aeruginosa*, как это часто бывает, более устойчива. Штамм *P. aeruginosa*, выделенный из поврежденного человеческого глаза, может метаболизировать сложные эфиры в разбавленном растворе (0,0333%), в концентрации, первоначально предложенной в ка-

Таблица 1.2. Химические и микробиологические свойства эфиров *n*-гидроксibenзойной кислоты

Свойства	Эфиры <i>n</i> -гидроксibenзойной кислоты			
	метиловый	этиловый	пропиловый	бутиловый
Молекулярная масса	152	166	180	194
Растворимость в воде (г/100 г) при 15 °С	0,16	0,08	0,023	0,005
Коэффициент распределе-ния (масло-вода)	2,4	13,4	38,1	239,6
Коэффициент распределе-ния (октанол—вода)	1,96	2,47	3,04	3,57
МПК (моль/л): <i>E. coli</i> (дикий тип) <i>E. coli</i> (лабораторный штамм)	$3,95 \cdot 10^{-3}$ $2,63 \cdot 10^{-3}$	$2,7 \cdot 10^{-3}$ $1,2 \cdot 10^{-3}$	$1,58 \cdot 10^{-3}$ $2,78 \cdot 10^{-4}$	$1,03 \cdot 10^{-3}$ $1,03 \cdot 10^{-4}$
МПК (мкг/мл): <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>	800 1000	560 700	350 350	160 150
Концентрация (моль/л), дающая ингибирование 50% роста и размножения микроорганизмов: <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>B. subtilis</i>	5,5 3,6 4,3	2,2 2,8 1,3	1,1 >1,0 0,9	0,4 >1,0 0,46

честве консервирующего средства для лекарственных глазных капель. Это значит, что эфиры могут служить источником углерода для ряда граммотрицательных бактериальных видов. Было изучено консервирующее действие смеси метилового (0,2%) и пропилового (0,1%) эфиров *n*-гидроксibenзойной кислоты в косметическом лосьоне. При использовании пробного теста обнаружено, что эта концентрация сложных эфиров не смогла убить *P. aeruginosa*. Исследование показало, что идеальными препаратами для обеспечения защиты от широкого спектра микроорганизмов, включающего псевдомонады, являются эти сложные эфиры с добавлением имидазолинидилмочевины. Применение сложных эфиров *n*-гидроксibenзойной кислоты в смесях целесообразно для сохранения эмульсионных систем вода—масло, где более водорастворимый метиловый эфир защищает водную фазу, в то время как пропиловый или бутиловый эфиры могут сохранять масляную фазу. Было показано, что использование масла фенхеля в сочетании с пропил-, метил-, этил- и бутилпарабенами является синергичным с точки зрения антимикробной активности. Другим фактором, который следует иметь в виду при использовании парабенов, является общее свойство консервантов, содержащих фенольную группу, инактивирующее действие на микроорганизмы.

вироваться неионогенными ПАВ (НПАВ). Считается, что причина этого явления — образование водородной связи между фенольным атомом водорода и кислородом в полиоксиэтилированных НПАВ [78, 133, 138].

Салициловая кислота (**39**) часто используется в сочетании с бензойной кислотой и другими противогрибковыми средствами для местного лечения грибковых инфекций. Она обладает кератинолитической активностью и, кроме того, влияет на обменные процессы. Таким образом, противомикробное действие бензойной и салициловой кислот реализуется за счет влияния на метаболизм микроорганизмов [106, 394, 420].

Ундециленовая кислота (**40**) используется либо как таковая, либо как соль кальция или цинка при лечении поверхностных дерматофитов. Обычно ее применяют в виде мази при концентрациях 2–15%.

Метилловые, этиловые, пропиловые и бутиловые эфиры ванилиновой кислоты (**41**) (4-гидрокси-3-метоксибензойная кислота) обладают противогрибковыми свойствами при использовании в концентрациях 0,1–0,2%. Эти сложные эфиры малорастворимы в воде и инактивируются при $\text{pH} > 8,0$. Было показано, что этилванилат менее токсичен, чем бензоат натрия, он используется для консервирования пищевых продуктов и пищевых упаковочных материалов от заражения грибами [269].

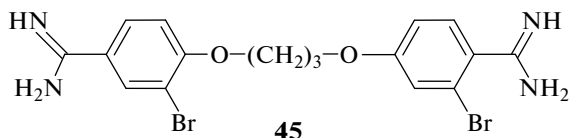
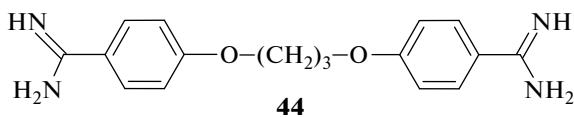
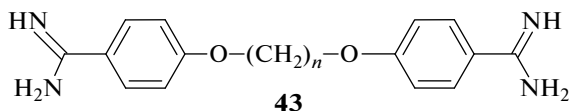
Дегидроацетоуксусная кислота (**42**) (ДАУК) представляет собой белое или светло-желтое кристаллическое соединение без запаха, растворимое в воде в количестве 0,1% (натриевая соль растворяется в количестве 33%). Типичные ингибирующие концентрации составляют для *A. aerogenes* — 0,3 мкг/мл, *B. cereus* — 0,3 мкг/мл, *L. plantarum* — 0,1 мкг/мл, *S. aureus* — 0,3 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 0,4 мкг/мл, *Aspergillus niger* — 0,05 мкг/мл, *Trichophyton interdigitale* — 0,005 мкг/мл, *Penicillium expansum* — 0,01 мкг/мл, *Rhizopus nigricans* — 0,05 мкг/мл, *Saccharomyces cerevisiae* — 0,1 мкг/мл. Обширные токсикологические исследования показали, что соединение **42** можно использовать в качестве консерванта для пищевых продуктов, косметических средств и лекарств. Значение $\text{p}K_a$ ДАУК составляет 5,4, но значения соотношения $\text{pH}/\text{активность}$ свидетельствуют о том, что потеря активности при значениях pH выше $\text{p}K_a$ не так велика, как для других консервирующих кислот (пропионовой, бензойной). В исследованиях 1950 г. П. Вольф и сотр. показали, что МИК *S. aureus* действительно оставалась на уровне 0,3% в интервале pH 5–9. Щелочная среда отрицательно влияла на противогрибковую активность. До сих пор мало известно о механизме ее действия, хотя некоторые исследования свидетельствуют о том, что ДАУК ингибирует активность сукциноксидазы в ткани млекопитающих и взаимодействует с SH-ферментами микроорганизмов [269, 353].

Продукты горения серы, т. е. оксиды серы, использовались еще древними греками и египтянами в качестве фумигантов для помещений и пищевых сосудов. Серная известь, водная суспензия элементной серы и гидроксида кальция, была введена в качестве фунгицида для садоводства в 1803 г. Позже соли серной кислоты, главным образом сульфаты натрия, калия и кальция, использовались при сохранении

вина и пищи. В дополнение к своим антимикробным свойствам представители этой группы также действуют как антиоксиданты, помогающие сохранить цвет пищевых продуктов, как ингибиторы ферментов (ингибиторы в реакции Майяра — реакции сахароаминой конденсации) и как восстановители в окислительно-восстановительных биохимических реакциях. Концентрации SO_2 , HSO_3^- и SO_3^{2-} в растворе зависят от pH среды. С ростом pH преобладающие токсичные молекулы SO_2 превращаются в гидросульфит- (HSO_3^-) и сульфит-ионы (SO_3^{2-}). При $\text{pH} > 3,6$ концентрация SO_2 начинает падать, а вместе с ней и микробицидная сила раствора. Предполагается, что диоксид серы может проникать в клетки гораздо легче, чем гидросульфит- и сульфит-ионы. Дрожжи и плесени могут расти при низких значениях pH, и, следовательно, роль сульфит-ионов в ингибировании роста грибов особенно велика в кислотных средах, таких как фруктовые соки [102, 257].

1.3. Ароматические диамидины и бигуаниды

Диамидины общей формулы **43** представляют собой группу органических соединений, структура некоторых из них приведена ниже (соед. **44** и **45**).



Эти соединения были впервые введены в медицину в 20-е гг. прошлого столетия как возможные заменители инсулина, поскольку понижают уровень глюкозы в крови человека. Позже было обнаружено, что диамидины обладают собственной трипаноцидной активностью, в связи с чем была исследована их антимикробная активность. При этом было выявлено два соединения (пропамидин и дибромпропимидин), проявляющие активность против бактерий и грибов.

Пропамидин (**44**) представляет собой 4,4'-диаминофеноксипропан, обычно используемый в виде ди-(2-гидроксиэтансульфата) или изетионата, для обеспечения растворимости этого соединения. Данное вещество представляет собой белый гигроскопичный порошок, который растворим в воде в соотношении 1:5. Значения его антибактериальной и противогрибковой активности приведены в табл. 1.3 [145, 185].

Активность препарата **44** снижается в сыворотке крови и при низких значениях рН. Микроорганизмы, подвергшиеся воздействию пропамидина, быстро приобретают устойчивость к нему с помо-

Таблица 1.3. Противомикробные свойства изетионата пропамидина и изетионата дибромпропамидина

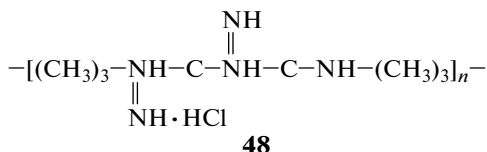
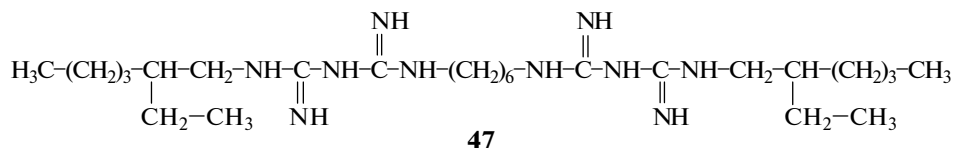
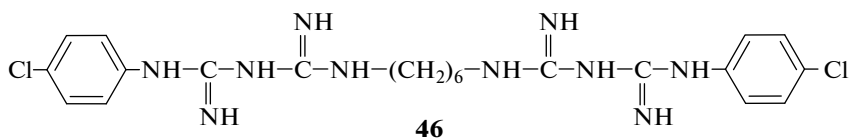
Микроорганизм	МПК (мг/л)	
	Изетионат пропамидина	Изетионат дибромпропамидина
<i>S. aureus</i>	116	1
<i>S. albus</i>	6	Нет данных
<i>MRSA</i>	800/100	Нет данных
<i>MRSE</i>	250–800	Нет данных
<i>S. pyogenes</i>	0,24–4	1
<i>S. viridians</i>	1–4	2
<i>S. faecalis</i>	25	Нет данных
<i>P. aeruginosa</i>	250–400	32(64)
<i>P. vulgaris</i>	125–400	128(256)
<i>E. coli</i>	64–100	4(32)
<i>C. perfringens</i>	3–32	512
<i>C. histolyticum</i>	256	256
<i>Sh. flexneri</i>	32	8
<i>S. enteritidis</i>	256	65
<i>S. typhimurium</i>	256	64
<i>A. kimberi</i>	100	10
<i>A. madurae</i>	100	50
<i>A. hominis</i>	1000	1000
<i>Trichophyton tonsurans</i>	100	25
<i>Epidermophyton floccosum</i>	250	Нет данных
<i>Achorion schoenleinii</i>	3,5	Нет данных
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	3,5	Нет данных
<i>Geotrichum dermatitidis</i>	3,5	200
<i>Hormodendron langevonii</i>	Нет данных	500

шью последовательной субкультуры в присутствии возрастающих доз. Метициллин-устойчивые штаммы *S. aureus* (*MRSA*) могут проявлять заметную резистентность к пропамидину, который используется в основном в виде крема, содержащего 0,15% препарата, для местного применения при лечении раневых поверхностей [9, 145].

Дибромопропамидин (**45**) (2,2'-дибром-4,4'-диамидинодифеноксипропан), обычно используемый в виде изетионата, представляет собой белое кристаллическое вещество, которое легко растворяется в воде. Дибромопропамидин активен против грамположительных неспорообразующих организмов и грибов, но менее эффективен против грамотрицательных организмов и спорообразователей (см. табл. 1.3). Устойчивость микроорганизмов может быть приобретена в последовательной субкультуре, а микробы с приобретенной резистентностью к дибромопропамидину, также проявляют некоторую устойчивость к пропамидину. Грамотрицательные бактерии плохо проницаемы для изетионата дибромопропамидина, а штаммы *MRSA* могут быть устойчивыми к диамидину. Активность препарата снижается в кислой среде, а также в присутствии крови и сыворотки. Обычно его вводят в виде эмульсии масло—вода, содержащей 0,15% изетионата [13, 269].

Различные бигуаниды, включая хлоргексидин (**46**), алексидин (**47**) и полимерные формы (**48**), проявляют антимикробную активность.

Хлоргексидин (**46**) является одним из семейства N_1, N_5 -замещенных бигуанидов, появившихся в результате обширных исследований в области синтеза и скрининга. Он доступен в виде дигидрохлорида, диацетата и глюконата. При 20 °С растворимость дигидрохлорида и диацетата составляет 0,06 и 1,9% соответственно, глюконат также хорошо растворим [461].



Хлоргексидин и его соли представляют собой белые или слабо-кремовые порошки и используются в ряде фармацевтических составов.

Он широко применяется в сочетании с бромидом цетилтриметиламмония в качестве местного антисептика (препарат Savlon, производство Novartis Consumer Health, Швейцария). Хлоргексидина биглюконат ^{14}C (облученный гамма-квантами) очень быстро захватывается бактериальными и грибковыми клетками. При более низких концентрациях, до 200 мкг/мл, он ингибирует мембранные ферменты и способствует утечке клеточных компонентов, что, вероятно, связано с бактериостазом. По мере увеличения концентрации выше этого значения цитоплазматические компоненты коагулируются, и проявляется бактерицидный эффект.

Препарат **46** обладает широким спектром антибактериальной активности как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий. Некоторые бактерии, особенно штаммы *Proteus* and *Providencia spp.*, могут быть очень устойчивы к соед. **46**, которое также не является спорцидным. Хлоргексидин не является летальным для кислотоустойчивых организмов, хотя и демонстрирует высокую степень бактериостаза. Препарат **46** микобактерициден в растворах этанола и спорциден при 98–100 °С. Ряд бактериостатических

Таблица 1.4. Противомикробная активность хлоргексидина

Микроорганизм	МПК (мкг/мл)
<i>S. lactis</i>	0,5
<i>S. pyogenes</i>	0,5
<i>S. pneumoniae</i>	1,0
<i>S. faecalis</i>	1,0
<i>S. aureus</i>	1,0
<i>C. diphtheriae</i>	1,0
<i>S. typhi</i>	1,67
<i>S. pullorum</i>	3,3
<i>S. dublin</i>	3,3
<i>S. typhimurium</i>	5,0
<i>Proteus vulgaris</i>	5,0
<i>P. aeruginosa</i>	5,0
<i>E. aerogenes</i>	10,0
<i>E. coli</i>	10,0
<i>V. cholerae</i>	3,3
<i>B. subtilis</i>	0,5
<i>Clostridium welchii</i>	10,0
<i>M. tuberculosis</i>	0,5
<i>Candida albicans</i>	5,0

Таблица 1.5. Бактерицидная активность хлоргексидина

Микроорганизм	МПК (мкг/мл)		
	Для гибели 99% микроорганизмов	Для гибели 99,9% микроорганизмов	Для гибели 99,99% микроорганизмов
<i>S. aureus</i>	8	14	25
<i>S. pyogenes</i>	Нет данных	Нет данных	50
<i>E. coli</i>	6,25	10	20
<i>P. aeruginosa</i>	25	33	60
<i>S. typhimurium</i>	5	Нет данных	8

и бактерицидных значений величин МПК для соед. **46** против различных видов бактерий показан в табл. 1.4 и 1.5 соответственно [264, 266, 267, 416].

Активность хлоргексидина снижается в присутствии сыворотки, крови, гноя и других органических веществ, а также из-за его катионного характера в присутствии мыла и других анионных соединений. Другая причина потери активности связана с низкой растворимостью его солей — фосфата, бората, цитрата, бикарбоната, карбоната и хлорида. Основное применение препарата **46** — это медицинская и ветеринарная антисептика. Спиртовой раствор хлоргексидина является очень эффективным дезинфицирующим средством для кожи. Он используется в процедурах катетеризации, в орошении мочевого пузыря, в акушерстве и гинекологии. Это один из рекомендуемых бактерицидов для включения в глазные капли, применяющиеся при ношении контактных линз [111, 210, 317].

В ветеринарной практике хлоргексидин применяется в качестве дезинфицирующего средства для сосков коров после доения и может быть использован в качестве антисептика для ран. Его также широко используют в стоматологической практике из-за широкого спектра противомикробной активности, консистенции и низкой токсичности [104, 117, 397].

Соед. **46** также было исследовано в сочетании с гипохлоритом натрия в качестве эндодонтического ирриганта. Хлоргексидин имеет низкую токсичность для слизистых и, в частности, ротовой полости, и его можно назначать для лечения горла в виде примочек (например, препарат Hibitane, производимый Imperial Chemical Industries) [133, 180, 416].

Алексидин (**47**) представляет собой бисбигуанид, в молекуле которого имеются этилгексильные концевые радикалы в отличие от хлорфенильных в хлоргексидине. Соед. **47** значительно более активно, чем хлоргексидин, в индуцировании изменения проницаемости клеток *E. coli*, а концентрации алексидина (но не хлоргексидина) выше МПК индуцируют клеточный лизис. Алексидин был рекомендован для ис-

пользования в качестве перорального антисептического и препятствующего образованию зубного налета соединения. В отличие от хлоргексидина как алексидин, так и полигексаметилен бигуанид (ПГМБ) индуцируют мембранное липидфазное разделение и изменение проницаемости микробной мембраны [45, 329].

Полимер гексаметиленбигуанида (**48**) под торговой маркой Вантоцил **1В** со средней молекулярной массой около 3000 нашел применение в качестве очищающего агента в пищевой промышленности. ПГМБ растворим в воде и обычно поставляется в виде 20%-го водного раствора. Он также растворим в гликолях и спиртах, но нерастворим в неполярных растворителях, таких как петролейные эфиры или толуол.

Препарат **48** ингибирует рост большинства бактерий при концентрации от 5 до 25 мкг/мл, но для ингибирования *P. aeruginosa* требуется 100 мкг/мл, а для *P. vulgaris* — 250 мкг/мл. Он менее активен против грибов, например *Cladosporium resinae*, которые участвуют в порче фармацевтических продуктов, и его требуется 1250 мкг/мл для предотвращения их роста и размножения. Предполагается, что ПГМБ получает доступ к грамотрицательным бактериям посредством механизма включения через катионное смещение, преимущественно в ядре липополисахарида (ЛПС) во внешней мембране. Антимикробная активность ПГМБ возрастает с увеличением длины полимерной цепи. ПГМБ является мембранно-активным веществом, вызывающим разделение фаз фосфолипидов. Полная потеря мембранной функции ЛПС происходит с осаждением внутриклеточных компонентов, приводящих к бактерицидному эффекту. Из-за остаточных положительных зарядов на полимере ПГМБ осаждается из водных растворов анионными соединениями, входящими в состав мыл и детергентов на основе алкилсульфатов. Он осаждается такими компонентами детергента, как гексаметафосфат натрия, а также в сильнощелочной среде [113, 114, 142].

Полигексаметилен бигуанид находит применение в качестве общего стерилизующего агента в пищевой промышленности при условии, что поверхности, на которые он наносится, свободны от окклюзионных остатков. Это строгое правило соблюдается во всех процедурах дезинфекции.

Поскольку ПГМБ не является ПАВ, его можно использовать в пищевой промышленности, так как это не влияет на удержание пены на элях и пиве. Следует избегать его контакта с компонентом, обычно используемым в производстве пищевых продуктов, анионной карамелью, так как она, подобно другим анионным соединениям, инактивирует полимер. Он также успешно используется для дезинфекции плавательных бассейнов. Медь окисляется при контакте с полимерным бигуанидом, однако большинство материалов, которыми могут пользоваться в процессе дезинфекции, устойчивы к его воздействию. ПГМБ обладает активностью как против трофозита, так

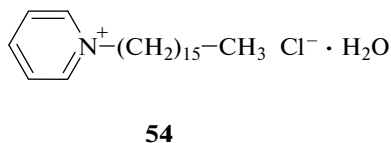
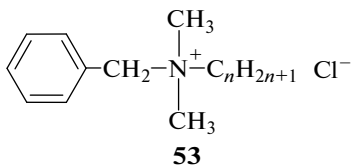
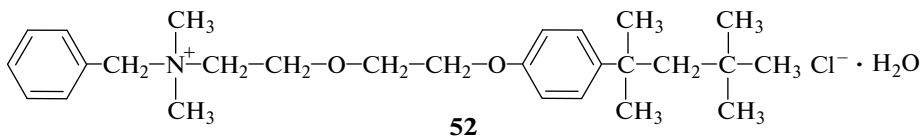
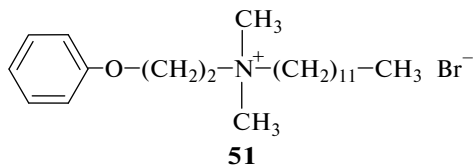
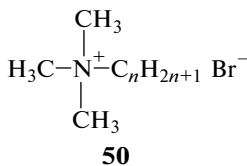
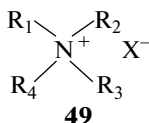
и цист *Acanthamoeba castellanii*. В последнее время было показано, что препарат **48** препятствует формированию зубной бляшки при использовании в жидкостях для полоскания рта [165, 258].

1.4. Поверхностно-активные вещества

Молекула ПАВ состоит из гидрофобной части, т. е. углеводородной цепи, и гидрофильной полярной группы, способной гидратироваться. В зависимости от заряда или отсутствия ионизации гидрофильной группы ПАВ классифицируются на анионные, катионные, неионные и амфолитические (амфотерные) соединения [495].

Катионные поверхностно-активные вещества (КПАВ) обладают сильным бактерицидным, но слабыми детергентными свойствами. Термин «катионное моющее средство» обычно означает соединение четвертичного аммония (ЧАС) общей формулы **49**. Также используются поверхностно-активные четвертичные аммиачные гермициды [13, 122, 458, 463]. Структурные формулы важных КПАВ (**50–54**) приведены ниже.

ЧАС можно рассматривать как замещенные соединения аммония, в которых положительно заряженный атом азота связан с четырьмя алкильными или гетероциклическими радикалами (R_1-R_4) и небольшим анионом X (**49, 50**).



Сумма атомов углерода в четырех радикалах R составляет более 10. Для того чтобы КПАВ обладало высокой антимикробной активностью, по крайней мере один из радикалов должен иметь длину цепи C_8-C_{18} . Три из четырех метиленовых звеньев могут быть заменены азотом как в пиридиновом кольце, так и в соединениях пиридиния, например цетилпиридинийхлориде. Катионная ониеваая группа может представлять собой простой алифатический амин, пиридин, пиперидин или другой гетероцикл [71, 269].

Помимо аммониевых противомикробных соединений производных 4-аминохинальдина (4-aminoquinaldine), например, лауролина ацетата, мощными противомикробными агентами являются также бисчетвертичные аммониевые соединения типа деквалиния хлорида (dequalinium chloride).

Полимерные КПАВ нашли применение в качестве промышленных биоцидов. Одним из таких соединений является хлорид поли[оксиэтилен(диметилимино)]этилена. Недавно в эту серию были включены кремнийорганические соединения, органические амины или соли аминов. Соединения с антимикробной активностью в растворе также очень эффективны на поверхностях. Одно из таких соединений, хлорид 3-(триметокси)пропил-октадецилдиметиламмония, демонстрирует мощную антимикробную активность при химическом связывании с различными поверхностями. Доказано, что жирные спирты и/или жирные кислоты как из природных, так и синтетических источников составляют основу производства современных КПАВ, которые улучшают органическую почву и повышают устойчивость к жесткой воде [269, 296].

Антимикробные свойства КПАВ были впервые обнаружены в 1916 г., но им не придавали значения до работы Г. Домагга (1935) [133]. Ранние исследования утверждали, что КПАВ сильно спорицидны, но ошибочность этой гипотезы была доказана использованием улучшенных методов тестирования. Ранее рекомендовали использовать лецитин в качестве нейтрализатора для КПАВ. Но мыло и анионные детергенты не могут инактивировать КПАВ, и для этой цели был предложен сурамин натрия. Рекомендован лецитин (2%), солюбилизированный люболом (3%) [46]. Сам люболол может быть токсичным для стрептококков. Описываются соответствующие нейтрализующие системы для КПАВ и других биоцидов; для этих целей может быть полезным циклодекстрин [133, 288].

КПАВ в основном активны против грамположительных бактерий, причем при концентрации $1 : 2 \cdot 10^5$ ($5 \cdot 10^{-4}\%$) летальны; более высокие концентрации (примерно $1 : 3 \cdot 10^5$ или $3,3 \cdot 10^{-4}\%$) являются летальными для грамотрицательных бактерий, хотя *P. aeruginosa* имеет тенденцию к высокой устойчивости. Тем не менее клетки этого микроорганизма, которые обладают высокой устойчивостью к хлориду бензалкония (1 мг/мл, 0,1%), выращенные в его присутствии, могут по-прежнему демонстрировать ультраструктурные изменения. КПАВ

имеют трипаноцидную активность, но не являются микобактериоцидами, предположительно из-за липидов воскового слоя этих микроорганизмов. Грамотрицательные бактерии, такие как *E. coli*, *P. aeruginosa* и *S. typhimurium*, резистентны к КПАВ, но дикие мутанты чувствительны [267, 405, 455, 467].

Часто сообщалось о загрязнении растворов КПАВ грамотрицательными бактериями. Вирусы более устойчивы к КПАВ, чем бактерии или грибки. КПАВ имеют выраженный протеолитический эффект, и они активны против таких вирусов, как простой герпес, грипп и аденовирусы, оказывают слабое влияние на энтеровирусы, например на вирус полиомиелита, вирус *Coxsacke* и *ECHO*. Также КПАВ обладают противогрибковыми свойствами, хотя они являются фунгистатическими, а не фунгицидными. Это относится и к другим соединениям, таким как деквалиния хлорид (1,1'-(1,10-декандиил)бис[4-амино-2-метилхинолиния] дихлорид). Принцип Фергюсона предусматривает, что соединения с одинаковой термодинамической активностью оказывают равное влияние на бактерии. Изучена активность трех КПАВ (хлориды додецилтриметиламмония, додецилдиметиламмония и додецилпиридина) против *E. coli*, *S. aureus* и *C. albicans* и найдена корреляция результатов с поверхностными свойствами этих агентов. Найдена четкая связь между термодинамической активностью (выраженной как отношение поверхностной концентрации, создаваемой раствором, и поверхностной концентрации при критической концентрации мицеллообразования (ККМ)) и антибактериальной активностью [267, 447].

Поскольку большинство КПАВ представляют собой смеси гомологов, изучали антибактериальную активность моно- и многокомпонентных растворов, используя члены гомологического ряда бромидов аммония — *n*-додецил, *n*-тетрадецил и *n*-гексадецилтриметил (**50**, *n* = 12, 14, 16 соответственно), двойные системы, содержащие C₁₂/C₁₄ или C₁₄/C₁₆, и тройную смесь (цетримид), содержащую C₁₂/C₁₄/C₁₆. Антибактериальную активность измеряли как концентрации, необходимые для получения выживших 1,0 и 0,01% (ККМ измеряли методом поверхностного натяжения). Почти во всех случаях термодинамическая активность (ККМ для получения определенного уровня выживания), продуцирующая эквивалентный биологический ответ, была достаточно постоянной, что подтверждало тем самым принцип Фергюсона для этих мицеллообразующих КПАВ. Они несовместимы с широким спектром химических веществ, включая анионные, неионогенные ПАВ, такие как любролы и твины, фосфолипиды, такие как лецитин и другие жироподобные соединения. Было обнаружено, что хлорид бензалкония несовместим с ингредиентами некоторых коммерческих резиновых смесей, но не с силиконовым каучуком. Хотя неионные поверхностно-активные вещества, указанные выше, используются для инактивации КПАВ, предположительно вследствие мицеллярного образования, тем не менее возможно потенцирование антибактериальной активностью

сти КПАВ посредством добавления низких концентраций неионных поверхностно-активных веществ и, как результат, повышения клеточной проницаемости. Антимикробная активность КПАВ сильно зависит от присутствия органического компонента, включая молоко, сыворотку и фекалии, что ограничивает их применение на практике. Катионно-активные вещества более эффективны при щелочном и нейтральном значениях рН, чем в кислотных условиях. Действие хлорида бензалкония на *P. aeruginosa* усиливается ароматическими спиртами, особенно 3-фенилпропанолом [32, 234, 447].

Цетримид, смесь КПАВ формулы **50** ($n = 12, 14, 16$), используется для очистки и дезинфекции ожогов и ран, а также для предоперационной чистки кожи. Для общих целей дезинфекции часто используется препарат Савлон, представляющий собой смесь цетримиды с хлоргексидином. При рН 6, но не при рН 7,2 этот препарат может быть подвержен загрязнению *P. aeruginosa*. Растворы, содержащие 1–3% цетримиды, используют в качестве шампуней для волос (например, Цетавлон — концентрат, который должен быть разбавлен водой перед использованием) при себорейном капитите и себорейном дерматите.

Бензотион хлорид (**52**) наносят на раны в виде водного раствора (0,1%) и в виде раствора в спирте и ацетоне (0,2%) для предоперационной дезинфекции кожи и для контроля роста водорослей в плавательных бассейнах.

КПАВ были рекомендованы для использования в пищевой гигиене в больницах, а также часто используются в пищевой промышленности [388]. Устойчивость к хлориду бензалкония (**53**) среди связанных с пищей грамотрицательных бактерий и *Enterococcus spp.* не является обычным явлением, но, если такие дезинфицирующие средства используются при сублетальных концентрациях, может возникнуть резистентность. Бензалконий хлорид (**53**) применялся для предоперационной дезинфекции неповрежденной кожи (0,1–0,2%), для нанесения на слизистые оболочки (до 0,1%) и для орошения мочевого пузыря и уретры (0,005%). Кремы на основе хлорида бензалкония используются для лечения опрелостей от подгузников, вызванных аммонийными организмами, таблетки — для лечения поверхностных инфекций полости рта и горла. В Великобритании хлорид бензалкония (0,01%) является одним из четырех противомикробных веществ, официально признанных в качестве подходящих консервантов для включения в препараты для глазного яблока [32, 234, 289, 399, 461].

Хлорид бензалкония также широко применяется (при концентрации 0,001–0,01%) в растворах для пропитки (дезинфекции) твердых контактных линз. КПАВ (**53**) обладает довольно сильным раздражающим действием для использования с гидрофильными мягкими (гидрогелевыми) контактными линзами, потому что он может связываться с поверхностью линзы, удерживаться в воде, присутствующей в гидрогелях, а затем высвобождаться в глаз. Препарат Поликвад, КПАВ, используемый в коммерческих целях в дезинфицирующих растворах контактных

линз, активен против микроорганизмов, связанных с глазными инфекциями [60, 137].

Хлорид цетилпиридиния (**54**) используют как средство для дезинфекции кожи и для антисептической обработки мелких раневых поверхностей (0,1–0,5% растворов) в виде орального и глоточного антисептика (например, примочки, содержащие 1–2 мг КПАВ) и в качестве консерванта в эмульсиях. Косметически он используется при концентрации 0,1–0,5% в препаратах для волос и в дезодорантах; более низкие концентрации (0,05–0,1%) включены в лосьоны для лица и бритья. В ветеринарии КПАВ используются для дезинфекции автоматических кормушек и для контроля микробного роста в шерсти. Однако они не нашли широкого применения на сельскохозяйственных объектах из-за большого количества органических примесей. В общем, КПАВ являются очень полезными дезинфицирующими средствами и фармацевтическими и косметическими консервантами [13, 75, 405].

Анионные поверхностно-активные вещества (АПАВ) представляют собой соединения, которые в водном растворе диссоциируют в большой комплексный анион, ответственный за поверхностную активность, и меньший по объему катион. Примерами АПАВ являются натриевые и калиевые соли высших жирных кислот (ВЖК, мыла), аминные мыла, сульфаты лаурилового эфира (например, лаурилсульфат натрия), а также сульфатированные жирные спирты. АПАВ обладают превосходными детергентными свойствами, но они, как считается, практически не обладают антибактериальным действием. Однако это мнение противоречит литературным данным, в которых сообщалось об антибактериальном потенциале анионных и неионогенных поверхностно-активных веществ еще в 1930-х гг. Изучены бактериостатические свойства ряда алкилсульфатов натрия и обнаружено, что в целом они ингибируют рост грамположительных, но не грамотрицательных бактерий [157, 269, 356].

Изучение бактерицидных свойств различных анионных и катионных детергентов привело к выводу, что анионы гораздо менее эффективны, чем катионы, а последние эффективны только против грамположительных бактерий. Показано, что жирные кислоты обладают активностью против грамположительных, но неэффективны против грамотрицательных бактерий. Преимуществом используемых анионных моющих средств является их стабильность и низкая коррозионная активность. Они хорошо смачивают поверхности, подлежащие обеззараживанию, что приводит к образованию однородной дезинфицирующей пленки. Исследования гермицидных свойств ряда коммерческих АПАВ, таких как Тритон-720, Аэрозоль ОС, Аэрозоль ОТ, Аэрозоль ДГА и различные сульфированные масла, привели к выводу, что их растворы обладают превосходными бактерицидными свойствами, особенно при pH раствора ниже 7. Гермицидный эффект растворов АПАВ при pH 4,0 превосходил действие гипохлорита натрия. Вышеуказанные вещества при этом значении pH были одинаково эф-

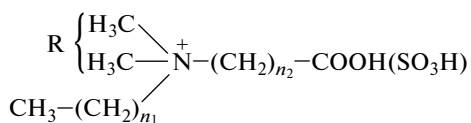
фективны как против грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [67, 269].

Молекула неионогенного ПАВ (НПАВ) состоит из углеводородной цепи и неполярной гидрофильной части, которая обычно представляет собой этиленоксидную цепь (например, цетомакрогол 1000). Свойства НПАВ зависят в основном от соотношения длины гидрофильной и гидрофобной части молекулы. Другим примером НПАВ являются производные сорбитана, такие как Полисорбаты (торговая марка Твин). Считается, что НПАВ не обладают антимикробными свойствами. Однако низкие концентрации Полисорбатов влияют на проницаемость внешней мембраны грамотрицательных микроорганизмов, которые таким образом, становятся более чувствительными к различным противомикробным агентам. Было также показано, что НПАВ обладают противогрибковыми свойствами [133, 267, 297, 399, 461].

НПАВ марки АГ-98, которое представляет собой 80%-й раствор октилфеноксиполиэтоксэтанола, ингибирует прорастание споры, рост зародышевой трубки и мицелия *Botrytis cinerea*, *Mucor piriformis* и *Penicillium expansum*. Также отмечено, что АГ-98 оказывает потенцирующее действие на противогрибковую активность хлора, продемонстрировано его влияние на зеленые водоросли рода *Chlamydomonas*. Известно, что Плюроник F68 (полиоксиэтилен-полиоксипропиленовый блок-сополимер) оказывает влияние на проницаемость мембраны и ферментативную активность периодической культуры *S. cerevisiae*. Аналогичные результаты были получены с Тритоном X-100. Подобные эффекты наблюдались при концентрациях, превышающих ККМ ПАВ, но при типичных концентрациях заметный эффект не наблюдался. При высоких концентрациях активность препарата Твин выше, чем соответствующий показатель КПАВ, бигуанидов, парабенатов и фенолов. Это используется при разработке подходящих нейтрализующих агентов [133, 267, 399, 461].

Амфотерными агентами являются соединения смешанного анионно-катионного характера. Они сочетают моющие свойства анионных соединений с бактерицидными свойствами КПАВ. Бактерицидная активность таких препаратов остается практически постоянной в широком диапазоне значений рН, и, кроме того, они медленнее инактивируются в присутствии белков, чем КПАВ. Примерами амфотерных агентов являются додецил- β -аланин, додецил- β -аминомасляная кислота и додецилди(аминоэтил)глицин. Последний относится к серии препаратов торговой марки Тего (производство Evonic Goldschmidt, Германия). Препараты Тего являются бактерицидными для грамположительных и грамотрицательных бактерий и в отличие от КПАВ, АПАВ и НПАВ спектр их действия включает микобактерии, хотя скорость уничтожения этих микроорганизмов ниже, чем всех остальных. Соединения на основе додецилди(аминоэтил)глицина находят применение в качестве дезинфицирующих средств в пищевой промышленности.

Бетаины (**55**), представляют собой группу амфотерных ПАВ, которые имеют сходную структуру с самим бетаином, или триметилглицином, природным компонентом кормовой и сахарной свеклы, получаемым в качестве побочного продукта сахарно-свекольной промышленности. Такие соединения совместимы с анионами и обладают высокой растворимостью в воде. Аналоги, в которых одна из метильных групп замещена длинноцепочечным алкильным радикалом, находят применение в качестве детергентов и основы для солюбилизации или эмульгирования фенольных биоцидов. Их также добавляют в четвертичные аммониевые биоциды, но в индивидуальном виде эти соединения не являются биоцидами. Другие аналоги содержат $-\text{SO}_3\text{H}$ -группу вместо карбоксильной и ароматический заместитель вместо метильных групп [93, 269, 306].



55

$n_1 = 14-16$, $n_2 = 1, 2$, R — ароматический заместитель

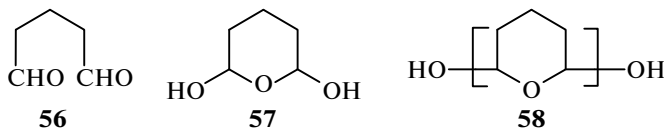
1.5. Альдегиды и формальдегид-высвобождающие соединения

В настоящее время в качестве дезинфицирующих средств используются два альдегида, а именно глутаровый альдегид и формальдегид, хотя другие тоже изучены и проявляют противомикробную активность. Диальдегиды, такие как глиоксильный альдегид (этандиаль), малональдегид (пропандиаль), сукциналидегид (бутандиаль) и адипальдегид (гександиаль), также обладают некоторым спорицидным действием, которое у следующих после адипальдегида гомологов практически не проявляется.

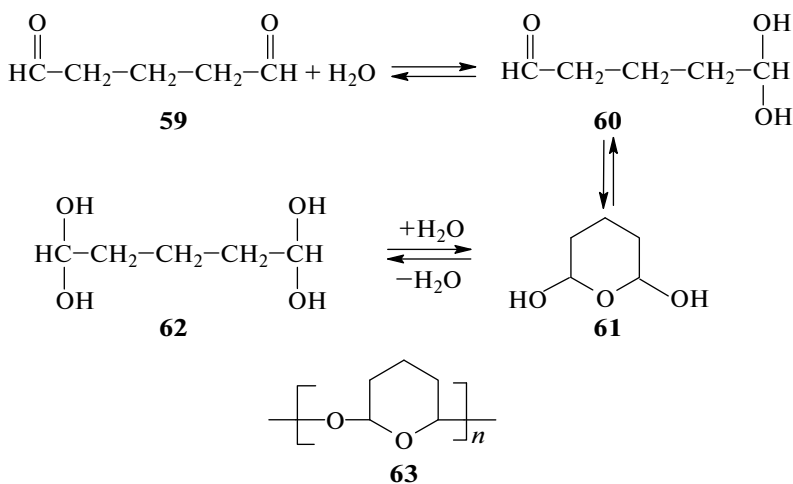
Глутаральдегид (**56**) представляет собой насыщенный диальдегид с брутто-формулой $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$ и молекулярной массой 100,12. Его промышленное производство включает двухстадийный синтез с использованием этоксицидгидропирана. Глутаровый альдегид обычно получают в промышленности в виде 50%-го кислотного раствора с pH 2,25, хотя для целей дезинфекции обычно применяют 2%-й раствор, который перед использованием должен быть «активирован» (сделан щелочным). Альдегид **56** в реакциях с участием как одной, так и обеих карбонильных групп, может образовывать бисульфитные производные, оксимы, цианогидрины, ацетали и гидразоны. Полимеризация молекулы глутаральдегида в водной среде, как полагают, протекает по следующему возможному механизму:

1) диальдегид существует как мономер **56** с открытой цепью в равновесии с гидратированной циклической структурой **57**;

2) образование циклической структуры **57** протекает по внутримолекулярному механизму, так что водные растворы альдегида представляют равновесную смесь из свободного глутаральдегида **56**, циклического гидрата гемиацетала **57** и олигомеров **58** этой равновесной системы:



3) различные по массе полимеры могут быть получены при изменении кислотности среды, при этом полимеры в щелочной среде не могут обратно превратиться в мономер, в то время как при нейтральных и кислотных значениях pH эта реакция обратима [462]. Так, к открытой форме глутаральдегида (**59**) присоединяется молекула воды с образованием открытой моногидратной формы (**60**), которая циклизуется в соед. **61**, а затем вновь превращается в открытую форму — дигидрат глутаральдегида (**62**). Циклический моногидрат глутаральдегида превращается в полимер **63**:



Степень полимеризация возрастает с повышением pH, а при значениях pH выше 9 происходит заметное снижение концентрации альдегидных групп. Глутаровый альдегид более стабилен в кислотных растворах, чем в щелочных, его растворы при $\text{pH} \geq 8$ обычно теряют активность в течение четырех недель. Созданы и продолжают разрабатываться новые рецепты для преодоления проблем потери стабильности альдегида **56**. Глутаральдегид обладает высокой реакционной способностью и реагирует с соединениями белковой природы.

Скорость взаимодействия зависит от рН среды и значительно возрастает в диапазоне рН 4–9, а продукты реакции являются высокостабильными. Глутаровый альдегид предотвращает диссоциацию свободных рибосом, и при нормальных условиях фиксации взаимодействует с нуклеиновыми кислотами. О возможных реакциях глутарового альдегида и липидов опубликовано недостаточно информации [462].

Глутаральдегид обладает высокой микробицидной активностью против бактерий и их спор, мицелиальных и спорообразующих грибов и различных типов вирусов. Несмотря на некоторые сомнения в его микобактериоцидной активности, он в настоящее время считается эффективным противотуберкулезным агентом. Механизм действия глутаральдегида определяется взаимодействием с клеточной стенкой бактериальных клеток [201, 439, 461].

Краткий обзор антимикробной эффективности глутаральдегида представлен в табл. 1.6, которая демонстрирует влияние рН на его активность. Препараты на основе разбавленных кислот также доступны и, как утверждается, имеют равную активность с потенцированным щелочным раствором глутарового альдегида. Кислотный раствор глутарового альдегида сам по себе является эффективным микробицидом, при условии длительного контакта [3, 22, 401].

Точный механизм действия кислотного раствора диальдегида неясен, но известно, что скорость его взаимодействия с белками и ферментами возрастает с ростом рН, а также зависит от временного интервала, концентрации и температуры. Хотя кислотный раствор глутарового альдегида представляет собой значительно менее эффективное дезинфицирующее средство, чем щелочной, этот недостаток устраняется повышением температуры. Развитие устойчивости микроорганизмов к глутаровому альдегиду возможно в период споруляции и прорастания спор *Bacillus spp.* после применения в растворе гидроксида натрия. Органические вещества, как считается, не влияют на антимикробную активность диальдегида **56**. Однако следует не упускать из виду возможность взаимодействия глутаральдегида с аминокруппами в белках. Известно, что он сохраняет значительную активность при наличии достаточно высокого содержания органического веще-

Таблица 1.6. Противомикробная активность глутаральдегида

Форма глутаральдегида	рН среды	Фунгицидная активность	Вирулицидная активность	Бактерицидная активность	Спорицидная активность
Кислотная	4–5	Низкая	От низкой до высокой	Низкая	От низкой до очень высокой
Щелочная	8	Высокая	Высокая	Высокая	От нормальной до очень высокой

ства, например такого как в 20%-й сыворотке. Высушенные споры значительно более устойчивы к химическим дезинфицирующим средствам, чем споры в суспензии, и, похоже, глутаровый альдегид не является исключением. Использование теста Ассоциации официальных аналитических химиков (АОАХ) с высушенными спорами *B. subtilis* показало, что время воздействия 2%-м щелочным раствором глутаральдегида для достижения стерилизации при 20 °С составляет до 10 ч [3, 22, 170, 435].

Глутаральдегид рекомендуется для дезинфекции/стерилизации определенных видов медицинского оборудования, в частности цистоскопов и анестезиологического оборудования. Справедливо было обращено внимание на различия между физическими методами стерилизации и воздействием жидких химических гермицидов. В соответствии с результатами этого исследования глутаровый альдегид длительное время применяется для дезинфекции эндоскопов, артроскопов и лапароскопов, хотя имеются проблемы из-за его токсичности. Как указано, щелочной раствор глутарового альдегида более активен, но менее стабилен, чем кислотная форма. Однако 2%-й активированный щелочной раствор глутарового альдегида не должен использоваться непрерывно для дезинфекции эндоскопов в течение 14 дней после активации, хотя он и эффективен в течение этого периода при неоднократном использовании. Рекомендуется повторное использование для эндоскопов при условии, что концентрация не падает значительно ниже 1,5%. Проблемы повторного использования глутаральдегида связаны с накоплением органического вещества, разбавлением дезинфицирующего средства, изменением рН раствора и трудностями точного определения остаточных концентраций. Индикаторы, реагирующие на изменение рН, недостаточно точны [30, 48, 336, 376, 400].

Глутаральдегид использовался в ветеринарной практике для дезинфекции посуды и помещений, но его мутагенные и канцерогенные свойства создают опасность для здоровья персонала, занятого в этой сфере. Основные преимущества глутаральдегида заключаются в том, что он обладает широким спектром активности с быстрым микробицидным действием и не вызывает коррозии металлов, резины и линз. В некоторых странах его применение прекращено из-за токсичности.

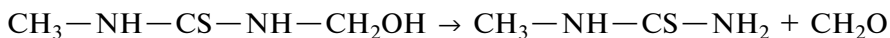
Перуксусная кислота считается подходящим альтернативным глутаральдегиду дезинфицирующим средством, так как обладает широким спектром активности и при ее разложении образуются только кислород и вода. Однако перуксусная кислота является сильным окислителем и может вызывать коррозию некоторых металлов. Было показано, что коммерческие рецептуры, содержащие ингибитор коррозии, уменьшают эту проблему. Одним из таких коммерческих продуктов является Нусидекс (Johnson and Johnson, США) — буферный раствор надуксусной кислоты, являющийся эффективным микобактериоцидным агентом [20, 193, 335, 477].

Формальдегид — это микробицидный агент с летальной активностью против бактерий и их спор, грибов и многих вирусов. Первое сообщение об его использовании в качестве дезинфицирующего средства было в 1892 г. Спорицидное действие формальдегида, однако, менее выражено, чем у глутаральдегида. Описана резистентность к формальдегиду, обусловленная микробной плазмидой, по-видимому, из-за его разложения или расщедования в химических реакциях. Формальдегид используется в качестве дезинфицирующего средства в газообразном состоянии или в виде раствора, например 34–38%-го водного раствора, обычно называемого формалином. Для замедления возможной реакции полимеризации в раствор вводят незначительное количество метанола [504].

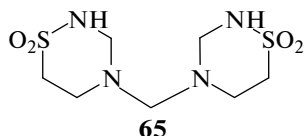
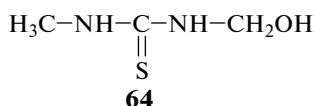
Формальдегид взаимодействует с молекулами белка, прежде всего с первичными аминогруппами и, в меньшей степени, с гидроксигруппами фенольных радикалов. Общеизвестно, что формальдегид действует на белки как сшивающий реагент. В дополнение к взаимодействию со многими терминальными группами в вирусных белках, формальдегид также может интенсивно реагировать с аминогруппами пиримидиновых и пуриновых гетероциклических компонентов нуклеиновых кислот, при этом он гораздо менее реакционноспособен по отношению к основаниям ДНК, чем к основаниям РНК [428].

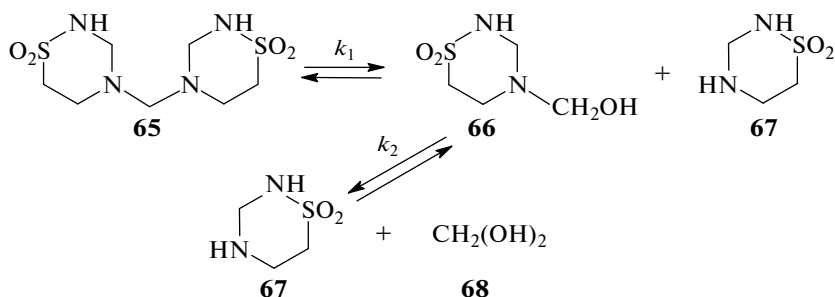
Пары формальдегида могут образовываться при выпаривании формалина, при добавлении к формалину перманганата калия или при нагревании в контролируемых условиях полимеров параформальдегида (параформа), мочевиноформальдегида или меламинформальдегида. Активность пара зависит от концентрации альдегида, температуры и относительной влажности [428, 473, 497, 505, 514].

Нокситиолин (**64**) (метилоксиметилентиомочевина) является бактерицидным средством, по-видимому, благодаря формальдегиду, образующемуся при его разложении:



Было обнаружено, что нокситиолин защищает животных от летальных доз эндотоксина и, как утверждается, активен против всех бактерий, в том числе резистентных к другим видам антибактериальных средств. Препарат **64** широко используется как местно, так и в доступных полостях тела, особенно в качестве ирригационного раствора при лечении перитонита [269, 462].





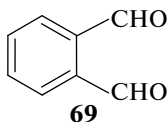
К сожалению, растворы соед. **64** довольно нестабильны (после приготовления их следует хранить при 10 °С и использовать в течение 7 дней). Коммерчески нокситиолин доступен как Ноксифлекс и Ноксифлекс С (Geistlich Ltd., Честер, Великобритания), последний содержит также амитокаин гидрохлорид. Растворы препарата Ноксифлекс, содержащие 1 или 2,5% нокситиолина, используются местно.

Совсем недавно на основе аминокетосульфоновой кислоты (таурина) был разработан новый антибактериальный агент тауролин (**65**), который является продуктом конденсации таурина, аминокетосульфоновой кислоты, аммиака и формальдегида [269]. Тауролин (*бис*-(1,1-диоксопергидро-1,2,4-тиазинил-4)метан) водорастворим и стабилен в водном растворе. Препарат **65** обладает широким спектром антимикробной активности *in vitro* и *in vivo*. Соед. **65** считается нетоксичным носителем формальдегида, в результате взаимодействия с тауролином у молекул бактериального белка и эндотоксина появляются новые заместители — метилольные группы. Тауролин имеет более низкое сродство к формальдегиду, чем бактериальный белок, но обладает большим сродством к формальдегиду, чем животный белок, следствием чего является селективный летальный эффект. Было показано, что тауролин защищает экспериментальных животных от летальных эффектов эндотоксина *E. coli* и *B. fragilis*. Однако точка зрения, что активность тауролина обусловлена высвобождением формальдегида, который адсорбируется бактериальными клетками, не является общепринятой. При растворении тауролина в воде устанавливается равновесная система, состоящая из эквимольных количеств 1,1-диоксопергидро-1,2,4-тиадинина (карбинолина) (**67**) и его *N*-гидроксиметил-производного (**66**). В свою очередь, соед. **66** обратимо расщепляется на карбинолин (**67**) и гидрат формальдегида (**68**). Установлено, что антибактериальная активность тауролина значительно выше, чем у свободного формальдегида. В связи с этим был сделан вывод, что активность тауролина обусловлена не только бактериальной адсорбцией свободного формальдегида, но и реакцией с замаскированным (или латентным) формальдегидом. Поскольку соед. **66** обладает только низким антибактериальным эффектом, то карбинолин, очевидно, должен играть важную роль. Было показано, что клинически интраперитонеальное введение тауролина приводит к значительному снижению частоты возникновения перитонита.

Еще одним агентом, служащим источником формальдегида, является уротропин (гексаметилентетрамин). Сам по себе уротропин неактивен, но в условиях кислотного гидролиза распадается с образованием формальдегида [8, 73].

Как уже отмечалось, формальдегид используется в качестве дезинфицирующего средства как в растворе, так и в газообразном состоянии. Формальдегид паровой фазы используется при дезинфекции герметичных помещений. Пар можно получить, как описано выше, или, альтернативно, равный объем промышленных метилированных спиртов можно добавить в формальдегид и эту смесь использовать в качестве спрея. Другие виды использования паров формальдегида: низкотемпературный водяной пар плюс пар формальдегида (НТСФ) для дезинфекции/стерилизации теплочувствительных медицинских материалов (больничные постельные принадлежности) и фумигации птицеводческих хозяйств, имеющих важное значение в гигиене инкубатория. Аэробные споры, подвергнутые воздействию жидкого формальдегида, могут прорасти после сублетальной дозы. Прорастание спор *B. stearothermophilus* после применения НТСФ также может наблюдаться, что ставит под сомнение эффективность НТСФ в качестве потенциального агента для процесса стерилизации. Формальдегид в форме раствора используется в качестве вируцидного агента при производстве определенных типов вирусных вакцин, таких как вакцина против полиомиелита (инактивированная). Водный раствор формальдегида также применяется для лечения бородавок, в качестве антисептической жидкости для полоскания рта, для дезинфекции мембран на диализном оборудовании и в качестве консерванта в шампунях [260, 354].

o-Фталевый альдегид (**69**) представляет собой ароматический диальдегид. Было показано, что он обладает мощной бактерицидной и вирулицидной активностью [335, 376].



Исследования механизмов действия *o*-фталевого альдегида против грамположительных и грамотрицательных бактерий и микобактерий показали, что он взаимодействует с аминокислотами и белками микроорганизмов, хотя и не так активно, как глутаровый альдегид. Тем не менее липофильность альдегида **69** способствует проникновению через клеточные стенки грамотрицательных бактерий и микобактерий, что компенсирует его низкую способность к взаимодействию по сравнению с глутаральдегидом. Сообщалось также о некоторой спорицидной активности этого агента, но активность не так велика, как в случае вегетативных клеток [38, 186].

При изучении других альдегидов наблюдались противоречивые результаты, что потребовало повторных исследований. Споридин, используемый неразбавленным, немного более активен против спор, чем 2%-й активированный щелочной раствор глутарового альдегида. Значительно менее активный Гигасепт содержит бутан-1,4-дициан, диметокситетрагидрофуран и формальдегид и используется при разбавлениях 5 и 10%. Глиоксаль (2%) слабо споридиен, а бутиральдегид не имеет активности [13, 376, 408].

1.6. Антимикробные красители

Существуют три основные группы красителей, которые находят применение в качестве противомикробных агентов: акридины, трифенилметаны и хиноны. Галоидированные флуоресцентные красители, например галогенсодержащий гидроксиксантен, обладают противомикробной активностью против *S. aureus*. Было показано, что активность гидроксиксантенов против тестируемого организма возрастает с увеличением числа замещающих атомов галогена [245].

Акридины (**70–74**) — это гетероциклические соединения, которые представляют определенную ценность в качестве противомикробных агентов. Сам акридин (**70**) является слабоосновным, но два из пяти возможных моноаминоакридинов — 3-аминоакридин и 9-аминоакридин — являются сильными основаниями. В водном растворе при pH = 7,3 оба эти моноаминоакридина существуют в виде катионов, что имеет большое значение для их антимикробной активности (табл. 1.7) [332].

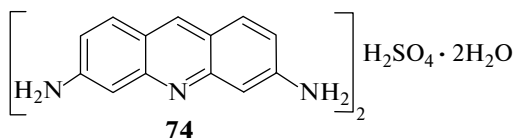
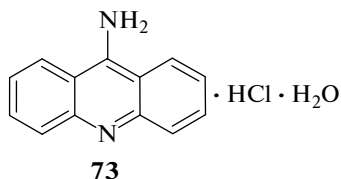
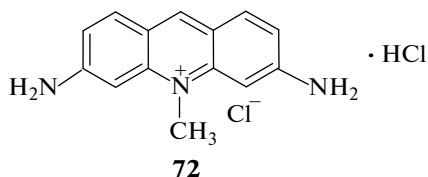
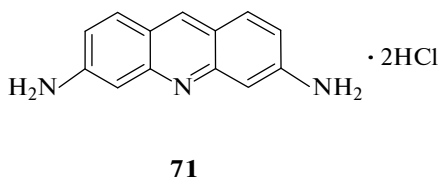
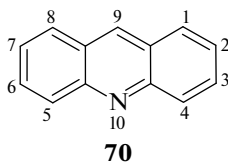


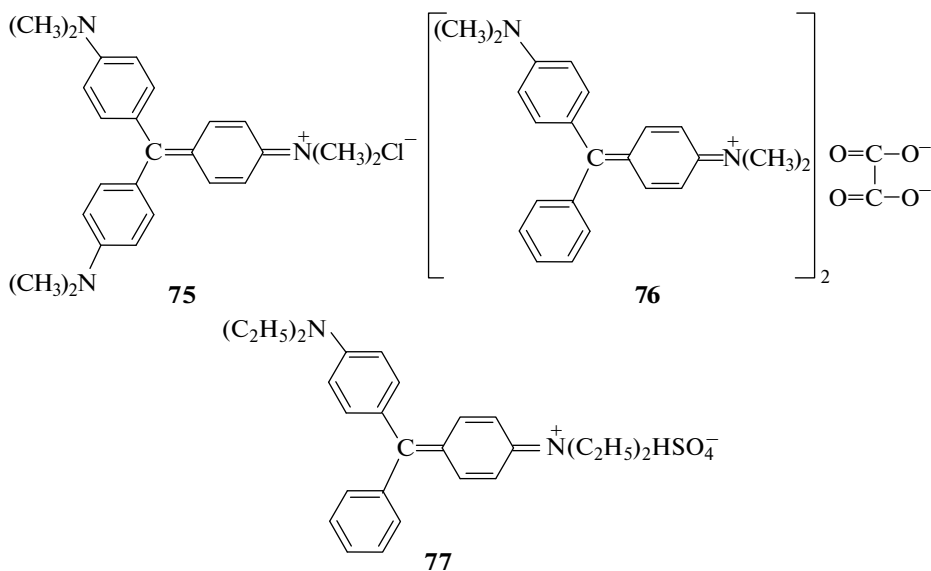
Таблица 1.7. Зависимость антибактериальной активности акридинов от катионной ионизации

Соединение	Тип и содержание основной формы соединения (рН = 3, Т = 37 °С)	Противомикробная активность
9-Аминоакридин	Катион, 99%	Высокая
9-Аминоакридин-2-карбоновая кислота	Цвиттерион, 99,9%	Низкая
Акридин	Недиссоциированная молекула, 99,7%	Низкая
Акридин-9-карбоновая кислота	Анион, 99,3%	Низкая

Акридины интересны тем, что на их примере иллюстрируется, как небольшие изменения в химической структуре молекулы вызывают значительные изменения в антибактериальной активности. Важнейшим ограничивающим фактором, определяющим эту активность, является степень ионизации, для достижения хорошего противомикробного эффекта она должна быть катионной (см. табл. 1.7). Антибактериальные свойства производных акридинов, образующих анионы или цвиттерионы, заметно хуже производных, существующих в растворе в виде катионов. В общем случае, если степень ионизации составляет менее 33%, наблюдается слабая антибактериальная активность, а выше 50% наблюдается лишь небольшое увеличение активности. Акридины не проявляют избирательного действия против грамположительных организмов, и они не дезактивируются сывороткой. Акридины конкурируют с ионами H^+ для анионных сайтов на бактериальной клетке и в щелочных средах более эффективны, чем в кислотных. Они действуют относительно медленно и не являются спорцидными. Устойчивость к акридинам развивается в результате мутации и косвенного отбора. Интересно, что акридины могут устранить («излечить») резистентность в R⁺-штаммах. Было показано, что антимикробная активность аминокридинов увеличивается при освещении белым светом низкой мощности. Однако попытки увеличить степень интеркаляции бактериальной ДНК и, следовательно, антимикробную активность путем синтеза димерных бис (аминокридинов) не привели к повышению активности. MRSA- и MRSE-штаммы *S. epidermidis* более устойчивы к акридинам, чем другие антибиотикочувствительные штаммы, хотя эта резистентность зависит от наличия генов *qac*, особенно *qacA* или *qacR* [145, 185, 451].

На протяжении многих лет акридины занимали значительное место в медицине. Однако с появлением антибиотиков и других химиотерапевтических агентов они стали применяться значительно реже, в основном при лечении инфицированных ран. Первым соединением,

которое использовалось в медицине, был акрифлавин — смесь 3,6-диаминоакридина дигидрохлорида (**71**) и 3,6-диамино-10-метилакридиния гидрохлорида (**72**), причем первый компонент был более известен как профлавин. Гемисульфат профлавина (**74**) и 9-аминоакридин (аминакрин) (**73**) нашли применение при обработке ран. Аминакрин особенно полезен, поскольку он не окрашивает поверхности [269, 422].



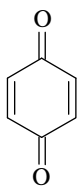
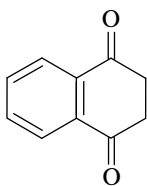
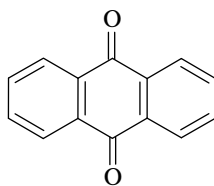
Наиболее важными компонентами антибактериальных препаратов трифенилметанового ряда являются кристаллический фиолетовый (**75**), малахитовый зеленый (**76**) и бриллиантовый зеленый (**77**).

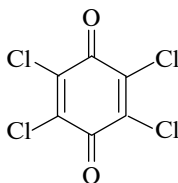
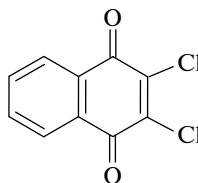
Эти соединения использовались в качестве местных антисептиков для обработки ран и ожогов, но их эффективность против грамположительных и, в меньшей степени, против грамотрицательных бактерий была ограничена, а в присутствии сыворотки заметно снижалась. Избирательная активность против грамположительных бактерий позволяет использовать их для получения селективных сред для диагностических целей, например кристаллический фиолетовый в бульоне с лактозой применяют в фильтрационном методе определения загрязненности воды. Действие красителей трифенилметанового ряда определяется свойством псевдобазы, образование которой приводит к установлению равновесия между катионом и незаряженной формой, и существует зависимость активности от степени ионизации и констант равновесия. Противомикробная активность зависит от pH и более выражена в щелочных средах. Штаммы *MRSA* и *MRSE*, содержащие *qac*-гены, более устойчивы к кристаллическому фиолетовому, чем штаммы *S. aureus* и *S. epidermidis*, содержащие *R*-плазмиды. Это, как полагают, является результатом эффективной системы выброса в устойчивых штаммах. Тем не менее кристаллический фиолетовый не

находит широкого применения в качестве антибактериального агента, и клиническая значимость исследований противомикробной активности, таким образом, пока не ясна [145, 153, 185, 243, 269].

1.7. Хиноны и их производные

Хиноны — это натуральные красители, которые придают цвет многим представителям флоры и фауны. По химической структуре они представляют собой дикетоциклогексadiens, простейшим членом которых является 1,4-бензохинон (**78**) [495].


78

79

80

81

82

83

Что касается токсичности для бактерий, плесени и дрожжей, наиболее предпочтительны нафтахиноны (**79**). Активность убывает в следующем ряду производных конденсированных хинонов: фенантренхиноны (**81**) > бензохиноны (**78**) > антрахиноны (**80**). Антимикробная активность хинонов увеличивается за счет галогенирования. Два хлорпроизводных — хлоранил (**82**) (тетрахлор-1,4-бензохинон) и дихлон (**83**) (2,3-дихлор-1,4-нафтахинон) — широко применяются в качестве сельскохозяйственных фунгицидов [398].

1.8. Галогены и галогенсодержащие соединения

Наиболее важными микробицидными галогенсодержащими препаратами являются соединения йода, хлора и брома. Фтор является слишком токсичным, раздражающим и агрессивным для использования в качестве дезинфицирующего средства, хотя фторид-анионы, как было показано, индуцируют бактериальный лизис. Наиболее широко применяемые биоциды — это йод, йодфторы и хлор-высвобождающие

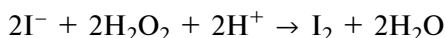
Таблица 1.8. Антимикробная активность производных йода в зависимости от pH среды

рН среды	Активная форма	Эффект
Кислотная или нейтральная	Молекулярный йод (I ₂)	Высокий бактерицидный
	Йодноватистая кислота (HIO)	Низкий бактерицидный
Щелочная	Гипойодит-ион (IO ⁻)	Низкий бактерицидный
	Йодат (IO ₃ ⁻)-, йодид (I ⁻)- и трийодид (I ₃ ⁻)-ионы	Неактивны

соединения, т. е. препараты, которые являются бактерицидными из-за доступного галогена [223, 458].

Йод был впервые применен для обработки ран около 140 лет назад и является эффективным микробицидным средством с быстрым летальным эффектом для бактерий и их спор, плесени, дрожжей и вирусов. Он обычно используется в виде водного раствора с добавкой йодида калия или спиртового раствора. Йод менее реакционноспособен, чем хлор, и поэтому присутствие органических веществ не так сильно отражается на его концентрации. Однако следует отметить, что активность препаратов йода незначительно зависит от присутствия органических веществ только в области высоких концентраций, а при низких концентрациях наблюдается существенное снижение их активности. В кислой среде активность соединений йода выше, чем в щелочной (табл. 1.8) [269, 474].

К сожалению, йодные растворы окрашивают ткани и, как правило, токсичны. Сообщалось об антимикробной активности йода в составе дезинфицирующего средства на основе ферментов. Это дезинфицирующее средство представляет собой порошок концентрат, состоящий из йодида натрия, пероксидазы хрена, лимонной кислоты и пероксида кальция. Пероксидаза хрена катализирует окисление йодида до молекулярного йода в кислой среде:



Эта система способна повторно окислять восстановленный йод, что дает преимущество контролируемого и непрерывного высвобождения активного йода и демонстрирует быструю бактерицидную, фунгицидную и вируцидную активность [83, 413].

Некоторые ПАВы могут солиubilизировать йод с образованием соединений (йодофоров), которые сохраняют гермицидное действие, но не проявляют нежелательные свойства йода. Использование йодофоров в качестве детергент-стерилизаторов было описано еще в 60-х гг. прошлого века. Следует отметить, что для антисептических и дезинфици-

рующих целей применяют различные концентрации йодфоров. Однако в относительно низких концентрациях, как в некоторых антисептиках, йодофоры не обладают спорицидными свойствами [48].

Повидон-йод (комплекс поливинилпирролидона с йодом) способен подавлять за короткое время спорообразующие микроорганизмы на коже. Например, повязка с этим йодофором уменьшает количество жизнеспособных спор *B. globigii* на коже более чем на 99% за 1 ч. Показано, что повидон-йод эффективен против ряда *MRSA*-штаммов, *Chlamydia*, *Herpes simplex*, аденовирусов и энтеровирусов и значительно подавляет микрофлору кожи, что делает его пригодным для предварительной хирургической обработки рук. Микробицидную активность и в растворах йода, и в йодофорах определяет концентрация свободного йода. В большинстве препаратов йодофоров носитель обычно представляет собой НПАВ, в котором йод присутствует в виде мицеллярных агрегатов. Когда йодофор разбавляют водой, происходит рассеивание мицелл, и основное количество йода (80–90%) медленно высвобождается. В результате образуются коллоидные растворы, содержащие йодофор, которые сохраняют гермицидное действие, но не нежелательные свойства йода. Разбавление раствора НПАВ до концентрации ниже ККМ приводит к получению водного раствора йода. Наблюдается парадоксальный эффект разведения на активность повидон-йода. По мере того как степень разведения увеличивается, до определенной точки бактерицидная активность также увеличивается. Физико-химические исследования показали, что в коммерчески доступном 10%-м растворе повидон-йода концентрация молекулярного йода увеличивается по мере разведения, достигает максимального значения (0,1%), а затем падает. При этом содержание других видов йода (например, I^- и I_3^-) непрерывно уменьшается. Такое поведение препарата повидон-йод и определяет спорицидную активность его растворов [8, 249, 269, 351, 377, 419, 464].

Йодофоры, как указано выше, являются микробицидами с активностью в широком диапазоне значений рН. Присутствие ПАВ в качестве носителя повышает смачивающую способность. Йодофоры могут использоваться в молочной промышленности, для дезинфекции кожи и ран. При использовании в очистных процессах на молочных заводах в растворах важно поддерживать $pH < 7$ для обеспечения адекватного удаления молочного камня. Йодофоры, такие как Бетадин, в виде спиртовых растворов широко используются в США для дезинфекции рук перед инвазивными процедурами в хирургии и акушерстве. Было продемонстрировано, что нагрев повидон-йода для использования перед амниоцентезом для повышения комфорта пациента неизменно дает желаемый уровень антимикробной эффективности. Выявлено, что псевдобактериемия, т. е. ложноположительные культуры крови, является результатом использования загрязненных антисептиков. Описана вспышка псевдобактериемии, вызванная 10%-м

раствором повидон-йода, загрязненным *B. cepacia*. Имеется информация о прорастании обработанных йодом спор *B. subtilis* [28, 48, 350].

При применении в тканях йодоформ (CHI_3) медленно высвобождает молекулярный йод. Таким образом, он обладает некоторой антимикробной активностью и иногда используется в медицинской практике.

Выделяющие хлор коммерческие дезинфицирующие средства, использовавшиеся до разработки хлорированного хирургического раствора соды, раствора Дакина в 1916 г., не имели постоянного состава и содержали свободную щелочь, а иногда и свободный хлор. Стабильность свободного хлора в растворе зависит от следующих факторов: концентрации хлора, рН среды, присутствия органического вещества, доступа света. Наиболее часто используемыми источниками хлора являются гипохлориты и *N*-хлорзамещенные соединения [223, 380].

Соединения хлора обычно используются в качестве дезинфицирующих агентов в пищевой промышленности из-за их высокой антимикробной эффективности и относительно низкой токсичности для человека, широкого спектра применений и низкой стоимости, но имеют недостатки, связанные с раздражающими и агрессивными свойствами. Раздражающее и коррозионное действие органических хлорсодержащих соединений гораздо менее выражено, чем неорганических, они более стабильны, но уступают им с точки зрения бактерицидной эффективности. Гипохлориты обладают широким антибактериальным спектром, хотя менее активны против спор, чем против неспорулирующих бактерий, и малоэффективны в отношении микобактерий. Гипохлориты проявляют активность против вирусов, как содержащих, так и не содержащих липиды. Факторы, которые могут существенно повлиять на их противомикробное действие — это, во-первых, присутствие органических веществ, поскольку хлор является реакционноспособным химическим реагентом; во-вторых, рН среды, причем в кислой среде гипохлориты более активны, чем в щелочной (табл. 1.9), так как кислая среда способствует гидролизу HOCl [70, 194, 223, 378, 421, 431, 449, 513].

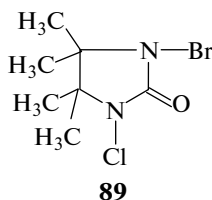
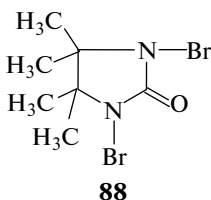
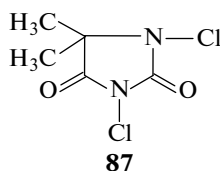
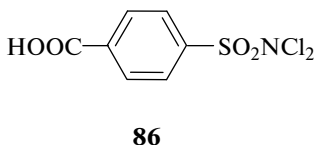
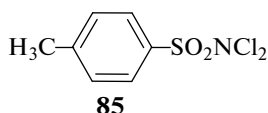
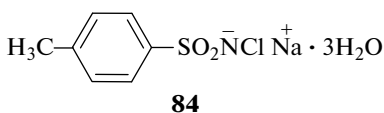
Первая проблема может быть в некоторой степени преодолена за счет увеличения концентрации гипохлорита, и было показано, что

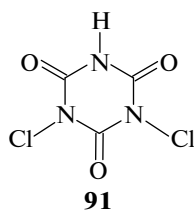
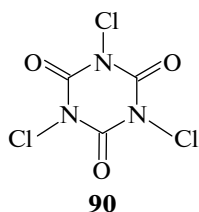
Таблица 1.9. Факторы, влияющие на антимикробную активность гипохлоритов

Фактор	Влияние на антимикробную активность
рН	Активность снижается по мере повышения рН
Присутствие органических веществ	Антимикробная активность значительно снижается
Присутствие неорганических веществ	Активность увеличивается в присутствии: солей аммония 1,5–4%-го гидроксида натрия, небольшого количества бромидов

спорицидная активность гипохлорита натрия может быть потенцирована 1,5–4%-м раствором гидроксида натрия, несмотря на вышеуказанные комментарии о рН. Спорицидную активность можно также потенцировать при низких концентрациях аммиака и в присутствии брома. Было обнаружено, что хлоррезистентные бактерии не подвержены влиянию брома, но их легко убивают растворами хлорбромидов. Такие смеси могут иметь значение при дезинфекции природных вод. Органические соединения хлора, которые содержат группу $=N-Cl$, проявляют микробицидную активность. Примерами таких соединений являются хлорамин-Т (**84**), дихлорамин-Т (**85**), галазон (**86**), галан (**87**), а также ди- и трихлоризоциануровые кислоты (соед. **91** и **90** соответственно), дихлоризоцианураты натрия и калия. Все эти соединения гидролизуются в водной среде с образованием иминов и свободного галогена [269, 442, 443].

Действие соединений **84–87**, как утверждается, наступает медленнее, чем у гипохлоритов, хотя оно может быть усилено в кислотной среде. В литературе описан ряд N',N' -дигалоген имидазолидиноновых дезинфицирующих средств. Наиболее быстродействующим бактерицидом оказалось дибромпроизводное **88**, а смешанное бромхлорсоединение **89** занимало промежуточное положение. Однако, с учетом стабильности соединений этого ряда, был сделан вывод, что смешанный препарат **89** является наиболее полезным в качестве водного дезинфицирующего раствора. Растворы гипохлорита натрия ($NaOCl$) и дихлоризоцианурата натрия ($NaDХЦ$), содержащие близкие концентрации доступного хлора, имели сходную бактерицидную активность, несмотря на значительные различия значений рН. Растворы $NaDХЦ$ менее восприимчивы, чем $NaOCl$, к инаktivации органическим веществом [259, 288].



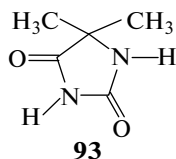
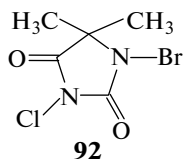


Хлорированный раствор соды (раствор Дакина), содержащий 0,5–0,55% хлора, а также смесь хлорированной извести и борной кислоты (Эусол), которая содержит 0,25% хлора, являются хлордезинфектантами. Раствор Дакина используется в качестве дезинфицирующего средства для ран или, при надлежащем разбавлении, в качестве ирригационного раствора для мочевого пузыря и при вагинальных инфекциях.

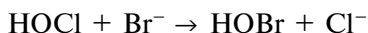
Эусол используется в качестве дезинфицирующего средства для ран, но было высказано предположение, что хлорированные растворы замедляют заживление ран. Для дезинфекции пахотных вод используется газообразный хлор. Гипохлорит натрия обычно используется для дезинфекции плавательных бассейнов. Пролитую кровь, содержащую вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) или вирус гепатита В, можно дезинфицировать растворами NaOCl, содержащими 10% хлора. Добавляемый непосредственно в процессе приготовления в виде порошка или гранул, NaДХЦ также эффективен и может иметь пролонгированное действие, поскольку достигается более высокая концентрация доступного хлора и, кроме того, он менее восприимчив к инаktivации органическим веществом, как было указано выше. Для безопасного удаления пролива зараженной крови достаточно очень короткого времени контакта с NaДХЦ (2–3 мин). Для этой цели особенно полезны хлор-высвобождающие порошкообразные составы с высокими концентрациями хлора. Диоксид хлора, препарат, альтернативный гипохлориту натрия, сохраняет свою биоцидную активность в широком диапазоне pH и в присутствии органического вещества, а также является более экологически приемлемым. Оксин (производства Biocide International Inc., США) представляет собой раствор хлорита натрия, из которого при подкислении выделяется диоксид хлора, и конечный раствор представляет собой смесь хлорита и диоксида хлора. Этот препарат является зарегистрированным дезинфицирующим составом (Environmental Protection Agency), более эффективным в борьбе с ростом патогенных бактерий по сравнению с диоксидом хлора. Было показано, что он уменьшает популяции бактерий на пищевых продуктах, таких как картофель и морепродукты. Хлор-высвобождающие вещества продолжают широко изучаться. Изучена их спорицидная активность, противовирусная эффективность и полезность в стоматологической практике [154, 166, 194, 237, 259, 319].

Хлороформ (CHCl_3) более ста лет используется в качестве консерванта во многих фармацевтических продуктах, предназначенных для употребления внутрь [391]. В последние годы, с целью минимизации микробного загрязнения, сфера его применения была расширена. Различными авторами, в частности, было показано, что хлороформ является бактерицидным средством, хотя и не спорицидным, а его высокая летучесть, т. е. снижение концентрации, может привести к росту микроорганизмов. В последней версии *Cosmetics Directive* [68] хлороформ отсутствует в списке одобренных материалов, он по-прежнему включен в Британскую фармакопею [32] как общий анестетик и консервант, а в США полностью запрещен.

Антимикробная активность брома была впервые обнаружена в 1930-х гг., но только через 30 лет это свойство было использовано при промышленной дезинфекции воды. Наиболее часто используемым окислительным биоцидом в рециркуляционных водах является хлор, а бром был предложен в качестве альтернативы. Молекулярный бром в чистом виде не применяется в коммерческих целях. Для этих целей подходит активированный бромид, полученный путем взаимодействия бромида натрия с сильным окислителем, таким как гипохлорит натрия или газообразный хлор, а также органические вещества, высвобождающие бром, такие как *N*-бром-*N*-хлордиметилгидантоин (**92**) (БХДМГ). При гидролизе соед. **92** высвобождаются биоцидные агенты — гипобромная кислота (HOBr) и хлорноватистая кислота (HOCl), вместе с носителем, диметилгидантоином (**93**) (ДМГ) [91, 92].



В общую бактерицидную активность БХДМГ, по-видимому, вносят вклад как HOBr , так и HOCl . Однако основным агентом, присутствующим в растворе, является HOBr . Гипохлористая кислота используется при регенерации отработанного брома, образующегося при взаимодействии HOBr с органическими веществами и микроорганизмами:



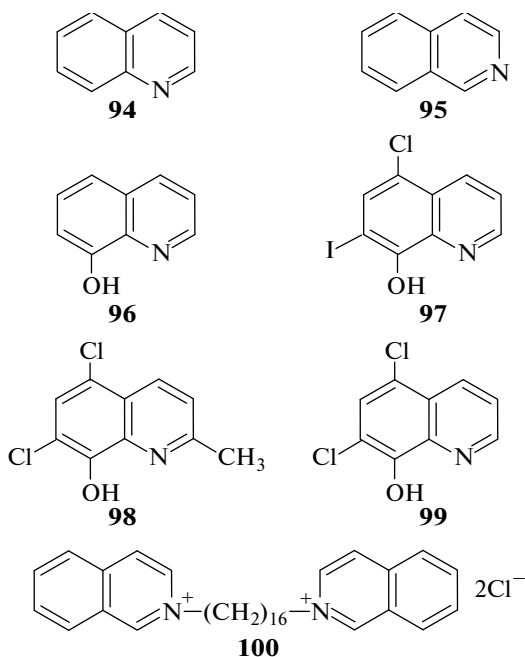
Существует мнение, что бром обладает большей бактерицидной активностью, чем хлор. Он эффективен против *L. pneumophila* как в лаборатории, так и в полевых условиях. Показатель pK_a для HOBr выше, чем для HOCl (8,69 и 7,48 соответственно), и, таким образом, в градиентах при нормальных щелочных значениях pH присутствует значительно большее количество активного биоцида HOBr , чем HOCl [91, 92, 200].

1.9. Производные хинолина и изохинолина

В ряду производных хинолина (**94**), проявляющих антимикробную активность, различают три основные группы: замещенные производные 8-гидроксихинолина, 4-аминохинолина и изохинолина (**95**).

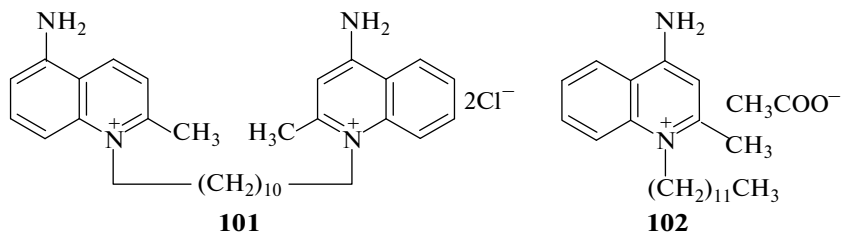
8-Гидроксихинолин (**96**) (оксин) обладает относительно высокой антибактериальной активностью против грамположительных бактерий и гораздо меньшей — против грамотрицательных организмов и грибов. Подобно оксину, клиохинол (8-гидрокси-7-йод-5-хлорхинолин) (**97**), хлорхинальдол (8-гидрокси-5,7-дихлор-2-метилхинолин) (**98**) и галхинол (8-гидрокси-5,7-дихлорхинолин) (**99**) плохо растворимы в воде и обычно используются как препараты наружного действия. Интересной их особенностью является то, что они выступают в качестве хелатирующих агентов и активны только в присутствии ионов некоторых металлов [390, 493].

Наиболее важным производным изохинолина является хлорид гекваквиния (Hexaquinium chloride) (**100**). Четвертичная соль **100** обладает антибактериальной и противогрибковой активностью и считается одним из наиболее активных противогрибковых ПАВ [269].



Производные 4-аминохинолина — это ПАВ, которые также попадают в эту группу. Наиболее важными среди них являются хлорид деквалиния (**101**) (бис-ПАВ) и ацетат лауролина (**102**). Оба соединения обладают антибактериальной активностью, особенно против грамполо-

жительных бактерий, а также значительной активностью против многих видов дрожжей и грибов [273, 433].



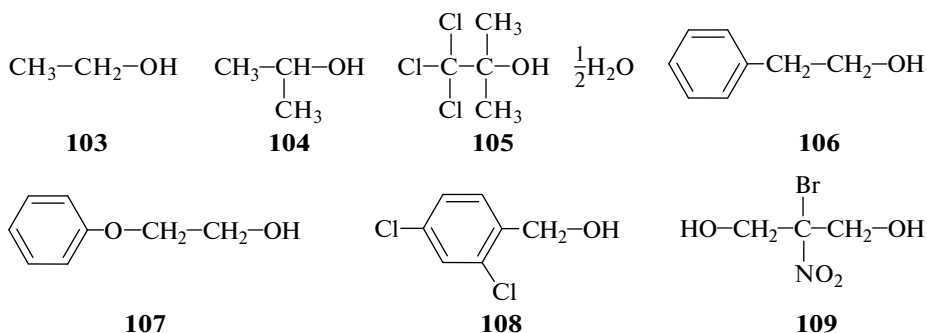
Соед. **101** используется для лечения вагинальных инфекций и, как было показано, обладает широким спектром антимикробной активности. Оно также используется для лечения инфекций полости рта и горла. Ацетат лауролина использовался как предоперационное дезинфицирующее средство для кожи, хотя и не нашел широкого применения. Активность препаратов **101** и **102** снижается в присутствии лецитина, а сыворотка снижает эффективность только препарата **102** [273, 433].

Кроме того, было показано, что такие производные хинолина, как гидразинохинолины, пиридазинохинолин и спироиндохинолин, также обладают противомикробной активностью [88, 219, 340, 390].

1.10. Спирты и их производные

Известно, что спирты **103–109** обладают антимикробными свойствами. Как правило, спирты показывают быструю бактерицидную активность, включая кислотоустойчивые бациллы, но не являются спорцидными. Они обладают низкой активностью против одних вирусов, но являются вирулицидными по отношению к другим [158, 457].

Этанол (**103**) является быстро летальным для неспорообразующих бактерий и разрушает микобактерии, но неэффективен во всех концентрациях против бактериальных спор. Обезвреживание спор *B. subtilis* может быть достигнуто путем обработки этанолом только при 65 °C [281].



Предполагаемый механизм действия этилового спирта заключается в нарушении барьера проницаемости спор. Присутствие воды имеет большое значение для его активности, но при концентрации ниже 30% он крайне неэффективен. Активность фактически исчезает при концентрациях ниже 50% [394, 458].

Этанол наиболее эффективен в диапазоне концентраций 60–70%. Растворы йода или хлоргексидина в 70%-м спирте могут быть использованы для предоперационной дезинфекции кожи. Этанол используется в косметических средствах из-за его относительно незначительного запаха и раздражающего действия. Средства для рук на спиртовой основе становятся все более популярными для дезинфекции. Гигиена рук имеет особое значение для медицинских профессий и производится с целью предотвращения внутрибольничных инфекций, вызванных перекрестной передачей микроорганизмов. Было показано, что, по сравнению с мылом и водой, кожная дезинфекция моющими средствами для рук на спиртовой основе заметно более эффективна. Тем не менее, есть некоторые спорные вопросы. Несмотря на то что в некоторых исследованиях сообщалось, что спиртовые растворы лучше дезинфицируют кожу рук, чем антисептическое мыло и вода, существует также мнение, что такие средства менее эффективны [115, 209, 305, 368].

Сообщалось о некоторых противоречивых результатах воздействия этанола на ВИЧ. Исследования с привлечением реакций бляшкообразования или иммунофлюоресценции показали, что 70%-й этанол в присутствии 2,5%-й сыворотки индуцировал 3-log/мл снижение вирусного титра после 10 мин контакта. Напротив, использование тканевой культуры в инфицирующей дозе 50% (TKID₅₀), показало, что в присутствии 50%-й плазмы 70%-й спирт через 1 мин приводит к 7-log уменьшению TKID₅₀/мл в отличие от испытания в суспензии. Описана быстрая инактивация ВИЧ-1 в суспензии, независимо от белковой нагрузки. Скорость инактивации снижалась при наличии высокого содержания белка при выявлении вирусоносительства. Примечательной особенностью экспериментов были попытки нейтрализовать остаточный алкоголь, чтобы предотвратить токсическое воздействие на клеточную линию, используемую для обнаружения неинaktivированного вируса. Полиовирус более устойчив к биоцидам в целом, чем герпес-вирус, и этанол не вызывает инактивации полиовируса при тестировании в суспензии [313, 321, 326].

Метиловый спирт обладает низкой антибактериальной активностью и не является спорицидным. Кроме того, он токсичен и поэтому мало используется. Однако свежеприготовленные смеси спиртов (особенно метанола) и гипохлорита натрия весьма спорицидны. Хотя считалось, что метанол потенцирует активность гипохлоритов, на самом деле более вероятно, что гипохлориты в силу их воздействия на внешние слои споры способствуют проникновению метанола в споры [28, 103, 228].

Изопропиловый (104) и *n*-пропиловый спирты являются более эффективными бактерицидами, чем этанол, но не воздействуют на спо-

ры. Эти спирты смешиваются с водой в любых соотношениях, но изопропиловый спирт имеет менее выраженный запах, чем *n*-пропиловый спирт, и считается подходящей альтернативой этанолу для добавления в косметические средства в качестве консерванта или растворителя. Изопропиловый спирт обладает вируцидной активностью, но не в отношении гидрофильных вирусов. Например, была продемонстрирована инактивация ВИЧ-1 изопропиловым спиртом [132, 321, 326, 437].

Хлорбутол (**105**) (хлорбутанол) является антибактериальным и противогрибковым средством. Он использовался при концентрации 0,5% в качестве бактерицида при инъекциях. Одним из недостатков использования спирта **105** является его неустойчивость, поскольку в кислой среде при высокой температуре, т. е. обычных условиях стерилизации, разлагается с выделением хлороводорода, а в щелочной среде нестабилен даже при комнатной температуре. Хлорбутанол несовместим с некоторыми НПВ. Его типичная концентрация при использовании в качестве фармацевтического консерванта составляет 0,3–0,5% [122].

Фенилэтиловый спирт (**106**) является антимикробным агентом с селективной активностью против различных бактерий, особенно грамотрицательных. Соед. **106** было рекомендовано для использования в качестве консерванта в офтальмологических растворах, часто в сочетании с другими микробицидами. Из-за более высокой активности фенилэтанола против грамотрицательных бактерий, его можно включать в культуральные среды для выделения грамположительных бактерий из смешанной флоры, например, приготавливают фенилэтиловый спиртовой агар. Спирт **106** обычно используют в концентрации 0,3–0,5%. Он неустойчив к действию окислителей, а также инактивируется НПВ [122, 478].

Антимикробная активность 2-феноксиэтанола (**107**) и других консервантов была изучена в 70-х гг. прошлого столетия. Феноксиэтанол обладает значительной активностью против *P. aeruginosa*, но имеет меньшую активность против других грамотрицательных и грамположительных бактерий. Спирт **107** устойчив к автоклавированию и совместим с анионными и катионными ПВ, но его активность снижается в присутствии Полисорбата 80. Соединение **107** используется в качестве консерванта в виде 1%-го водного раствора [430, 476].

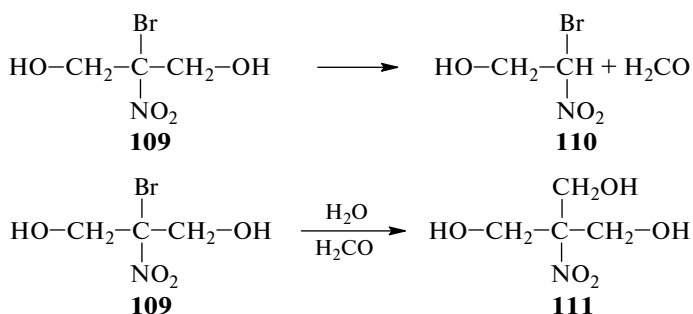
2,4-Дихлорбензиловый спирт (**108**) представляет собой белый порошок, с растворимостью в воде до 1% и легко растворимый в спиртах. Его ионизация незначительна, и поэтому он активен в широком диапазоне pH. Соединение **108** имеет широкий спектр активности, но как псевдомонады, так и золотистые стафилококки приобретают к нему резистентность [314].

Бронопол (**109**) (2-бром-2-нитропропан-1,3-диол) представляет собой алифатическое галогенсодержащее нитросоединение с высокой антибактериальной активностью, но ограниченной активностью против грибов. Его активность несколько снижается в 10%-й сыворотке и в большей степени в присутствии сульфгидрильных соединений, но спирт **109** не

дезактивируется 1%-м Полисорбатом или 0,1%-м лецитином. Соед. **109** распадается на 50% в течение 96 дней при pH = 8 и 25 °С, но наиболее устойчиво в кислотных средах, и начальное разложение, по-видимому, связано с высвобождением формальдегида и образованием бромонитроэтанол (**110**) [126, 314, 524].

Вторая часть реакции с участием бронопола и формальдегида происходит одновременно с образованием 2-гидроксиметил-2-нитро-1,3-пропандиола (**111**), который также является источником формальдегида.

Бронопол широко используется в качестве консерванта в фармацевтических и косметических препаратах. Однако следует избегать его использования для сохранения продуктов, содержащих вторичные амины, поскольку побочным продуктом взаимодействия с аминами является канцерогенный нитрозоамин [269, 314, 420, 457].



Типичная концентрация препаратов бронопола составляет 0,01–0,1%. Сульфгидрильные соединения действуют как нейтрализаторы в тестах эффективности консервирования [122].

1.11. Окислители и соединения, увеличивающие проницаемость

Пероксид водорода (H₂O₂) является обычным бытовым антисептиком. Это вещество было открыто в 1818 г. и впоследствии нашло применение в качестве антибактериального препарата. Свойства пероксида водорода были широко исследованы в 1893 г. Т. Зандмейером. Пероксид водорода выпускается в виде 35, 50 или 90%-го водного раствора. В связи с тем что в растворах пероксид водорода нестабилен, в препарат часто добавляют стабилизатор, например бензойную кислоту. Растворы пероксида водорода обладают дезинфицирующими, антисептическими и дезодорирующими свойствами. При контакте с живой тканью и многими металлами H₂O₂ в растворе разлагается с выделением кислорода. Считается, что пероксид водорода является генератором свободных гидроксильных радикалов, которые могут вызывать повреж-

дения ДНК в растущих бактериях, в то время как механизм действия H_2O_2 на споры неодинаков. Полагают, что обработка пероксидом водорода приводит к дефектам во время формирования спор. Пероксид водорода выступает как окислитель и реагирует, например, с нитритами щелочных металлов, используемыми в антикоррозионных растворах. Пероксид водорода является экологически чистым препаратом, так как продукты его разложения — это кислород и вода, и поэтому применяется как дезинфицирующий агент в пищевой промышленности, используется в асептической упаковке, а также для дезинфекции контактных линз, поскольку было показано, что он эффективен против оппортунистического возбудителя *Acanthameoba keratitis*. Это потенциально опасная инфекция, к которой пользователи контактных линз более восприимчивы. Микробная инаktivация водным пероксидом происходит быстрее, чем парами раствора при той же температуре. Однако пар может использоваться для целей стерилизации, поскольку при концентрации 1–5 мг/л он проникает вглубь обрабатываемых материалов. В последнее время внимание было уделено разработке активированного пероксидного пара под воздействием радиоволн. Считается, что этот микробицид перспективен в силу присутствия ионов гидроксила и свободных радикалов [133, 236, 286, 352, 409, 438].

Перукусная кислота ($CH_3-COOOH$) использовалась в качестве антибактериального агента с 1955 г. Она доступна в продаже в виде 15%-го водного раствора, в котором существует равновесие между перукусной кислотой и продуктами ее разложения — уксусной кислотой (CH_3-COOH) и пероксидом водорода. Перукусная кислота имеет широкий спектр активности, включая бактерии и их споры, плесени, дрожжи, водоросли и вирусы. Раствор перукусной кислоты находит широкое применение в пищевой промышленности и для дезинфекции осадка сточных вод. Однако следует учитывать, что раствор перукусной кислоты является мощным окислителем и в определенных ситуациях может вызывать коррозию [194, 267].

1.12. Аминопроизводные ди-, три-, тетрауксусных кислот

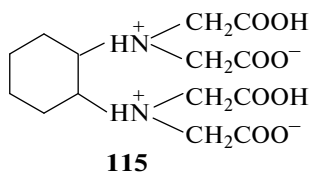
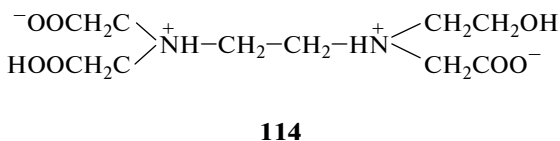
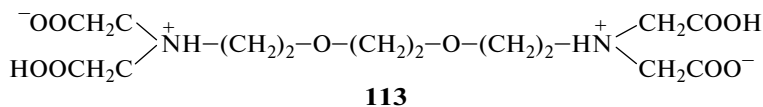
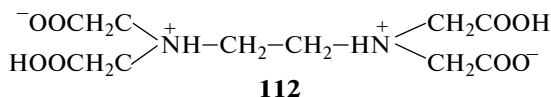
Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК) (**112**), была предметом интенсивного исследования в течение многих лет. Большое значение для микробиологии имеют также следующие аминопроизводные уксусной кислоты: этилендиоксибис(этиламиноди(уксусная кислота)) (ЭДДК, соед. **113**), *N*-гидроксиэтилэтилендиамин-*N,N',N'*-триуксусной кислоты (ГДТК, соед. **114**), транс-1,2-диаминоциклогексан-*N,N,N',N'*-тетрауксусная кислота (ДЦТК, соед. **115**), иминодиуксусная кислота (ИДК, соед. **116**) и нитрилотриуксусная кислота (НТК, соед. **117**). В табл. 1.10 приведены данные, характеризующие

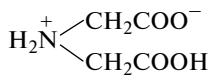
Таблица 1.10. Свойства хелатирующих агентов — производных уксусной кислоты.

Свойства	ЭДТК	ЭДДК	ГДТК	ДЦТК	ИДК	НТК
Log кон- станты ста- бильности:						
Va	7,76	8,41	5,54	7,99	1,67	4,82
Ca	10,70	11,0	8,0	12,5	2,59	6,41
Mg	8,96	5,21	5,2	10,32	2,94	5,41
Zn	16,26	14,5	14,5	18,67	7,03	10,45
Анти- микробная активность	Хорошая	Хорошая	Хорошая	Низкая	Низкая	Нет данных
Как потен- цирующий агент для дезинфек- танта	Да	Нет данных	Да	Да	Слабо	Слабо

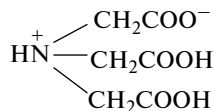
их хелатообразование и качественная оценка антимикробной активности [269].

В медицине ЭДТК обычно используют в виде натриевых или кальций-натриевых солей. Натрий-кальциевый эдетат используется при лечении хронического отравления свинцом, натриевые соли используются клинически для хелатирования ионов кальция, тем самым уменьшая содержание кальция в сыворотке. Также ЭДТК применяется в качестве стабилизирующего агента в некоторых инъекционных препаратах и глазных каплях. Некоторые грамотрицательные бактерии становятся чувствительными к лизоциму в присутствии ЭДТК в *trис*-буфере, и при этом ЭДТК индуцирует лизис *P. aeruginosa* [288].





116



117

Соед. **112**, по-видимому, влияет на проницаемость стенки различных грамотрицательных бактерий, а также на пул нуклеотидов и РНК и приводит к их деградации. Система лизоцим-трис-ЭДТК в присутствии сахарозы применяется в стандартной методике получения сферопластов в грамотрицательных бактериях. В процессе конверсии в окружающую среду выделяются некоторые ферменты. Метод, известный как «холодный шок», включает воздействие ЭДТК на *E. coli* в гипертоническом растворе сахарозы с последующей быстрой дисперсией в холодном растворе хлорида магния. Эта процедура вызывает осмотический сдвиг, приводящий к высвобождению ферментов без нарушения жизнеспособности клеток. В контексте дезинфекции с использованием ЭДТК наиболее важным является то, что она потенцирует активность многих антибактериальных агентов против различных типов грамотрицательных, но не грамположительных бактерий. Соед. **112** индуцирует неспецифическое увеличение проницаемости наружной оболочки грамотрицательных клеток, что позволяет проникать растворенным веществам внутрь. Сообщалось о пермеабилизирующей активности ЭДТК и других агентов против *P. Aeruginosa*, определенной экспресс-тестом, принцип которого заключался в быстром лизисе этого микроорганизма при воздействии предполагаемого пермеабилизирующего агента и лизоцима [16].

ЭДДК (**113**) образует более устойчивый комплекс с ионами кальция, чем ЭДТК, хотя для большинства других ионов металлов, кроме Ba^{2+} и Hg^{2+} , она является более слабым комплексообразующим агентом. Примечательно, что разность логарифмов констант устойчивости комплексов кальция и магния с ЭДДК составляет 5,79. Комплексообразующие свойства ДЦТК (**115**) лучше, чем у ЭДТК, а в комплексообразовании с ионами Mg^{2+} это соединение превосходит все другие хелатные агенты. Соед. **114** наиболее токсично для *P. aeruginosa* и других грамотрицательных бактерий с точки зрения лизиса и потери жизнеспособности при удалении ионов металлов из оболочек изолированных клеток. Хелатирующие свойства ГДТК и ЭДТК близки, несмотря на различие в структуре — гидроксипропановый радикал в ГДТК вместо карбоксильной группы в ЭДТК. По сравнению с ЭДТК, комплексы, образуемые ГДТК, менее стабильны. В микробиологическом контексте было установлено, что ГДТК является менее эффективной, чем ЭДТК. Было показано, что хелатирование ЭДТК ионами металлов снижает ее антимикробную активность. Установлено, что хелатирующий агент ЭГФГ (*N,N'*-этиленбис[2-(2-гидроксифенил)глицин]),

проявляющий противомикробную активность против ряда бактерий и грибов, более эффективен, чем ЭДТК. Нитрилтриуксусная кислота (**117**) является лучшим комплексообразователем, чем иминодиуксусная кислота (**116**), которая образует неустойчивые комплексы с большинством ионов металлов. У кислот **116** и **117** слабая активность против *P. aeruginosa*, хотя они в определенной степени потенцируют активность других дезинфектантов против этого микроорганизма [23, 130].

1.13. Пермеабилизирующие соединения

Пермеабилизирующими агентами называют химические соединения, которые увеличивают бактериальную проницаемость для биоцидов. К ним относятся хелатирующие агенты, описанные выше, поликатионы, лактоферрин, трансферрин и соли некоторых кислот [489].

Поликислоты, такие как поли-*L*-лизин (лизин₂₀; PLL), индуцируют высвобождение липополисахарида (ЛПС) из наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Организмы, обработанные PLL, значительно более чувствительны к гидрофобным антибиотикам [325].

Лактоферрин представляет собой железосвязывающий белок, который действует как хелатор, приводя к частичной потере ЛПС из внешней мембраны грамотрицательных бактерий. В итоге изменение проницаемости повышает восприимчивость бактерий к лизоциму и антибиотикам, таким как пенициллин, что приводит к синергичным сочетаниям. Лактоферрицин В представляет собой пептид, продуцируемый в процессе желудочного пептического переваривания бычьего лактоферрина. Это гораздо более мощный агент, чем лактоферрин, он быстро связывается с поверхностью бактериальных клеток и повреждает наружную мембрану, но обладает пониженной активностью в присутствии двухвалентных катионов [52, 74, 198, 285].

Считается, что трансферрин, железосвязывающий белок, оказывает действие, сходное с лактоферрином.

Лимонная, глюконовая и яблочная кислоты действуют как пермеабиллизаторы в щелочных средах. Эти кислоты являются хелатирующими агентами, однако их активность снижается в присутствии двухвалентных катионов. Было также продемонстрировано, что молочная кислота изменяет проницаемость наружной мембраны грамотрицательных бактерий, но при низком значении pH. Молочная кислота не является хелатором, как лимонная, глюконовая и яблочная кислоты, но протонирует анионные компоненты, имеющие фосфатные и карбонильные группы, что приводит к ослаблению межмолекулярных взаимодействий между компонентами наружной мембраны микроорганизмов [4, 97].

1.14. Производные тяжелых металлов

Известно, что с древних времен поваренная соль в высоких концентрациях употреблялась в качестве консерванта для мяса, а хранение воды в медных и серебряных сосудах предотвращало ее загрязнение микробами. Поваренная соль по-прежнему используется в некоторых частях мира в качестве консерванта для мяса, а соли тяжелых металлов, особенно серебра, ртути, меди и, в последнее время, олова, все еще используются в качестве противомикробных агентов. Соединения меди, ртути, серебра и олова также находят применение в качестве антисептиков и консервантов. В дополнение к антимикробной активности, иногда присутствие ионов металлов необходимо для эффективного действия лекарственных средств. Типичным примером является 8-гидроксихинолин, для активации которого требуется присутствие Fe^{2+} . Доказана взаимосвязь между антимикробной активностью соединений и типом катиона металла [146, 342].

Хотя в фармации используется ряд рецептов, содержащих соли меди (сульфат, ацетат, цитрат) в качестве ингредиентов антисептических вяжущих лосьонов, в основном соединения меди применяются в качестве альгицидов и фунгицидов. Ион меди (II) Cu^{2+} является преимущественно алгицидным ионом и при конечной концентрации 0,5–2,9 мкг/мл, в виде сульфата меди, он используется для дезинфекции открытых плавательных бассейнов как средство, предотвращающее рост водорослей. Считается, что ионы меди (II) дезактивируют тиоловые ферменты и, возможно, другие тиоловые группы в микробных клетках. Было показано, что ионы Cu^{2+} усиливают антимикробную активность двух широко употребляющихся дезинфицирующих средств — хлорида цетилпиридина и повидон-йода — в отношении больничных изолятов *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Смесь сульфата меди с известью (Бордосская смесь), введенная в практику в 1885 г., используется в качестве фунгицида для защиты растений. Данная композиция оказалась эффективной, поскольку в ней образовывался медный комплекс с медленным высвобождением фунгицида, который трудно вымывался из листвы. Металлическая медь в виде порошка находит интересное применение в качестве добавки к цементам и бетону. Ее функция заключается в том, чтобы ингибировать микробное загрязнение этих искусственных материалов. Использование меди для изготовления сосудов для питьевой воды в Древнем мире иллюстрирует явление, которое было названо олигодинамическим действием металлов. Растворимость металлов в воде пренебрежимо мала, но в случае меди, а также серебра в растворе достигается концентрация ионов, достаточная для ингибирования роста микроорганизмов. Особенно эффективны медные комплексы, такие как нафтенат и 7-гидроксихинолят меди, для сохранения хлопчатобумажных тканей. Было показано, что полиэфирные волокна, обработанные сульфидами меди, обладают некоторой антимикробной

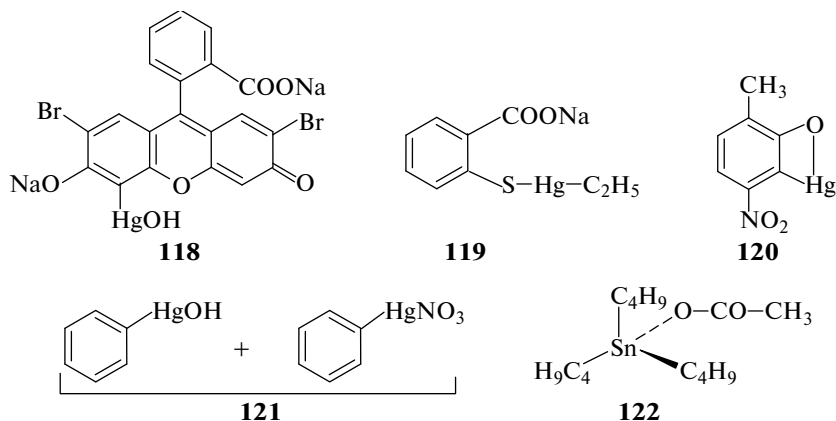
активностью. Соединения меди в основном используются в лесной, бумажной и лакокрасочной промышленности в качестве консервантов, но из-за токсичности практически не нашли применения в фармацевтической и косметической промышленности [121, 369].

Серебро и его соединения выступают в качестве антимикробных средств с древних времен и до наших дней. Помимо использования серебряных сосудов для поддержания воды в питьевом состоянии, первым систематическим применением соединения серебра в медицине была профилактика офтальмологических инфекций путем закапывания раствора нитрата серебра в глаза новорожденных детей. Производные серебра использовались в последние годы в профилактике инфекций при ожогах, но они не особенно эффективны при лечении инфекций, связанных с *P. aeruginosa*. Среди микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* циркулируют плазмиды, которые могут содержать гены, определяющие устойчивость к антибиотикам и металлам. Плазмид-опосредованная резистентность к солям серебра имеет особое значение в больничной среде, потому что нитрат и сульфадиазинат серебра (Ag_2S) используются местно для профилактики инфекций при тяжелых ожогах. Способ, используемый в фармацевтической композиции для содействия медленно высвобождению сильнодействующего вещества, включает введение этого вещества в раствор полимера. При смешивании оксида или нитрата серебра с желатином или белком получается водорастворимый композит, который медленно высвобождает ионы серебра. Аналогичный препарат с медленным высвобождением был получен в результате смешения соединения серебра с дисульфитом динатрийдинафтилметана. Нитрат серебра также был исследован в качестве препарата для лечения периодонтита. Концентрация 0,5 мкг/мл была достаточной для того, чтобы получить минимум роста ряда периодонтальных патогенов. Однако увеличение концентрации нитрата серебра в 100 раз было недостаточным для уничтожения стрептококков ротовой полости. Также было показано, что длительное местное применение, в течение 21 дня, нитрата серебра эффективно против ряда периодонтальных микроорганизмов. Дальнейшее исследование противомикробного действия ионов серебра на различных поверхностях показало, что его применение эффективно против *E. coli* на керамике, состоящей из гидроксиапатита и нитрата серебра, внедрение ионов серебра и цинка в штифты из нержавеющей стали демонстрирует антимикробную активность против *S. aureus* и *L. pneumophila* [31, 33, 263, 268, 294, 309].

Олигодинамическое действие серебра исторически использовалось в системе очистки воды. Металлическое серебро применяли в фильтрах для очистки воды. Эффективность хирургической повязки, высвобождающей серебро, исследовалась при помощи системы нейтрализации, чтобы продемонстрировать, что образующиеся ионы Ag^+ отвечают за антибактериальные эффекты этой повязки. При концентрации 10^{-9} – 10^{-6} моль/л Ag^+ является чрезвычайно активным биоци-

дом. Первоначально считалось, что ионы серебра действуют как «общий протоплазматический яд», теперь становится все более очевидным, что это описание является упрощенным. Серебро активно реагирует со структурными и функциональными тиольными группами в микробных клетках, индуцирует цитологические изменения и взаимодействует с основаниями в ДНК. Серебросульфадиазин, по существу, представляет собой сочетание двух антибактериальных агентов, Ag^+ и сульфадиазина. Эта комбинация обладает широким спектром активности, продуцирует поверхностные и мембранные полости и связывается с различными клеточными компонентами, особенно с ДНК [55, 152, 265, 269, 313].

Ртуть применялась еще алхимиками, арабскими врачами и другими медиками. В 1850-х гг. в соли ртути добавляли фенол, гипохлориты и йод, дополняющие противомикробные препараты, имеющиеся в распоряжении врача. Хлорид ртути использовал известный немецкий микробиолог Р. Кох. В настоящее время применение ртути в медицине уменьшилось, хотя ряд органических ртутьсодержащих соединений, таких как меркурохром (**118**), тиомерсал (**119**), нитромерсол (**120**), фенолмеркурический нитрат (**121**), а также оловоорганическое соединение ацетат трибутилолова (**122**), используют по сей день в качестве бактериостатических и фунгистатических агентов, а в инъекционных растворах — в качестве консервантов и бактерицидов. Стеарат, олеат и нафтенат ртути до недавнего времени широко использовались для сохранения древесины, текстиля, красок и кожи [448].



Однако исследования влияния ртутных отходов на здоровье человека, проведенные в Японии, привели к общей тенденции во всем мире против использования ртути в любой форме. Устойчивость микроорганизмов к ртути является индуцированной. Имеются два типа плазмид, кодирующих резистентность микроорганизмов к ртути: 1) узкого спектра, кодирующие резистентность к $\text{Hg}(\text{II})$; 2) широкого спектра, кодирующие резистентность к $\text{Hg}(\text{II})$ и соединениям, содержащим ртуть. Плазмиды первой группы кодируют ферментативное восстановление органической ртути до неорганической (Hg) и ее испарение,

плазмиды второй — кодируют ферментативный гидролиз органической ртути в неорганическую и ее последующее восстановление, как и плазмиды первой группы. Ртуть является загрязнителем окружающей среды, вызывающим серьезную озабоченность, поскольку очень токсична для живых клеток. Исследования показали, что клеточная стенка дрожжей действует как адсорбционный фильтр для Hg^+ . Позже было продемонстрировано, что метилртутьустойчивые мутанты *S. cerevisiae* воспроизводили сероводород с накоплением внутриклеточных гидросульфидных (HS^-) ионов, которые отвечали за детоксикацию метилртути [229, 267, 415].

Меркурохром (**118**) (динатрий-2,7-дибром-4-гидроксимеркурилоцефан) теперь представляет только исторический интерес. Это был первый препарат, содержащий органическую ртуть, который можно было использовать в медицине, и водный раствор пользовался популярностью в качестве заменителя йодных растворов при дезинфекции кожи [269].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 1998 г. решило запретить применение меркурохрома до проведения дополнительных исследований.

Тиомерсал (**119**) (мертиолат, натрий-*o*-(этилгидраргирумтио)-бензоат) — это производное ртути, которое использовалось в качестве дезинфицирующего средства для кожи. В настоящее время соед. **119** используется в качестве фунгицида и консерванта (0,01–0,02%) для биологических продуктов, например бактериальных и вирусных вакцин. Оно обладает противогрибковыми свойствами, но не действует на споры. Растворы устойчивы при автоклавировании, но менее стабильны при воздействии света или щелочей, они несовместимы с различными химическими соединениями, включая соли тяжелых металлов [122].

Нитромерсол (**120**) (ангидро-2-гидроксигидраргирум-6-метил-3-нитрофенол) представляет собой желтый порошок, плохо растворимый в воде и органических растворителях, растворяется в водной щелочи и используется в виде раствора натриевой соли. Он активен против вегетативных микроорганизмов, но неэффективен против спор и кислотоустойчивых бактерий. Соед. **120** в основном используется в США [267, 269].

Нитрат фенолртути (ФРН) (**121**) — это органическое производное ртути, применяющееся в качестве консерванта в многодозовых контейнерах парентеральных инъекций и глазных капель при концентрациях $1-2 \cdot 10^{-3}\%$. Ранее ФРН использовался в Великобритании совместно с нагреванием в ныне неиспользуемом процессе «нагревание с бактерицидом». Нитрат фенолртути, также как и тиомерсал, несовместим с различными соединениями, включая соли металлов. Его активность снижается анионными эмульгирующими и суспендирующими агентами. Сульфгидрильные агенты используются в качестве нейтрализаторов при бактерицидных исследованиях и при тестировании на стерильность. Нитрат фенолртути является полезным консервантом,

а также используется в качестве спермицида. Растворы нитрата фенолртути при комнатной температуре неэффективны против бактериальных спор, но обладают противогрибковой активностью и используются при хранении бумаги, текстиля и кожи. Комплекс ацетата фенолртути (ФРА) с динафтилметансульфонатом натрия обладает более высокой активностью и характеризуется более интенсивным проникновением в кожу [122, 133].

ФРА имеет такую же активность, свойства и применение, как и ФРН, и применяется в качестве консерванта в фармацевтической и других областях [122].

Оксид олова (IV) в прошлом использовался в качестве перорального лекарственного средства для лечения поверхностных стафилококковых инфекций. Было показано, что олово выводится из сальных желез и, таким образом, концентрируется в местах заражения. В последнее время органические производные олова используются в качестве фунгицидов и бактерицидов, а также как текстильные и древесные консерванты. Органические соединения олова, которые находят применение в качестве биоцидов, содержат Sn (IV). Они имеют общую структуру R_3SnX , где R — бутильный или фенильный радикал, а X — ацетат-, бензоат-, фторид-ионы, кислород или гидроксигруппа. В исследованиях зависимости активности от структуры было показано, что активность зависит от группы R, а природа X определяет физические свойства, такие как растворимость и летучесть. Соединения R_3SnX , где R — бутил или фенил, сочетают высокую биоцидную активность с низкой токсичностью для млекопитающих. Эти соединения используются в качестве биоцидов в бумажной и лакокрасочной промышленности, а в сельском хозяйстве — как фунгициды и пестициды. Бензоат трибутилолова ($(C_4H_9)_3SnOCOC_6H_5$) используется в качестве гербицида, а в сочетании с формальдегидом или гидроксидом ПАВ и гидроксидом трифенилолова ($(C_6H_5)_3SnOH$) — в качестве дезинфицирующего средства, а также сельскохозяйственного пестицида. Ацетат трибутилолова (**122**) используется в основном в качестве фунгицида.

Антимикробные свойства оксида трибутилолова проиллюстрированы в табл. 1.11 [257].

Соединения олова значительно менее токсичны, чем соли меди, серебра и ртути. Олово используется для покрытия банок и сосудов, предназначенных для приготовления пищи или кипячения воды. Органические соединения олова оказывают некоторое влияние на окислительное фосфорилирование и действуют как ионофоры для анионов. При использовании соединений олова следует учитывать возможную экологическую токсичность [5].

Исследовано использование титана в качестве противомикробного средства в полости рта. Гранулы титана проявляли очень низкую антибактериальную активность. Но титан нашел применение в медицинских имплантатах, включая имплантаты зубов. Титановые поверхности, обработанные ионами фтора, демонстрировали антимикробную актив-

Таблица 1.11. Минимальные подавляющие концентрации оксида трибутилолова.

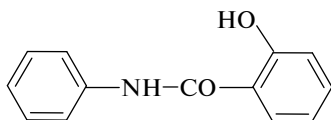
Микроорганизм	МПК (мкг/мл)
<i>Aspergillus niger</i>	0,5
<i>Chaetomium globosum</i>	1,0
<i>Penicillium expansum</i>	1,0
<i>Aureobasidium pullulans</i>	0,5
<i>Trichoderma viride</i>	1,0
<i>C. albicans</i>	1,0
<i>B. mycoides</i>	0,1
<i>S. aureus</i>	1,0
<i>B. ammoniagenes</i>	1,0
<i>P. aeruginosa</i>	>500
<i>E. aerogenes</i>	>500

ность, но это объясняется не только возможным высвобождением ионов фтора, а, возможно, образованием комплекса титанфторида на поверхности имплантата [187, 367].

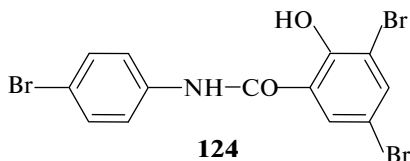
1.15. Анилиды

Анилиды общей формулы $C_6H_5-NH-COR$, такие как аниlid салициловой кислоты ($R = C_6H_4OH$, соед. **123**) и дифенилмочевина, или карбанилид ($R = C_6H_5NH$, соед. **125**), являются основой для многих противомикробных средств [384, 476].

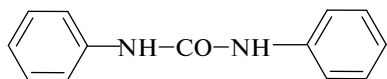
Аниlid салициловой кислоты (**123**) был введен в практику в 1930 г. как фунгистатический препарат для текстильных изделий. Он представляет собой белые или розоватые кристаллы с $T_{пл} = 137^\circ C$, растворимые в воде и органических растворителях [462].



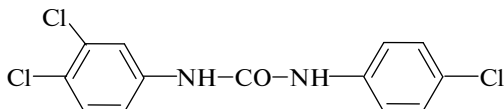
123



124



125



126

Соед. **123** использовалось в виде мази для лечения стригущего лишая, но концентрации выше 5% не применялись в лекарственных препаратах из-за раздражения кожи. Минимальные ингибирующие концентрации для ряда грибов следующие: *Trichophyton mentagrophytes* — 12 мкг/мл, *Trichophyton tonsurans* — 6 мкг/мл, *Trichophyton rubrum* — 3 мкг/мл, *Epidermophyton floccosum* — 6 мкг/мл, *Microsporum audouinii* — 1,5 мкг/мл. Были исследованы 92 производных салициланилида и бензанилида. Один атом галогена в ароматическом кольце дает значение МИК для *S. aureus* 2 мкг/мл, но это значение может быть уменьшено до 1 мкг/мл, если ввести заместители в оба кольца. Исследователи особенно интересовались ролью этих соединений в качестве антисептиков в составе мыла. Также было интересно определить остаточное количество биоактивных добавок на коже после мытья содержащими их мылами. Было обнаружено, что ди-, пентахлорирование или бромирование с более или менее равным распределением галоидного заместителя в обоих кольцах дают наилучший эффект как с точки зрения противомикробной активности, так и для кожи. Однако было также выявлено, что некоторые препараты вызвали фотосенсибилизацию кожи. Из всего количества протестированных соединений наиболее широко используются в качестве противомикробных агентов 3,4',5-трибромо- (**124**), 2,3,5,3'- и 3,5,3',4'-тетрахлорсалициланилиды. Однако фотосенсибилизирующие свойства ограничивают их использование в любой сфере, где они могут контактировать с кожей человека. Кроме того, многие исследователи, изучавшие гермицидные мыла, т. е. обычные мыльные продукты с добавлением галогенированного салициланилида, карбанилида (**125**) или фенольных соединений (например, гексахлорфена или ДХМК), считали сомнительной целесообразность их использования, несмотря на то что некоторые из этих препаратов могут действовать как дезодоранты, разрушая микроорганизмы кожи, которые реагируют с потом, вызывая запах тела [269].

В результате обширного исследования было установлено, что 3,4,4'-трихлоркарбанилид (**126**) (триклокарбан) является одним из наиболее мощных биоцидов ряда карбанилидов. Триклокарбан ингибирует рост многих грамположительных бактерий, включая *MRSA* и ванкомицинрезистентный энтерококк (*VRE*), но не активен против грамотрицательных микроорганизмов. Типичные ингибирующие рост концентрации для грамположительных организмов варьируются в пределах 0,1–1,0 мкг/мл. Было обнаружено, что грибы более устойчивы, поскольку 1000 мкг/мл не ингибирует рост *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum*, *Candida albicans* и *Fusarium oxysporium*. Грибы *Trichophyton gypsum* и *Trichophyton inguinale* прекращают рост при концентрации препарата 50 мкг/мл. Соед. **126** представляет собой белый порошок с $T_{пл} = 250\text{ }^{\circ}\text{C}$ практически нерастворимый в воде. Как и салициланилиды, он не нашел применения в средствах, которые могут контакти-

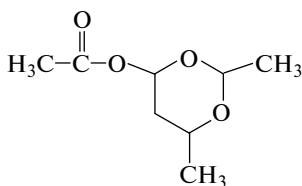
ровать с кожей человека, несмотря на то что был высоко оценен как активный ингредиент некоторых дезинфицирующих мыл [334].

Подробно изучен способ действия салициланилидов и карбанилидов. Бактериостатическое действие этих соединений связано со способностью разряжать часть протонной движущей силы, тем самым ингибируя зависящие от нее процессы, т. е. активный транспорт и энергетический обмен [267, 269].

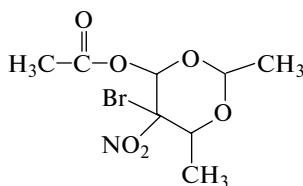
1.16. Прочие антимикробные и противогрибковые препараты

Известно большое число химических соединений различных классов, являющихся полезными консервантами.

2,6-диметил-1,3-диоксан-4-илацетат, или диметоксан (**127**) — в чистом виде бесцветная жидкость с характерным запахом, растворимая в воде и органических растворителях. Диметоксан медленно гидролизуется в водном растворе с отщеплением ацетальдегида. Он совместим с НПАВ, но может вызывать обесцвечивание в составах, содержащих амины или амиды [386].



127



128

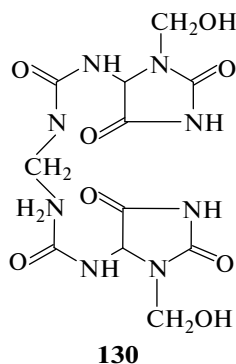
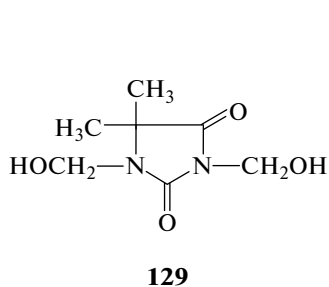
Соед. **127** находит применение в качестве консерванта для эмульсий, промышленных процессов на водной основе, эмульсионных красок и масел для резки металлов. Бактериологическое исследование показало, что действие коммерческого препарата связано с присутствием и соед. **127**, и продукта его гидролиза [386].

Производное диоксана 5-бром-2,4-диметил-5-нитро-1,3-диоксан-6-илацетат (**128**) доступно в виде 10%-го раствора в пропиленгликоле как Бронидокс L и используется в качестве консерванта для туалетных принадлежностей. Этот препарат активен против бактерий, грибов и *Pseudomonas*. Минимальные ингибирующие концентрации активного ингредиента для *E. coli* — 50 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 50 мкг/мл, *P. vulgaris* — 50 мкг/мл, *P. fluorescens* — 50 мкг/мл, *S. typhi* — 50 мкг/мл, *S. marcescens* — 25 мкг/мл, *S. aureus* — 75 мкг/мл, *S. faecalis* — 75 мкг/мл, *Candida albicans* — 25 мкг/мл, *Saccharomyces cerevisiae* — 10 мкг/мл, *Aspergillus niger* — 10 мкг/мл. Активность Бронидокса постоянна в интер-

вале pH 5–9, и, вероятно, он выступает как окислитель, превращая группы SH в дисульфидные группы S—S в основных ферментах. Бронидокс не участвует в высвобождении формальдегида, но подходит для сохранения препаратов ПАВ, которые промываются после нанесения и не содержат вторичных аминов [269].

По химической структуре имидазолин является продуктом присоединения водорода к имидазолу, т. е. 2,3-дигидроимидазолом. Препарат, содержащий 2-гептадецил-2-имидазолин, был введен в практику в качестве сельскохозяйственного фунгицида еще в 1946 г. Другие производные, содержащие имидазольный цикл, недавно нашли успешное применение в качестве консервантов. Два из них являются производными 2,4-диоксотетрагидроимидазола, т. е. представляют собой замещенные diketоны, обычно называемые гидантоинами [269].

Производное имидазола 1,3-ди(гидроксиметил)-4,4-диметил-2,5-диоксоимидазол (**129**), 55%-й раствор которого доступен коммерчески как препарат Глидант (ДМДМГ-55) (производство Lonza UK Ltd., Великобритания), активен в широком диапазоне pH и совместим с большинством ингредиентов, используемых в косметике. Этот препарат со слабым запахом формальдегида является водорастворимым, стабильным и не вызывает коррозии. Он обладает широким спектром активности против бактерий и грибов в концентрациях 250–500 мкг/мл, а формы *Microsporum gypseum* и *Trichophyton asteroides* особенно чувствительны и ингибируются при 32 мкг/мл [269].

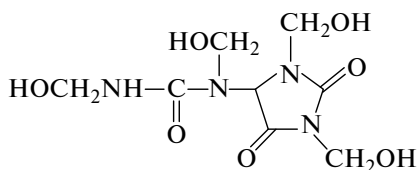


Способ действия Глиданта основан на способности высвобождать формальдегид, причем скорость высвобождения выше в щелочных средах (pH = 9–10,5), чем в кислотных (pH = 3–5); при pH = 6–8 глидант более стабилен. Он обладает приемлемым уровнем токсичности и может использоваться в качестве консерванта для широкого ассортимента продуктов. Глидант 2000, представляющий собой препарат с ультранизкой концентрацией (<0,1%) свободного формальдегида с гидантоином (**129**), недавно запущен для использования в индустрии личной гигиены [192, 277].

В 1970 г. были описаны производные имидазолидинилмочевины, пригодные для использования в качестве консервантов. Один из них, *N,N''*-метилен-бис-[5' [1-гидроксиметил]-2,5-диоксо-4-имидазолидинил-мочевина] (**130**) (торговая марка Гермал 115, США), был широко изучен. Препарат **130** представляет собой белый порошок, хорошо растворимый в воде. Он нетоксичен, не раздражает кожу и не вызывает сенсibilизации, совместим с эмульсионными ингредиентами и белками. Отличительным свойством препарата Гермал 115 была его способность действовать синергически с другими консервантами. По сути, он более активен против бактерий, чем против грибов. Большинство микробиологических данных основаны на пробных тестах косметических препаратов, которые имеют большое значение для косметической микробиологии. Исследование его активности против ряда видов и штаммов *Pseudomonas* показало, что в контрольном испытании в концентрации 0,3% соединение подавляло все виды микроорганизмов, но для *P. putida* и *P. aureofaciens* требовалось 24 ч, а для некоторых видов требовалось от трех до семи дней. При испытании на чашке Петри с агаром 1%-й раствор соед. **130** давал зоны ингибирования для *S. aureus* — 7,6 мм, *S. aureus*, чувствительных к пенициллину, — 15,5 мм, *S. albus* — 9,0 мм, *B. subtilis* — 15,0 мм, *Corynebacterium acne* — 5,0 мм, *E. coli* — 3,6 мм, *P. ovale* — 2,0 мм [24, 403].

Диазолидинилмочевина (**131**) представляет собой гетероциклическую замещенную мочевину, которую получают из аллантаина и формальдегида, взятых в другом соотношении, чем в синтезе имидазолидинилмочевины.

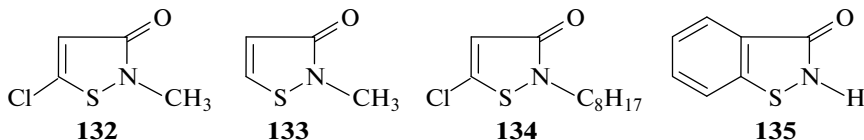
Препарат **131** представлен в виде порошка с коммерческим названием Гермал II (США). При использовании в 0,1–0,3%-м растворе он стабилен при pH = 2–9, обеспечивая антибактериальную активность широкого спектра действия с некоторой активностью против плесневых грибов. Он в два раза активнее, чем имидазолидинилмочевина, и часто используется в сочетании с метил- и пропилпарабенами для обеспечения дополнительной активности против плесени. При применении соед. **131** в сочетании с 3-йод-2-пропинилбутилкарбаматом достигается синергическое действие [269].



131

В качестве противомикробных консервантов используется ряд изотиазолинов (**132–135**). Они коммерчески доступны, как правило,

в виде суспензий, а не как чистые соединения и находят применение в различных отраслях промышленности [389].



Представителями изотиазолинов являются 2-метил-5-хлор-4-изотиазолин-3-он (**132**) (ХМИТ) и 2-метил-4-изотиазолин-3-он (**133**) (МИТ). Смесь этих двух производных изотиазолина в соотношении 1:2, известная как Катон 886 (производство Rohm and Haas Ltd., США), содержит около 14% активных ингредиентов и используется в качестве консерванта масла для резки металла и эмульсионных красок. Смесь соед. **132** и **133** активна в концентрациях 2,25–9 мкг/мл против широкого спектра бактерий, грибов и бактерий рода *Pseudomonas*, а также является мощным альгистатом. Катон CG, содержащий 1,5% активных ингредиентов и соли магния, широко используется в косметических средствах. Уровень активности для косметических средств и для полоскания ограничивается $15 \cdot 10^{-6}$ моль/л, а для других средств — $7,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л из-за проблем с раздражающим действием, главным образом из-за наличия ХМИТ. Катон CG обладает дополнительными преимуществами: он биodeградируется до нетоксичных метаболитов, водорастворим и совместим с большинством эмульгаторов. Водный 9,5%-й раствор метилизотиазолинона (**133**) с коммерческим названием Неолан М-10 (производство Rohm and Haas Ltd., США) является стабильным в широком диапазоне значений pH и температур, совместим с различными ПАВ. Неолан М-10 обладает широким спектром активности и особенно полезен для замены формальдегида во многих случаях применения, при этом содержание активного ингредиента составляет $50\text{--}150 \cdot 10^{-6}$ моль/л. С августа 2001 г. в Евросоюзе любой продукт, содержащий ХМИТ/МИТ в соотношении 3:1 с концентрацией, превышающей $15 \cdot 10^{-6}$ моль/л, должен иметь соответствующее предупреждение об опасности [75].

2-*n*-Октил-5-хлор-4-изотиазолин-3-он (**134**) (производство Rohm and Haas Ltd., США) доступен в виде 45%-го раствора в пропиленгликоле и активен против бактерий при концентрациях 400–500 мкг/мл. Для ингибирования роста одного штамма *P. aeruginosa* требуется 500 мкг/мл соед. **134**. Широкий спектр фунгистатической активности был продемонстрирован при концентрациях препарата 0,3–8,0 мкг/мл. Препарат также эффективен для предотвращения роста водорослей в концентрациях 0,5–5,0 мкг/мл. Соед. **134** биоразлагаемо, но вызывает раздражение кожи и глаз. Как и следовало ожидать, из-за наличия гидрофобной *n*-октильной боковой цепи оно не растворяется в воде [462].

1,2-Бензизотиазолин-3-он (**135**) (БИТ) доступен в продаже в различных составах и рекомендуется в качестве консерванта для промышленных эмульсий, клеящих веществ, полиролей, клея, бытовых и бумажных изделий. Он обладает низкой токсичностью для млекопитающих, но недопустим в качестве консерванта для косметики. При концентрациях, ингибирующих рост, БИТ мало влияет на целостность мембраны *S. aureus*, но значительно ингибирует активный транспорт и окисление глюкозы, а также оказывает заметное влияние на тиолсодержащие ферменты. Соединения с тиольными группами ингибируют активность БИТ, ХМИТ, МИТ против *E. coli*, что предполагает, что эти изотиазолины взаимодействуют с функциональными группами —SH. Активность ХМИТ также снижается нетиольными аминокислотами, так как соед. **132** может реагировать и с тиоспиртами, и с аминами [62, 64, 156].

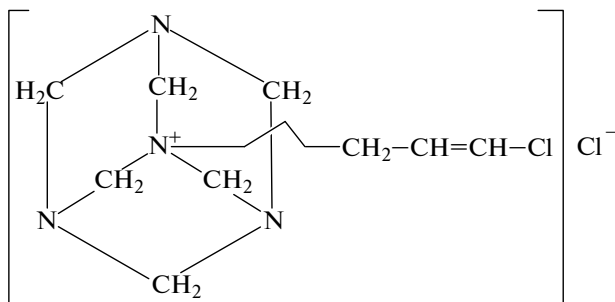
Уротропин (гексаметилентетрамин) использовался в качестве антисептика мочевыводящих путей с 1894 г. Его активность объясняется медленным высвобождением формальдегида. В 1886 г. немецкий химик А. Воль с сотр. впервые кватернизировал гексаметилентетрамин. В 1915–1916 гг. ими была предпринята попытка увеличить антимикробный диапазон уротропина за счет кватернизации одного из его атомов азота галогенуглеводородами. Считалось, что эта активность присуща гексаметилентетрамину как таковому, а не высвобождающемуся формальдегиду. Это было доказано при исследовании кватернизованных производных уротропина, выполняющих роль консервантов для туалетных принадлежностей, масел и других промышленных продуктов. Помимо определения их ингибирующей активности в отношении стафилококков, энтеробактерий и псевдомонад, этот показатель оценивался в отношении *D. desulfuricans*, являющегося общим загрязнителем режущих масел. Спектроскопические исследования высвобождения формальдегида производились на некоторых из производных. Этот процесс изучался в зависимости от характера заместителя, используемого при образовании четвертичной соли.

В целом оказалось, что кватернизованные производные более активны, чем сам уротропин, но менее активны, чем формальдегид. Хотя в их молекуле содержится кватернизованный атом азота, в отличие от более известных антимикробных соединений с четвертичным атомом азота, они не инактивируются лецитином или белком. Соединения не являются обычными ПАВ. Так, средний показатель поверхностного натяжения для 0,1%-х растворов кватернизованных производных уротропина составлял $54 \cdot 10^{-3}$ Н/м, для 0,1%-го цетримиды — $34 \cdot 10^{-3}$ Н/м. Уротропин, кватернизованный *цис*-1,3-дихлоропропаном, или *N*-(3-хлораллил)гексамин (**136**), представляет собой водорастворимый гигроскопичный белый порошок и имеет низкую растворимость в масле [269, 492]. Этот препарат используется в качестве консерванта под названием Довицил 200 (Dow Chemical Company, США). Данные по противомикробной активности (МИК)

Таблица 1.12. Противомикробная активность кватернизированного уротропина

Соединение	МИК, молярные значения (мкг/мл)					
	<i>S. aureus</i>	<i>S. typhi</i>	<i>K. aerogenes</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>D. desulfuricans</i>
Уротропин кватернизированный —CH ₂ —CH=CHCl (136)	4 · 10 ⁻⁴ (100)	2 · 10 ⁻⁴ (50)	2 · 10 ⁻⁴ (50)	2 · 10 ⁻³ (500)	4 · 10 ⁻⁴ (100)	2,9 · 10 ⁻² (7250)
Уротропин	3,5 · 10 ⁻² (5000)	3,5 · 10 ⁻³ (500)	Нет данных	Нет данных	Нет данных	5,3 · 10 ⁻² (7500)
Формальдегид	1,6 · 10 ⁻³ (50)	3,3 · 10 ⁻³ (100)	1,6 · 10 ⁻³ (50)	Нет данных	Нет данных	Нет данных

соед. **136** по сравнению с уротропином и формальдегидом приведены в табл. 1.12 [269, 492].

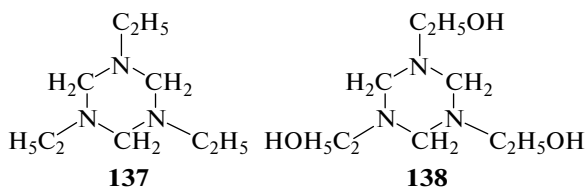


136

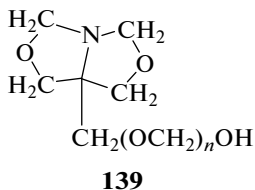
Довицил 200 активен против бактерий и грибов. Типичный МПК составляет для *E. coli* 400 мкг/мл, *P. vulgaris* — 100 мкг/мл, *S. typhi* — 5 мкг/мл, *A. faecalis* — 50 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 600 мкг/мл, *S. aureus* — 200 мкг/мл, *B. subtilis* — 200 мкг/мл, *Aspergillus niger* — 1200 мкг/мл, *Trichophyton interdigitale* — 50 мкг/мл. Соед. **136** рекомендуется для использования в качестве консерванта в косметических препаратах при концентрациях 0,05–0,2%. Из-за своей высокой растворимости он не концентрируется в масляной фазе этих смесей, а остается в водной фазе, где может возникнуть микробное загрязнение. Довицил 200 не инактивируется обычными ингредиентами, используемыми в косметическом производстве. Его активность стабильна при обычных значениях рН в косметических или масляных составах [132, 260, 382].

Гексагидро-1,3,5-триэтил-*s*-триазин (**137**) образуется при конденсации трех молекул этиламина с тремя молекулами формальдегида. Это прозрачная бесцветная или желтоватая вязкая жидкость, легко растворимая в воде, ацетоне, этаноле и эфире. Соед. **137** проявляет бактерицидный и фунгицидный эффект и в концентрации 0,3 мг/мл

ингибирует большинство бактерий, включая *P. aeruginosa* и *D. desulfuricans*. Грибы *Aspergillus niger*, *Penidllium glaucum* и *Penicillium notatum* ингибируются препаратом **137** при концентрации 0,1 мг/мл, а *Saccharomyces cerevisiae* — при 0,05 мг/мл. Соед. **137** обладает активностью за счет образования формальдегида при разложении. Этот препарат используется в качестве консерванта масел, для длительного хранения эмульсионных красок, для белковых адгезивов, для контроля слизи в производстве бумаги и картона, для предотвращения роста микроорганизмов в системах водяного охлаждения. Препарат **137** обладает низкой токсичностью и в разбавленном состоянии не раздражает кожу. При взаимодействии формальдегида с этаноламином получается 1,2,5-трис(2-гидроксиэтил)-*s*-триазин (**138**) (препарат Гротан, Troy Corporation, США). Это соединение имеет как антибактериальную, так и противогрибковую активность и рекомендуется в качестве консерванта масел. Однако, несмотря на данные о противогрибковой активности, в практических условиях при использовании в качестве консерванта триазина **138** часто наблюдается грибковая суперинфекция. Поэтому при его применении необходимо добавлять противогрибковое соединение. Гетероциклические соединения используются также в качестве промышленных биоцидов [132, 260].



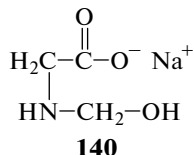
При взаимодействии формальдегида с трис-(гидроксиметил)метиламином получается ряд производных. Коммерческое средство Нуосепт 95 (США) является смесью двух бициклических оксазолидинов общей формулы **139** — 5-гидроксиметил-1-аза-3,7-гидроксибицикло[3,3,0]октана и 5-гидроксиметоксиметил-1-аза-3,5-гидроксиполи(метилениокси-метокси-1-аза-3,7-гидроксибицикло[3,3,0]октана). Этот препарат проявляет биостатическую активность в силу высвобождения формальдегида.



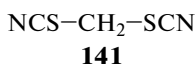
Нуосепт 95 — это прозрачная бледно-желтая жидкость, которая смешивается с водой, метанолом, этанолом, хлороформом, ацетоном во всех пропорциях и рекомендуется в качестве консерванта масел, для обработки воды, растений, эмульсионных (латексных) красок, промышленных суспензий и препаратов на основе крахмала и целлюло-

зы [269]. Препарат **139** слегка раздражает неповрежденную и абразивную кожу, а также является серьезным раздражителем для глаз.

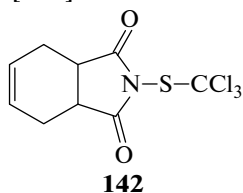
Гидроксиметилглицинат натрия (**140**) также является противомикробным соединением, 50%-й водный раствор соед. **140** доступен коммерчески как Суттоцид А (США). Раствор представляет собой прозрачную щелочную жидкость со слабым характерным запахом. Соед. **140** активно в диапазоне рН 3,5–12,0 и проявляет широкий спектр активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжей и плесени в концентрациях 0,05–0,25% [269].



Метилен-бис-тиоцианат (**141**) используется в виде 10%-го раствора и рекомендуется для контроля слизи в производстве бумаги, где является полезной альтернативой соединениям ртути. При контакте соед. **141** раздражает кожу и глаза, поэтому при его использовании требуется соблюдать меры предосторожности. Из-за низкой токсичности метилен-бис-тиоцианат используется при изготовлении бумаги, предназначенной для упаковки пищевых продуктов. Разбавленные растворы препарата **141** не вызывают коррозию производственного оборудования для изготовления бумаги [269].

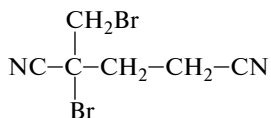


1,2,5,6-тетрагидро-*N*-трихлорметилтиофталимид, или каптан (**142**), представляет собой белое кристаллическое вещество, нерастворимое в воде и малорастворимое в органических растворителях. Соед. **142** разлагается в щелочном растворе. Несмотря на низкую растворимость, он является активным биоцидом, действующим как против грамположительных, так и против грамотрицательных бактерий, дрожжей и плесени. Препарат **142** используется как сельскохозяйственный фунгицид против болезней фруктовых деревьев и для предотвращения порчи хранящихся плодов [269].



Бромсодержащий алифатический нитрил, 1,2-дибром-2,4-дицианобутан (**143**), представляет собой грязно-белый порошок с острым запахом. Он доступен в продаже как Тектамер 38 (Nalco Chemical Company, США). Это наиболее активный антимикробный препарат широкого спектра действия в диапазоне рН 2,0–9,5 при эффективной

концентрации 0,025–0,15%. Он используется в красках, цементах, клеях, пигментах и жидкостях для обработки металлов [269].



143

Эфирные масла использовались на протяжении всей истории в качестве консервантов и не теряют привлекательность как естественные консерванты по настоящее время. Масло *Melaleuca alternifolia*, или масло чайного дерева, все чаще включается в потребительские товары в качестве противомикробного агента. Исследования показали, что масло чайного дерева является эффективным противомикробным средством, демонстрирующим активность против устойчивого к метициллину *S. aureus*, дрожжей и вируса простого герпеса [39, 89, 147, 199, 212]. Тимол и его изомер карвакрол считаются активными ингредиентами нескольких эфирных масел и содержатся в таких растениях, как тимьян и орегано. Эфирные масла орегано и тимьяна являются сильными микробицидами для грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов и очень эффективны против *E. coli O157:H7* [17, 36, 220, 225]. Карвакрол проявляет антимикробную активность, дестабилизируя цитоплазматическую мембрану и действуя как протонный обменник [322]. Тимол нашел применение в качестве активного ингредиента в средствах для ополаскивания рта. Антисептик Листерин, который содержит эфирные масла тимола, ментола и эвкалипта, демонстрирует антимикробную активность против микроорганизмов зубной бляшки [99, 100]. Было также показано, что эфирные масла действуют синергически с другими противомикробными агентами в различных условиях [160, 286, 364]. Были выделены и исследованы другие эфирные масла с различной степенью антимикробной активности [17, 160, 225, 322].

Газовая стерилизация — это использование газов в качестве стерилизующих или дезинфицирующих средств. Этиленоксид (144) обладает бактерицидной, микобактериоцидной, спорицидной, фунгицидной и вирицидной активностью. Используются также другие газы для газовой стерилизации — пропилен оксид (145), β-пропиолактон (146), формальдегид (147), озон, метил бромид (148) и глицидальдегид (149).

Пропиленоксид (145) требует только слабого нагрева для получения паровой формы и быстро проникает в материалы (табл. 1.13). Он медленно гидролизует в присутствии лишь небольшого количества влаги, с получением нетоксичного пропиленгликоля, и нет необходимости его удалять. Показано, что оксид пропилена подходит для обработки порошкообразных или хлопьевидных материалов [240, 269].

Описано использование газообразного формальдегида (147) при дезинфекции больничных постельных принадлежностей и одеял и в со-

Таблица 1.13. Свойства некоторых газообразных дезинфектантов

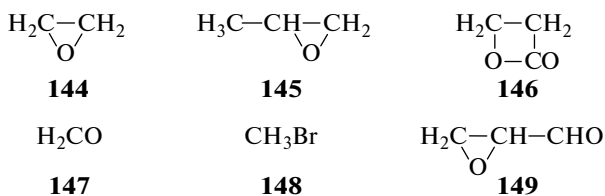
Газообразный дезинфектант	Молекулярная масса	Температура кипения (°C)	Растворимость в воде	Концентрация для стерилизации (мг/л)	Относительная влажность (%)	Степень пенетрации	Микробицидная активность	Целесообразная сфера применения
Этилен оксид	44	10,4	В любых соотношениях	400—1000	30—50	Средняя	Умеренная	Стерилизация пластиковых медицинских предметов
Пропилен оксид	58	34	Хорошая	800—2000	30—60	Выше средней	Достаточная	Обеззараживание медицинских приборов и мате-риалов
Формальдегид	30	90	Хорошая	3,10	75	Низкая	Высокая	Стерилизация поверхностей в помещениях
Метил бромид	95	4,6	Плохая	3500	30—50	Высокая	Низкая	Обеззараживание медицинских приборов и мате-риалов

четании с низкотемпературным паром для дезинфекции теплочувствительного материала [40, 106].

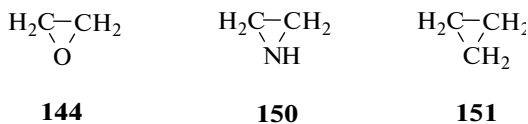
Метилбромид (**148**) при нормальных условиях существует в газообразном виде. Он значительно менее активен как антибактериальный агент, чем оксид этилена или пропиленоксид, но обладает хорошей проникающей способностью. Метилбромид используется для некоторых видов фумигации [240, 269].

Озон (O_3), является аллотропной модификацией кислорода. Он обладает мощными окислительными свойствами, препятствует бактериальному росту и является бактерицидным, вирицидным и спорицидным агентом, хотя споры в 10–15 раз более устойчивы, чем бактерии, не образующие споры [125, 246]. Газообразный озон реагирует с аминокислотами, РНК и ДНК. Он химически нестабилен в воде, но активность сохраняется из-за генерации свободных радикалов, включая $HO\cdot$. Синергические эффекты были продемонстрированы при одновременном использовании ультразвука и ионизированных отрицательно заряженных частиц. Использование озона возможно для дезинфекции пищевых продуктов [95, 164, 166].

Физические и химические свойства двух наиболее важных соединений, этиленоксида и формальдегида, приведены в табл. 1.13 [269].



Действие этиленоксида обусловлено его способностью алкилировать белки и нуклеиновые кислоты. На его антимикробную активность влияют концентрация, температура, относительная влажность и содержание воды в микроорганизмах. Сравнение его антимикробной активности с активностью соединений аналогичной химической структуры (соед. **150** и **151**) демонстрирует, что циклопропан (**151**), который не является алкилирующим агентом, не проявляет антимикробную активность, тогда как соединения, обладающие способностью к алкилированию, например этиленимин (**150**), являются мощными противомикробными средствами [302].

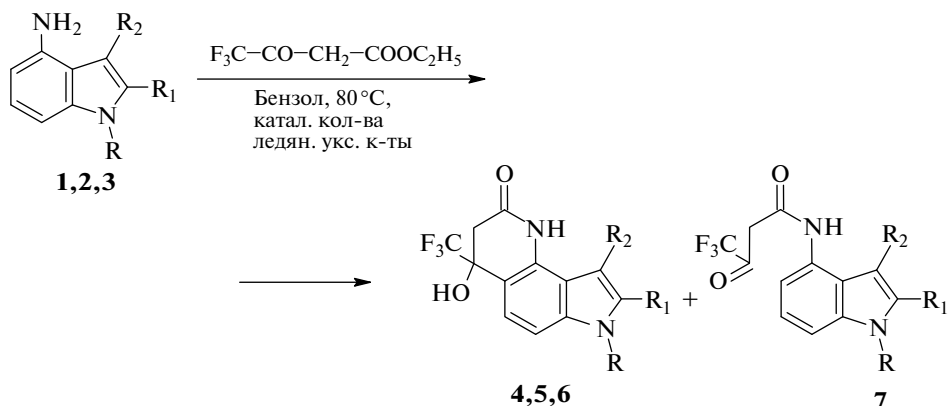


Параформальдегид (параформ, $HO-(CH_2O)_n-H$, где $n = 8-100$) представляет собой полимер формальдегида и получается путем выпаривания водных растворов формальдегида. Параформ, как было показано, быстро деполимеризуется при нагревании с образованием формальдегида, хотя ранее считалось, что не в достаточной степени, чтобы

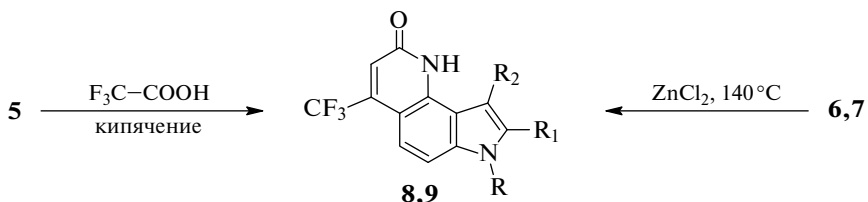
ПОИСК НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ИХ СВОЙСТВ. НЕКОТОРЫЕ СОВРЕМЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Новые соединения на основе замещенных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов и прогнозирование их противомикробной активности

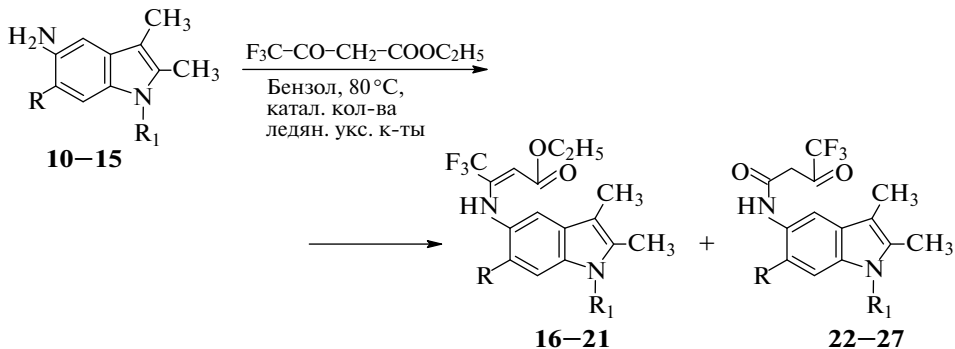
Замещенные 1*H*-индолиламины с аминогруппой в бензольном кольце используют для получения различных производных индола: индолиленаминов, индолиламидов, пирролохинолинов [411]. Интересными с точки зрения биологической активности оказались продукты взаимодействия 1*H*-индолиламинов с трифторацетоуксусным и трифторуксусным эфирами, для которых по результатам неэкспериментального скрининга с использованием компьютерной программы спрогнозирована противомикробная активность. Поэтому в настоящей работе изложен материал по соединениям с противомикробной активностью, полученным на основе замещенных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов (исходные, промежуточные соединения и конечные продукты — соед. **1–3**, **10–15**, **28–33**, **49–53**, **60**, **64–68**) по ниже приведенным уравнениям реакций [11, 301, 360–363, 374, 412, 489, 491, 516–523].



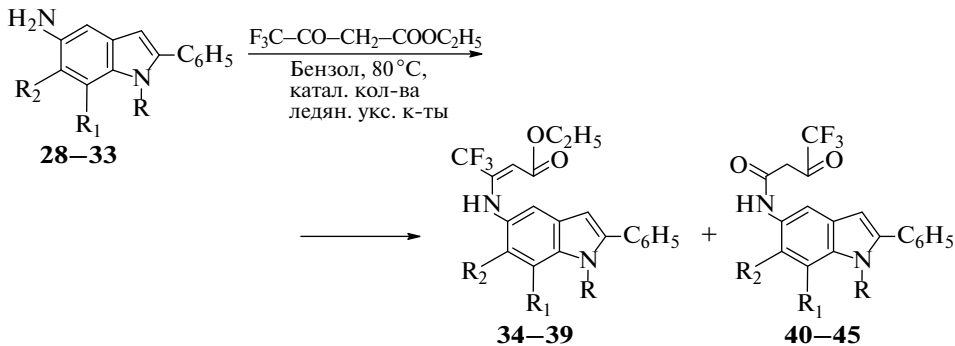
1,4 R = H, R₁ = C₆H₅, R₂ = H; **2,5** R = R₁ = R₂ = CH₃; **3,6,7** R = H, R₁ = R₂ = CH₃



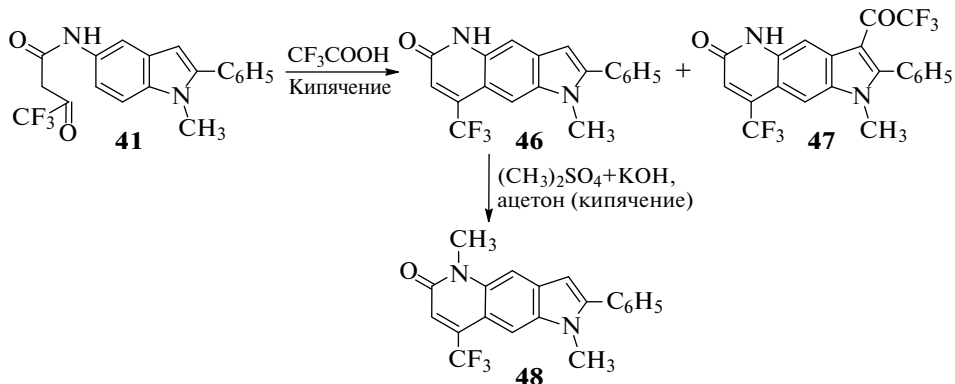
8 R = H, R₁ = R₂ = CH₃; **9** R = R₁ = R₂ = CH₃

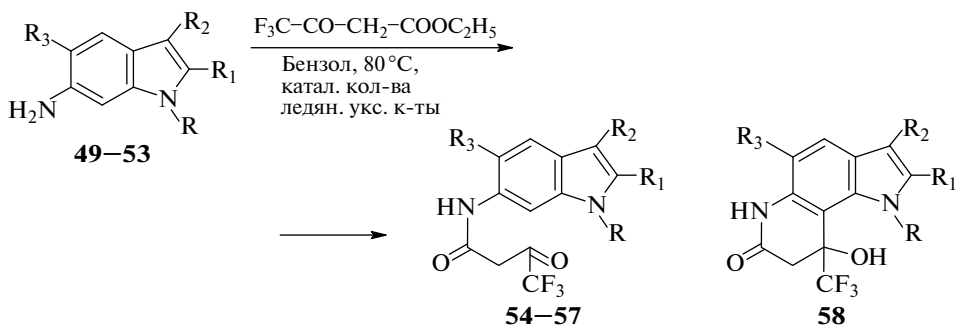


10, 16, 22 R = R₁ = H; **11, 17, 23** R = H, R₁ = CH₃; **12, 18, 24** R = CH₃, R₁ = H;
13, 19, 25 R = R₁ = CH₃; **14, 20, 26** R = OCH₃, R₁ = H; **15, 21, 27** R = OCH₃, R₁ = CH₃

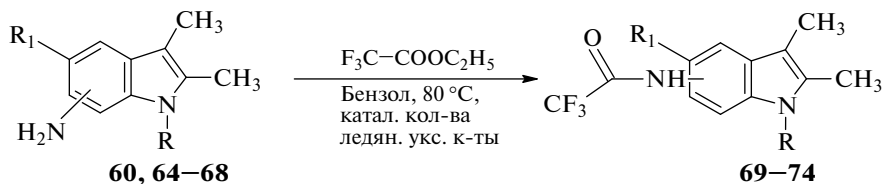
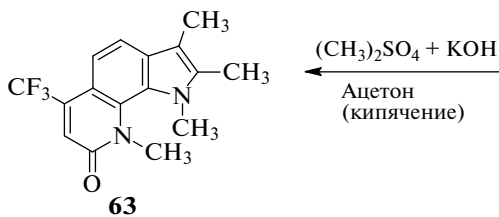
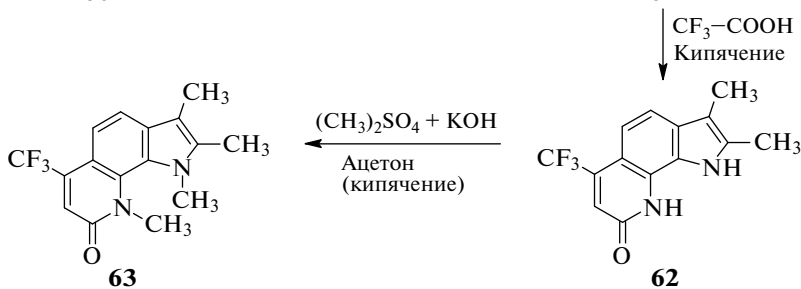
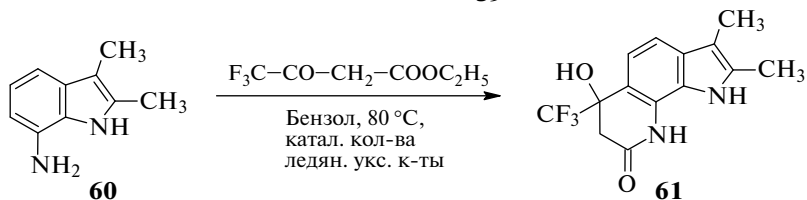
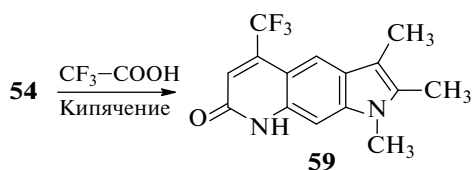


28, 34, 40 R = R₁ = R₂ = H; **29, 35, 41** R₁ = R₂ = H, R = CH₃; **30, 36, 42** R = R₂ = H, R₁ = CH₃;
31, 37, 43 R = R₁ = CH₃, R₂ = H; **32, 38, 44** R = R₁ = H, R₂ = CH₃; **33, 39, 45** R = R₂ = CH₃, R₁ = H





49, 54 $R = R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$; **50, 55** $R = R_1 = R_3 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$;
51, 56 $R = R_3 = \text{CH}_3, R_1 = \text{C}_6\text{H}_5, R_2 = \text{H}$; **52, 57** $R = \text{CH}_3, R_1 = \text{C}_6\text{H}_5, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OCH}_3$;
53, 58 $R = R_2 = \text{H}, R_1 = \text{C}_6\text{H}_5, R_3 = \text{CH}_3$



60, 69 $R = R_1 = \text{H}, 7\text{-NH}_2(\text{NH})$; **64, 70** $R = \text{CH}_3, R_1 = \text{H}, 7\text{-NH}_2(\text{NH})$;
65, 71 $R = \text{H}, R_1 = \text{CH}_3, 6\text{-NH}_2(\text{NH})$; **66, 72** $R = R_1 = \text{CH}_3, 6\text{-NH}_2(\text{NH})$;
67, 73 $R = \text{H}, R_1 = \text{OCH}_3, 6\text{-NH}_2(\text{NH})$; **68, 74** $R = \text{CH}_3, R_1 = \text{OCH}_3, 6\text{-NH}_2(\text{NH})$

Поскольку в современной фармакологии разработка и отбор биологически активных соединений представляют многоэтапный процесс, одним из основных элементов которого является фармакологический

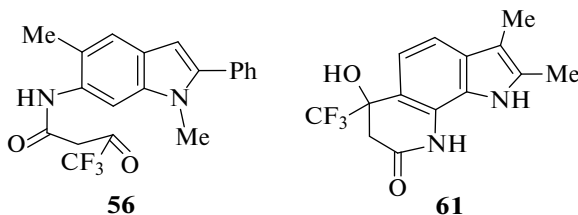
скрининг. Для снижения материальных затрат с использованием лабораторных животных и микробиологических систем авторами работы [486] осуществлен внеэкспериментальный прогноз токсичности и противомикробной активности синтезированных производных замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов. В рассматриваемой работе использована версия 9.1 компьютерной программы PASS, зарегистрированная в 2007 г. Для каждого из индолиламидов, енаминов и пиррохинолонов был рассчитан прогноз потенциальной фармакологической активности и токсичности.

Прогноз наличия (P_a) или отсутствия (P_i) активности в ряду исследуемых замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов являлся отправной точкой для последующих лабораторно-экспериментальных этапов работы. Для экспериментального изучения были отобраны соединения с вероятностью наличия противомикробной активности в фармакологическом спектре более 50%, т. е. P_a более 0,500 вне зависимости от вероятности и прогнозной степени токсичности.

По результатам внеэкспериментального скрининга для дальнейших экспериментально-микробиологических и фармакологических исследований были отобраны соед. **4**, **22**, **23**, **24**, **27**, **41**, **43**, **44**, **48**, **55**, **56**, **58**, **61**, **62**, **63**. Для них была спрогнозирована высокая вероятность наличия противомикробной активности в фармакологическом спектре ($P_a = 0,926-0,508$). Все они имеют либо структуру *N*-(индолил)ацетоацетиламидов, либо пирролохинолинов.

2.2. Противомикробное действие *N*-(индолил)ацетоацетиламидов и пирролохинолинов *in vitro*

Наиболее активными среди веществ, проявивших широкий спектр действия, оказались соед. **56** (*N*-(1,5-диметил-2-фенил-1*H*-индол-6-ил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутанамид) и **61** (6-гидрокси-2,3-диметил-6-(трифторметил)-1,6,7,9-тетрагидро-8*H*-пирроло[3,2-*h*]хинолина-8-он), которые обладают выраженной антибактериальной активностью в отношении изученных штаммов как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов *in vitro* [299, 482, 484, 485, 487].

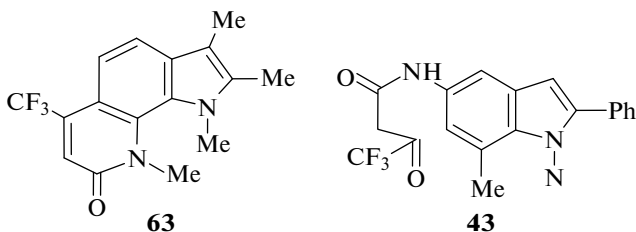


Относительно тест-штаммов микроорганизмов соед. **56** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213 — 62,5 мкг/мл, *E. coli* 25922 — 31,25 мкг/мл,

P. aeruginosa 27853 — 62,5 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 250 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 250 мкг/мл. Определены следующие интервалы МПК для опытных штаммов: *S. aureus* — 62,5–1000 мкг/мл, *E. coli* — 31,25–500 мкг/мл, *S. pyogenes* — 250–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 250–500 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 62,5–1000 мкг/мл. Соед. **56** способно замедлять или подавлять рост и размножение опытных штаммов *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *B. cereus*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *K. pneumonia*, *E. coli*, *C. freundii*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*.

Относительно тест-штаммов микроорганизмов соед. **61** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213 — 59 мкг/мл, *E. coli* 25922 — 108,0 мкг/мл, *P. aeruginosa* 27853 — 184,0 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 117,0 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 117,0 мкг/мл. Для опытных штаммов МПК исследуемого соединения составила: *Staphylococcus spp.* — 59–1000 мкг/мл, *E. coli* — 108–1000 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 184–1000 мкг/мл, *Streptococcus spp.* — 117–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 117–1000 мкг/мл. Исследуемое соединение способно замедлять или подавлять рост и размножение клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *S. salivarius*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. agalactiae*, *S. sanguinis*, *S. mutans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. sonnei*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. gergoviae*, *E. amnigenes*, *E. hormaechei*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *M. morgani*, *P. agglomerans*, *A. baumani*, *P. aeruginosa*.

Соед. **63** (1,2,3,9-тетраметил-6-(трифторметил)-1,9-дигидро-8*H*-пироло[3,2-*h*]хинолин-8-он) также обладает широким спектром противомикробной активности и выраженной антибактериальной активностью в отношении изученных штаммов как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, но малоактивен в отношении синегнойной палочки [299, 481].



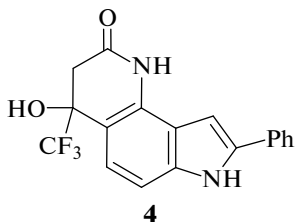
Относительно тест-штаммов микроорганизмов соед. **63** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213 — 125 мкг/мл, *E. coli* 25922 — 125 мкг/мл, *P. aeruginosa* 27853 — более 250 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 125 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 125 мкг/мл. МПК исследуемого соединения для опытных штаммов составила: *Staphylococcus spp.* — 125–1000 мкг/мл, *E. coli* — 125–1000 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 500–1500 мкг/мл, *Streptococcus spp.* — 62,5–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 125–1000 мкг/мл. Исследуемое соединение способно замедлять или подавлять рост и размножение клинических

штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. salivarius*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. agalactiae*, *S. sanguinis*, *S. mutans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. sonnei*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. gergoviae*, *E. amnigenes*, *E. hormaechei*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *M. morgani*, *H. alvei*, *P. agglomerans*, *A. baumani*, *P. aeruginosa*.

Амид **43** (*N*-(1,7-диметил-2-фенил-1*H*-индол-5-ил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутанамид) обладает меньшим противомикробным действием, чем соед. **56** и **61**, но близким к действию пирролохинолина **63** в отношении исследуемых тест-штаммов и опытных штаммов грамположительных микроорганизмов *in vitro* и только в высоких концентрациях способен оказывать противомикробное действие на синегнойную палочку.

Относительно тест-штаммов микроорганизмов соед. **43** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213 — 125 мкг/мл, *E. coli* 25922 — 250 мкг/мл, *P. aeruginosa* 27853 — 250 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 62,5 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 62,5 мкг/мл. МПК для опытных штаммов: *Streptococcus spp.* — 62,5–500 мкг/мл, *Staphylococcus spp.* — 125–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 62,5–750 мкг/мл, *E. coli* — 250–1000 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 500–1500 мкг/мл. Исследуемый амид **43** способен замедлять или подавлять рост и размножение клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. bovis*, *S. salivarius*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. agalactiae*, *S. sanguinis*, *S. mutans*, *S. dys. ss equisimilis*, *S. con. ss constellatus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *A. lwoffii*, *P. aeruginosa*.

Пирролохинолин **4** (4-гидрокси-8-фенил-4-(трифторметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2*H*-пирроло-[2,3-*h*]хинолин-2-он) обладает широким спектром противомикробной активности и выраженной антибактериальной активностью в отношении изученных штаммов грамположительных микроорганизмов *in vitro*, а также противомикробной активностью в отношении изученных грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, за исключением синегнойной палочки [11, 299, 374].

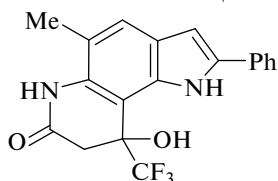


Относительно тест-штаммов микроорганизмов соед. **4** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213 — 7,8 мкг/мл, *E. coli* 25922 — 125 мкг/мл, *P. aeruginosa* 27853 — более 250 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 31,25 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 62,5 мкг/мл. МПК для опытных штаммов составила: *S. aureus* —

8,0–500 мкг/мл, *E. coli* — 125–1000 мкг/мл, *S. pyogenes* — 62,5–750 мкг/мл, *B. cereus* — 62,5–1000 мкг/мл. Исследуемое соединение способно замедлять или подавлять рост и размножение клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. salivarius*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. agalactiae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *B. cereus*, *E. coli*, *S. enteritidis*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*.

Активность пирролохинолина **4** ниже, чем соед. **56**, **61**, **43** и **63**.

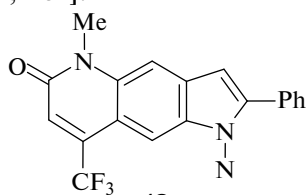
Пирролохинолин **58** (9-гидрокси-5-метил-2-фенил-9-(трифторметил)-1,6,8,9-тетрагидро-7*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-7-он) обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении изученных штаммов грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, за исключением синегнойной палочки, а также проявляет противомикробную активность в отношении изученных грамположительных микроорганизмов *in vitro*, но уступает по активности циклическому амиду **4**.



58

Относительно тест-штаммов микроорганизмов соед. **58** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213 — 125 мкг/мл, *E. coli* 25922 — 62,5 мкг/мл, *P. aeruginosa* 27853 — более 250 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 250 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 62,5 мкг/мл. МПК для опытных штаммов *S. aureus* составила 125,0–1000 мкг/мл, *E. coli* — 62,5–500 мкг/мл, *S. pyogenes* — 250–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 62,5–500 мкг/мл. Исследуемое соединение способно замедлять или подавлять рост и размножение клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *B. cereus*, *E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*.

Пирролохинолин **48** (1,5-диметил-2-фенил-8-(трифторметил)-1,5-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*g*]хинолин-6-он) обладает выраженной антибактериальной активностью в отношении изученных штаммов грамположительных микроорганизмов *in vitro*, а в высоких концентрациях способен оказывать противомикробное действие в отношении изученных грамотрицательных микроорганизмов *in vitro*, за исключением синегнойной палочки [299, 481].



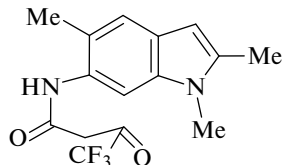
48

Относительно тест-штаммов микроорганизмов соед. **48** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения состави-

ла для *S. aureus* 29213 — 31,25 мкг/мл, *E. coli* 25922 — 250 мкг/мл, *P. aeruginosa* 27853 — более 250 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 31,25 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 125 мкг/мл. Минимальные подавляющие концентрации исследуемого соединения в отношении опытных штаммов исследуемых микроорганизмов составили: *Streptococcus spp.* — 32–750 мкг/мл, *Staphylococcus spp.* — 32–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 125–750 мкг/мл, *E. coli* — 500–1500 мкг/мл. Исследуемое соединение способно замедлять или подавлять рост и размножение клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. salivarius*, *S. bovis*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. agalactiae*, *S. sanguinis*, *S. mutans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *B. cereus*, *E. coli*, *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. sonnei*, *C. freundii*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *E. aqqlom*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. vulgaris*, *A. baumani*.

Активность соед. **48** сравнима, но несколько ниже, активности циклических амидов **58** и **4**.

Соед. **55**, **44**, **27** и **62** обладают узким спектром противомикробной активности. Самый активный из них, нециклический амид **55** (4,4,4-трифтор-3-оксо-*N*-(1,2,5-триметил-1*H*-индол-6-ил)бутанамид), обладает противомикробной активностью в отношении исследуемых тест-штаммов и опытных штаммов грамположительных микроорганизмов *in vitro*, но значимого эффекта в отношении изученных грамотрицательных микроорганизмов *in vitro* не проявляет.

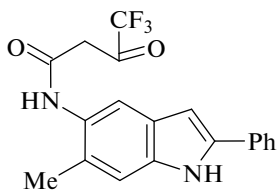


55

Относительно тест-штаммов микроорганизмов соед. **55** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213 — 125 мкг/мл, *E. coli* 25922 — более 250 мкг/мл, *P. aeruginosa* 27853 — более 250 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 125 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 250 мкг/мл. МПК для опытных штаммов составила: *Streptococcus spp.* — 125–750 мкг/мл, *Staphylococcus spp.* — 125–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 250–1000 мкг/мл. Исследуемое соединение способно замедлять или подавлять рост и размножение клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. salivarius*, *S. bovis*, *S. mitis*, *S. mutans*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *B. cereus*.

Амид **44** (4,4,4-трифтор-*N*-(6-метил-2-фенил-1*H*-индол-5-ил)-3-оксобутанамид) обладает меньшей, чем соед. **55**, противомикробной активностью в отношении исследуемых тест-штаммов и опытных штаммов грамположительных микроорганизмов *in vitro*, но более выраженной по отношению к пиогенному стрептококку. Значимого эф-

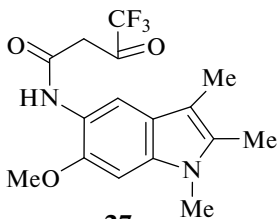
фекта в отношении изученных грамотрицательных микроорганизмов *in vitro* не показывает.



44

Относительно тест-штаммов микроорганизмов исследуемое соед. **44** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213 — 125 мкг/мл, *E. coli* 25922 — более 250 мкг/мл, *P. aeruginosa* 27853 — более 250 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 62,5 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 125 мкг/мл. МПК для опытных штаммов: *Streptococcus spp.* — 62,5–1000 мкг/мл, *Staphylococcus spp.* — 250–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 125–1000 мкг/мл. Исследуемое соединение способно замедлять или подавлять рост и размножение клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. bovis*, *S. salivarius*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. agalactiae*, *S. sanguinis*, *S. mutans*, *B. cereus*.

Нециклический амид **27** (4,4,4-трифтор-N-(6-метокси-1,2,3-триметил-1*H*-индол-5-ил)-3-оксобутанамид) обладает незначительной противомикробной активностью в отношении исследуемых тест-штаммов и опытных штаммов грамположительных микроорганизмов *in vitro*, но более выраженной по отношению к пиогенному стрептококку.

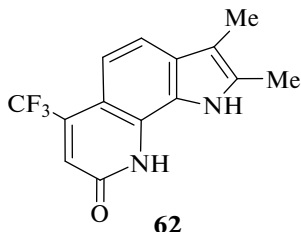


27

Относительно тест-штаммов микроорганизмов соед. **27** проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213 — 125 мкг/мл, *E. coli* 25922 — более 250 мкг/мл, *P. aeruginosa* 27853 — более 250 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 — 125 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 250 мкг/мл. МПК для опытных штаммов: *Streptococcus spp.* — 125–1000 мкг/мл, *Staphylococcus spp.* — 125–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 125–1000 мкг/мл. Исследуемое соединение способно замедлять или подавлять рост и размножение клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. bovis*, *S. salivarius*, *S. uberis*, *S. mitis*, *S. agalactiae*, *S. sanguinis*, *S. mutans*, *B. cereus*.

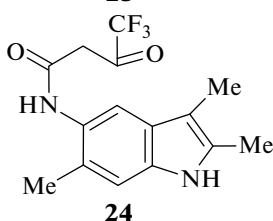
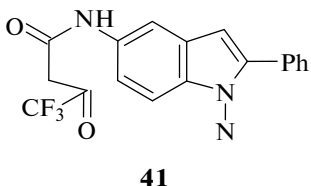
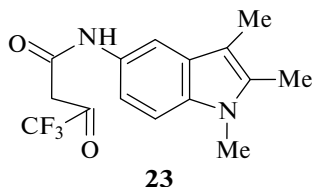
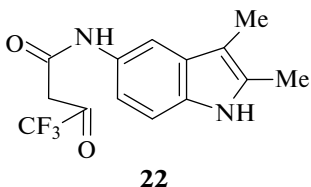
Значимого эффекта в отношении изученных грамотрицательных микроорганизмов *in vitro* не наблюдается. Активность амида **27** ниже, чем у соед. **55** и **44**.

Пирролохинолин **62** (2,3-диметил-6-(трифторметил)-1,9-дигидро-8*H*-пирроло[3,2-*h*]хинолин-8-он) обладает противомикробной активностью в отношении исследуемых тест-штаммов и опытных штаммов некоторых грамположительных микроорганизмов *in vitro*, более выраженной по отношению к пиогенному стрептококку и *B. cereus* [299, 481].



Соед. **62** относительно тест-штаммов микроорганизмов проявило следующую активность: МПК исследуемого соединения составила для *S. aureus* 29213, *E. coli* 25922 и *P. aeruginosa* 27853 более 250 мкг/мл, *S. pyogenes* 1238 ATCC — 125 мкг/мл, *B. cereus* 96 — 125 мкг/мл. МПК для исследованных опытных штаммов составила: *S. pyogenes* — 65,2–1000 мкг/мл, *B. cereus* — 125–1000 мкг/мл. Для этого соединения значимого эффекта в отношении изученных грамотрицательных микроорганизмов *in vitro* не наблюдается. Оно обладает самой низкой активностью из всех активных соединений, как с узким, так и широким спектром действия.

Индолилтрифторацетамиды на основе замещенных индол-5-ил-аминов **22** (4,4,4-трифтор-3-оксо-*N*-(2,3-диметил-1*H*-индол-5-ил)бутанамид, **23** (4,4,4-трифтор-3-оксо-*N*-(1,2,3-триметил-1*H*-индол-5-ил)бутанамид), **24** (4,4,4-трифтор-*N*-(1-метил-2-фенил-1*H*-индол-5-ил)-3-оксобутанамид) и **41** (4,4,4-трифтор-3-оксо-*N*-(2,3,6-триметил-1*H*-индол-5-ил)бутанамид) малоактивны в отношении исследованных грамположительных и грамотрицательных тест-штаммов и опытных штаммов микроорганизмов *in vitro*.



Опытные штаммы микроорганизмов оказались более чувствительны к препарату **4**. Семь штаммов из 121 *Staphylococcus spp.* были чувствительны к циклическому амиду **4** в дозе 3,9 мкг/мл. Три штамма из 32 *E. coli* также оказались чувствительны к изучаемому амиду **4** в дозе 62,5 мкг/мл. Наибольшее число штаммов *Staphylococcus spp.* были чувствительны к исследуемому соединению в дозах 7,8 ($n = 56$) и 15,6 ($n = 23$) мкг/мл, штаммы *Streptococcus spp.* — в дозе 31,25 мкг/мл ($n = 8$), 62,5 мкг/мл ($n = 88$) и 125,0 мкг/мл ($n = 81$), штаммы *E. coli* ($n = 17$ из 32 исследованных) — в дозе 125,0 мкг/мл, *B. cereus* ($n = 9$ из 16 исследованных) — 62,5 мкг/мл. В исследовании участвовали штаммы *S. aureus* (см. приложение 2), устойчивые к азтреонаму ($n = 1$ с МПК 16 мкг/мл, $n = 1$ с МПК 64 мкг/мл), амоксициллин/клавуланату ($n = 3$ с МПК 16 мкг/мл), ампициллину ($n = 19$ с МПК 16 мкг/мл, $n = 8$ с МПК 32 мкг/мл), ванкомицину ($n = 16$ с МПК 16 мкг/мл, $n = 5$ с МПК 32 мкг/мл, $n = 5$ с МПК 64 мкг/мл), гентамицину ($n = 10$ с МПК 16 мкг/мл, $n = 7$ с МПК 32 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 5$ с МПК 128 мкг/мл), хлорамфениколу ($n = 12$ с МПК 32 мкг/мл, $n = 4$ с МПК 64 мкг/мл), цефазолину ($n = 7$ с МПК 32 мкг/мл), цефепиму ($n = 3$ с МПК 16 мкг/мл), цефтриаксону ($n = 9$ с МПК 16 мкг/мл, $n = 1$ с МПК 32 мкг/мл, $n = 1$ с МПК 64 мкг/мл), эртапенему ($n = 4$ с МПК 32 мкг/мл). Изучаемый циклический амид **4** был активен в отношении этих штаммов в дозах 7,8 и 15,6 мкг/мл. В исследовании участвовали штаммы *S. epidermidis* устойчивые к амикацину ($n = 1$ с МПК 32 мкг/мл), амоксициллин/клавуланату ($n = 2$ с МПК 32 мкг/мл), ампициллину ($n = 9$ с МПК 16 мкг/мл, $n = 1$ с МПК 32 мкг/мл), ванкомицину ($n = 13$ с МПК 8 мкг/мл, $n = 3$ с МПК 64 мкг/мл), гентамицину ($n = 5$ с МПК 16 мкг/мл, $n = 9$ с МПК 32 мкг/мл), левофлоксацину ($n = 9$ с МПК 16 мкг/мл), линезолиду ($n = 7$ с МПК 16 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 3$ с МПК 128 мкг/мл), пенициллину ($n = 11$ с МПК 16 мкг/мл, $n = 9$ с МПК 32 мкг/мл), хлорамфениколу ($n = 8$ с МПК 32 мкг/мл, $n = 3$ с МПК 64 мкг/мл), цефепиму ($n = 3$ с МПК 16 мкг/мл), цефтриаксону ($n = 9$ с МПК 16 мкг/мл), эртапенему ($n = 6$ с МПК 32 мкг/мл). Изучаемый циклический амид **4** был активен в отношении этих штаммов в дозах 7,8 и 15,6 мкг/мл. Также в исследовании участвовали штаммы *E. coli*, устойчивые к пиперациллину ($n = 17$ с МПК 128 мкг/мл), пиперациллин/тазобактаму ($n = 4$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 7$ с МПК 256 мкг/мл), тикарциллин/клавуланату ($n = 14$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 1$ с МПК 256 мкг/мл), цефтриаксону ($n = 9$ с МПК 128 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 9$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 2$ с МПК 256 мкг/мл). Изучаемый циклический амид **4** был активен в отношении этих штаммов в дозах 62,5 и 125,0 мкг/мл. Изучалась чувствительность опытных штаммов *B. cereus*, устойчивых к пиперациллину ($n = 1$ с МПК 128 мкг/мл), пиперациллин/тазобактаму ($n = 2$ с МПК 256 мкг/мл), тикарциллин/клавуланату ($n = 4$ с МПК 128 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 5$ с МПК 128 мкг/мл). Амид **4** подавлял рост и размножение вышеуказанных штаммов *B. cereus* в дозах 62,5 и 125 мкг/мл.

Опытные штаммы микроорганизмов *S. pyogenes* и *S. pneumoniae* оказались более чувствительны к препарату **48**, МПК для двух штаммов составило 15,6 мкг/мл. Опытные штаммы *E. coli* оказались менее чувствительны к пирролохинолону **48**, для них МПК составила 500,0 мкг/мл. Наибольшее число штаммов *Staphylococcus spp.* были чувствительны к исследуемому соединению в дозах 31,25 мкг/мл ($n = 35$ из 73 исследованных) и 62,5 мкг/мл ($n = 15$ из 73), штаммы *Streptococcus spp.* в дозах 31,25 мкг/мл ($n = 79$ из 201 исследованного) и 62,5 мкг/мл ($n = 45$ из 201), *B. cereus* — 125,0 мкг/мл ($n = 7$ из 10 исследованных). В исследовании участвовали штаммы *S. aureus* (см. гл. 5) устойчивые к азтреонаму ($n = 1$ с МПК 64 мкг/мл), ванкомицину ($n = 5$ с МПК 64 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 5$ с МПК 128 мкг/мл), хлорамфениколу ($n = 4$ с МПК 64 мкг/мл), цефтриаксону ($n = 1$ с МПК 64 мкг/мл). Изучаемый пирролохинолон **48** был активен в отношении этих штаммов в дозе 31,25 мкг/мл. В исследовании участвовали штаммы *S. epidermidis*, устойчивые к ванкомицину ($n = 3$ с МПК 64 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 3$ с МПК 128 мкг/мл), хлорамфениколу ($n = 3$ с МПК 64 мкг/мл). Изучаемый пирролохинолон **48** был активен в отношении этих штаммов в дозах 31,25 и 62,5 мкг/мл.

Опытные штаммы микроорганизмов оказались более чувствительны к препарату **56**. Шесть штаммов *Staphylococcus spp.* были чувствительны к амиду **56** в дозе 31,25 мкг/мл. Один штамм *P. aeruginosa* также оказался чувствителен к амиду **56** в дозе 31,25 мкг/мл. Наибольшее число штаммов *Staphylococcus spp.* были чувствительны к исследуемому соединению в дозах 62,5 и 125,0 мкг/мл, штаммы *Streptococcus spp.* — в дозах 250,0 и 500,0 мкг/мл, *E. coli* — 31,25 и 62,5 мкг/мл, *P. aeruginosa* — 62,5 и 125,0 мкг/мл, *B. cereus* — 250,0 мкг/мл. В исследовании участвовали штаммы *S. aureus* (см. приложения 1 и 2) устойчивые к азтреонаму ($n = 1$ с МПК 64 мкг/мл), ванкомицину ($n = 5$ с МПК 64 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 5$ с МПК 128 мкг/мл), хлорамфениколу ($n = 4$ с МПК 64 мкг/мл), цефтриаксону ($n = 1$ с МПК 64 мкг/мл). Изучаемый амид **53** был активен в отношении этих штаммов в дозе 62,5 мкг/мл. Также в исследовании участвовали штаммы *E. coli*, устойчивые к пиперациллину ($n = 17$ с МПК 128 мкг/мл), пиперациллин/тазобактаму ($n = 4$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 7$ с МПК 256 мкг/мл), тикарциллин/клавуланату ($n = 14$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 1$ с МПК 256 мкг/мл), цефтриаксону ($n = 9$ с МПК 128 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 9$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 2$ с МПК 256 мкг/мл). Изучаемый амид **56** был активен в отношении этих штаммов в дозах 31,25 и 62,5 мкг/мл. Изучалась чувствительность опытных штаммов *P. Aeruginosa*, устойчивых к карбенициллину ($n = 5$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 8$ с МПК 256 мкг/мл, $n = 10$ с МПК 512 мкг/мл), пиперациллину ($n = 10$ с МПК 128 мкг/мл), пиперациллин/тазобактаму ($n = 8$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 4$ с МПК 256 мкг/мл), тикарциллину ($n = 9$ с МПК 128 мкг/мл), тикарциллин/клавуланату ($n = 14$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 5$ с МПК 256 мкг/мл), цефтриаксону

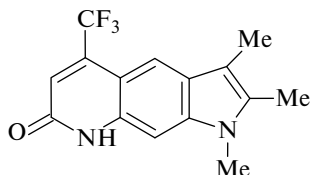
($n = 2$ с МПК 128 мкг/мл), фосфомоцину ($n = 2$ с МПК 256 мкг/мл), сульфизоксазолу ($n = 16$ с МПК 512 мкг/мл). Амид **56** подавлял рост и размножение вышеуказанных штаммов *P. aeruginosa* в дозах 62,5 мкг/мл и 125,0 мкг/мл.

Опытные штаммы микроорганизмов оказались более чувствительны к препарату **58**. Три штамма *Staphylococcus spp.* были чувствительны к циклическому амиду **58** в дозе 62,5 мкг/мл. Один штамм *E. coli* также оказался чувствителен к циклическому амиду **58** в дозе 31,25 мкг/мл. Наибольшее число штаммов *Staphylococcus spp.* были чувствительны к исследуемому соединению в дозах 125,0 мкг/мл ($n = 58$ из 103 исследованных) и 250,0 мкг/мл ($n = 20$ из 103 исследованных), штаммы *Streptococcus spp.* в дозах 250,0 мкг/мл ($n = 173$ из 275 исследованных) и 500,0 мкг/мл ($n = 51$ из 275 исследованных), *E. coli* — 62,5 мкг/мл ($n = 18$ из 34 исследованных), *B. cereus* — 62,5 мкг/мл ($n = 13$ из 21 исследованного). В исследовании участвовали штаммы *S. aureus* (см. приложения 1 и 2) устойчивые к нитрофурантоину ($n = 5$ с МПК 128 мкг/мл). Циклический амид **58** был активен в отношении этих штаммов в дозе 125,0 мкг/мл. Также в исследовании участвовали штаммы *E. coli*, устойчивые к пиперациллину ($n = 9$ с МПК 128 мкг/мл), пиперациллин/тазобактаму ($n = 4$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 7$ с МПК 256 мкг/мл), тикарциллин/клавуланату ($n = 10$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 1$ с МПК 256 мкг/мл), цефтриаксону ($n = 9$ с МПК 128 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 8$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 2$ с МПК 256 мкг/мл). Амид **58** был активен в отношении этих штаммов в дозах 62,5 и 125,0 мкг/мл. Изучалась чувствительность опытных штаммов *B. cereus*, устойчивых к пиперациллину ($n = 1$ с МПК 128 мкг/мл), пиперациллин/тазобактаму ($n = 2$ с МПК 256 мкг/мл), тикарциллин/клавуланату ($n = 4$ с МПК 128 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 5$ с МПК 128 мкг/мл). Амид **58** подавлял рост и размножение вышеуказанных штаммов *B. cereus* в дозе 62,5 мкг/мл.

Опытные штаммы микроорганизмов оказались более чувствительны к препарату **61**. Семь штаммов *Staphylococcus spp.* были чувствительны к циклическому амиду **61** в дозе 14,25 мкг/мл и 10 штаммов — в дозе 28,5 мкг/мл. Два штамма *E. coli* также оказались чувствительны к амиду **61** в дозе 59,0 мкг/мл. Наибольшее число штаммов *Staphylococcus spp.* были чувствительны к соед. **61** в дозах 59,0 мкг/мл ($n = 54$ из 139 исследованных) и 117,0 мкг/мл ($n = 35$ из 139 исследованных), штаммы *Streptococcus spp.* — в дозе 117,0 мкг/мл ($n = 136$ из 225 исследованных), однако четыре штамма *Streptococcus spp.* были чувствительны к МПК 28,5 мкг/мл и 11 штаммов — к МПК 59,0 мкг/мл, *E. coli* — 117,0 мкг/мл ($n = 18$ из 48 исследованных), два штамма *P. aeruginosa* — к МПК 117,0 мкг/мл, 184,0 мкг/мл ($n = 11$ из 33 исследованных), *B. cereus* — 117,0 мкг/мл. В исследовании участвовали штаммы *S. aureus*, устойчивые к азтреонаму ($n = 1$ с МПК 64 мкг/мл), ванкомицину ($n = 5$ с МПК 64 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 5$ с МПК 128 мкг/мл), хлорамфениколу ($n = 4$ с МПК 64 мкг/мл), цефтриаксо-

ну ($n = 1$ с МПК 64 мкг/мл). Циклический амид **61** был активен в отношении этих штаммов в дозах 28,5 и 59,0 мкг/мл. Также в исследовании участвовали штаммы *E. coli* (см. приложения 1 и 2), устойчивые к пиперациллину ($n = 17$ с МПК 128 мкг/мл), пиперациллин/тазобактаму ($n = 4$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 7$ с МПК 256 мкг/мл), тикарциллин/клавуланату ($n = 14$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 1$ с МПК 256 мкг/мл), цефтриаксону ($n = 9$ с МПК 128 мкг/мл), нитрофурантоину ($n = 9$ с МПК 128 мкг/мл, $n = 2$ с МПК 256 мкг/мл). Циклический амид **61** был активен в отношении этих штаммов в дозах 59,0 и 117,0 мкг/мл. Изучалась чувствительность опытных штаммов *P. aeruginosa*, устойчивых к карбенициллину ($n = 12$ с МПК 256 мкг/мл, $n = 10$ с МПК 512 мкг/мл), пиперациллин/тазобактаму ($n = 4$ с МПК 256 мкг/мл), тикарциллин/клавуланату ($n = 5$ с МПК 256 мкг/мл), фосфомицину ($n = 2$ с МПК 256 мкг/мл), сульфизоксазолу ($n = 16$ с МПК 512 мкг/мл). Циклический амид **61** подавлял рост и размножение вышеуказанных штаммов *P. aeruginosa* в дозе 184,0 мкг/мл.

Трифторметилпирролохинолон **59** на основе замещенного индол-6-иламина (1,2,3-триметил-5-(трифторметил)-1,8-дигидро-7*H*-пирроло[3,2-*g*]хинолин-7-он) угнетает рост и развитие гриба *Lentinus tigrinus*, т. е. обладает ярко выраженной противогрибковой активностью [412].

**59**

При использовании соед. **59** происходит усиление процессов пероксидного окисления липидов. На этом основании можно предположить, что при добавлении исследуемого соединения в среду для культивирования лигнолитического гриба *Lentinus tigrinus* происходит частичное разрушение двухслойных мембран, ослабление барьерных функций, что в свою очередь может привести к потере электролитов из клетки. При низких концентрациях теряются в основном маленькие молекулы или ионы, такие как ионы натрия и калия. При высоких концентрациях теряются и другие компоненты, что ведет к глубоким метаболическим изменениям и гибели клетки. Цитотоксические эффекты высоких концентраций могут быть следствием не только повышения проницаемости мембраны, но и окислительного повреждения клетки. Препарат, по-видимому, индуцирует каскад окислительных реакций, вероятно, этим и объясняется усиление процессов перекисного окисления липидов в мицелии гриба. Действие пирролохинолона **59** в диапазоне исследуемых концентраций $1 \cdot 10^{-4}$ и $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л на третьи (трофофаза) и шестые (идиофаза) сутки культивирования гриба *Lentinus tigrinus* оказывает отрицательное действие на все изучаемые параметры роста и развития гриба. Он угнетает синтез ферментов,

снижает выход белка и не способствует накоплению биомассы. Таким образом, исследуемый пирролохинолон **59** угнетал рост, развитие гриба *Lentinus tigrinus* и его можно использовать в качестве протектора для защиты материалов от заражения грибами [412].

2.3. Противомикробное действие *N*-(индолил)ацетоацетиламидов и пирролохинолинов *in vivo*

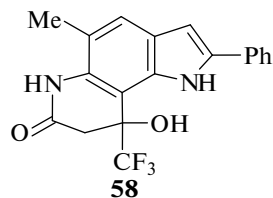
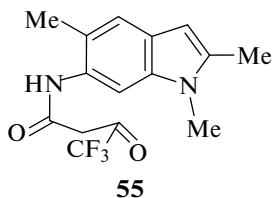
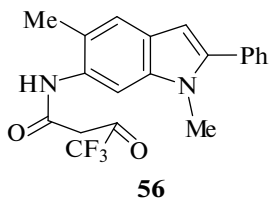
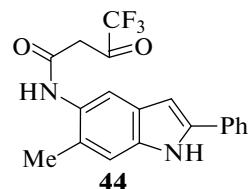
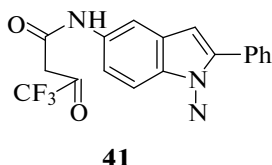
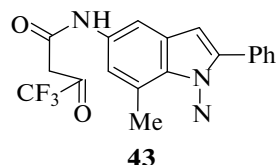
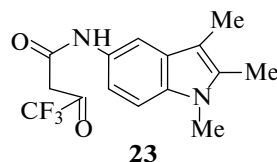
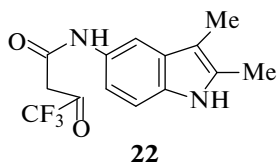
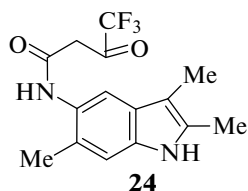
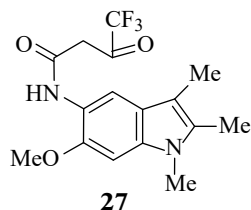
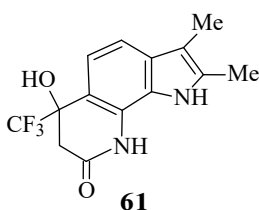
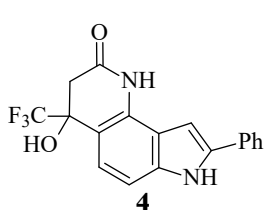
Исследования проведены для оценки эффективности местного применения исследуемых соед. **4**, **61**, **56** и **58** против экспериментальной раневой инфекции у мышей, вызванной прямой инокуляцией *S. aureus*, и соед. **56** и **61** против экспериментальной раневой инфекции у мышей, вызванной прямой инокуляцией *P. aeruginosa* в поверхностные хирургические раны. Данные микроорганизмы наиболее часто являются возбудителями раневых инфекций у человека. На этой модели исследуемые штаммы *S. aureus* и *P. aeruginosa* хорошо размножались в тканях кожи экспериментальных мышей и сохранялись в большом количестве в ранах в отсутствие эффективной терапии.

Местное лечение исследуемыми соединениями, растворенными в глицерине, приводило к сокращению числа жизнеспособных микроорганизмов в ранах значительно раньше, чем можно было бы ожидать при естественном заживлении необработанных ран, что приводило к элиминации бактерий из инфицированной ткани. При орошении два раза в сутки ран, инфицированных *S. aureus*, растворами соед. **4**, **56**, **58** и **61** в глицерине концентрации 10 мг/мл, а инфицированных *P. aeruginosa* — растворами соед. **56**, **61** наблюдаются следующие эффекты: препараты эффективно препятствуют распространению микроорганизмов в подлежащие ткани (*S. aureus* — 5,39–6,89 Log КОЕ/рана; *P. aeruginosa* — 5,98–5,99 Log КОЕ/рана ко второму дню); происходит генерализация инфекционного процесса (*S. aureus* в крови не обнаруживается, 30–40%-е обнаружение в печени, почках, селезенке; *P. aeruginosa* в крови, печени, почках, селезенке не обнаруживается на третий день); ускоряется заживление инфицированных ран (*S. aureus* — 2,87–3,88 Log КОЕ/рана; *P. aeruginosa* — 3,86–3,91 Log КОЕ/рана на седьмой день) на модели экспериментальной хирургической раневой инфекции *in vivo*. Соед. **4**, **56**, **58** и **61** были столь же эффективны в устранении *S. aureus* и *P. aeruginosa* и ускоряли заживление зараженных ран, как и препарат сравнения диоксидин, хорошо зарекомендовавший себя, как средство для местного лечения кожных инфекций [444, 454, 486].

Эффективность данных соединений в отношении экспериментальных микробных хирургических раневых инфекций, продемонстрированная в этом исследовании, свидетельствует о противомикробной активности при местном применении.

2.4. Зависимость биологической активности индолиламидов, енаминокетонов, пирролохинолинов от элементного состава и строения

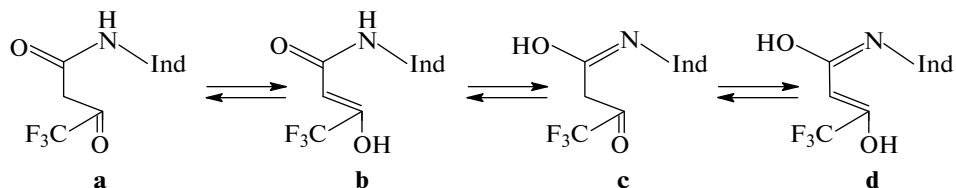
Проведенный анализ противомикробной активности полученных производных индола и пирролохинолина свидетельствует о том, что активность обусловлена структурой боковой цепи молекул [299, 479, 486]. Было обнаружено, что эффективной противомикробной активностью обладают *N*-индолиламиды, полученные из замещенных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов и трифторацетоксусного эфира и имеющие трифторметильный заместитель в амидной части молекулы (соед. **4**, **23–24**, **27**, **41**, **43**, **44**, **55**, **56**, **58**, **61**).



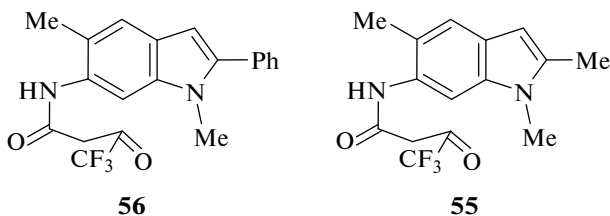
Действительно, циклические амиды по сравнению с нециклическими обладают более эффективным противомикробным действием.

Активность же нециклических амидов зависит от характера замещения в бензольном и пиррольном кольцах индольной системы, а также положения амидной группы.

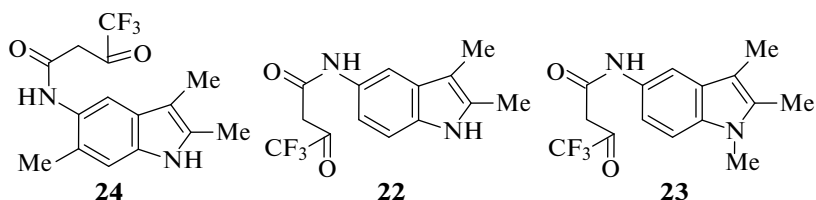
Опираясь на результаты спектров ЯМР¹H, нами высказывается мнение, что в растворе ДМСО индолиламидами нециклического строения существует равновесная система, состоящая из четырех возможных таутомеров: **a**, **b**, **c** и **d**.

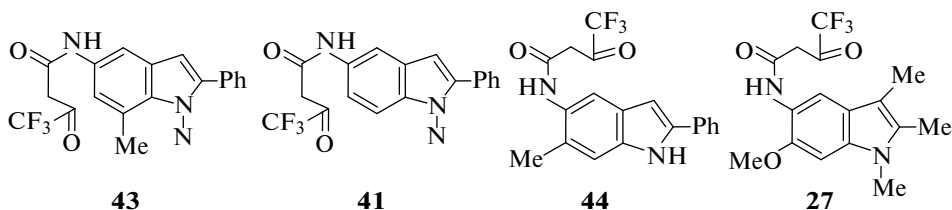


Исходя из структур, наиболее активными по отношению к штаммам микроорганизмов должны быть таутомеры **b**, имеющие, как и циклические амиды, и гидроксильную, и амидную группы. Поэтому бóльшую активность следовало ожидать от амидов, в молекулах которых замещенный индольный фрагмент способствует стабилизации **b** таутомерной формы. Дестабилизирующим фактором существования амидного фрагмента в форме **b** является электронодонорное влияние замещенной индольной системы, причем, исходя из общих соображений по распределению электронной плотности, это влияние больше в индолил-5-амидах чем в амидах на основе замещенных 6-аминоиндоллов. Действительно, более высокое противомикробное действие в этом ряду показывают *N*-(1*H*-индол-6-ил)4,4,4-трифтор-3-оксобутанамиды **55** и **56**

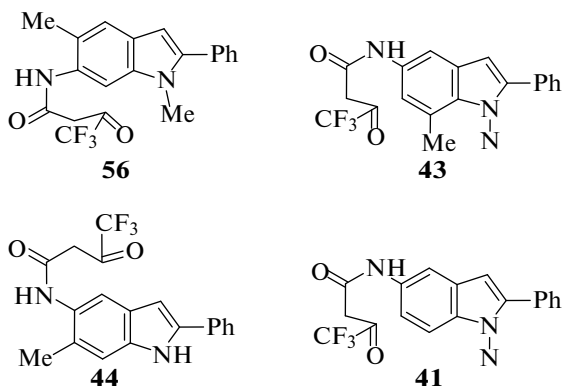


по сравнению с индолил-5-амидами **22**, **23**, **24**, **27**, **41**, **43** и **44**, что связано, по-видимому, с более высокой концентрацией форм **b** равновесной системы, устанавливающейся в растворах ДМСО:

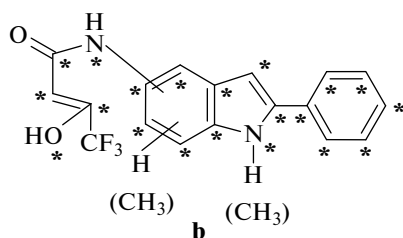




Кроме этого, как для *1H*-индол-5-, так и для *1H*-индол-6-иламидов противогрибковое и противомикробное действие усиливается с введением фенильной группы в положение 2 индольного кольца (амиды **41**, **43**, **44** и **56**).



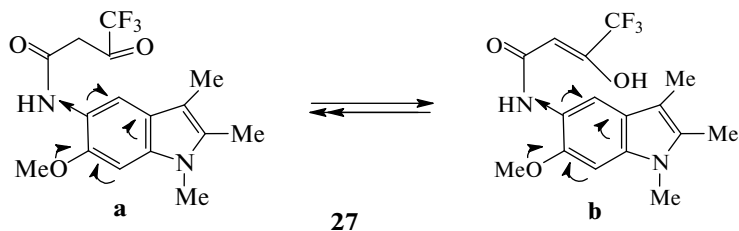
Это можно объяснить как незначительным электроноакцепторным эффектом фенильного радикала, так и удлинением цепи сопряжения в таутомерной форме **b** молекулы, что способствует ее стабилизации, а следовательно, увеличению концентрации в растворе ДМСО.



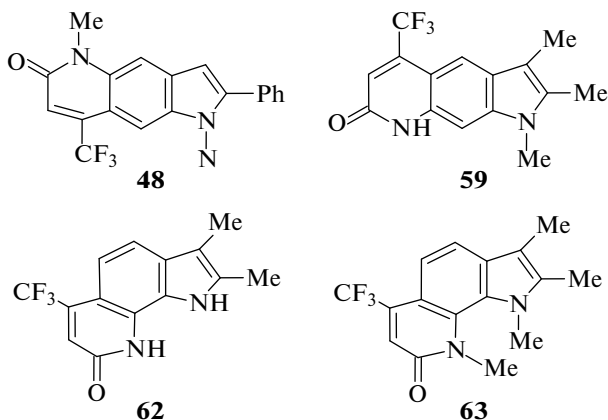
Метильные заместители (наличие или отсутствие) в индольном фрагменте амидов не вносят существенного изменения в противомикробную активность, так как алкильные радикалы в молекулах практически не оказывают влияния на таутомерное равновесие в растворе ДМСО.

Метоксильная же группа в шестом положении *1H*-индол-5-иламида резко уменьшает его противомикробное действие, что, по-видимому, связано с дестабилизацией таутомерной формы **b** за счет *+M*-эффекта

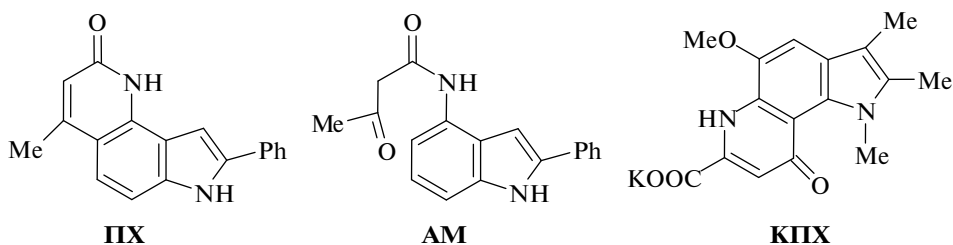
O-CH₃, т. е. снижением его концентрации в равновесном растворе соед. 27:



Исходя из рассмотренного, по-видимому, CF₃-группа в молекулах нециклических амидов играет роль сильного акцепторного заместителя, способствующего енолизации трифторацетильной группы. Однако нельзя исключать вклад фторсодержащего заместителя в противомикробный эффект за счет фторвысвобождающего действия. Так, противогрибковое и противомикробное действие трифторметилпирролохинолонов **48**, **59**, **62** и **63** можно объяснить только этим.



Замена трифторметильной группы в пирролохинолоне на карбонатную (соед. **КПХ**) приводит к резкому изменению противогрибковой активности на стимулирующую [412].



У соед. **ПХ** и **АМ** без трифторметильной группы противомикробная активность не обнаружена [11, 374].

У 1*H*-индолиламидов **69–74**, подвергнутых лабораторному микробиологическому скринингу, также обнаружена противомикробная активность. Так, для соед. **69** в отношении грамположительных тест-штаммов исследуемых микроорганизмов *S. aureus* 29213 и *S. pyogenes* 1238 МПК составила 31,3 мкг/мл. В отношении грамотрицательных штаммов амид **69** также был эффективен. При этом рост *E. coli* 25922 и *P. aeruginosa* 27853 подавлялся в концентрации 125 мкг/мл, за исключением *K. pneumoniae* 9172, для которой МПК составила более 250 мкг/мл. Соед. **70** проявило наибольшую противомикробную активность в отношении грамположительных тест-штаммов и, так же как амид **69**, подавлял рост *S. pyogenes* 1238 при концентрации в Мюллер—Хинтон бульоне (МХБ) 31,3 мкг/мл. Однако для *S. aureus* 29213 МПК соед. **70** была несколько выше и составила 62,3 мкг/мл. В отношении грамотрицательных тест-штаммов соед. **70** проявило сходную активность. Так, для *E. coli* 25922 и *P. aeruginosa* 27853 его МПК составила 125,0 мкг/мл, но в отличие от амида **69** соед. **70** активно подавляло рост тест-штамма *K. pneumoniae* 9172 в концентрации 125 мкг/мл.

Соед. **72** проявило выраженную активность в отношении грамотрицательных тест-штаммов исследуемых микроорганизмов, и МПК для *E. coli* 25922 и *P. aeruginosa* 27853 составил 3,9 мкг/мл. В отношении грамположительных микроорганизмов активность различалась, высокочувствительным оказался тест-штамм *S. pyogenes* 19615 (МПК 0,98 мкг/мл), рост тест-штаммов *S. aureus* 6538-*P* и *S. aureus* 43300 (*MRSA*) подавлялся в концентрациях 250,0 и 125,0 мкг/мл соответственно. Соед. **74** проявило сходную противомикробную активность в отношении грамположительных тест-штаммов и, так же как соед. **72**, подавляло рост *S. aureus* 6538-*P* и *S. aureus* 43300 (*MRSA*) при концентрации в Мюллер—Хинтон бульоне (МХБ), равной 125,0 мкг/мл. Высокочувствительным оказался тест-штамм *S. pyogenes* 19615, МПК для него составила 0,98 мкг/мл. В отношении грамотрицательных штаммов исследуемое соединение было высокоактивно, МПК для *E. coli* 25922 составила 0,98 мкг/мл, для *P. aeruginosa* 27853 — 1,98 мкг/мл. Наименьшую противомикробную активность среди исследуемых соединений проявило соед. **71**. Высокочувствительным оказался только тест-штамм *E. coli* 25922, МПК для него составила 0,98 мкг/мл. Для *S. aureus* 6538-*P* МПК соед. **71** составила 125,0 мкг/мл; *S. aureus* 43300 (*MRSA*) — 125,0 мкг/мл; *P. aeruginosa* 27853 — 250,0 мкг/мл; *S. pyogenes* 19615 — 125,0 мкг/мл, что свидетельствует о невысокой чувствительности данных штаммов к исследуемому соединению, но не исключает чувствительность опытных штаммов микроорганизмов. Наибольшую противомикробную активность показало соед. **73**. Используемые тест-штаммы микроорганизмов проявили высокую чувствительность к данному соединению, о чем свидетельствуют МПК: *S. aureus* 6538 — 0,98 мкг/мл; *S. aureus* 43300 (*MRSA*) — 0,98 мкг/мл; *E. coli* 25922 — 0,98 мкг/мл;

P. aeruginosa 27853 — 3,9 мкг/мл; *S. pyogenes* 19615 — 31,3 мкг/мл. В качестве препарата сравнения использовался противомикробный препарат диоксидин (производное ди-*N*-оксихиноксалина). Выявленная противомикробная активность исследованных соединений не только не уступает, но и превосходит аналогичную активность препарата сравнения диоксилина, который способен подавлять рост грамположительных штаммов представителей рода *Staphylococcus* в диапазоне концентраций 125,0–1000,0 мкг/мл и рода *Streptococcus* — 64,0–1000,0 мкг/мл [488]. По антимикробной активности изученные соединения в отношении грамотрицательных тест-штаммов также не уступают препарату сравнения.

Сравнивая данные по микробиологическим исследованиям для *N*-(1*H*-индол-7-ил)трифторацетамидов **69** и **70** с *N*-(1*H*-индол-6-ил)трифторацетамидами **71–74**, следует отметить, что наблюдается некоторая зависимость изменения противомикробной активности индолтрифторацетамидов в зависимости от места расположения амидной группы и природы заместителя в бензольном кольце индольного бицикла.

2.5. Биологическая безопасность соединений на основе замещенных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов *in vitro* и *in vivo*

Изучена цитотоксичность препаратов **4**, **61**, **56** и **58** *in vitro* на линии опухолевых клеток HeLa (ATCC ® CCL-2TM).

Соед. **4**, **61**, **56** и **58** тестировали в диапазоне концентраций 50–1000 мкг/мл в четырех параллельных сравнениях (для каждой концентрации) в четырех сериях экспериментов. Среднее значение для четырех измерений оптической плотности в опытных и контрольных лунках (эквивалент доли метаболически активных/жизнеспособных клеток) выражали в процентах к контролю [483].

В ходе эксперимента выявлено, что соед. **4**, **61**, **56** и **58** не обладают способностью оказывать токсическое воздействие на эукариотические клетки аденокарциномы шейки матки человека при инкубации в присутствии исследуемых концентраций в течение 48 ч.

В результате исследования выявилась тенденция к увеличению количества метаболически активных клеток при инкубировании в присутствии циклического амида **58**, что может свидетельствовать о возможном митогенном эффекте исследуемого соединения.

Таким образом, все изучаемые соединения в исследуемом интервале концентраций не обладают способностью оказывать цитотоксическое воздействие на эукариотические клетки аденокарциномы шейки матки человека.

При исследовании соед. **4**, **61**, **56** и **58** в тесте Эймса установлено, что ни одно из соединений не вызывает превышение числа колоний, индуцированных His⁺-ревертантов, над спонтанным фоном мутирования (негативный контроль) более, чем в 2–2,5 раза, что свидетельствует об отсутствии мутагенной активности данных соединений в исследованном диапазоне концентраций, исключает мутагенное воздействие на прокариотические клетки и возможность индукции генных мутаций в прокариотических клетках.

В рамках дальнейшего исследования биологических свойств была исследована острая токсичность 4-гидрокси-8-фенил-4-(трифторметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2*H*-пирроло[2,3-*h*]хинолин-2-она (**4**). При внутривентральном введении соед. **4** для самцов мышей LD₅₀ составила 964 (796–1166) мг/кг, LD₁₆ — 716 мг/кг, LD₈₄ — 1234 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 859 (709–1039) мг/кг, LD₁₆ — 658 мг/кг, LD₈₄ — 1197 мг/кг. Для самцов крыс LD₅₀ составила 721 (605–857) мг/кг, LD₁₆ — 565 мг/кг, LD₈₄ — 899 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 690 (580–800) мг/кг, LD₁₆ — 510 мг/кг, LD₈₄ — 897 мг/кг. При внутрижелудочном введении мышам LD₅₀ для самцов составила 1106 (945–1294) мг/кг, LD₁₆ — 893 мг/кг, LD₈₄ — 1401 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 1152 (985–1348) мг/кг, LD₁₆ — 821 мг/кг, LD₈₄ — 1445 мг/кг. При внутрижелудочном введении крысам в дозах 100–2000 мкг/мл соед. **4** не вызывало гибель экспериментальных животных, вследствие чего определение средней летальной дозы не представлялось возможным. При накожном нанесении в дозах 2000–5000 мкг/кг циклический амид **4** не вызывал гибель животных, вследствие чего определение LD₅₀ при накожном нанесении не представлялось возможным. По классификации токсичности веществ [440] изучаемое соединение относится к практически нетоксичным соединениям.

В рамках дальнейшего исследования биологических свойств была исследована острая токсичность 1,5-диметил-2-фенил-8-(трифторметил)-1,5-дигидро-6*H*-пирроло-[2,3-*g*]хинолин-6-она (**48**). При внутривентральном введении соед. **48** для самцов мышей LD₅₀ составила 483 (431–541) мг/кг, LD₁₆ — 326 мг/кг, LD₈₄ — 665 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 371 (331–416) мг/кг, LD₁₆ — 276 мг/кг, LD₈₄ — 490 мг/кг. Для самцов крыс LD₅₀ составила 452 (407–502) мг/кг, LD₁₆ — 286 мг/кг, LD₈₄ — 693 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 410 (369–455) мг/кг, LD₁₆ — 249 мг/кг, LD₈₄ — 609 мг/кг. При внутрижелудочном введении мышам LD₅₀ для самцов составила 725 (642–819) мг/кг, LD₁₆ — 564 мг/кг, LD₈₄ — 1046 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 770 (681–870) мг/кг, LD₁₆ — 552 мг/кг, LD₈₄ — 996 мг/кг. При внутрижелудочном введении крысам LD₅₀ для самцов составила 791 (706–886) мг/кг, LD₁₆ — 534 мг/кг, LD₈₄ — 1053 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 759 (678–850) мг/кг, LD₁₆ — 527 мг/кг, LD₈₄ — 958 мг/кг. По классификации токсичности веществ [440] изучаемое соединение относится к умеренно токсичным соединениям.

Была исследована также острая токсичность *N*-(1,5-диметил-2-фенил-1*H*-индол-6-ил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутанамид (**56**) и 9-гидрокси-5-метил-2-фенил-9-(трифторметил)-1,6,8,9-тетрагидро-7*H*-пирроло[2,3-*f*]хиолин-7-она (**58**). При внутрибрюшинном введении соед. **56** для самцов мышей LD₅₀ составила 853 (755–964) мг/кг, LD₁₆ — 606 мг/кг, LD₈₄ — 1032 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 748 (662–845) мг/кг, LD₁₆ — 507 мг/кг, LD₈₄ — 965 мг/кг. Для самцов крыс LD₅₀ составила 711 (629–803) мг/кг, LD₁₆ — 586 мг/кг, LD₈₄ — 938 мг/кг, для самок крыс LD₅₀ — 596 (527–673) мг/кг, LD₁₆ — 393 мг/кг, LD₈₄ — 887 мг/кг. При внутрижелудочном введении мышам LD₅₀ для самцов составила 1095 (978–1226) мг/кг, LD₁₆ — 821 мг/кг, LD₈₄ — 1397 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 1041 (929–1166) мг/кг, LD₁₆ — 710 мг/кг, LD₈₄ — 1334 мг/кг. При накожном нанесении в максимально возможной концентрации амид **56** не вызывал гибель животных, вследствие чего определение LD₅₀ при накожном нанесении не представлялось возможным. При внутрибрюшинном введении соед. **58** для самцов мышей LD₅₀ составила 863 (771–967) мг/кг, LD₁₆ — 616 мг/кг, LD₈₄ — 1042 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 760 (679–851) мг/кг, LD₁₆ — 458 мг/кг, LD₈₄ — 977 мг/кг. Для самцов крыс LD₅₀ составила 623 (556–698) мг/кг, LD₁₆ — 494 мг/кг, LD₈₄ — 748 мг/кг, для самок крыс LD₅₀ — 590 (527–661) мг/кг, LD₁₆ — 411 мг/кг, LD₈₄ — 707 мг/кг. При внутрижелудочном введении мышам LD₅₀ для самцов составила 1105 (969–1259) мг/кг, LD₁₆ — 833 мг/кг, LD₈₄ — 1501 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 1050 (921–1197) мг/кг, LD₁₆ — 721 мг/кг, LD₈₄ — 1391 мг/кг. При внутрижелудочном введении крысам в максимально возможном объеме и максимально возможной концентрации для данного способа введения соед. **58** не вызывало гибель экспериментальных животных, вследствие чего определение средней летальной дозы не представлялось возможным. При накожном нанесении исследуемого соединения в максимально возможной концентрации амид **58** не вызывал гибель животных, вследствие чего определение LD₅₀ при накожном нанесении не представлялось возможным. По классификации токсичности веществ [440] изучаемые соединения относятся к практически нетоксичным соединениям.

В рамках дальнейшего исследования биологических свойств была исследована острая токсичность 6-гидрокси-2,3-диметил-6-(трифторметил)-1,6,7,9-тетрагидро-8*H*-пирроло[3,2-*h*]хиолина-8-она (**61**) и 1,2,3,9-тетраметил-6-(трифторметил)-1,9-дигидро-8*H*-пирроло[3,2-*h*]хиолин-8-она (**63**). При внутрибрюшинном введении соед. **61** для самцов мышей LD₅₀ составила 1753 (1565–1963) мг/кг, LD₁₆ — 1306 мг/кг, LD₈₄ — 2032 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 1649 (1472–1847) мг/кг, LD₁₆ — 1247 мг/кг, LD₈₄ — 1966 мг/кг. Для самцов крыс LD₅₀ составила 1511 (1337–1707) мг/кг, LD₁₆ — 1013 мг/кг, LD₈₄ — 1838 мг/кг, для самок крыс LD₅₀ — 1380 (1221–1560) мг/кг, LD₁₆ — 1010 мг/кг, LD₈₄ — 1675 мг/кг. При внутрижелудочном введении мышам LD₅₀ для самцов составила 1994 (1780–2233) мг/кг, LD₁₆ — 1521 мг/кг,

LD₈₄ — 2390 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 2041 (1822–2286) мг/кг, LD₁₆ — 1610 мг/кг, LD₈₄ — 2334 мг/кг. При внутрижелудочном введении крысам в максимально возможном объеме и максимально возможной концентрации для данного способа введения соед. **61** не вызывало гибель экспериментальных животных, вследствие чего определение средней летальной дозы не представлялось возможным. При накожном нанесении исследуемого соединения в максимально возможной концентрации амид **61** не вызывал гибель животных, вследствие чего определение LD₅₀ при накожном нанесении не представлялось возможным. По классификации токсичности веществ [440] изучаемое соед. **61** относится к практически нетоксичным соединениям.

При внутрибрюшинном введении соед. **63** для самцов мышей LD₅₀ составила 464 (400–538) мг/кг, LD₁₆ — 316 мг/кг, LD₈₄ — 643 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 359 (309–416) мг/кг, LD₁₆ — 251 мг/кг, LD₈₄ — 478 мг/кг. Для самцов крыс LD₅₀ составила 421 (379–467) мг/кг, LD₁₆ — 255 мг/кг, LD₈₄ — 649 мг/кг, для самок крыс LD₅₀ — 390 (351–433) мг/кг, LD₁₆ — 210 мг/кг, LD₈₄ — 582 мг/кг. При внутрижелудочном введении мышам LD₅₀ для самцов составила 706 (619–804) мг/кг, LD₁₆ — 533 мг/кг, LD₈₄ — 1042 мг/кг, для самок мышей LD₅₀ — 752 (659–857) мг/кг, LD₁₆ — 521 мг/кг, LD₈₄ — 992 мг/кг. При внутрижелудочном введении крысам LD₅₀ для самцов составила 751 (670–841) мг/кг, LD₁₆ — 548 мг/кг, LD₈₄ — 997 мг/кг, для самок крыс LD₅₀ — 799 (713–894) мг/кг, LD₁₆ — 523 мг/кг, LD₈₄ — 901 мг/кг. При накожном нанесении исследуемого соединения в максимально возможной концентрации амид **63** не вызывал гибель животных, вследствие чего определение LD₅₀ при накожном нанесении не представлялось возможным. По классификации токсичности веществ [440] изучаемое соед. **63** относится к умеренно токсичным соединениям.

2.6. Определение типа противомикробного действия соединений на основе замещенных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов

Все исследуемые соединения — циклический амид **4**, из группы соединений, полученных на основе 2-фенил-1*H*-индол-4-иламина (**1**), амид **56** и циклический амид **58**, из группы соединений, полученных на основе замещенных 1*H*-индол-6-иламинов **51** и **53**, и циклический амид **61**, из группы соединений, полученных на основе замещенных 1*H*-индол-7-иламинов **60**, в течение 24 ч и более вызывали задержку роста и размножения тест-штамма *S. aureus* ATCC 6538-*P*. Препарат сравнения азитромицин задерживал рост и размножение тест-штамма *S. aureus* в течение трех суток. После четырех суток культивирования в присутствии МПК азитромицина наблюдалось появление видимо-

го роста микробной популяции в проходящем свете. После культивирования в течение 48 ч все исследуемые соединения, кроме амида **56**, продолжали подавлять рост исследуемого штамма микроорганизма. Видимый рост и соответствующее увеличение плотности культуральной среды через 48 ч наблюдалось в пробирках с соед. **56** после экспозиций в течение 5, 10 и 15 мин. По истечении трех суток видимый рост наблюдался во всех пробирках в присутствии циклического амида **61** и амида **56**. Через 96 ч культивирования в термостате при 37 °С наблюдался видимый рост микроорганизмов в присутствии соед. **58**. Экспериментальное исследование в присутствии циклического амида **4** сопровождалось отсутствием видимого роста *S. aureus* ATCC 6538-*P* в течение пяти суток культивирования, хотя наблюдался прирост микробной популяции по показателям оптической плотности среды. По показателям изменения значения *D* культуральной среды в присутствии всех исследуемых соединений, независимо от наличия или отсутствия видимого роста микробной популяции, наблюдалась устойчивая тенденция к задержке роста и размножения тест-штамма *S. aureus* в течение всего эксперимента. Запоздалый рост микроорганизмов свидетельствует о способности соединений, полученных на основе замещенных 1*H*-индол-4-, 6-, 7-иламинов, задерживать рост и размножение микроорганизмов и оказывать в МПК бактериостатическое действие [486].

2.7. Новый метод определения типа противомикробного действия новых соединений с антимикробной активностью

Исследование противомикробной активности новых соединений включает как традиционное изучение минимальной подавляющей концентрации вещества, так и других показателей, одним из которых является определение типа действия (бактерицидное или бактериостатическое) [472]. Исследователи новых противомикробных соединений сталкиваются с различными проблемами на этом пути — рутинность и длительность исторически сложившихся классических методик, дороговизна питательных сред, одноразовой лабораторной посуды, недоступность традиционно применяемой аппаратуры и диагностических систем для исследований новых соединений. Классические методы определения типа противомикробного действия включают длительные периоды наблюдения — от пяти суток и более, большие затраты исследуемых соединений и питательных сред [446]. Современные методы основаны на исследовании и сравнении МПК и минимальных бактерицидных концентраций (МБК). Данные показатели дают воз-

возможность условно классифицировать новое соединение по типу действия на бактериальную клетку [472].

Недостатками известного решения являются затраты большого количества испытуемого препарата, питательной дорогостоящей среды (МХБ), лабораторной посуды и необходимость наблюдения в течение 5–7 сут. Результат оценивается с помощью невооруженного глаза, что не прибавляет точности в исследовании, либо с последующим использованием чашек Петри с МХА, также дорогостоящей питательной средой, для высева микроорганизмов и инкубирования в течение 18–20 ч, а это прибавляет еще одни сутки к проводимому эксперименту.

Новый способ определения противомикробного действия (бактериостатического или бактерицидного) основан на вычислении коэффициента оптической плотности культуральной среды в ходе культивирования микроорганизмов с противомикробными соединениями в жидкой питательной среде. Преимущества способа заключаются в быстром и качественном определении типа противомикробного действия биологически активных соединений, использовании небольшого количества питательной среды при достаточно коротком временном интервале, составляющем 24 ч [300, 490].

Новизна способа состоит в разработке опытным путем формулы расчета и определении показателей коэффициента оптической плотности культуральной среды для определения типа действия соединений (бактериостатического или бактерицидного).

Способ определения типа противомикробного действия новых соединений, обладающих антимикробной активностью, включает проведение исследования оптической плотности культуральной жидкости в объеме 1 мл в стерильных кюветах при длине волны 600 нм, далее зависимость оптической плотности нового соединения со штаммом бактерий *S. aureus* 6538-Р обнуляется по показателям оптической плотности исследуемого соединения. Определяется оптическая плотность культуральной среды в присутствии штамма бактерий *S. aureus* 6538-Р, культивируемого при МПК в объеме 1 мл и при двух-, четырех- и шестикратном увеличении МПК исследуемого соединения. Определяется оптическая плотность культуральной среды с исследуемым микроорганизмом при культивировании без исследуемого соединения. На основе полученных показателей вычисляется коэффициент оптической плотности культуральной среды по формуле

$$K_D = \frac{D_1 + D_2 + D_3 + \dots + D_n}{n} \cdot 100,$$

где K_D — коэффициент оптической плотности культуральной среды,

D — оптическая плотность культуральной жидкости при культивировании микроорганизмов в присутствии различных концентраций противомикробного соединения;

n — количество исследованных концентраций соединения.

Если $K_D > 1$, это свидетельствует о том, что исследуемое соединение обладает бактериостатическим типом действия в отношении исследуемого микроорганизма, если же $K_D < 1$, то исследуемое соединение обладает бактерицидным типом действия в отношении исследуемого микроорганизма.

В основу нового способа определения типа противомикробного действия новых соединений, положено следующее обоснование.

Оптический метод изучения биомассы для количественного подсчета микроорганизмов позволяет достаточно быстро и точно определить концентрацию клеток в культуральной жидкости. В его основе лежит измерение ослабления пучка света при его прохождении через суспензию клеток. В определенных пределах оно обусловлено преимущественно рассеянием света клетками и пропорционально их концентрации. Величина этого показателя зависит от многих факторов: формы клеток, размера микроорганизмов, оптических свойств самой культуральной среды, длины световой волны и т. д. Поэтому способ имеет ограничения и пригоден лишь для тех микроорганизмов, которые вызывают равномерное помутнение питательной среды, и их рост не сопровождается образованием мицелия, пленок или других посторонних соединений. Очень важно чтобы среда для культивирования была оптически прозрачной. Бактерицидные препараты не позволяют размножаться чувствительным микроорганизмам, и их концентрация в культуральной среде мало отличается от таковой в отрицательном контроле, т. е. в пробирке с микроорганизмами, которую помещают в холодильник при температуре 4°C (при данной температуре рост микроорганизмов не наблюдается). Бактериостатические препараты задерживают рост и размножение чувствительных микроорганизмов, и в культуральной среде при наличии МПК препаратов наблюдается изменение концентрации микроорганизмов. Выявлено, что оптическая плотность культуральной среды отрицательного контроля *S. aureus 6538-P ATCC* составляет 0,003, а видимый рост микроорганизмов наблюдается при показателях оптической плотности культуральной среды выше 0,21.

Способ разработан на основании исследования, в которое было включено два музейных штамма микроорганизмов (*S. pyogenes 19615 ATCC* и *S. aureus 6538-P ATCC*), и апробирован как на традиционных антимикробных препаратах с доказанным бактерицидным и бактериостатическим типом действия, так и на группе новых соединений, синтезированных на основе замещенных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов, обладающих противомикробным действием [11, 299, 374, 480, 481, 482, 484, 487]. В качестве традиционных противомикробных средств использовались бактерицидные препараты ампициллин и цефазолин, а также бактериостатические препараты азитромицин и линкомицин [456].

В качестве тест-микроорганизмов для изучения типа противомикробного действия исследуемых соединений использовались музейные штаммы *S. pyogenes 19615 ATCC* и *S. aureus 6538-P ATCC*.

В качестве традиционных использовались бактерицидные противомикробные препараты ампициллин и цефазолин и препараты азитромицин и линкомицин, обладающие бактериостатическим действием. Использовались МПК исследуемых соединений и их двух-, четырех- и шестикратное увеличение. МПК исследуемых соединений готовили в объеме 1 мл. Выбор исследуемых микроорганизмов осуществляется исходя из спектра противомикробного действия соединения.

Концентрация суспензии исследуемого микроорганизма составляет $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл. Оптическая плотность бактериальной суспензии с концентрацией $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл при визуальном контроле соответствует стандарту мутности 0,5 по Мак-Фарланду. Использовался коммерческий стандарт мутности. Бактериальная суспензия готовится из агаровых культур. Для приготовления инокулюма используется чистая суточная культура микроорганизмов, выросших на плотных питательных средах. Отбирается несколько однотипных, четко изолированных колоний, выросших на неселективных плотных питательных средах. Петлей переносится незначительное количество материала с верхушек колоний в пробирку со стерильным физиологическим раствором, плотность инокулюма доводится точно до 0,5 по стандарту Мак-Фарланда. Инокулюм используется в течение 15 мин после приготовления. МХБ, как для определения чувствительности к противомикробным препаратам [441], разливается по 0,5 мл в каждую пробирку. Количество пробирок составляет пять штук, в том числе одна для постановки отрицательного контроля. Рабочий раствор исследуемого соединения готовится из основного раствора с использованием жидкой питательной среды — МХБ. Затем рабочий раствор в количестве 0,5 мл при помощи микропипетки со стерильным наконечником вносится в первую пробирку, содержащую 0,5 мл бульона. Тщательно перемешивается и новым стерильным наконечником переносится 0,5 мл раствора исследуемого соединения в бульоне во вторую пробирку, содержащую первоначально 0,5 мл бульона. Эту процедуру повторяют, пока не готовится весь необходимый ряд разведений. Из последней пробирки 0,5 мл бульона удаляется. Таким образом получается ряд пробирок с растворами исследуемого соединения, концентрации которых отличаются в соседних пробирках в два раза. Затем в пробирки засевают культуру исследуемого микроорганизма. Конечная концентрация микроорганизма в каждой пробирке составляет примерно $5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл. Все пробирки, кроме пробирки с отрицательным контролем, инкубируются в обычной атмосфере при температуре 37°C в течение 16–20 или 20–24 ч (в зависимости от вида тестируемого микроорганизма). Пробирка с отрицательным контролем помещается в холодильник при температуре 4°C , где хранится до учета результатов.

Для исследования оптической плотности культуральной среды использовался фотоэлектроколориметр (ФЭК) Арел «АР-101». Фотоколориметрически определялась оптическая плотность следующих сред: МХБ; МХБ с исследуемыми культурами микроорганизмов

Таблица 2.1. Показатели K_D антимикробных препаратов, полученные с использованием нового метода определения типа противомикробного действия

Антимикробный препарат	<i>S. pyogenes 19615 ATCC</i>	<i>S. aureus 6538-P ATCC</i>
Ампициллин	0,325	0,293
Цефазолин	0,150	0,600
Азитромицин	2,75	1,23
Линкомицин	1,55	2,60

Таблица 2.2. Показатели K_D исследуемых соединений, полученные с использованием нового метода определения типа противомикробного действия

Исследуемое соединение	<i>S. aureus 6538-P ATCC</i>
61	1,625
56	1,325
58	2,65
48	1,475
4	2,275

после инкубации при температуре 37 °С в течение 24 ч (положительный контроль); МХБ с исследуемыми культурами микроорганизмов, которые после посева помещались в холодильник при температуре 4 °С, где хранились до учета результатов (отрицательный контроль); МХБ с МПК исследуемых соединений без микроорганизмов; МХБ с МПК исследуемых соединений и исследуемыми культурами микроорганизмов после инкубации при температуре 37 °С в течение 24 ч. Измерения проводились в объеме 1 мл в стерильных кюветах при длине волны 600 нм.

Зависимость оптической плотности изучаемого соединения с культурой микроорганизмов обнулялась по показателям оптической плотности исследуемого вещества. Полученная оптическая плотность микроорганизмов, культивируемых в присутствии противомикробного соединения, использовалась для подсчета коэффициента оптической плотности культуральной среды по вышеуказанной формуле. Результаты исследования представлены в табл. 2.1. и 2.2.

Показатель K_D с исследуемыми соединениями превышал единицу. Это свидетельствует о том, что соединения, синтезированные на основе замещенных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов, обладают бактериостатическим типом противомикробного действия в отношении исследуемых микроорганизмов. С помощью нового способа определения типа противомикробного действия подтверждено бактериостатическое действие исследуемых соединений, изученное классическим методом [486].

2.8. Влияние на генетический аппарат микробной клетки соединений на основе замещенных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов

Результаты, полученные в SOS-хромотесте, позволяют разделить исследуемые соединения по типу воздействия на геном микроорганизмов. Производные замещенных 1*H*-индол-5-иламинов **15** и **32**, амиды **27** и **44** не обладают SOS-индуцирующей способностью в исследованных концентрациях. Циклический амид **4**, соединение на основе 2-фенил-1*H*-индол-4-иламина (**1**), в исследованной концентрации оказывал дозозависимый эффект на активность индуцибельного фермента β-галактозидазы тестерного штамма *E. coli* PQ 37. Соед. **53–58** на основе замещенного 1*H*-индол-6-иламина и соед. **60, 61** и **63**, полученные из 1*H*-индол-7-иламина, также в концентрации 50 мкг/мл не демонстрировали индукцию SOS-функций у тестерного штамма кишечной палочки, а в более высоких концентрациях, являющихся бактерицидными, проявляли SOS-индуцирующую активность, что свидетельствует о влиянии данных соединений на ДНК прокариотической клетки.

Исходя из доказанного бактериостатического типа действия в МПК исследуемых соединений, можно предположить, что воздействие на клеточную стенку и цитоплазматическую мембрану микроорганизмов, которое приводит к гибели микробной клетки, не является механизмом противомикробного действия группы изучаемых производных 1*H*-индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов. В концентрациях 50 и 500 мкг/мл исследуемые соединения не вызывали индукцию SOS-ответа микробной клетки, но в высоких концентрациях (1000 мкг/мл) соединения с широким спектром противомикробного действия демонстрировали дозозависимый SOS-индуцирующий эффект. Ранее при исследовании вышеуказанных соединений в тесте Эймса было установлено, что ни одно из изученных соединений не обладает в данном диапазоне концентраций (10–1000 мкг/мл) ни прямым токсическим действием, ни мутагенной активностью по отношению к тестерному штамму *S. typhimurium* TA 100.

Таким образом, проведенное исследование позволяет заключить, что механизм действия исследуемых соединений включает воздействие на ДНК микробной клетки. В высоких концентрациях производные замещенных 1*H*-индол-4-, 6-, 7-иламинов способны оказывать воздействие на ДНК прокариотических микроорганизмов, в бактериостатических концентрациях вышеуказанные соединения и производные замещенных 1*H*-индол-5-иламинов, возможно, имеют дополнительный механизм [486].

В целом антибактериальные свойства исследуемых индолиламинов *in vitro* и *in vivo* поддерживают использование этих новых противомикробных соединений в качестве местных антибактериальных агентов.

Глава 3

ПРИРОДНЫЕ АНТИБИОТИКИ

3.1. Классификация антибиотиков

Антибиотики — это вещества, синтезируемые микроорганизмами, и продукты модификации этих веществ, избирательно подавляющие рост патогенных микроорганизмов, и низших грибов. В широком смысле слова антибиотиками называют низкомолекулярные эффекторы природного происхождения (синтезируемые не только микроорганизмами, но и растениями, животными), способные подавлять рост живых клеток.

Большинство полусинтетических и синтетических антимикробных препаратов, используемых в современной медицине, получены в результате химической или биотехнологической модификации природных антибиотиков.

Очевидна взаимосвязь между химической структурой соединений и физико-химическими свойствами и в меньшей степени, важна связь между структурой и направлением биосинтеза.

Известна зависимость биологической активности антибиотиков от элементного состава и химической структуры. Антибиотики сходной структуры в основном проявляют близкую общую микробиологическую активность. Химическая классификация позволяет разделить антибиотики на группы, каждая из которых объединяет соединения с близкими физическими, химическими, микробиологическими, фармакологическими и, наконец, клиническими свойствами. Так, например, макролиды активны в отношении грамположительных бактерий, грамотрицательных кокков и видов *Mycoplasma*, являются умеренно токсичными и имеют сходные побочные эффекты. Полиеновые макролиды обладают широким спектром противогрибкового действия и, как правило, активны в отношении бактерий. Тетрациклины обладают широким антибактериальным спектром; антрациклиновые гликозиды активны только против грамположительных бактерий, но, как правило, обладают цитотоксическими и противоопухолевыми свойствами. Удельная биологическая активность препаратов часто определяется некоторыми небольшими структурными фрагментами, например —CO—C=X (где X — CH₂, NH и ряд других групп), и связана с цитотоксическими противоопухолевыми эффектами (например, саркомицин, азасерин, терпеновые лактоны). Даже небольшие изменения

в структуре часто сопровождаются резкими изменениями биологической активности действующих веществ [174].

Ранняя систематизация на основе химической структуры была достаточно примитивной из-за отсутствия достаточных знаний о строении молекул антибиотиков. В настоящее время известно более 4000 антибиотических веществ, полученных из природных источников. Если опустить близкие гомологи и почти идентичные аналоги, их количество все равно превышает 2500 [370, 510].

По данным 1973 г. в связи с усовершенствованием инструментальных методов исследования структуры сложных молекул (ИК-спектроскопия, ЯМР, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ) стали известны точные структуры 1255 микробных и более 1700 природных антибиотиков. Дополнительно около 800 структур были достаточно подробно описаны (продукты разложения, эмпирические формулы, частичные структуры), чтобы их можно было классифицировать. В настоящее время известно более 12 000 соединений микробного происхождения с антимикробной активностью, выделенных в течение 80 лет после первого их использования в качестве лекарственных препаратов.

Число антибиотиков непрерывно растет. Открытие важных, совершенно новых антибиотических семей, сравнимых с макролидами, тетрациклинами, полиенами или аминогликозидами, крайне маловероятно, но вероятность получения ряда новых и полезных групп антибиотиков все-таки существует. В 70-х гг. XX в. открыты группы антибиотиков моеномицина, аскохлорина, цитохалазина типа блеомицина, а также дауномицин и ногаламицин типа антрациклинов, гентамицин, аминогликозиды, альбоциклины и маридомицин типа макролидов, энурацидин и пептиды типа греселимицина и пирролнитрина, полиоксин, или формицин типа гетероциклических антибиотиков. Эти группы были признаны лекарственными препаратами [26, 206, 290].

В дальнейшем были описаны совершенно новые типы антибиотиков: касугамицин, фосфомицин, шоудомицин и негамицин [173].

Биологическое действие антибиотиков, как уже отмечалось, связано со строением их молекул, поэтому наиболее логичной является химическая классификация. Имеет место классификация (М. М. Шемякин), согласно которой антибиотики подразделяют на алифатические соединения линейного строения, алициклические, ароматические, гетероциклические, производные полипептидов и антибиотики прочего строения [19, 432].

Существует классификация антибиотиков, в основу которой положены физико-химические свойства этих веществ. Подобно классификации по принципу антимикробного действия, она имеет преимущественно практическое значение. Этот принцип классификации антибиотиков не нашел распространения и редко используется. Учитывая несовершенство этой системы классификации, необходимо

в группах организмов-продуцентов антибиотиков использовать и принцип химического строения антибиотических веществ. Так, антибиотики, вырабатываемые актиномицетами, рассматриваются по группам на основе их химического строения: углеводные антибиотики (аминогликозиды, линкомицин), макроциклические лактоны (лактамы), хиноны и т. д. При этом обнаруживается, что продуцентами аминогликозидов являются как стрептомицеты, так и микромоноспора. Аналогичная ситуация складывается в отношении антибиотиков, полученных из грибов. Группа беталактамных антибиотиков рассматривается среди грибных продуцентов. Вместе с тем эти соединения образуются также стрептомицетами и нокардия [393].

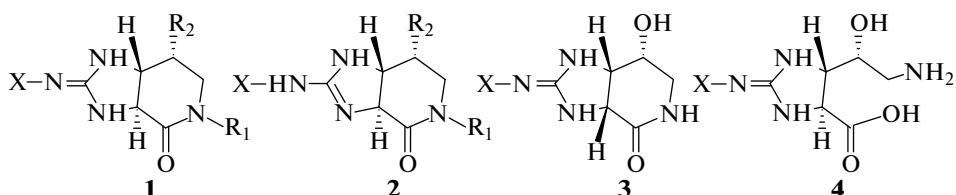
Существует также классификация антибиотиков, предложенная Дж. Берди в 1974 г. Согласно этой концепции, известные антибиотики делятся на основные семейства [402].

Предложенная классификация антибиотиков по химическому строению имеет значение не только для изучения химии антибиотических веществ, но и для выявления механизма биологического действия. Структура антибиотика непосредственно связана с механизмом биологического действия препарата. Эта классификация более обоснована. Приведенная классификация антибиотиков показывает, что эти физиологически активные продукты жизнедеятельности организмов представляют собой самые разнообразные по химической природе вещества: от простых соединений до очень сложных полипептидных структур типа полимиксинов, актиномицинов, циклоспоринов и лантибиотиков.

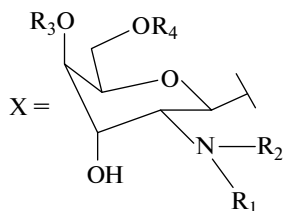
3.2. Углевосодержащие антибиотики

Большая часть антибиотиков этого семейства вырабатываются стрептомицетами. Стрептотрицинами являются *N*-гликозиды, состоящие из стрептолидина или стрептолидинового лактама и сахара (обычно β -*D*-гулозамина), присоединенного к С-2'-экзоциклической аминогруппе (**1–4**). Заместитель X в соед. **1–4** содержит химически модифицированный С-2'-аминофрагмент, полученный из β -лизина. Стрептолидин-лактамы обычно имеют *транс*-строение, но недавно было сообщено о существовании также *цис*-изомеров. Первый член стрептотрицин F был открыт в 1942 г., а 45 аналогов были зарегистрированы как метаболиты *Streptomyces* и *Bacillus*, включая стрептотрицин, рацеомоцин, альботрицин, глицилотрицин, лавендотрицин, босеймицин и склеротрицин. Эти метаболиты относятся к антибиотикам широкого спектра действия за счет ингибирования синтеза белка, а лавендотрицины В и С — за счет блокирования кальциевых каналов. Однако очевидная почечная токсичность этих препаратов препятство-

вала дальнейшему развитию исследований в этом направлении. Как уже упоминалось, основным сахаром в молекулах рассматриваемых метаболитов является β -*D*-гулозамин, 43 из 45 производных которого содержат разные заместители при C-2'-аминогруппе и/или C-4' или C-6'-карбамоилированный фрагмент, позволяющие регулировать микробиологическую активность. Два исключения включают стрептотрицин F (который несет соответствующий C-2, C-6'-модифицированный α -*D*-гулозамин) и рацемомицин O (который содержит соответствующий C-2, C-4', C-5'-модифицированный β -*D*-глюкозамин). Карбамоилирование сахара при C-4 способствует повышению активности, расщепление стрептолидиновой лактамной связи снижает его активность и токсичность [90, 110, 129, 141, 355].



$R_1 = \text{H, CH}_3$; $R_2 = \text{H, OH}$

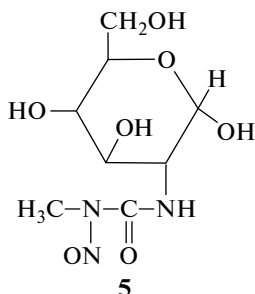


$R_1 = \text{лизиновый радикал}$; $R_2 = \text{H, CH}_3$; $R_3, R_4 = \text{H, CONH}_2$

Рассматриваемое семейство объединяет несколько групп соединений.

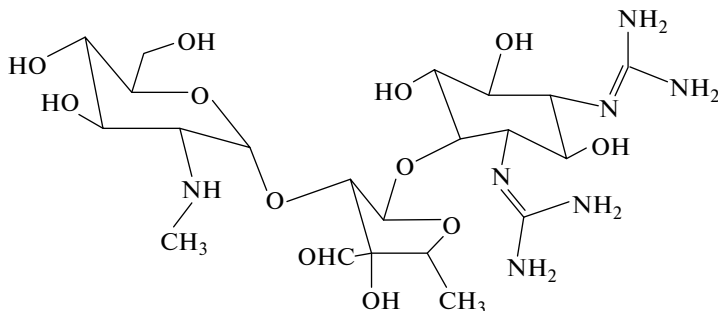
Производные моносахаров

В качестве примера можно привести стрептозотоцин (**5**):



Аминогликозиды, или аминоциклитолы

К антибиотикам этой группы относятся соединения с гликозидными связями. Первый препарат, обнаруженный среди членов этого подсемейства антибиотиков, был стрептомицин (**6**), выделенный в 1943 г. Стрептомицин широко использовался для борьбы с микобактериями и возбудителями туберкулеза. Аминогликозиды представляют собой олигомеры, как правило, 3-амино-моносахаров, соединенных гликозид-гликозными связями [169].



6

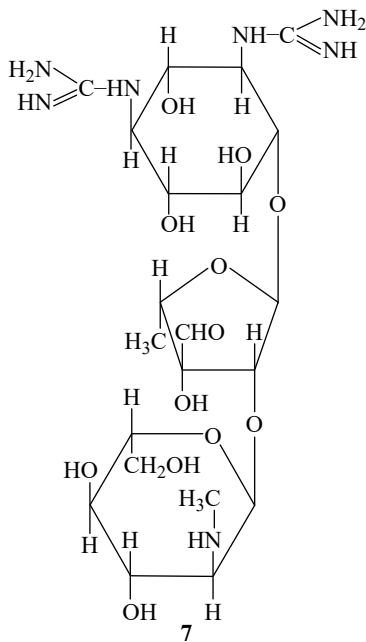
Аминогликозиды обладают широким спектром антибактериальной активности. Они способны ингибировать синтез белка у бактерий путем связывания с субъединицами рибосом и эффективны против аэробных грамотрицательных палочек и некоторых грамположительных бактерий. Самым известным аминогликозидом является стрептомицин, который широко использовался в лечении бубонной чумы, туляремии и туберкулеза. Однако при высокой эффективности против широкого спектра инфекций, стрептомицин оказался весьма токсичным. Во времена начала антибиотикотерапии этот антибиотик применялся бесконтрольно и без учета его токсичности. Из-за этого к нему начала формироваться устойчивость. Вследствие этого возникла необходимость поиска новых аминогликозидов, которые были бы по-прежнему эффективны против бактерий, но менее токсичны для человека. Поиск оказался плодотворным и увенчался открытием таких антибиотиков, как гентамицин, неомицин, тобрамицин и амикацин. Гентамицин является менее токсичным и широко используется для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями (*Escherichia*, *Pseudomonas*, *Shigella* и *Salmonella*). Тобрамицин, в частности, используется при лечении псевдомонадной инфекции у больных муковисцидозом [190, 308, 370].

По химическому строению группу аминогликозидов подразделяют на четыре структурные подгруппы [94]:

1) *Антибиотики, родственные стрептомицину.*

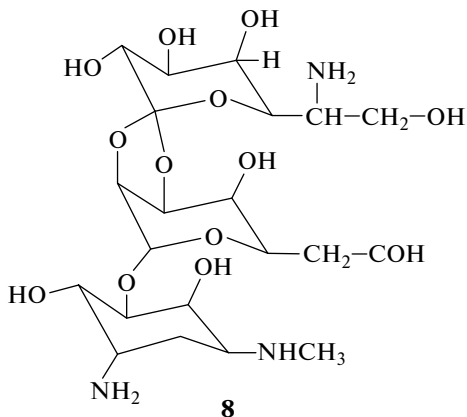
Наиболее изученными соединениями этой подгруппы являются стрептомицин (**7**), дигидрострептомицин (**7A**), гидроксистрептомицин

(7Б), маннозидострептомицин (7В), *N*-деметилстрептомицин (7Г), стрептомицин сульфат и дигидрострептомицин сульфат [15, 34].



- А: CHO → CH₂OH в дигидрострептомицине
 Б: CH₃ → CH₂OH в гидроксистрептомицине
 В: H → манноза в маннозидострептомицине
 Г: CH₃ → H в *N*-деметилстрептомицине

2) *Монозамещенные дезоксистрептаминовые антибиотики*. Представителем этой подгруппы является гигромицин **В (8)**, имеющий следующее строение:



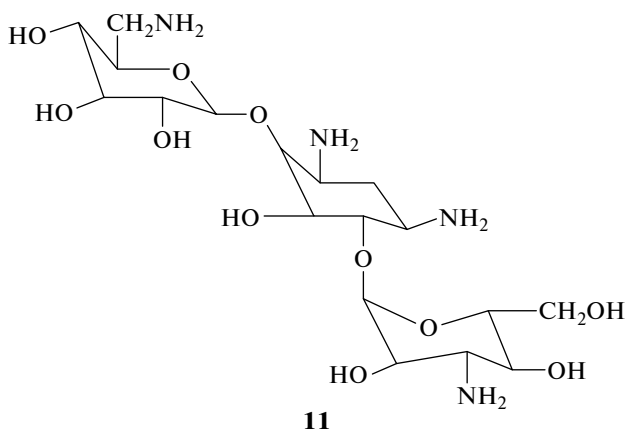
В эту подгруппу входят также дестомицины **А, В** и **С**.

3) *4,5-Дизамещенные дезоксистрептаминовые антибиотики*.

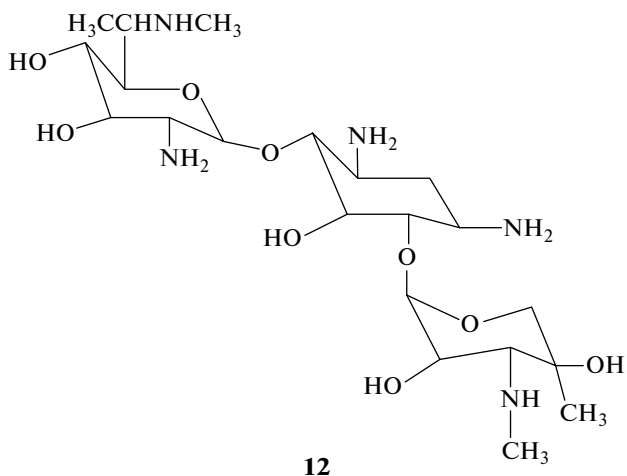
органические соли. Затем с помощью адсорбции на слабокислых катионитах из нейтральной среды культуральной жидкости антибиотик выделяют десорбцией разбавленными соляной и серной кислотами или аммиачным раствором. После этого из имеющихся концентратов неомицин осаждают в виде сульфатных солей. В результате получают смесь неомицинов **В** и **С**, которые далее разделяют хроматографически на активированном угле или оксиде алюминия.

4) *4,6-Дизамещенные дезоксистрептаминовые антибиотики.*

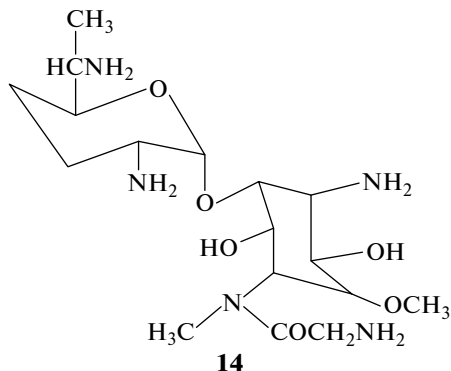
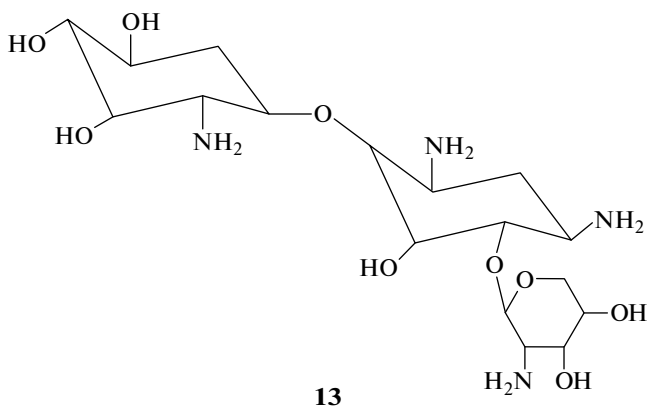
В данной структурной подгруппе также существуют ответвления. К первой ветви можно отнести канамицин и родственные ему антибиотики: канамицины **А**, **В** и **С**, тобрамицин, небрамицин. Ниже приведена структурная формула канамицина **А** (**11**):



Вторая ветвь включает гентамицины, сизомицин, вердамицин и др. Типичной для этого ряда антибиотиков является структура гентамицина **С1** (**12**):

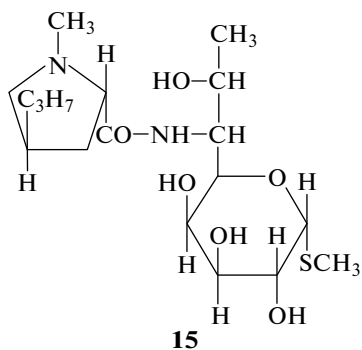


К третьей ветви относятся селдомицины (факторы 1, 2, 3 и 5) и фортимицины. В качестве примера приведена структура селдомицина (**13**) (фактор 1) и фортимицина (**14**):



Прочие N- и C-гликозиды

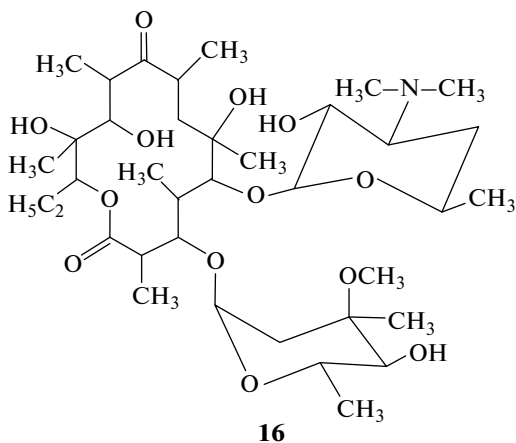
В качестве примера представителя этой группы можно привести линкомицин (**15**):



Линкозамиды представляют собой группу клинически важных антибактериальных препаратов, которые нацелены на грамположительные и анаэробные бактерии, а также на некоторые простейшие и действуют за счет ингибирования синтеза белка. Линкомицины впервые обнаружены в 1963 г. Их структурная основа представляет собой тиогликозид с заменой аномерного тиоэфира на 6'-пролиламид.

3.3. Макроциклические лактоны и лактамы

Первый антибиотик, принадлежащий к этому семейству, эритромицин А (**16**), впервые был открыт и выделен в 1952 г. Дж. Макгуайром как продукт метаболизма из почвы, содержащей грибок *Saccharopolyspora erythraea*. Этот гриб был ранее известен как *Streptomyces erythraeus* и принадлежал к роду *Saccharopolyspora* из актиномицетов бактерий [213].



Макролиды характеризуются 14-, 15- или 16-членными макроциклическими кольцами, связанными с дезоксисахарами *L*-кладинозой и *D*-дезозамином. Они обладают более широким спектром активности, чем пенициллины, и часто вводятся пациентам с аллергией на пенициллин [131].

Макролиды убивают или подавляют микроорганизмы путем эффективного ингибирования синтеза белка бактериальной клетки. Это осуществляется путем блокирования матричного РНК в бактериальной рибосоме, что предотвращает присоединение остатка аминокислоты к полипептидной цепи при синтезе белка. Макролиды имеют тенденцию накапливаться в организме, так как печень способна перерабатывать их в желчь. Кроме того, они могут вызывать воспалительные процессы.

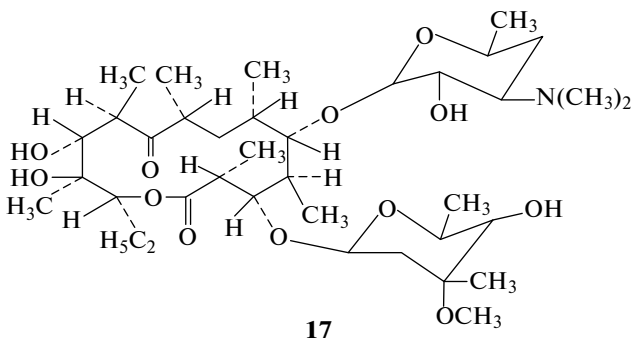
В результате врачи обычно рекомендуют введение низких доз. Несмотря на то что макролиды являются антибиотиками широкого спектра действия, некоторые виды бактерий, такие как *S. pneumoniae*, устойчивы к их воздействию. В качестве примера таких препаратов можно привести эритромицин, азитромицин и кларитромицин.

Макроциклические лактоны и лактамы можно разделить на четыре основные группы антибиотиков.

Макролидные антибиотики

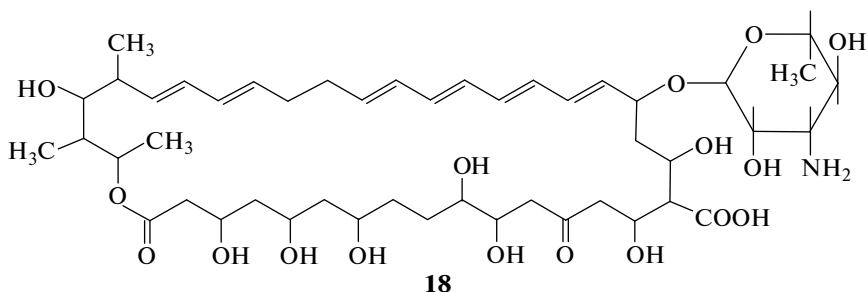
К этой группе относятся такие антибиотики, как эритромицин, метимин и некоторые другие препараты.

Ниже показано строение эритромицина В (17):



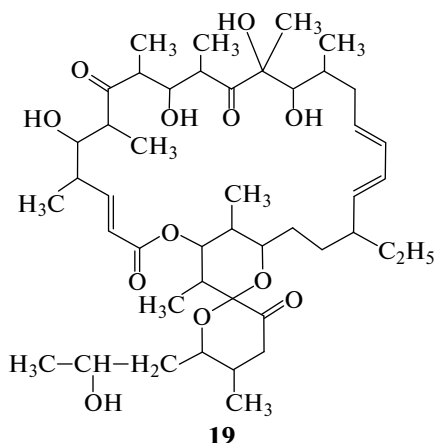
Полиеновые антибиотики

К полиеновым антибиотикам, характерной особенностью которых является наличие сопряженной системы, включающей от трех до восьми двойных связей $—CH=CH—$, относятся нистатин, микогеπτин, амфотерицин В и некоторые другие. Так, нистатин А1 (18) имеет следующую структуру:



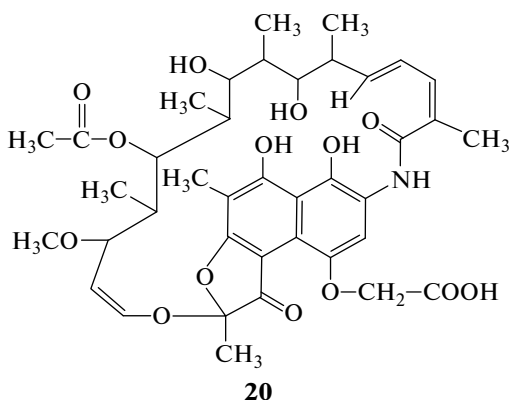
Другие макроциклические лактоны

К этой группе препаратов относятся макролактоны (олигомицин) и макротетралиды (нактины). В качестве примера приведем структуру олигомицина **В (19)**:



Антибиотики-макролактамы

К этой группе относятся рифамицины, в частности рифамицин **В (20)**:

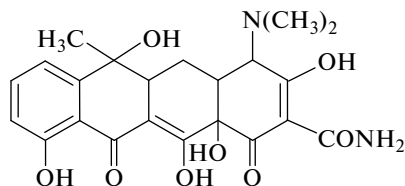


3.4. Хиноны и хиноноподобные соединения

В это семейство входят следующие группы антибиотиков.

Линейные конденсированные полициклические соединения

К этой группе относится один из важнейших антибиотиков — тетрациклин (**21**), структурная формула которого выглядит следующим образом:



21

Для получения тетрациклинов необходимо вырастить актиномицет *S. aureofaciens* на среде, содержащей бромид калия. Существует также синтетический метод получения — каталитическое гидрирование 10-хлортетрациклина.

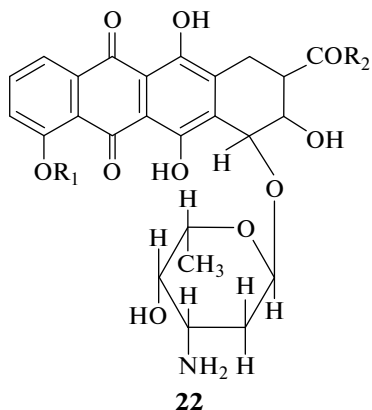
Тетрациклин (**21**) был открыт в 1945 г. Б. Дуггаром, который выделил его из почвенной бактерии рода *Streptomyces*. Первым представителем этого класса был хлортетрациклин (ауреомицин). Тетрациклиновые структуры состоят из конденсированной системы замещенных углеводородных колец [12, 53].

Исторически сложилось так, что представителей этой группы антибиотиков относят к разным поколениям исходя из метода синтеза. Антибиотики первого поколения получены в результате биосинтеза. К ним относятся тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин и демеклоциклин. Доксисициклин, лимециклин, меклоциклин, метациклин, миноциклин и ролитетрациклин представляют второе поколение, потому что они появились в результате химической модификации продуктов биосинтеза. Соединения, полученные исключительно путем химического синтеза, такие как тигециклин, относятся к антибиотикам третьего поколения [108].

Для лучшего усвоения тетрациклины рекомендуется принимать, соблюдая двухчасовой интервал до или после еды. Все тетрациклины рекомендованы пациентам старше восьми лет, так как эти препараты могут вызвать изменение цвета зубов у пациентов детского возраста. Тетрациклины используют при лечении малярии, слоновости, амёбных паразитов и риккетсий. В прошлом антибиотики, принадлежащие к этой группе, были необходимы в клинической практике из-за их широкого противомикробного спектра действия, но, как выяснилось, многие бактерии в настоящее время выработали к ним резистентность [172].

Производные нафтохинонов

В эту группу входит около 70 антибиотиков, носящих название *антрациклины* (**22**). Например, можно отметить такие препараты, как дауномицин, адриамицин, карминомицин:



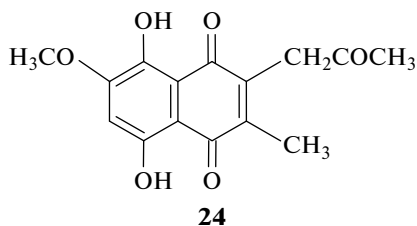
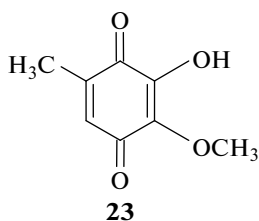
Дауномицин: $R_1 = R_2 = \text{CH}_3$

Адриамицин: $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$

Карминомицин: $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$

Производные бензохинона

К этой группе относятся фумигатин (**23**), яваницин (**24**), митомин и некоторые другие соединения подобной структуры:



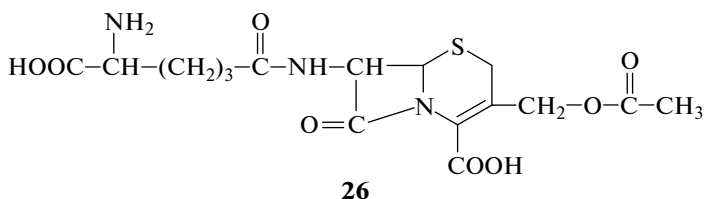
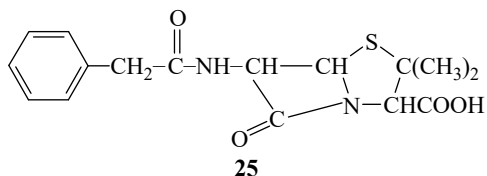
Фумигатин продуцируется культурой *Aspergillus fumigatus* и подавляет рост преимущественно грамположительных бактерий. Яваницин вырабатывается культурой *Fusarium javanicum*, он активен в отношении грамположительных бактерий.

3.5. Антибиотики производные аминокислот, пептиды и пептолиды

Это большое семейство антибиотиков, образуемых мицелиальными грибами и бактериями, включая стрептомицеты, имеет большое практическое и научное значение. В семейство входит пять групп [500].

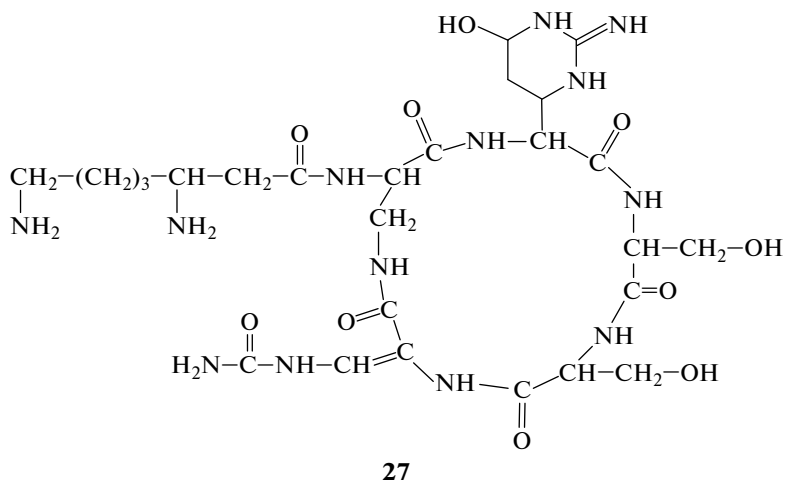
Антибиотики, содержащие аминокислотные и беталактамовые фрагменты

Представителями этой группы являются пенициллины, цефалоспорины, цефамицины, оксацилины, сульбактамы и некоторые другие препараты, в частности бензилпенициллин (**25**) и цефалоспориин **C** (**26**):



Антибиотики-гомопептиды

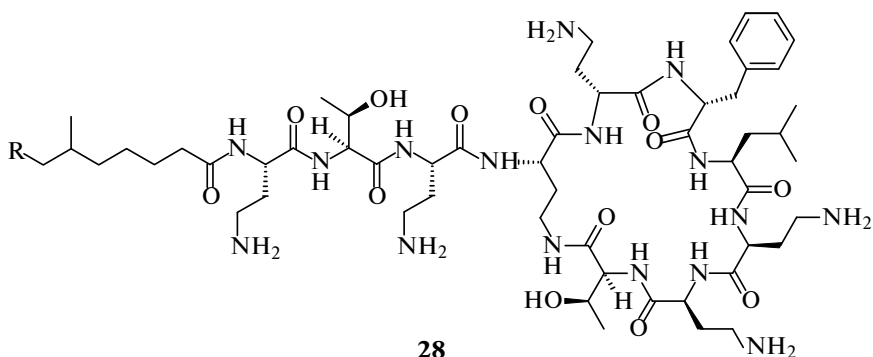
К антибиотикам этой группы относятся грамицидин **A**, тироцидин, бацитрацин, грамицидин **C**, биомицин. Ниже приведена структура биомицина (**27**):



Биомицин является циклическим полипептидом, продуцируемым *S. vinaceus*.

Гетеромерные пептиды

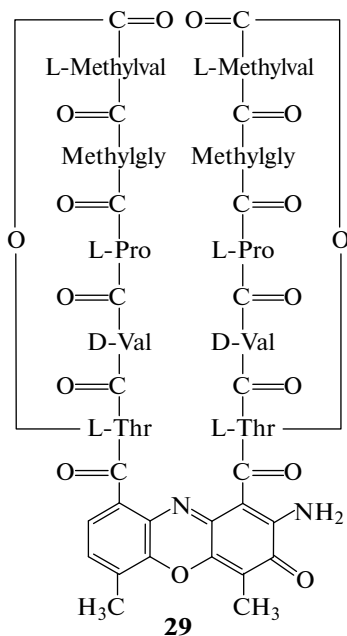
К этой группе препаратов относится полимиксины, в частности полимиксин **B1** (**28**):



Полимиксин **B** (R = H — Полимиксин **B1**, R = CH₃ — Полимиксин **B2**)

Антибиотики-пептолиды

Эта группа включает большое количество актиномицинов, в том числе актиномицин **D** (**29**):



Высокомолекулярные антибиотики

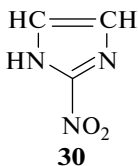
К высокомолекулярным антибиотикам обычно относят циклоспорины и лантибиотики.

3.6. Азотсодержащие гетероциклические соединения

Данное семейство антибиотиков включает три основные группы соединений [502].

Моноядерные гетероциклические соединения

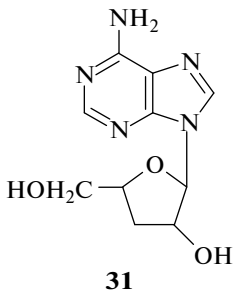
В качестве примера антибиотика такой структуры можно привести азомицин (**30**):



Конденсированные гетероциклические соединения

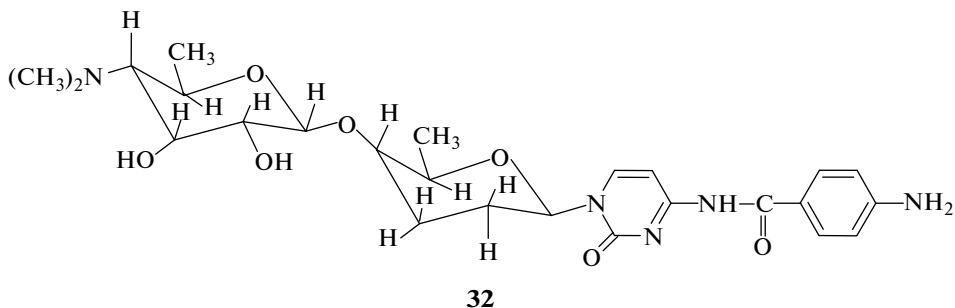
Представителями этой группы являются нуклеозидные антибиотики, такие как пурамицин и кордицепин.

Антибиотик кордицепин (**31**) вырабатывается грибом *Cordyceps militaris* и имеет следующую структуру:



Антибиотики-алкалоиды

Препараты этой группы обладают противоопухолевой активностью. В качестве примера такого соединения можно назвать пликацетин (**32**), который продуцируется культурой *S. plicatus*:

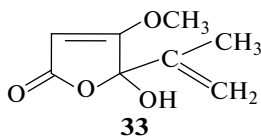


3.7. Кислородсодержащие гетероциклические антибиотики

Антибиотики этого семейства обладают высокой биологической активностью, они вырабатываются различными микроорганизмами — грибами, бактериями семейства *Actinomycetalis*. Это семейство антибиотиков включает несколько групп [498].

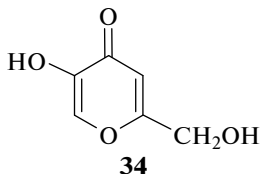
Пятичленные кислородсодержащие гетероциклы

К этой группе антибиотиков относится пеницилловая кислота (**33**):



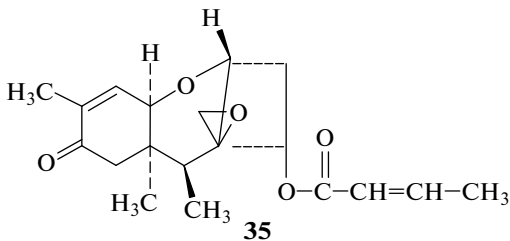
Шестичленные кислородсодержащие гетероциклы

В качестве примера таких антибиотиков можно привести цитринин или койевую кислоту (**34**), структура которой изображена ниже:



Соединения, состоящие из нескольких O-гетероциклов

Одним из представителей этой группы антибиотиков является трихоцетин (**35**):

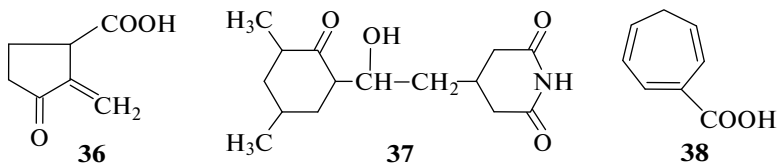


3.8. Алициклические антибиотики

К этому семейству антибиотиков относят две группы соединений.

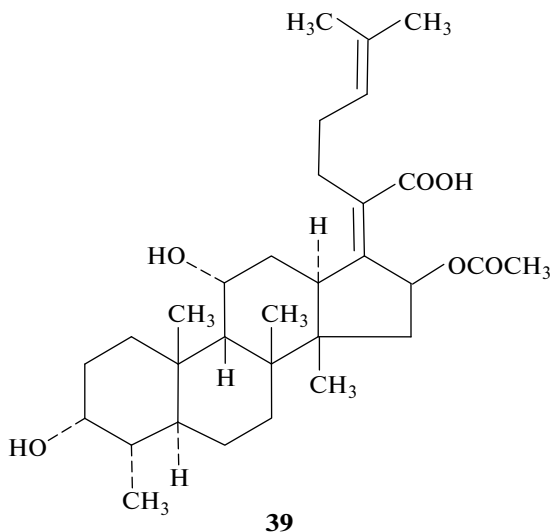
Производные моноциклических соединений

Из этой группы можно выделить саркомицин (**36**), производное цикlopentана, актидион (**37**), являющийся производным циклогексана, и туевую кислоту (**38**) с циклической структурой из семи атомов углерода [507]:



Олиготерпены

Соединения этой группы имеют стероидный углеводородный скелет. Представителем этого типа антибиотиков можно назвать выделяемую из культур *Fusidium coccineum* фузидиевую кислоту (**39**), которая применяется в виде препарата фузидин-натрий:



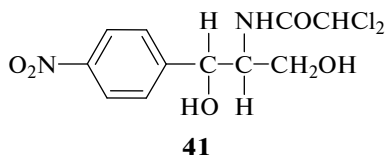
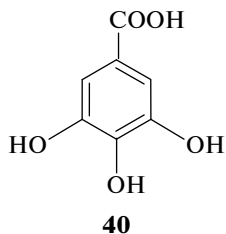
3.9. Ароматические антибиотики

Большое число антибиотических соединений относятся к антибиотикам ароматического строения. Они являются производными бензола, например галловая кислота и ее метиловый и этиловый эфиры, те-

траоксистильбен, гладиоловая кислота, левомицетин и многие другие соединения. Однако большое практическое значение имеет только левомицетин, или хлорамфеникол. К этому семейству относятся четыре группы антибиотиков [373].

Производные бензола

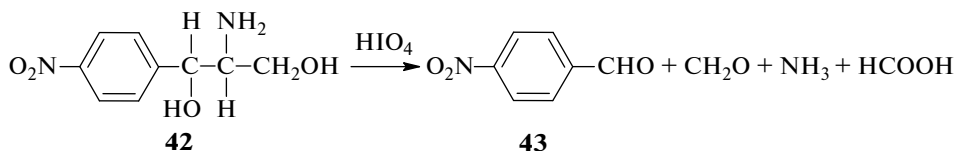
К этой группе относятся, в частности, галловая кислота (**40**) и хлорамфеникол, или левомицетин (**41**):



Хлорамфеникол был впервые обнаружен в 1947 г. в культуральной жидкости актиномицета *S. venezuelae*. Структура этого соединения была установлена в 1949 г. Характерной особенностью левомицетина является наличие в его молекуле *n*-нитрофенильного и дихлорацетильного остатков, т. е. функциональных групп, которые раньше не встречались в молекулах природных соединений. Существенно то, что биологическая активность антибиотика зависит от пространственной конфигурации молекулы, поскольку все три другие стереоизомера почти лишены антибиотических свойств. Это соединение является одним из немногих антибиотиков, которые получают синтетическим путем.

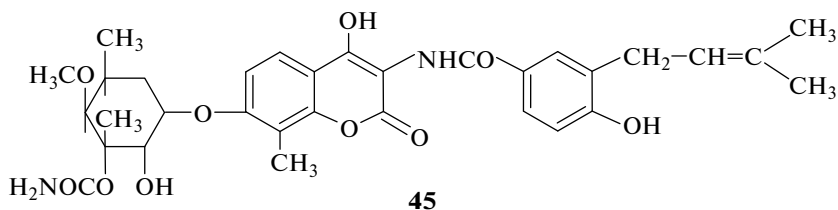
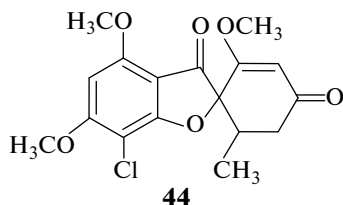
Хлорамфеникол является оптически активным нейтральным соединением; в его молекуле содержатся два неионогенных атома хлора, две гидроксильные группы, ацетилируемые уксусным ангидридом в присутствии пиридина, и ароматическая нитрогруппа, восстановление которой приводит к образованию амина, способного вступать в реакции диазотирования, а затем азосочетания с аминами и фенолами. При кислотном гидролизе образуется дихлоруксусная кислота и оптически активное основание $C_9H_{12}O_4N_2$ (**42**), которое при нагревании с натриевой солью дихлоруксусной кислоты превращается в хлорамфеникол. Упомянутое основание реагирует с двумя молекулами периодата калия, образуя *n*-нитробензальдегид (**43**), формальдегид, аммиак, а также муравьиную кислоту. Из этого следует, что основание $C_9H_{12}O_4N_2$ (**42**)

содержит *n*-нитрофенильный радикал и углеводородную цепь из трех атомов углерода, где аминогруппа может находиться только при среднем атоме, так как иначе и сам хлорамфеникол мог бы реагировать с йодной кислотой, чего не наблюдается. Отсюда следует вывод о следующей структуре данного органического основания:



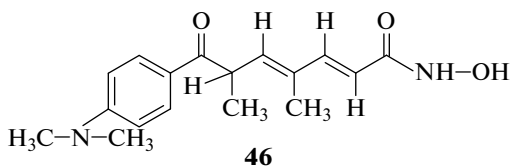
Конденсированные ароматические соединения

В группу антибиотиков с элементами конденсированных ароматических структур входят, например, гризеофульвин (**44**) и новобиоцин (**45**):



Другие ароматические соединения

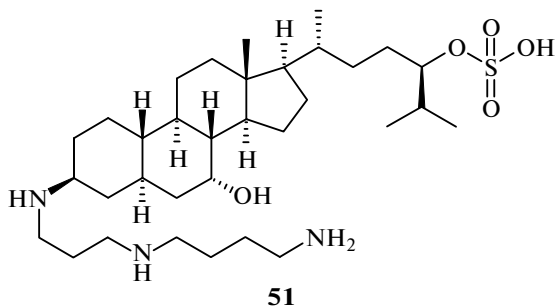
К этой группе относится трихостатин (**46**):



Этот антибиотик образуется бактерией *S. hydroscopicus*, в его присутствии подавляется развитие грибов родов *Trichophyton* и *Candida*.

3.11. Холестериноподобные антибиотики

К этому семейству относится антибиотик скваламин (**51**), который вырабатывается катрановой акулой семейства *Squalidae*.



Сквамин представляет собой конъюгированное соединение стероидов и полиаминов с широким спектром антимикробной активности и с антиангиогенной активностью. Сквамин разрушает микробные мембраны, хотя точный механизм его действия до сих пор неизвестен.

Также известна группа смешанных антибиотиков с неизвестным строением скелета молекул.

Глава 4

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К НИМ

4.1. Механизмы действия антимикробных средств

По механизму действия все противомикробные препараты, используемые в качестве антибиотикотерапии, подразделяются на следующие группы:

- препараты, подавляющие синтез клеточной стенки;
- препараты, нарушающие функции цитоплазматической мембраны;
- препараты, ингибирующие синтез белка;
- препараты, ингибирующие синтез нуклеиновых кислот;
- препараты, нарушающие синтез азотистых оснований и аминокислот;
- препараты, ингибирующие промежуточные пути метаболизма [224, 348, 383, 456].

Существование микробиологических патогенов известно в течение многих лет [214, 215, 231], поэтому на протяжении всей истории продолжалась борьба со множеством уже существующих изученных и вновь исследуемых патогенных микроорганизмов, которые вызывают инфекционные заболевания [57, 310, 366]. Открытие антимикробных агентов привело к успешному лечению и устранению инфекций. Заболевания, ранее считавшиеся смертельными, поддавались лечению антибиотиками у значительного числа пациентов [29, 161]. Противомикробные препараты оказываются наиболее успешными при клиническом применении, когда они затрагивают основные процессы микробного обмена веществ: синтез клеточной стенки, белка, РНК или ДНК и промежуточный метаболизм [139, 151]. Однако открытие антимикробных средств было ознаменовано появлением микробных патогенов, устойчивых к противомикробным препаратам за счет приобретения многочисленных механизмов резистентности, которые позволяют им сопротивляться действию антимикробных агентов. В результате многие микроорганизмы стали устойчивыми практически к любым доступным антимикробным препаратам. Эта проблема становится все более острой в XXI в., и теперь ясно, что фундаментальное понимание механизмов устойчивости микробных патогенов имеет

большое значение для разработки методов борьбы с этой проблемой [203, 261, 276]. Пациенты, инфицированные лекарственно-устойчивыми микробными патогенами, чаще других нуждаются в госпитализации и вынуждены длительно пребывать в больнице. Устойчивость микроорганизмов также вынуждает использовать более токсичные или более дорогие альтернативные противомикробные средства [148, 211, 239, 282]. Резистентность к лекарственным средствам представляет собой растущую глобальную угрозу для общественного здравоохранения, так как это явление затрагивает все основные микробные патогены и противомикробные средства [188, 227, 280, 359].

Микробные клетки, как и любой живой организм, растут и делятся, неоднократно увеличивая биомассу и, наконец, достигая количеств, достаточных для возникновения инфекционного процесса. Чтобы расти и размножаться, микроорганизмы должны синтезировать или использовать многие типы биомолекул. Антимикробные агенты препятствуют специфическим процессам, которые необходимы для их роста и/или деления. Противомикробные химиотерапевтические препараты можно классифицировать на основе клеточного компонента или системы, на которые они влияют. Вторым критерием является их способность индуцировать гибель клеток, и тогда эти препараты относят к бактерицидным, или ингибировать рост клеток, и такие агенты называют бактериостатическими [171, 274, 323, 330]. Антимикробные препараты направленно действуют на конкретные участки микробов, поэтому они часто классифицируются в соответствии с их основным механизмом биологического действия. Известные следующие механизмы действия антимикробных агентов: вмешательство в синтез клеточной стенки, ингибирование синтеза белка, нарушение синтеза нуклеиновых кислот, ингибирование промежуточных метаболических путей и нарушение проницаемости или целостности цитоплазматической мембраны [57, 310, 366].

Подавление синтеза клеточной стенки микроорганизмов

Клеточная стенка является важной микробной структурой, ответственной за форму клетки. Кроме того, она предотвращает лизис клеток из-за разности внутри- и внеклеточного осмотического давления, а также позволяет закреплять мембранные компоненты и внеклеточные белки, такие как адгезины [107, 123, 184]. Исходя из количества антимикробных препаратов для клинического применения, влияние на синтез бактериальных клеточных стенок является, возможно, основным методом, используемым для антимикробной химиотерапии. Компоненты синтеза клеточной стенки являются привлекательными антимикробными мишенями из-за отсутствия аналогов в биологии человека, и тем самым обеспечивается важная для терапии избирательность. Поздние стадии синтеза клеточной стенки вклю-

чают цитоплазматический синтез строительных блоков, состоящих из *N*-ацетилмурамовой кислоты, связанной с *N*-ацетилглюкозамином, с присоединением боковой цепи пентапептида. Связывание субъединиц пептидогликана с молекулой липида II позволяет осуществлять последующую транслокацию через цитоплазматическую мембрану к наружному или периплазматическому пространству клетки. Трансгликозилазные ферменты затем собирают субъединицы пептидогликана в линейную основу, катализируя образование гликозидных связей между компонентами *N*-ацетилмурамовой кислоты и *N*-ацетилглюкозамина. Линейно связанные субъединицы образуют незрелую структуру пептидогликана. Транспептидазные ферменты затем сшивают пептидные боковые цепи с пентаглициновыми мостиками, расщепляя концевые *D*-аланины боковой цепи пептида, тем самым создавая зрелый, подобный решетке пептидогликан, который обеспечивает бактериям форму и осмотическую устойчивость [139, 151].

Наиболее часто используемые антимикробные препараты, которые ингибируют биосинтез клеточной стенки, — это β -лактамы антибиотики, такие как пенициллины и цефалоспорины [56, 80, 176]. Эти антибиотики, взаимодействуя с бактериальными транспептидазами, эффективно ингибируют формирование клеточной стенки микробных клеток напрямую. Таким образом, β -лактамы в качестве ингибиторов транспептидазы блокируют превращение незрелого пептидогликана в зрелый, поэтому эти ферменты часто называют пенициллин-связывающими белками (РВР). Они могут это осуществлять за счет стереохимического сходства β -лактамовой части с *D*-аланил-*D*-аланин субстратом. В присутствии лекарственного средства этого класса транспептидазы образуют летальный для микробов ковалентный пенициллин-ферментный комплекс, который вызывает блокирование нормальной реакции транспептидирования. Это приводит к слабой сшивке пептидогликана и вызывает лизис и гибель растущих бактерий [163, 233, 347].

Другим классом антимикробных агентов, которые ингибируют синтез клеточной стенки, являются гликопептиды. Механизм действия, общий для всех представителей класса гликопептидов, включая ванкомицин, представляет собой ингибирование синтеза пептидогликана. Ванкомицин и другие гликопептиды реагируют с карбоксильной группой концевого ацил-*D*-аланил-*D*-аланинового (ацил-*D*-Ala-*D*-Ala) остатка пентапептидной части липида II. Это специфическое взаимодействие, которое является сайтом первичного связывания, стерически препятствует превращению фермента трансгликозилазы для включения дисахарид-пентапептидного мономера в зарождающийся пептидогликан. Это ингибирование синтеза пептидогликана ванкомицином приводит к более медленному ингибированию по сравнению с β -лактамами, и его бактерицидная активность не зависит от концентрации. Ванкомицин образует стехиометрический комплекс 1:1 с пептидогли-

кановым предшественником *N*-ацетилмурамилпентапептидом путем образования водородных связей. Фермент трансгликозилаза, который переносит дисахарид предшественника на растущий гликановый полимер пептидогликана клеточной стенки, ингибируется, по-видимому, из-за стерических требований гликопептидного предшественника пептидогликана. При этом блокируются реакции, катализируемые трансгликозилазой и транспептидазой, которые завершают синтез пептидогликана ригидной клеточной стенки [218, 320].

Подавление синтеза бактериальных белков

Несколько классов антимикробных агентов действуют путем ингибирования синтеза бактериальных белков (функции рибосом). К ним относятся аминокликозиды, макролиды, тетрациклины, линкозамиды, кетолиды, стрептограмин, оксазолидиноны и хлорамфеникол [37, 202, 241, 251]. Микробный синтез белка направляется рибосомами в сочетании с цитоплазматическими факторами, которые временно связываются с рибосомальными частицами во время фазы инициации, элонгации и терминации. Микробные рибосомы представляют глобулярные частицы с константой седиментации 70S, содержащие две субъединицы с константами седиментации 50S и 30S, которые соединяются на стадии инициации синтеза белка и разделяются на стадии терминации. Антимикробные агенты блокируют различные стадии синтеза бактериальных белков, препятствуя функционированию как цитоплазматических факторов, так и рибосом. Ингибиторы, которые связываются с 30S-рибосомной субъединицей, в первую очередь вмешиваются в иницирование, хотя некоторые из них препятствуют взаимодействию мРНК-кодона с антикодоном АА-тРНК, что блокирует процесс его удлинения. Ингибиторы, которые связываются с рибосомной субъединицей 50S, или с факторами элонгации трансляции, которые временно связаны с рибосомами на определенных этапах цикла, препятствуют процессу элонгации полипептидной цепи [59, 339].

Аминокликозиды действуют путем связывания с конкретными рибосомальными субъединицами. Препараты типа аминокликозидов могут взаимодействовать с различными сайтами связывания на рибосомальных субъединицах 30S и уничтожают бактерии, индуцируя образование aberrantных нефункциональных комплексов, а также вызывая неправильное считывание. Спектиномицин представляет собой природное противомикробное соединение ряда аминокликозидов, который тесно связан с аминокликозидами. Он связывается с другим белком на рибосоме и проявляет бактериостатическое действие. Другими агентами, которые взаимодействуют с 30S рибосомами, являются тетрациклины. Эти препараты, по-видимому, ингибируют связывание аминоацил-тРНК на сайте А бактериальной рибосомы. При этом связывание тетрациклинов кратковременно, поэтому они являются бактериостатическими. Тем не менее эти соединения ингибируют широкий спектр

бактерий, хламидий, микоплазм и являются чрезвычайно эффективными [232, 348, 383, 456].

Существует три важных класса препаратов, которые ингибируют рибосомную субъединицу 50S. Хлорамфеникол является бактериостатическим средством, которое ингибирует рост и размножение как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Он тормозит образование пептидной связи путем взаимодействия с ферментом пептидилтрансферазой на субъединице 50S. Макролиды представляют собой макроциклические соединения, которые содержат лактонное кольцо, связываются с 50S рибосомами и, по-видимому, нарушают взаимодействие с пептидилтрансферазой или процесс транслокации, а возможно, и то и другое. Наиболее известным макролидом является эритромицин, который ингибирует рост как грамположительных, так и некоторых грамотрицательных видов микробов, таких как гемофилы, микоплазма, хламидии и легионеллы. Антибиотики, появившиеся позже, такие как азитромицин и кларитромицин, обладают большей активностью и более широким спектром противомикробного действия, чем эритромицин. Линкозамиды, из которых наиболее важным является клиндамицин, имеют сходные сайты воздействия в микроорганизмах. Как и макролиды, линкозамиды обычно являются бактериостатическими, блокируя только образование новых полипептидных цепей [232, 348, 383, 456].

Подавление синтеза бактериальных нуклеиновых кислот

Действие некоторых классов противомикробных препаратов связано с нарушением синтеза нуклеиновых кислот. Синтез ДНК, транскрипция мРНК и деление клеток требуют модуляции хромосомной суперспирализации через катализируемые топоизомеразой разрывы и сшивание цепей [171, 274, 323, 330]. Энзимы ДНК-топоизомеразы делятся на два типа, I и II, в зависимости от того, катализируют ли они реакции, связанные с временным разрушением одной (типа I) или обеих (типа II) нитей ДНК [118, 150, 191]. Топоизомеразы контролируют постоянство ДНК внутри клеток и являются критическими для основных процессов трансляции белка и репликации клеток [2, 87, 217]. ДНК-гираза, топоизомераза ДНК типа II, представляет собой фермент, который отрицательно спирализует ДНК в присутствии АТФ. Кроме того, этот фермент играет роль в реакции раскручивания и скручивания двухцепочечной ДНК, участвует в деспирализации ДНК, а также освобождает отрицательно сверхспирализованную ДНК в отсутствие АТФ. Фермент жизненно важен для всех клеточных процессов, которые касаются ДНК, а именно репликации, рекомбинации и трансформации. Последние процессы исключительны для прокариотического царства и, по существу, имеют решающее значение для выживания микроорганизма. Таким образом, ДНК-гираза остается идеальной и привлекательной мишенью для антибактериальных препаратов [44, 105].

Хинолоны являются наиболее успешными противомикробными агентами, нацеленными на ДНК-гиразу. Данные соединения были получены из налидиксовой кислоты, производного нафтиридина, случайно обнаруженного в качестве побочного продукта при синтезе хлорохина [50, 63, 84, 221]. Хинолоны являются специфическими ингибиторами ДНК-гиразы. Они блокируют реакции ДНК-гиразы, такие как суперспирализация и деспирализация, которые требуют раскручивания ДНК и восстановления, в частности, они препятствуют реакции деспирализации, катализируемой ДНК-гиразой, путем взаимодействия с субъединицей A (*GyrA*) [49, 167, 357]. Хинолоны первого поколения — налидиксовая и оксолиновая кислоты — имеют относительно слабую антимикробную активность. Однако синтез фторхинолонов и их модификация в течение нескольких поколений, например норфлоксацин и ципрофлоксацин (второе поколение), левофлоксацин (третье поколение) и моксифлоксацин и гемифлоксацин (четвертое поколение), привели к появлению ряда мощных противомикробных препаратов [50, 63, 84, 221]. Помимо топоизомераз типа II, большинство бактериальных патогенов обладают дополнительной весьма важной топоизомеразой I (Торо I). Данный фермент структурно и по механизму действия отличается от гиразы и топоизомеразы IV и представляет собой привлекательную мишень для новых антибактериальных агентов [2, 87, 217].

Рифамицины ингибируют ДНК-зависимую транскрипцию путем высокоаффинного связывания с β -субъединицей (кодируемой *rpoB*) ДНК-зависимой и активно транскрибирующей РНК-полимеразой. β -Субъединица расположена в канале, который образован комплексом РНК-полимераза-ДНК, из которого возникает вновь синтезированная цепь РНК. Рифамицины уникально действуют на синтез РНК, не позволяя цепи прогрессировать за пределы добавления двух рибонуклеотидов, что объясняется способностью молекулы лекарственного средства стерически ингибировать начинающуюся инициацию нити РНК. Следует отметить, что рифамицины, как полагают, не действуют через блокировку стадии элонгации на уровне синтеза РНК, хотя недавно обнаруженный класс ингибиторов РНК-полимеразы способен ингибировать элонгацию полипептидной цепи путем аллостерической модификации фермента [171, 274, 323, 330].

Триметоприм и сульфонамиды препятствуют метаболизму фолиевой кислоты в микробной клетке путем конкурентного блокирования биосинтеза тетрагидрофолата, который действует как носитель одноуглеродных фрагментов и необходим для окончательного синтеза ДНК, РНК и белков клеточной стенки. В отличие от млекопитающих, бактерии и простейшие паразиты обычно не имеют транспортной системы для приема готовой фолиевой кислоты из окружающей среды. Большинство этих организмов должны сами синтезировать фолиевую кислоту, хотя некоторые из них способны использовать экзо-

генный тимидин, обходя необходимость метаболизма фолиевой кислоты [332, 383, 456].

Сульфонамиды конкурентно ингибируют превращение птеридина и *n*-аминобензойной кислоты в дигидрофолиевую кислоту посредством фермента птеридиновой синтетазы. Сульфонамиды имеют большее сродство, чем *n*-аминобензойная кислота, к птеридиновой синтетазе. Триметоприм обладает огромным сродством к бактериальной дигидрофолатредуктазе (на 4–5 порядков выше, чем к ферменту млекопитающих); связываясь с этим ферментом, он ингибирует синтез тетрагидрофолата [232, 348, 383, 456].

Нарушение функции цитоплазматической мембраны микроорганизмов

Биологические мембраны состоят в основном из липидов, белков и липопротеинов. Цитоплазматическая мембрана действует как диффузионный барьер для воды, ионов, питательных веществ и содержит почти все виды транспортных систем. Считается, что мембраны представляют собой липидную матрицу с глобулярными белками, случайно распределенными для проникновения через липидный бислой. Ряд противомикробных агентов может вызывать дезорганизацию мембраны. Эти агенты можно разделить на катионные, анионные и нейтральные. Наиболее известными соединениями являются полимиксин **В** и колистиметат натрия (полимиксин **Е**) [232, 348, 383, 456].

Цитоплазматическая мембрана является эффективным барьером для молекул многих противомикробных соединений. Способ действия некоторых антимикробных агентов может заключаться в способности повышать проницаемость мембраны, облегчая проникновение как самих агентов, так и других соединений. Сообщалось, что катионные антибактериальные препараты, такие как полимиксин **В**, увеличивают проницаемость внешней мембраны для лизоцима и гидрофобных соединений. Первоначальным механизмом действия этих противомикробных агентов является разрушение структуры наружной мембраны, позволяющее молекулам самих веществ и молекулам других соединений проникать в клетку и ингибировать специфические метаболические процессы [222]. Полимиксин **В** способен изменять поверхностный заряд, липидный состав и структуру мембран, снижать градиент ионов K^+ на цитоплазматической мембране, деполяризовать цитоплазматическую мембрану. Проницаемость внешней мембраны для молекул липофильных соединений является одним из основных факторов, контролирующих бактериальную чувствительность к полимиксину **В**. Поскольку молекулы полимиксина **В** являются более объемными, чем неорганические двухвалентные катионы, которые он вытесняет, порядок упаковки липополисахарида (ЛПС) изменяется в его присутствии. Это приводит к повышенной проницаемости внешней мембраны для

различных молекул, а также способствует усвоению самого полимиксина В («самозапускающееся» поглощение) [178].

4.2. Механизмы развития резистентности к противомикробным препаратам

Устойчивость к противомикробным препаратам стала важной проблемой в борьбе со многими заболеваниями и, несомненно, заслуживает внимания исследователей, разрабатывающих меры контроля этого явления [293, 418]. Сопrotивление микроорганизмов действию фармацевтических препаратов довольно универсально, однако им доступно ограниченное число механизмов приобретенной резистентности [148, 211, 239, 282]. Главным механизмом выживания микробной популяции, находящейся под угрозой гибели, является генетическая мутация, экспрессия скрытых генов резистентности и приобретение генов с резистентными детерминантами [65, 101]. Микробиологические патогены развили генетические и биохимические способы противодействия противомикробным агентам. Патогенные микробы могут иметь врожденную или приобретенную резистентность к одному или нескольким классам противомикробных агентов. Основными генетическими механизмами, приводящими к резистентности к противомикробным препаратам, являются генетические мутации (точечные мутации, крупные делеции или транслокации), экспрессия скрытого резистентного гена и получение генов или фрагментов ДНК с помощью резистентных детерминант. Некоторые из генов наследуются, некоторые возникают через случайные мутации в микробной ДНК, а некоторые из них импортируются из других микроорганизмов. Эти генетические изменения кодируют изменения в связывающих белках, рибосомах, мембранной структуре или инактивирующих ферментах. После того как патогены получают гены устойчивости для защиты от различных противомикробных агентов, они способны реализовывать несколько биохимических механизмов резистентности [112, 159]. Микробы биохимически противостоят антибактериальным агентам, инактивируя препараты с помощью β -лактамаз, ацетилаз, аденилаз и фосфорилаз за счет сокращения доступа для лекарственных средств в силу изменения мембранных характеристик, изменения мишени действия, чтобы противомикробные средства больше не могли связываться с ней, путем формирования обходных путей метаболизма и развития невосприимчивости [204, 275, 284].

Взаимодействие между противомикробным агентом и молекулой-мишенью очень специфично, поэтому даже небольшие изменения в молекуле-мишени могут влиять на связывание антибиотика с этой молекулой [112, 159]. Антимикробные агенты действуют на мишени, которые присутствуют в микробных клетках, но также по-разному дей-

ствуют на клетки млекопитающих, и не всегда обеспечивается избирательное ингибирование бактериальных аналогов. Из-за жизненно важных клеточных функций мишеней микроорганизмы не могут обойти антимикробное действие, полностью прекращая их синтез. Однако микробы способны приобретать некоторые мутационные изменения в мишени, которые снижают восприимчивость к ингибирующему действию лекарственных средств, сохраняя при этом их клеточную функцию [69, 159, 181].

Формирование антибиотикорезистентности за счет модификации мишени действия

Устойчивость к β -лактамам противомикробным агентам у *S. pneumoniae* обусловлена развитием пенициллин-связывающих белков (PBP) со сниженной аффинностью к препаратам. Устойчивость к цефалоспорином третьего поколения обусловлена наличием измененных форм PBP1a и 2x, тогда как устойчивость к пенициллину включает также изменения в PBP2b [72, 120, 175, 216, 230, 283, 365]. Измененные PBP возникают в результате рекомбинационных процессов между генами PBP *S. pneumoniae* и генами PBP близкородственных стрептококковых видов и распространяются путем трансформации [61, 279, 291].

N. gonorrhoeae имеет четыре PBP, обозначенные PBP 1, 2, 3 и 4. Из них только PBP1 и 2 необходимы для жизнеспособности клеток и являются потенциальными мишенями для уничтожения *N. gonorrhoeae* антибиотиками. Поскольку пенициллин имеет приблизительно в 10 раз более высокую скорость ацилирования PBP2, чем PBP1, он убивает *N. gonorrhoeae* в типичных минимальных ингибирующих концентрациях путем инактивации PBP2. Пенициллин-резистентные штаммы *N. gonorrhoeae* способны передавать свои резистентные гены восприимчивым штаммам посредством трансформации и гомологичной рекомбинации. Восприимчивые штаммы *N. gonorrhoeae* становятся устойчивыми к пенициллину, приобретая множественные гены устойчивости поэтапно. Трансформация высокоуровневой резистентности к пенициллину опосредуется геном *penA*, кодируя измененные формы PBP2, которые в 5–10 раз уменьшают скорость их ацилирования пенициллином [82, 298, 316, 341].

Причиной устойчивости к гликопептидным антибактериальным агентам у *E. faecium* и *E. faecalis* является результат получения одного из двух родственных кластеров генов, известных как VanA и VanB. Эти кластеры генов кодируют ферменты, которые продуцируют модифицированный пептидогликановый предшественник, заканчивающийся *D*-Аланил-*D*-лактатом (*D*-Ala-*D*-Lac) вместо *D*-Ala-*D*-Ala [199, 208, 304]. Гликопептиды обладают более низким сродством к *D*-Ala-*D*-Lac, чем к *D*-Ala-*D*-Ala [224, 239, 415]. Низкоаффинное взаимодействие гликопептидов с *D*-Ala-*D*-Lac происходит из-за изменения структуры межмолекулярного водородного связывания, ответственного за высо-

коаффинный контакт между лекарственным средством и его субстратом [81, 127, 128, 256, 349].

До сих пор рибосомальное метилирование остается наиболее распространенным способом резистентности к макролидам и линкозамидам. В патогенных организмах белки Egm диметилируют один аденин в образующейся 23S рРНК, которая является частью большой (50S) рибосомальной субъединицы [144, 324, 331, 343]. Остаток A2058 расположен в консервативной области домена V рибосомальной РНК 23S, которая играет ключевую роль во взаимодействии с противомикробными препаратами, такими как макролиды, линкозамиды и стрептограмин В. Вследствие метилирования связывание эритромицина с его мишенью нарушается. Перекрывающиеся сайты взаимодействия макролидов, линкозамидов и стрептограмин В в 23S рРНК объясняют перекрестную резистентность к трем классам лекарств. Широкий спектр микробных патогенов, которые являются мишенями для макролидов и линкозамидов, включая грамположительные виды, спирохеты и анаэробы, экспрессируют *erm* метилметилазы. До настоящего времени зарегистрировано около 40 *erm* генов [144, 179, 255].

Механизм резистентности может быть обусловлен модификацией двух ферментов: ДНК-гиразы (также известной как топоизомераза II) (гены *gyrA* и *gyrB*) [76, 159, 168] и топоизомеразы IV (*parC* и *parE*). Мутации в генах *gyrA* и *parC* возникают вследствие нарушений репликации, и хинолоны (фторхинолоны) не могут связываться с мишенью действия. Наиболее распространенная мутация *gyrA E. coli* вызывает снижение сродства комплекса модифицированных ДНК к лекарственным средствам, поэтому требуются более высокие концентрации химиопрепаратов. Хинолоны (ципрофлоксацин) связываются с субъединицей А ДНК-гиразы. Обычно устойчивость к хинолонам связана с мутациями в хромосомах, но сообщалось о резистентности к ним, связанной с плазмидой и точечными мутациями в генах *gyrA* и *parC* [112, 159].

Реакции окисления и восстановления используются патогенными организмами в качестве механизма сопротивления противомикробным препаратам. *S. virginiae* продуцирует антибиотик виргинамицин **M1** и защищает себя от своих собственных противомикробных агентов путем замены кетонной группы на остаток спирта в положении 16 [41, 85].

Механизм действия группы антибиотиков, включающих макролиды, линкозамиды и стрептограмин В, заключается в блокировании синтеза белка у бактерий путем связывания с 50S рибосомальной субъединицей [134, 159, 238, 328]. Устойчивость к этим лекарственным средствам называется резистентностью типа *MLS(B)* и встречается в широком диапазоне грамположительных и грамотрицательных бактерий [144, 324, 331, 343]. Сопротивление является результатом посттранскрипционной модификации компонента 23S рРНК 50S-рибосомальной субъединицы, включающей метилирование или диметилирование основных адениновых оснований в функ-

циональной области пептидилтрансферазы. Например, в *E. coli* основание A2058 23S рРНК является мишенью для метилирования. Реакция метилирования катализируется аденин-специфическими *N*-метилтрансферазами, кодируемыми специфическим классом генов *erm* (erythromycin ribosome methylation) и присутствующими у широкого спектра микроорганизмов и часто у плазмидсодержащих. Мутации в 23S рРНК, близкие к местам метилирования, также могут быть связаны с резистентностью к макролидам в ряде организмов [27, 41, 162, 272, 327, 338]. В дополнение к множественным мутациям в 23S рРНК изменения в белках L4 и L22 субъединицы 50S были обнаружены у макролидустойчивых штаммов *S. pneumoniae* [109, 250, 345].

Формирование антибиотикорезистентности за счет инактивирующих ферментов микробной клетки

Инактивация противомикробных агентов формирует устойчивость к лекарственным средствам с определенной химической структурой. Основные ферменты, которые инактивируют противомикробные агенты — это β -лактамазы, ферменты, модифицирующие аминокликозиды и хлорамфеникол-ацетилтрансферазы [112, 159].

β -Лактамазы являются широко распространенными ферментами, которые классифицируются с использованием двух основных классификационных систем — Ambler и Bush-Jacoby-Medeiros (табл. 4.1 и 4.2) [6, 307, 337, 346, 418]. Известно около 300 различных β -лактамаз (табл. 4.3 и 4.4).

Наиболее клинически значимую устойчивость имеют грамотрицательные организмы [344], она кодируется в хромосомах и плазидах. Гены, которые кодируют β -лактамазы, переносятся транспозонами, но также они могут находиться в составе интегронов [10, 43, 149]. β -Лак-

Таблица 4.1. Классификация β -лактамаз по Ambler

β-лактамазы			
Серинные β-лактамазы		Металло-β-лактамазы	
Класс А	Класс С	Класс D	Класс В
Группа 2	Группа 1	Группа 2d	Группа 3
Пенициллиназа у стафилококков + TEM, SHV у грамотрицательных бактерий	Цефалоспориназа у <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i>	ОХА у грамотрицательных бактерий	Карбапенемаза
Плазмидная	Хромосомная	Плазмидная	Хромосомная/ плазмидная

Таблица 4.2. Классификация β -лактамаз по К. Bush

Группа	Класс	Преимущественный субстрат	Ингибирование		Типичные представители
			клавулановой кислотой	ЭДТА	
1	C	Цефалоспорины	–	–	AmpC-ферменты грамотрицательных бактерий; MIR-1
2a	A	Пенициллины	+	–	Пенициллиназы грамположительных бактерий
2b	A	Пенициллины, цефалоспорины	+	–	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	C	Пенициллины, цефалоспорины узкого и широкого спектров, монобактамы	+	–	TEM-3 – TEM-26, SHV-2 – SHV-6; <i>K. oxytoca</i> K1
2br	A	Пенициллины	+/-	–	TEM-30 – TEM-36, TRC-1
2c	A	Пенициллины, карбенициллин	+	–	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	D	Пенициллины, клоксациллин	+/-	–	OXA-1 – OXA-11, PSE-2 (OXA-10)
2e	A	Цефалоспорины	+	–	Индукцибельные цефалоспориназы из <i>Proteus</i>
2f	A	Пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы	+	–	NMC-A из <i>E. cloacae</i> Sme-1 из <i>Serratia</i>
3	B	Большинство бета-лактамов, включая карбапенемы	–	+	L1 из <i>X. maltophilia</i> , CstA из <i>B. fragilis</i>
4	ND	Пенициллины	–	–	Пенициллиназы из <i>P. aeruginosa</i>

Таблица 4.3. Классификационная схема бактериальных β-лактамаз

Группа	Молекулярный класс (подкласс)	Субстратный профиль	Ингибирование клавулановой кислоты или тазобактама	Характеристики	Представители
1	C	Цефалоспорины	Нет	В большей степени гидролизуют цефалоспорины, чем бензилпенициллин; гидролизуют цефамицины	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	Цефалоспорины	Нет	Повышенный гидролиз цефтазидима и зачастую других оксимино-β-лактамов	GC1, CMY-37
2a	A	Пенициллины	Да	В большей степени гидролизуют бензилпенициллин, чем цефалоспорины	PC1
2b	A	Пенициллины, ранние цефалоспорины	Да	Сопоставимый гидролиз бензилпенициллина и цефалоспоринов	TEM-1, TEM-2, SNV-1
2be	A	Цефалоспорины широкого спектра, монобактамы	Да	Повышенный гидролиз оксимино-β-лактамов (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим, азтреонам)	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2bg	A	Пенициллины	Нет	Резистентность к клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму	TEM-30, SHV-10
2beg	A	Цефалоспорины широкого спектра, монобактамы	Нет	Повышенный гидролиз оксимино-β-лактамов в сочетании с резистентностью к клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму	TEM-50
2c	A	Карбенициллин	Да	Повышенный гидролиз карбенициллина	PSE-1, CARB-3

Окончание табл. 4.3

Группа	Молекулярный класс (подкласс)	Субстратный профиль	Ингибирование клавулановой кислоты или тазобактама	Характеристики	Представители
2ce	A	Карбенициллин, цефепим	Да	Повышенный гидролиз карбенициллина, цефепима и цефпирома	RTG-4
2d	D	Клоксациллин	Вариабельно	Повышенный гидролиз клоксациллина и оксациллина	OXA-1, OXA-10
2 de	D	Цефалоспорины широкого спектра	Вариабельно	Гидролизуют клоксациллин или оксациллин и оксимино- β -лактамы	OXA-11, OXA-15
2df	D	Карбапенемы	Вариабельно	Гидролизуют клоксациллин или оксациллин и карбапенемы	OXA-23, OXA-48
2e	A	Цефалоспорины широкого спектра	Да	Гидролизуют цефалоспорины. Ингибируются клавулановой кислотой, но не азтреонамом	СерА
2f	A	Карбапенемы	Вариабельно	Повышенный гидролиз карбапенемов, оксимино- β -лактамов, цефамицинов	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B(B1)	Карбапенемы	Нет	Гидролиз широкого спектра, включая карбапенемы, но не монобактамы	IMP-1, VIM-1, SctA, IND-1
	B(B3)				L1, CAU-1, GOB-1, FEZ-1
3b	B(B2)	Карбапенемы	Нет	Преимущественный гидролиз карбапенемов	SphA, Sfh-1

Таблица 4.4. Классификация бета-лактамаз на основе молекулярного строения и фенотипических особенностей

Структурный класс (по Амблеру)	Функциональная группа (по Бушу)	Активность в отношении субстрата*						Способность к ингибированию**		
		Пенициллин	Карбенициллин	Оксациллин	Цефотаксим	Азтреонам	Имипенем	Клавуланат	Азтреонам	ЭДТА
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A	2a	+++	+	-	-	-	-	++	-	-
	2b	+++	+	+	-	-	-	++	-	-
	2be	+++	+	+	++	++	-	++	-	-
	2br	+++	+	+	-	-	-	-	-	-
	2c	++	+++	+	-	-	-	+	-	-
	2e	++	++	-	++	++	-	++	-	-
C	2f	++	+	?	+	++	++	+	-	-
	1	++	+	-	+	-	-	-	++	-
D	2c	++	+	+++	-	-	-	V	-	-
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Неклассифицируемые	4	++	++	++	V	-	-	-	-	-
	3	++	++	++	++	-	++	-	-	++

Примечание: * — активность в отношении субстрата: высокая (+++), хорошая (++), колеблется в пределах группы (V), неизвестна (?), отсутствует (-); ** — способность к ингибированию: сильная (++), умеренная (+), варьирует в пределах класса (V), отсутствует (-).

тамазы катализируют гидролиз почти всех β -лактамов, которые имеют сложноэфирную и амидную связь, например пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбапенемы. Сериновые β -лактамазы и цефалоспориназы (AmpC) найдены у *Enterobacter spp.* и *P. aeruginosa*, пенициллазы — у *S. aureus*.

Металло- β -лактамазы (MBL), обнаруженные у *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, *Enterobacter spp.* играют ту же роль, что и серин- β -лактамазы, и отвечают за устойчивость к имипенему, цефалоспоридам нового поколения и пенициллинам. Металло- β -лактамазы устойчивы к ингибиторам β -лактамаз, но чувствительны к азтреонаму. Специфические ферменты *A. baumannii* карбопенем-гидролизующие оксациллиназы (ОХА) имеют низкую каталитическую эффективность и одновременно с делецией поринов и другими механизмами устойчивости к антибиотикам, могут вызывать высокую устойчивость к карбапенемам [177, 189, 254, 312].

Резистентность *K. pneumoniae* за счет карбапенамаз (KPC-1) к имипенему, меропенему, амоксициллин/клавуланату, пиперациллин/тазобактаму, цефтазидиму, азтреонаму и цефтриаксону связано с неконъюгативным кодируемым плазмидой *bla* геном [18, 155].

Широкий спектр β -лактамаз (ESBL)-ТЕМ, SHV, ОХА, PER, VEB-1, BES-1, GES, IBC, SFO и СТХ главным образом кодируется большими плазмидами. Они могут переноситься двумя плазмидами или путем введения транспозонов. ESBL устойчивы к пенициллинам (кроме темоциллина), оксиминоцефалоспоридам третьего поколения (например, цефтазидиму, цефотоксиму, цефтриаксону), азтреонаму, цефамандолу, цефоперазону, но чувствительны к метоксицефалоспоридам, например цефамицинам и карбапенемам, и могут инактивироваться ингибиторами β -лактамаз, например, клавулановой кислотой, сульбактамом или тазобактамом [177, 189, 254, 312, 418]. Штаммы, продуцирующие ESBL, обычно устойчивы к хинолонам, но их устойчивость зависит не от множественных резистентных плазмид, а от мутаций в генах *gyrA* и *parC*. Такие штаммы встречаются среди *E. coli*, *K. pneumoniae* и *P. mirabilis* [41, 85]. Число известных ESBL достигает 200 [54, 86, 119]. Гидролиз противомикробных препаратов может осуществляться другими ферментами, например эстеразами. Ген *ereB* *E. coli* кодирует эритромицинестеразу II, которая гидролизует лактонное кольцо эритромицина и олеандомицина. Ген *ereB* распространен в штаммах микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* и отвечает за резистентность к эритромицину и олеандомицину. Кольцеобразные эпоксидазы вызывают устойчивость бактерий к фосфомицину [41, 85].

Группа ферментов, инактивирующих аминокгликозиды, хлорамфеникол, стрептограмин, макролиды или рифампицин, относится к классу трансфераз. Инактивация происходит путем связывания аденилильной, фосфорильной или ацетильной групп с периферическими молекулами лекарственного средства. Это достигается в процессе переноса через цитоплазматическую мембрану (со-субстрат АТФ, ацетил-СоА, NAD⁺,

UDP-глюкоза или глутатион) [41, 85]. Аминогликозиды нейтрализуются специфическими ферментами: фосфорилтрансферазами (APHs), нуклеотидилтрансферазами или аденилилтрансферазами (ANT) и ацетилтрансферазами (AACs). Эти модифицирующие аминогликозиды ферменты (AME) уменьшают сродство модифицированной молекулы, препятствуют связыванию с 30S рибосомной субъединицей и обеспечивают расширенный спектр устойчивости к аминогликозидам и фторхинолонам [1, 7, 262, 303]. АМЕ идентифицированы в штаммах *S. aureus*, *E. faecalis* и *S. pneumoniae*. Предположительно, они эволюционировали от актиномицетов (*Streptomyces spp.* и *Micromonospora spp.*), которые продуцируют АМЕ. Большинство АМЕ передаются транспозонами [124, 197, 207].

Грамположительные, грамотрицательные бактерии и некоторые штаммы *H. influenzae* устойчивы к хлорамфениколу, и у них есть фермент хлорамфениколтрансацилаза, который катализирует реакцию ацетилирования гидроксильных групп хлорамфеникола, хотя и модифицированный хлорамфеникол способен связываться с субъединицей 50S рибосомы должным образом [98, 136, 159, 242, 315].

Формирование антибиотикорезистентности за счет нарушения проницаемости микробной клетки

Наружная мембрана грамотрицательных микроорганизмов содержит внутренний слой, который включает фосфолипиды, и наружный слой, который включает липид А. Такая структурная организация снижает поглощение лекарственного средства клеткой и перенос через наружную мембрану (через пориновые белки, например, *OmpF* в *E. coli* и *OprD* у *P. aeruginosa*). Молекулы лекарственного средства могут поступать в клетку с помощью таких механизмов, как диффузия через порины, диффузия через двухслойную мембрану и самопроизвольное поглощение. Приобретенная устойчивость ко всем классам противомикробных препаратов у *P. aeruginosa* обусловлена низкой проницаемостью наружной мембраны. Малые гидрофильные молекулы (β -лактамы и хинолоны) могут преодолевать внешнюю мембрану только через порины. Аминогликозиды и колистин не могут проникать в клетку через порины, поэтому самопроизвольное поглощение в клетке инициируется связыванием с липополисахаридами внешней стороны наружной мембраны [1, 182, 271, 292, 371]. В результате приобретает резистентность высокой степени почти ко всем аминогликозидам (особенно к тобрамицину, нетилмицину и гентамицину) [21, 96].

Порины микробов для обратного оттока представляют собой энергозависимые транспортеры, которые выводят токсичные соединения, включая противомикробные препараты, и представляют один из основных механизмов, с помощью которых микробные патогены противостоят различным классам противомикробных агентов [107, 123, 184]. Системы оттока состоят из трех белковых компонентов, энер-

гетически зависимого насоса, расположенного в цитоплазматической мембране, внешних поринов мембраны и связывающего белка, который соединяет первые два мембранных компонента вместе [116, 135, 226, 358]. Насосы оттока могут быть специфичными для определенных противомикробных препаратов или могут быть способны прокачивать широкий спектр несвязанных агентов, например макролиды, тетрациклины и фторхинолоны, и, таким образом, значительно способствуют множественной лекарственной устойчивости (MDR — multidrug resistance) [112, 159]. Активный отток лекарств из клетки является одним из распространенных механизмов устойчивости к противомикробным препаратам у бактерий, причем устойчивость развивается тогда, когда скорость оттока лекарственного средства через мембрану превышает уровень притока лекарственного средства, бактериальные геномы кодируют несколько связанных с мембраной, систем множественного оттока. Эти системы обычно находятся под контролем сложной регуляторной сети, которая в ответ на присутствие препаратов и других стрессовых молекул увеличивает общую активность оттока и уменьшает объем притока [208, 247]. Микробные патогены, устойчивые к тетрациклинам, часто обнаруживают увеличение количества мембранных белков или насосов оттока, которые используются в качестве экспорта антимикробных агентов из микробной клетки. Для выведения токсичных соединений из цитоплазмы и периплазмы *P. aeruginosa* использует более четырех мощных MDR насосов для оттока. MexV-MexW-OprM MDR мембранные насосы отвечают за устойчивость к фторхинолонам, тетрациклинам, хлорамфениколу, эритромицину. Повышенная экспрессия эффлюксных насосов MexAB-OprM приводит к необходимости использования более высоких ингибирующих концентраций пенициллинов, цефалоспоринов широкого спектра действия, хлорамфеникола, фторхинолонов, макролидов, новобиоцина, сульфонамидов, тетрациклинов и триметоприма [112, 159].

Таким образом, проблема резистентности к противомикробным средствам становится все более актуальной и тревожной в XXI в. [406, 417, 418, 426, 465, 496].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышесказанного, необходимо осуществлять контроль и профилактику возникновения и распространения микробной резистентности. Контроль устойчивости микробов к антимикробным агентам требует многогранного подхода. Существенными компонентами данного подхода должны быть: сокращение неадекватного назначения противомикробных препаратов не только для людей, но и для животных, ограничение использования консервантов в пищевой промышленности, адекватное использование дезинфектантов и антисептиков в сельском хозяйстве и промышленности, борьба с распространением резистентных организмов за счет усиления инфекционного контроля и гигиены окружающей среды и определение тенденций распространения устойчивости посредством постоянного наблюдения. Распространение антибиотиков считается основным фактором возникновения и распространения противомикробной резистентности. Многие факторы приводят к неадекватному назначению лекарств в антимикробной практике, включая ожидания и требования пациента, желание врача максимально эффективно проводить лечение независимо от стоимости или последующих побочных эффектов, неспособность рассмотреть альтернативные методы лечения, неправильная интерпретация диагностических лабораторных исследований, недостаточность знаний врача и неэффективный менеджмент качества, медико-правовые соображения и убеждение, что более новые и дорогостоящие препараты представляют собой наиболее эффективное лечение инфекционных заболеваний [65, 101]. Поэтому в настоящее время необходимо уделять особое внимание надлежащему выбору и срокам применения противомикробных препаратов в качестве основного вектора в снижении развития противомикробной резистентности. Правильная санитарно-гигиеническая практика поможет снизить возникновение в лечебных учреждениях лекарственно-устойчивых микробных патогенов и задержит появление таких видов в окружающей среде. Санитарно-эпидемиологические службы и медицинские учреждения должны постоянно следить за появлением лекарственной устойчивости в стационарах и за их пределами [425, 445, 460].

Поиск и разработка новых противомикробных средств — один из основополагающих принципов преодоления устойчивости микроорганизмов к антибиотикам. Необходимость поиска новых высокоэффективных и безопасных противомикробных соединений, как и другие рациональные подходы к сохранению потенциала антимикробных средств, закреплена в Российской Федерации на законодательном

уровне по Распоряжению Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.».

Проведенное авторами исследование было посвящено разработке и получению нового класса синтетических лекарственных средств на основе замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов, способных оказывать противомикробное действие на прокариотические микроорганизмы, и научно-практическому обоснованию безопасного использования выявленной противомикробной активности индолиламинов и пирролохинолонов для повышения эффективности противомикробной химиотерапии.

На химико-технологическом этапе исследования были разработаны методы получения и синтезированы 16 аминокислот и 32 производных аминокислот — индоламинов, енаминов и пиррохинолонов.

С помощью компьютерной системы прогнозирования биологической активности веществ PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) на основе анализа так называемых обучающих выборок, содержащих десятки тысяч молекул органических веществ различных химических классов, проявляющих множество видов биологической активности, произведен отбор 19 потенциально активных соединений.

Выявлено, что отобранная серия индолиламинов и пирролохинолонов на основе замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов способна оказывать противомикробное действие на тест-штаммы изученных условно-патогенных и некоторых патогенных прокариотических микроорганизмов и опытные штаммы условно-патогенных и некоторых патогенных микроорганизмов представителей семейств *Micrococaceae*, *Streptococcaceae*, *Bacillaceae*, *Enterobacteriaceae*, *Moraxellaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Sphingomonadaceae*, *Xanthomonadaceae*, что позволяет характеризовать ее как группу новых абиотических химических факторов.

Для выделения из представленного ряда производных замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов наиболее перспективных молекул мы остановились на двух ключевых параметрах: противомикробная эффективность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также острая токсичность при внутрибрюшинном, внутрижелудочном введении и накожном нанесении. В результате исследования представленной группы соединений мы установили, что 6 соединений на основе замещенных 4-, 6-, 7-аминоиндолов являются потенциальными противомикробными агентами — это циклические амиды 4-гидрокси-8-фенил-4-(трифторметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2*H*-пирроло-[2,3-*h*]хинолин-2-он (соед. **4**, гл. 2), 9-гидрокси-5-метил-2-фенил-9-(трифторметил)-1,6,8,9-тетрагидро-7*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-7-он (соед. **58**, гл. 2), 6-гидрокси-2,3-диметил-6-(трифторметил)-1,6,7,9-тетрагидро-8*H*-пирроло[3,2-*h*] хинолина-8-он (соед. **61**, гл. 2), нециклический амид *N*-(1,5-диметил-2-фенил-1*H*-индол-6-ил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутанамид (соед. **56**, гл. 2) и пирро-

лохинолоны — 1,5-диметил-2-фенил-8-(трифторметил)-1,5-дигидро-6*H*-пирроло[2,3-*g*]хинолин-6-он (соед. **48**, гл. 2) и 1,2,3,9-тетраметил-6-(трифторметил)-1,9-дигидро-8*H*-пирроло[3,2-*h*]хинолин-8-он (соед. **63**, гл. 2). Были показаны преимущества исследуемых соединений по сравнению с традиционно применяемыми антимицробными препаратами на примере антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов.

Наряду с этим при исследовании зависимости биологической активности индолиламидов, енаминокетонов, пирролохинолинов от их элементного состава и строения нами доказано, что полученный и исследованный новый класс противомикробных соединений весьма перспективен, поскольку их основой являются структуры метаболитов, встречающиеся в некоторых живых организмах. Известно, что индольная и пирролохинолиновая системы являются структурными элементами молекул многих природных соединений.

Было показано, что противомикробная активность соединений, на основе замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов, зависит от структуры молекулы и характера заместителей в исследуемых индолиламидах и пирролохинолонах.

Для дальнейшего углубленного изучения спектра противомикробной активности, механизмов антимицробного действия, эффективности на моделях экспериментальных инфекций в опытах *in vivo* с помощью функциональных возможностей метода бинарной логистической регрессии, на основании расчета показателей отношения шансов для коэффициента предикции активности (P_a), значения среднего межгруппового показателя ЛД₅₀ (среднее значение для самцов и самок мышей), активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов нами были отобраны три наиболее перспективных соединения — циклические амиды **58** и **61** и нециклический амид **56**. Эти соединения, описанные в гл. 2, сочетают высокую антимицробную активность и низкую токсичность, они довольно доступны, их можно синтезировать по разработанным авторами методикам, с хорошими выходами и высокой степенью чистоты.

В процессе исследования разработан новый способ определения типа противомикробного действия новых соединений с антимицробной активностью. Новый способ определения противомикробного действия (бактериостатическое или бактерицидное) основан на вычислении коэффициента оптической плотности культуральной среды в ходе культивирования микроорганизмов с противомикробными соединениями в жидкой питательной среде. Преимущества способа заключаются в быстром и качественном определении типа противомикробного действия биологически активных соединений, использовании небольшого количества питательной среды при достаточно коротком временном интервале, составляющем 24 ч.

Установлено, что исследуемые соединения в минимальных подавляющих концентрациях оказывают бактериостатическое действие,

и наблюдается устойчивая тенденция к задержке роста и размножения тест-штаммов микроорганизмов в их присутствии.

Выявлено отсутствие токсического воздействия исследуемых соединений на клетки прокариот и эукариотические клетки *in vitro*.

Определена дозозависимая SOS-индуцирующая активность исследуемых соединений *in vitro*, что определяет один из механизмов их биологического действия на прокариотическую клетку — воздействие на ДНК.

Было показано, что местное лечение исследуемыми соединениями приводило к сокращению числа жизнеспособных микроорганизмов в ранах значительно раньше, чем можно было бы ожидать при естественном заживлении необработанных ран, что приводило к элиминации бактерий из инфицированной ткани. Исследуемые соединения эффективно препятствовали распространению микроорганизмов в подлежащие ткани и генерализации инфекционного процесса и значительно ускоряли заживление зараженных ран.

На доклиническом этапе исследования разработаны методы синтеза и получены синтетические лекарственные средства нового класса на основе замещенных 4-, 6-, 7-аминоиндолов, способные оказывать противомикробное действие на прокариотические микроорганизмы, и обосновано безопасное использование выявленной противомикробной активности индолиламидов для повышения эффективности противомикробной химиотерапии.

Приложение 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕСТ-ШТАММОВ ИССЛЕДОВАННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Shigella sonnei «S-форм» ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»). Морфологические признаки: прямые неподвижные без капсул грамтрицательные палочки с закругленными концами (0,7–1,0 × 1,0–3,0 мкм). На плотной питательной среде (ГРМ-агар) образуют полупрозрачные бесцветные круглые выпуклые блестящие колонии с ровным краем диаметром $1,5 \pm 0,5$ мм. Биохимические особенности: биологическую идентификацию микроорганизма проводили с помощью тест-системы ENTEROtest-24 (Erba LaChema s.r.o., Karasek, Vrno, CZ). Штамм определен до вида с вероятностью 99,95%, индекс типичности — 1,00.

Таблица П1.1. Ферментативные особенности штамма *Shigella sonnei* «S-форм» ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»)

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Уреаза	–	18	Сахароза	–
2	Аргининдигидролаза	–	19	Инозитол	–
3	Орнитиндекарбоксилаза	+	20	Раффиноза	–
4	Лизиндекарбоксилаза	–	21	Эскулин	–
5	Малонат	–	22	Бета-ксилозидаза	–
6	Бета-галактозидаза	+	23	Индол	–
7	Салицин	–	24	Ферментация глюкозы	+
8	Сорбитол	–	25	Газ из глюкозы	–
9	Мелибиоза	–	26	Рост на среде Эндо	+
10	Целлобиоза	–	27	Подвижность	–
11	Лактоза	–	28	Сероводород	–
12	Трегалоза	+	29	Цитрат Симмонса	–
13	Маннитол	+	30	Оксидаза	–
14	Бета-глюкуронидаза	+	31	Арабиноза	+
15	Дульцитол	–	32	Рамноза	+
16	Адонитол	–	33	Мальтоза	+
17	Арабитол	–			

Условия культивирования: жидкие или плотные питательные среды на основе панкретического гидролизата рыбной муки (ГРМ-бульон, ГРМ-агар, среды производства ФБУН «ГНЦ ПМБ»), 37 °С, 24 ч, факультативный анаэроб.

***Shigella sonnei* «S. form»** ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Культурально-морфологические и тинкториальные свойства: грам-отрицательные неподвижные палочковидные бактерии; факультативные анаэробы: патогенны для человека; на плотной питательной среде колонии круглые, ровные, в косо проходящем свете: голубовато-розовое свечение; в бульоне равномерное помутнение. Условия культивирования: рост на простых по составу питательных средах (МПА, МПБ) при 10–45 °С в течение 18–24 ч. Оптимальная температура культивирования 37 °С. Серологическая характеристика: Реакция агглютинации с гомологичной сывороткой к *Shigella sonnei* — на 3/4 креста.

***Escherichia coli* M-17** ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»). Морфологические признаки: небольшие (2,5–3 × 0,5–0,8 мкм) грам-отрицательные подвижные полиморфные палочки с закругленными концами.

На среде АГАР Эндо-ГРМ рост круглых колоний малинового цвета с металлическим блеском.

Биохимические особенности: биологическую идентификацию микроорганизма проводили с помощью тест-системы ENTEROtest-24 (Erba LaChema s.r.o., Karasek, Brno, CZ). Штамм определен до вида с вероятностью 100,00%, индекс типичности — 1,00.

***Escherichia coli* ATCC 25922** ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»).

Морфологические признаки: небольшие (2,5–3 × 0,5–0,8 мкм) подвижные полиморфные палочки с закругленными концами.

На среде АГАР Эндо-ГРМ рост круглых колоний малинового цвета с металлическим блеском.

Биохимические особенности: биологическую идентификацию микроорганизма проводили с помощью тест-системы ENTEROtest-24 (Erba LaChema s.r.o., Karasek, Brno, CZ). Штамм определен до вида с вероятностью 100,00%, индекс типичности — 1,00.

***Pseudomonas aeruginosa* № 453** ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Условия культивирования: мясо-пептонный агар, мясо-пептонный бульон, агар Хоттингера, бульон Хоттингера. Оптимальная температура культивирования 20–37 °С; длительность инкубации 18–24 ч. Культурально-морфологические и тинкториальные свойства: грам-отрицательные, тонкие палочки, располагаются хаотично, парами, подвижные, спор не образуют. При культивировании на МПА (агар Хоттингера) — колонии средней величины, круглые, выпуклые, с неровными краями; в МПБ (бульон Хоттингера) — растет неравномерно, образует пленку на поверхности, осадка нет.

Таблица П1.2. Ферментативные особенности штамма *Shigella sonnei* «S form» ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Ala-phe-pro-ариламидаза	–	25	Сахароза	–
2	Адонит	–	26	D-тагатоза	
3	L-пирролидон-ариламидаза	–	27	D-трегалоза	+
4	L-арабит	–	28	Цитрат (натрия)	–
5	D-целлобиоза	–	29	Малонат	–
6	β -галактозидаза	+	30	5-кето-d-глюконат	–
7	Продукция H ₂ S	–	31	L-лактат, подщелачивание	+
8	β - <i>n</i> -ацетил-глюкозаминидаза	–	32	α -глюкозидаза	–
9	Глютаминариламидаза рNA	–	33	Сукцинат, подщелачивание	+
10	D-глюкоза	+	34	β - <i>n</i> -ацетилгалактозаминидаза	–
11	Гамма-глутамилтрансфераза	–	35	α -галактозидаза	+
12	Сбраживание глюкозы	+	36	Фосфатаза	+
13	β -глюкозидаза	–	37	Глицинариламидаза	–
14	D-мальтоза	+	38	Орнитиндекарбоксилаза	+
15	D-маннит	+	39	Лизиндекарбоксилаза	–
16	D-манноза	+	40	L-гистидин, ассимиляция	–
17	β -ксилозидаза	–	41	Кумарат	+
18	β -аланинариламидаза	–	42	β -глюкуронидаза	+
19	L-пролинариламидаза	–	43	Устойчивость к O/129 (вибриостат. агент)	–
20	Липаза	–	44	Glu-gly-arg-ариламидаза	–
21	Палатиноза	–	45	L-малат, ассимиляция	–
22	Тирозинариламидаза	+	46	Эллман	–
23	Уреаза	–	47	L-лактат	–
24	D-сорбит	–			

Таблица П1.3. Ферментативные особенности штамма *Escherichia coli* М-17 ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»)

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Уреаза	–	16	Адонитол	–
2	Аргининдигидролаза	–	17	Арабитол	–
3	Орнитиндекарбоксилаза	+	18	Сахароза	+
4	Лизиндекарбоксилаза	+	19	Инозитол	–
5	Малонат	–	20	Раффиноза	+
6	Бета-галактозидаза	+	21	Эскулин	–
7	Салицин	–	22	Бета-ксилозидаза	–
8	Сорбитол	+	23	Индол	+
9	Мелибиоза	+	24	Ферментация глюкозы	+
10	Целлобиоза	–	25	Окисление (оксидация) глюкозы	+
11	Лактоза	+	26	Газ из глюкозы	+
12	Трегалоza	+	27	Рост на среде Эндо	+
13	Маннитол	+	28	Подвижность	+
14	Бета-глюкуронидаза	+	29	Сероводород	–
15	Дульцитол	+	30	Цитрат Симмонса	+

Условия культивирования: плотные и жидкие питательные среды на основе мясо-пептонного перевара, панкреатического гидролизата рыбной муки и панкреатического гидролизата казеина с добавлением дрожжевого экстракта и глюкозы (МПА, МПБ, ГРМ-бульон, среда №1 ГРМ производства ФБУН «ГНЦ ПМБ»), 37 °С, 24 ч, факультативный анаэроб.

***Pseudomonas aeruginosa* 453** ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»). Морфологические признаки: грамтрицательные подвижные прямые или слегка изогнутые палочки с закругленными концами, 0,5–0,7 × 1–3 мкм. В мазках располагаются одиночно, парами или короткими цепочками.

На ГРМ № 1 непрозрачные, выпуклые колонии диаметром 3 мм, край неровный, узорчатый, прозрачный.

Характерное свойство: появление к концу первых суток зелено-го окрашивания культуры с последующим проникновением пигмента (пиоцианина) в питательную среду (ГРМ № 1, МПА). Имеет специфический запах жасмина.

Биохимические особенности: видовая принадлежность определена с помощью Bruker Daltonic MALDI Biotyper (Германия). Score Value

Таблица П1.4. Ферментативные особенности штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»)

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Уреаза	–	16	Адонитол	–
2	Аргининдигидролаза	+	17	Арабитол	–
3	Орнитиндекарбоксилаза	+	18	Сахароза	–
4	Лизиндекарбоксилаза	+	19	Инозитол	–
5	Малонат	–	20	Раффиноза	–
6	Бета-галактозидаза	+	21	Эскулин	–
7	Салицин	–	22	Бета-ксилозидаза	–
8	Сорбитол	+	23	Индол	+
9	Мелибиоза	+	24	Ферментация глюкозы	+
10	Целлобиоза	–	25	Газ из глюкозы	+
11	Лактоза	+	26	Рост на среде Эндо	+
12	Трегалоза	+	27	Подвижность	+
13	Маннитол	+	28	Сероводород	–
14	Бета-глюкуронидаза	+	29	Цитрат Симмонса	–
15	Дульцитол	+			

Условия культивирования: плотные и жидкие питательные среды на основе мясо-пептонного перевара, панкреатического гидролизата рыбной муки и панкреатического гидролизата казеина с добавлением дрожжевого экстракта и глюкозы (МПА, МПБ, ГРМ-бульон, среда №1 ГРМ производства ФБУН «ГНЦ ПМБ»), 37 °С, 24 ч, факультативный анаэроб.

2.308. Биохимическую идентификацию микроорганизма проводили с помощью тест-системы NEFERtest-24 (Erba LaChema s.r.o., Karasek, Vrno, CZ). Штамм определен до вида с вероятностью 99,89%, индекс типичности — 0,89.

***Staphylococcus aureus* № 906** ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Условия культивирования: мясо-пептонный агар, мясо-пептонный бульон. Оптимальная температура культивирования 20–37 °С; длительность инкубации 18–24 ч. Культурально-морфологические и тинкториальные свойства: грамположительные, неподвижные, неспорообразующие кокки; располагаются в виде гроздей винограда, коротких цепочек, парами и поодиночке. При культивировании на МПА (агар Хоттингера) — колонии средней величины, круглые, выпу-

Таблица П1.5. Ферментативные свойства штамма *Pseudomonas aeruginosa* № 453 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Ala-phe-pro-ариламидаза	–	25	Сахароза	–
2	Адонит	–	26	D-тагатоза	–
3	L-пирролидон-ариламидаза	–	27	D-трегалоза	–
4	L-арабит	–	28	Цитрат (натрия)	+
5	D-целлобиоза	–	29	Малонат	+
6	β-галактозидаза	+	30	5-кето-d-глюконат	–
7	Продукция H ₂ S	–	31	L-лактат, подщелачивание	+
8	β-n-ацетил-глюкозаминидаза	–	32	α-глюкозидаза	–
9	Глютаминариламидаза рNA	–	33	Сукцинат, подщелачивание	+
10	D-глюкоза	+	34	β-n-ацетилгалактозаминидаза	–
11	Гамма-глутамилтрансфераза	+	35	α-галактозидаза	–
12	Сбраживание глюкозы	–	36	Фосфатаза	–
13	β-глюкозидаза	–	37	Глицинариламидаза	–
14	D-мальтоза	–	38	Орнитиндекарбоксилаза	–
15	D-маннит	–	39	Лизиндекарбоксилаза	–
16	D-манноза	+	40	L-гистидин, ассимиляция	–
17	β-ксилозидаза	–	41	Кумарат	+
18	β-аланинариламидаза	+	42	β-глюкуронидаза	–
19	L-пролинариламидаза	+	43	Устойчивость к O/129 (вibriostat. агент)	+
20	Липаза	+	44	Glu-gly-arg-ариламидаза	–
21	Палатиноза	–	45	L-малат, ассимиляция	+
22	Тирозинариламидаза	–	46	Эллман	–
23	Уреаза	–	47	L-лактат	–
24	D-сорбит	–			

Штамм продуцирует растворимый пигмент зеленого цвета.

Таблица П1.6. Ферментативные свойства штамма *Pseudomonas aeruginosa* 453 ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»)

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Уреаза	+	16	Мальтоза	–
2	Аргининдигидролаза	–	17	Целлобиоза	–
3	Орнитиндекарбоксилаза	–	18	Сахароза	–
4	Лизиндекарбоксилаза	–	19	Инозит	–
5	Ацетамид	+	20	Гамма-глутамилтрансфераза	+
6	Бета-глюкозидаза	–	21	Фосфотаза	+
7	N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза	–	22	Эскулин	–
8	Лактоза	–	23	Оксидаза	+
9	Маннитол	–	24	Подвижность	+
10	Трегалоза	–	25	Рост при +37 °С на питательном агаре	+
11	Ксилоза	+	26	Рост при +42 °С	+
12	Альфа-галактозидаза	–	27	Желтый пигмент	–
13	Малонат	+	28	Цитрат Симмонса	+
14	Бета-галактозидаза	–	29	Каталаза	+
15	Галактоза	+			

Условия культивирования: плотная и жидкая питательная среда на основе панкреатического гидролизата рыбной муки и панкреатического гидролизата казеина с D-глюкозой и дрожжевым экстрактом (ГРМ-бульон, среда ГРМ №1 производства ФБУН «ГНЦ ПМБ»), МПА, МПБ. Температура оптимальная 37 °С. Аэроб.

клые, с ровными краями; в МПБ (бульон Хоттингера) — растет равномерно, диффузное помутнение, осадка нет.

***Staphylococcus aureus* ATCC 25923** ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»). Морфологические признаки: грамположительные неподвижные правильной геометрической формы шаровидные клетки диаметром 0,5–1,5 мкм, располагающиеся обычно в виде гроздьев.

Биохимические особенности: видовая принадлежность определена в помощью Bruker Daltonic MALDI Biotyper (Германия). Score Value 2.225. Штамм обладает гемолитической активностью. Биохимическую идентификацию микроорганизма проводили с помощью тест-системы

Таблица П1.7. Ферментативные свойства штамма *Staphylococcus aureus* № 906 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	D-амигдалин	–	23	Устойчивость к полимиксину В	+
2	Фосфатидилинозитфосфолипаза С	–	24	D-галактоза	–
3	D-ксилоза	–	25	D-рибоза	–
4	Аргининдигидролаза 1	+	26	L-лактат, подщелачивание	+
5	β-галактозидаза	–	27	Лактоза	–
6	α-глюкозидаза	+	28	N-ацетил-d-глюкозамин	+
7	Ala-phe-pro-ариламидаза	–	29	D-мальтоза	–
8	Циклодекстрин	–	30	Устойчивость к бацитрацину	+
9	L-аспартатариламидаза	–	31	Устойчивость к новобиоцину	–
10	β-галактопиранозидаза	–	32	Рост при 6,5 % NaCl	+
11	α-маннозидаза	–	33	D-маннит	+
12	Фосфатаза	+	34	D-манноза	+
13	Лейцинариламидаза	–	35	Метил-В-D-глюкопиранозид	–
14	L-пролинариламидаза	–	36	Пуллулан	–
15	β-глюкуронидаза	–	37	D-рафиноза	–
16	α-галактозидаза	–	38	Устойчивость к O/129 (вибриостат. агент)	+
17	L-пирролидонил-ариламидаза	+	39	Салицин	–
18	β-глюкуронидаза	–	40	Сахароза	+
19	Фланинариламидаза	–	41	D-трегалоза	+
20	Тирозинариламидаза	–	42	Аргининдигидролаза 2	–
21	D-сорбит	–	43	Устойчивость к оптохину	+
22	Уреаза	–	44	Каталаза	+

Особенности штамма: продуцирует пигмент желтого цвета, коагулазу, ДНК-азу, лецитиназу; термоустойчив к 60 °С в течение 70–75 мин; фенолустойчивость 1 : 70 – 0–25 мин; хлораминустойчивость к 0,02 % – 20–25 мин.

Таблица П1.8. Ферментативные свойства штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»)

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Уреаза	+	16	Лактоза	+
2	Аргининдигидролаза	+	17	Сорбитол	–
3	Орнитиндекарбоксилаза	–	18	Рибоза	–
4	Бета-галактозидаза	–	19	Фруктоза	+
5	Бета-глюкуронидаза	–	20	Целлобиоза	–
6	Бета-глюкозидаза	+	21	Арабиноза	–
7	Фосфотаза	+	22	Раффиноза	–
8	Эскулин	+	23	Ксилитол	–
9	N-ацетил-бета-D-глюкозаминидаза	+	24	Каротиноидный пигмент	–
10	Галактоза	+	25	Ацетоин (реакция Фогеса—Проскауэра)	+
11	Сахароза	+	26	Каталаза	+
12	Трегалоза	+	27	Гемолиз	+
13	Маннитол	+	28	Оксидаза	–
14	Мальтоза	+	29	Резистентность к ново-биоцину	–
15	Ксилоза	–	30	Манноза	+

Условия культивирования: стафилококкагар, плотная и жидкая питательная среда на основе панкреатического гидрализата рыбной муки и панкреатического гидролизата казеина с D-глюкозой и дрожжевым экстрактом (ГРМ-бульон, среда №1 ГРМ производства ФБУН «ГНЦ ПМБ»), МПА, МПБ, 37 °С, 24 ч, факультативный анаэроб.

STARHYtest-24 (Erba LaChema s.r.o., Karasek, Brno, CZ). Штамм определен до вида с вероятностью 100,00%, индекс типичности — 0,62.

***Bacillus cereus var. anthracoides* 96** ФБУН «ГНЦ ПМБ» («ГКПМ — Оболенск»). Морфологические признаки: грамположительные, не образующие капсулы толстые палочки размером 4–6 × 2 мкм, одиночные или соединены в нити; слабо подвижны. Споры овальные, довольно крупные, 3,0 × 1,5 мкм.

На ГРМ-агаре №1 колонии круглые с ровным светлым краем и темной серединой, поверхность колонии волнистая; на МПБ равномерное помутнение и легко разбивающийся осадок; через 24 ч инкубирования

при 37 °С на Potato Dextrose Agar HIMEDIA India и голодном агаре колонии круглые с бахромчатым краем и волнистой поверхностью.

Биохимические особенности. При посеве уколом в столбик 10–12%-го мясо-пептонного желатина: вдоль укола узловатые утолщения, не отростки; желатин разжижается в виде воронки. Молоко пептонирует, крахмал разлагает. На МПА с кровью образуется зона гемолиза. Обладает лецитиназной и фосфатазной активностью. Видовая принадлежность определена с помощью Bruker Daltonic MALDI Biotyper (Германия). Score Value 2.13.

Генетическая характеристика: принадлежность штамма к виду *B. cereus var. anthracoides* определялась методом ПЦР в реальном времени с использованием праймеров Vcer1F b Vcer1MR.

Отношение к гомо- и гетерологичным фагам (профаги): не лизируется сибиреязвенными фагами (бактериофаг диагностический сибиреязвенный Гамма А-26, ФКУЗ «Ставропольский НИПЧИ», серия № 2-14; бактериофаг Fah — ВНИИВВиМ сибиреязвенный диагностический, серия № 01-08).

Условия культивирования: плотные и жидкие питательные среды на основе мясо-пептонного перевара, панкреатического гидрализата рыбной муки и панкреатического гидролизата казеина с добавлением дрожжевого экстракта и глюкозы (МПА, МПБ, ГРМ-бульон, среда №1 ГРМ производства ФБУН «ГНЦ ПМБ»), Potato Dextrose Agar HIMEDIA India, Potato Glucose Agar (Dehydrated Culture Media) CULTIMED Espana, 37 °С, 24 ч, факультативный анаэроб.

Staphylococcus aureus ATCC 6538-P ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Условия культивирования: мясо-пептонный агар, мясо-пептонный бульон. Оптимальная температура культивирования 20–37 °С; длительность инкубации 18–24 ч. Культурально-морфологические и тинкториальные свойства: грамположительные, неподвижные, неспорообразующие кокки; располагаются в виде гроздей винограда, коротких цепочек, парами и поодиночке. При культивировании на МПА (агар Хоттингера) — колонии средней величины, круглые, выпуклые, с ровными краями; в МПБ (бульон Хоттингера) — растет равномерно, диффузное помутнение, осадка нет.

Klebsiella pneumoniae ssp. pneumoniae № 13883 ATCC ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Культурально-морфологические и тинкториальные свойства: грамотрицательные неподвижные палочковидные бактерии; факультативные анаэробы: условно патогенны для человека; на плотной питательной среде колонии слизистые, выпуклые с ровными краями, при росте в жидких питательных средах — равномерное помутнение. Условия культивирования: рост на простых по составу питательных средах (МПА, МПБ) при 12–43 °С в течение 18–24 ч. Оптимальная температура культивирования 35–37 °С.

Таблица П1.9. Ферментативные свойства штамма *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	D-амигдалин	–	23	Устойчивость к полимиксину В	+
2	Фосфатидилинозитфосфолипаза С	–	24	D-галактоза	–
3	D-ксилоза	–	25	D-рибоза	–
4	Аргининдигидролаза 1	+	26	L-лактат, подщелачивание	+
5	β-галактозидаза	–	27	Лактоза	–
6	α-глюкозидаза	+	28	N-ацетил-d-глюкозамин	+
7	Ala-phe-pro-ариламидаза	–	29	D-мальтоза	–
8	Циклодекстрин	–	30	Устойчивость к бацитрацину	+
9	L-аспартатариламидаза	–	31	Устойчивость к новобиоцину	–
10	β-галактопиранозидаза	–	32	Рост при 6,5% NaCl	+
11	α-маннозидаза	–	33	D-маннит	+
12	Фосфотаза	+	34	D-манноза	+
13	Лейцинариламидаза	–	35	Метил-B-D-глюкопиранозид	–
14	L-пролинариламидаза	–	36	Пуллулан	–
15	β-глюкуронидаза	–	37	D-рафиноза	–
16	α-галактозидаза	–	38	Устойчивость к O/129 (вибриостат. агент)	+
17	L-пирролидонил-ариламидаза	+	39	Салицин	–
18	β-глюкуронидаза	–	40	Сахароза	+
19	Фланинариламидаза	–	41	D-трегалоза	+
20	Тирозинариламидаза	–	42	Аргининдигидролаза 2	–
21	D-сорбит	–	43	Устойчивость к оптохину	+
22	Уреаза	–	44	Каталаза	+

Особенности штамма: продуцирует пигмент желто-оранжевого цвета, α-гемолизин, коагулазу, ДНК-азу, лецитиназу.

Таблица П1.10. Ферментативные особенности штамма *Klebsiella pneumoniae* ssp. *pneumoniae* № 13883 ATCC ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Ala-phe-pro-ариламидаза	–	25	Сахароза	+
2	Адонит	+	26	D-гагатоза	+
3	L-пирролидон-арил-амидаза	+	27	D-трегалоза	+
4	L-арабит	–	28	Цитрат (натрия)	+
5	D-целлобиоза	+	29	Малонат	+
6	β-галактозидаза	+	30	5-кето-d-глюконат	–
7	Продукция H ₂ S	–	31	L-лактат, подщелачивание	–
8	β-n-ацетил-глюкозами-нидаза	–	32	α-глюкозидаза	–
9	Глютамилариламидаза рNA	–	33	Сукцинат, подщелачивание	+
10	D-глюкоза	+	34	β-n-ацетилгалактозами-нидаза	–
11	Гамма-глутамилтрансфераза	–	35	α-галактозидаза	+
12	Сбраживание глюкозы	–	36	Фосфатаза	+
13	β-глюкозидаза	+	37	Глицинариламидаза	–
14	D-мальтоза	+	38	Орнитиндекарбоксилаза	–
15	D-маннит	+	39	Лизиндекарбоксилаза	+
16	D-манноза	+	40	L-гистидин, ассимиляция	–
17	β-ксилозидаза	+	41	Кумарат	–
18	β-аланинариламидаза	–	42	β-глюкуронидаза	–
19	L-пролинариламидаза	–	43	Устойчивость к O/129 (вибриостат. агент)	–
20	Липаза	–	44	Glu-gly-arg-ариламидаза	–
21	Палатиноза	+	45	L-малат, ассимиляция	–
22	Тирозинариламидаза	–	46	Эллман	–
23	Уреаза	+	47	L-лактат	–
24	D-сорбит	+			

Таблица П1.11. Ферментативные особенности штамма *Salmonella enteritidis* № 5765 ATCC ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Ala-phe-pro-ариламидаза	–	25	Сахароза	–
2	Адонит	–	26	D-тагатоза	–
3	L-пирролидон-арил-амидаза	–	27	D-трегалоза	+
4	L-арабит	–	28	Цитрат (натрия)	+
5	D-целлобиоза	–	29	Малонат	–
6	β-галактозидаза	–	30	5-кето-d-глюконат	–
7	Продукция H ₂ S	+	31	L-лактат, подщелачивание	+
8	β-n-ацетил-глюкозаминидаза	–	32	α-глюкозидаза	–
9	Глютамилариламидаза рNA	–	33	Сукцинат, подщелачивание	–
10	D-глюкоза	+	34	β-n-ацетилгалактозаминидаза	–
11	Гамма-глютамилтрансфераза	+	35	α-галактозидаза	+
12	Сбраживание глюкозы	+	36	Фосфатаза	–
13	β-глюкозидаза	–	37	Глицинариламидаза	–
14	D-мальтоза	+	38	Орнитиндекарбоксилаза	+
15	D-маннит	+	39	Лизиндекарбоксилаза	+
16	D-манноза	+	40	L-гистидин, ассимиляция	–
17	β-ксилозидаза	–	41	Кумарат	+
18	β-аланинариламидаза	–	42	β-глюкуронидаза	–
19	L-пролинариламидаза	–	43	Устойчивость к O/129 (вибриостат. агент)	–
20	Липаза	–	44	Glu-gly-arg-ариламидаза	–
21	Палатиноза	–	45	L-малат, ассимиляция	–
22	Тирозинариламидаза	–	46	Эллман	–
23	Уреаза	–	47	L-лактат	–
24	D-сорбит	+			

Таблица П1.12. Ферментативные особенности штамма *Proteus vulgaris* «Цветков» ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	Ala-phe-pro-ариламидаза	–	25	Сахароза	+
2	Адонит	–	26	D-тагатоza	–
3	L-пирролидон-ариламидаза	–	27	D-трегалоза	–
4	L-арабит	–	28	Цитрат (натрия)	–
5	D-целлобиоза	–	29	Малонат	–
6	β-галактозидаза	–	30	5-кето-d-глюконат	–
7	Продукция H ₂ S	+	31	L-лактат, подщелачивание	–
8	β-n-ацетил-глюкозаминидаза	–	32	α-глюкозидаза	–
9	Глютамилариламидаза рNA	–	33	Сукцинат, подщелачивание	–
10	D-глюкоза	+	34	β-n-ацетилгалактозаминидаза	–
11	Гамма-глутамилтрансфераза	–	35	α-галактозидаза	–
12	Сбраживание глюкозы	–	36	Фосфатаза	+
13	β-глюкозидаза	+	37	Глицинариламидаза	–
14	D-мальтоза	–	38	Орнитиндекарбоксилаза	–
15	D-маннит	–	39	Лизиндекарбоксилаза	–
16	D-манноза	–	40	L-гистидин, ассимиляция	–
17	β-ксилозидаза	–	41	Кумарат	–
18	β-аланинариламидаза	–	42	β-глюкуронидаза	–
19	L-пролинариламидаза	–	43	Устойчивость к O/129 (вибриостат. агент)	–
20	Липаза	–	44	Glu-gly-arg-ариламидаза	–
21	Палатиноза	–	45	L-малат, ассимиляция	–
22	Тирозинариламидаза	–	46	Эллман	+
23	Уреаза	+	47	L-лактат	–
24	D-сорбит	–			

***Salmonella enteritidis* № 5765 ATCC** ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Культурально-морфологические и тинкториальные свойства: грам-отрицательные палочковидные подвижные бактерии; факультативные анаэробы; спор и капсул не образуют; патогенны для человека. На

Таблица П1.13. Ферментативные свойства штамма *Enterococcus faecalis* ATCC 19433 ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ п/п	Тест	Реакция	№ п/п	Тест	Реакция
1	D-амигдалин	+	23	Устойчивость к полимиксину В	+
2	Фосфатидилинозитфосфолипаза С	–	24	D-галактоза	–
3	D-ксилоза	–	25	D-рибоза	+
4	Аргининдигидролаза 1	+	26	L-лактат, подщелачивание	–
5	β -галактозидаза	–	27	Лактоза	–
6	α -глюкозидаза	+	28	N-ацетил-d-глюкозамин	+
7	Ala-phe-pro-ариламидаза	–	29	D-мальтоза	+
8	Циклодекстрин	–	30	Устойчивость к бацитрацину	+
9	L-аспартатариламидаза	+	31	Устойчивость к новобиоцину	+
10	β -галактопиранозидаза	–	32	Рост при 6,5% NaCl	+
11	α -маннозидаза	–	33	D-маннит	+
12	Фосфотаза	–	34	D-манноза	+
13	Лейцинариламидаза	–	35	Метил-В-D-глюкопиранозид	+
14	L-пролинариламидаза	–	36	Пуллулан	–
15	β -глюкуронидаза	–	37	D-рафиноза	–
16	α -галактозидаза	–	38	Устойчивость к O/129 (вибриостат. агент)	+
17	L-пирролидонилариламидаза	+	39	Салицин	+
18	β -глюкуронидаза	–	40	Сахароза	+
19	Фланинариламидаза	+	41	D-трегалоза	+
20	Тирозинариламидаза	+	42	Аргининдигидролаза 2	+
21	D-сорбит	+	43	Устойчивость к оптохину	+
22	Уреаза	–	44	Каталаза	+

плотной среде колонии круглые, полупрозрачные, блестящие с ровным или слегка волнистым краем. При косом освещении колонии голубовато-золотистые, гомогенные. В бульоне — равномерное помутнение. Условия культивирования: растут на простых по составу питательных средах (МПА, МПБ) в течение 18–24 ч. Оптимальная температура

культивирования 35–37 °С, оптимум рН = 6,5–7,5. Серологическая характеристика *O9:O12:Hg,m*.

***Proteus vulgaris* «Цветков»** ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Культурально-морфологические и тинкториальные свойства: граммотрицательные палочковидные подвижные бактерии; факультативные анаэробы; капсулу не образуют; патогенны для человека. На плотной среде колонии круглые, полупрозрачные, с ровным или слегка волнистым краем, рост в виде «роения». В бульоне — равномерное помутнение. Условия культивирования: растут на простых по составу питательных средах (МПА, МПБ) в течение 18–24 ч. Оптимальная температура культивирования 35–37 °С.

***Enterococcus faecalis* ATCC 19433** ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Условия культивирования: МПА с 0,2% глюкозы (рН 7,2–7,4), МПБ с 0,2% глюкозы (рН 7,2–7,4). Оптимальная температура культивирования 37 °С; длительность инкубации 18–24 ч. Культурально-морфологические и тинкториальные свойства: грамположительные, неподвижные, неспорообразующие кокки; располагаются в виде диплококков, небольшими скоплениями, одиночными кокками и короткими цепочками. При культивировании на МПА с 0,2% глюкозы (рН 7,2–7,4) — колонии мелкие, круглые, выпуклые, с ровными краями; в МПБ с 0,2% глюкозы (рН 7,2–7,4) — растет равномерно, диффузное помутнение, осадка нет.

***Citrobacter freundii* 101/57** ФГУН «ГИСК им. Л. А. Тарасевича». Морфология клеток в мазках: граммотрицательные прямые палочки располагаются одиночно или парами; подвижные при 37 °С. Особенности роста на питательных средах: на агаре Хоттингера — круглые, прозрачные, выпуклые, с ровным краем; на бульоне Хоттингера — равномерное помутнение бульона; температурный оптимум для роста 37 °С, оптимальная рН 7,2–7,3. Биохимические свойства: ферментирует глюкозу, арабинозу, ксилозу, мальтозу, рамнозу, сахарозу, сорбит до кислоты и газа; не ферментирует лактозу; оксидазоотрицательные; каталазоположительные.

***Pseudomonas aeruginosa* 27853 ATCC** ФГУН «ГИСК им. Л. А. Тарасевича». Морфология клеток в мазках: одиночные палочки либо короткие цепочки с хорошо выраженной граммотрицательной окраской. Особенности роста на питательных средах: при росте на плотной питательной среде: условия для выращивания — МПА, МПБ; рН 7,2–7,4, температура 35–37 °С, длительность 18–20 ч. Колонии широкие, расплывчатые, прозрачные, с неровным краем. При росте на жидкой питательной среде: условия для выращивания — МПБ, рН 7,2–7,4, 18–20 ч. Рост в виде равномерного помутнения, толстой пленки; среда может

приобретать желтовато-зеленую окраску. Биохимические свойства: типичные.

***Streptococcus pyogenes* 1238 ATCC** ФГУН «ГИСК им. Л. А. Тарасевича». Морфология клеток в мазках: кокки неправильной округлой формы, располагающиеся в виде цепочек или попарно, размеры 0,5–2,0 мкм. Особенности роста на питательных средах: при росте на плотной питательной среде: условия для выращивания среды — сывороточный агар, 35–37 °С, 18–20 ч. Колонии мелкие, блестящие. Биохимические свойства: типичные.

***Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300** Becton Dickinson France S.A.A. Характеристика тестерного штамма «Microtrol»: грамположительные кокки; каталаза-положительный; оксидаза-отрицательный; рост на хромогенном агаре — положительный; ДНКаза-положительный; коагулаза Protein A — положительный; антибиотикочувствительность — метициллин: устойчивый.

***Streptococcus pyogenes* ATCC 19615** Becton Dickinson France S.A.A. Характеристика тестерного штамма «Microtrol»: биохимический контроль API 20 STREP: удовлетворительный результат; грамположительные кокки; каталаза-отрицательный; оксидаза-отрицательный; группа по Ленсфильду — группа А; ДНКаза-положительный; антибиотикочувствительность — бацитрацин: чувствительный.

***Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619** Becton Dickinson France S.A.A. Характеристика тестерного штамма «Microtrol»: грамположительные диплококки; каталаза-отрицательный; оксидаза-отрицательный; устойчивость к желчи — положительный; антибиотикочувствительность — оптохин: чувствительный.

***Salmonella typhimurium* TA100** Коллекция микроорганизмов кафедры генетики ФГБОУ ВО «МГУ им. М. В. Ломоносова». Генотип: *hisG46, rfa, uvr-, pkm101, bio-*, ревертирование к прототрофности происходит путем замены пар оснований.

***Escherichia coli* PQ 37** НИОХ СО РАН, Новосибирск. Генотип: *F-thr leu his-4 pyrD thi galE galK lacΔU169 srl300:Th10 rpoB rpsL uvrA rfa trp::Muc+ sfi A::Mud(Ap, lac)cts*.

Приложение 2

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАННЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ШТАММОВ К ТРАДИЦИОННЫМ АНТИБИОТИКАМ

Таблица П2.1. Характеристика исследованных клинических штаммов микроорганизмов

Штамм микроорганизма	Материал исследования, из которого выделен патоген	Количество штаммов
<i>Staphylococcus spp.:</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i> <i>S. saprophyticus</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>S. hominis</i>	Слизь из зева, носа, носоглотки, моча, фекалии, раневое отделяемое, секционный материал	518 168 43 35 81 20
<i>Streptococcus spp.:</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. pneumonia</i> <i>S. salivarius</i> <i>S. uberis</i> <i>S. mitis</i> <i>S. agalactia</i> <i>S. sanguinis</i> <i>S. mutans</i> <i>S. bovis</i> <i>S. dys. ss equisimilis</i> <i>S. con. ss constellatus</i>	Слизь из зева, носа, носоглотки, мокрота, моча, фекалии, секционный материал	123 91 129 162 207 71 115 83 100 41 6
<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella spp.:</i> <i>K. pneumoniae ss ozaenae</i> <i>K. pneumoniae ss pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>Enterobacter spp.:</i> <i>E. cloacae</i> <i>E. aerogenes</i> <i>E. gergoviae</i> <i>E. amnigenes</i> <i>Serratia proteamaculans</i>	Слизь из зева, носа, носоглотки, моча, раневое отделяемое, фекалии, секционный материал	268 28 98 21 53 46 4 14 5
<i>Sphingomonas paucimobilis</i> (<i>Pseudomonas paucimobilis</i>)	Слизь из носа, носоглотки, моча, фекалии, секционный материал	9

Окончание табл. П2.1

Штамм микроорганизма	Материал исследования, из которого выделен патоген	Количество штаммов
<i>Enterococcus spp.:</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i>	Слизь из зева, носа, носоглотки, мокрота, моча, фекалии, секционный материал	182 88
<i>Bacillus cereus</i>	Фекалии, секционный материал	32
<i>Acinetobacter spp.:</i> <i>A. baumani</i> <i>A. lwoffii</i>	Фекалии, секционный материал	12 16
<i>Pseudomonas spp.:</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>P. pituda</i> <i>P. alcaligenes</i>	Слизь из зева, носа, носоглотки, моча, фекалии, секционный материал	94 4 2
<i>Salmonella spp.:</i> <i>S. enteritidis</i> <i>S. typhimurium</i> <i>Shigella sonnei</i> <i>Proteus spp.:</i> <i>P. vulgaris</i> <i>P. mirabilis</i> <i>P. agglomerans</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Citrobacter spp.:</i> <i>C. freundii</i> <i>C. amalonaticus</i> <i>Hafnia alvei</i>	Слизь из зева, носа, носоглотки, моча, раневое отделяемое, фекалии, секционный материал	23 4 3 36 28 8 3 49 14 2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (<i>Pseudomonas maltophilia</i>)	Слизь из носа, носоглотки, моча, фекалии, секционный материал	11

Таблица П2.6. Чувствительность исследованных штаммов *Citrobacter freundii* к традиционным антибиотикам (2013–2019 гг.)

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)													1024	>1024	NOMIC		
		0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128				256	512
Азтреонам	45						31	2	2	1	2	7*							
Амикацин	45							1		40	2	1	1*						
Амоксициллин/ Клавулановая кислота	4									2		2							
Ампициллин	48									12	6	27*	2*						1
Ампициллин/Сульбактам	44								12	4	15	13*							
Гентамицин	49						1	36	5	2	5*								
Дорипенем	44						37	2	2	3*									
Имипенем	45						37	2	2	2	2*								
Колистин	1						1												
Левофлоксацин	45						40			3	2*								
Меропенем	45						39	2	1	1	1*								
Миноциклин	44						11	10	10	6	7*								
Нитрофурантоин	48											34	6	7*					1
Пиперациллин	44										27	2	3	10*					2
Пиперациллин/Тазобактам	45							1		38						2	4*		
Тайтециклин	44						38	4	1	1									
Тетрациклин	44								25	3	16*								
Тикарциллин/ Клавулановая кислота	45							1		24	6	7	4	3*					

Окончание табл. П2.11

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)												1024	>1024	NOMC		
		0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64				128	256
Хлорамфеникол	82						3	5	18	14	12	28*	2*					
Цефепим	28				3	4	1	4	7	9*								
Цефотаксим	26			5	2	1	3		8	7*								
Цефтаролин	20					2	2	1	2	11*	2*							
Цефтриаксон	44			5	1	1	2	9	11*	3	12*							
Цефуроксим (натрия)	26					3	2	1	9	11*								
Ципрофлоксацин	46				1	17	8	16*	2*	2*								
Эритромицин	86				12	2	1	12	19	38	2							
Эргатенем	43					5	1	2	10	11*	2*	12*						

Таблица П2.18. Чувствительность исследованных штаммов *Proteus vulgaris* к традиционным антибиотикам (2013–2019 гг.)

Антимикробный препарат	Кол-во исследованных штаммов	МПК (мкг/мл)												1024	>1024	NOMC			
		0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64				128	256	512
Азтреонам	35						20	1	2	2	3	7*							
Амикацин	35							1		32	1	1							
Ампициллин	35									3	2	29*	1*						
Ампициллин/Сульбактам	34									3	5	6	20*						
Гентамицин	36							1	25	3	1	6*							
Дорипенем	34					7	4	3	8	12*									
Имипенем	35					1	4	5	8	8	9*								
Левофлоксацин	35					26	1	4	2	2*									
Меропенем	35					9	8	10	1	1	6*								
Миноциклин	34						1			12	21*								
Пиперациллин	34										21	1	1	10*					1
Пиперациллин/Тазобактам	35									16	1	1	1	16*					
Тайгециклин	34						7	16	10	1									
Тикарциллин/ Клавулановая кислота	35							1		17	5	2	4	6*					
Тобрамицин	35					1		27	1	4	2*								
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	36					1	19	4	10*			1*							1
Цефазолин	34								3	3	1	27*							
Цефепим	36						1	18	1	3	1	12*							

Окончание табл. П2.21

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)												1024	NOMC			
		0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64			128	256	512
Тетрациклин	407						55	200	13	24	40*	75*						
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	518			90	293	40	29	25	40*	1*								
Фузидат	110			87	8	8	7*											
Хинупристин/Дальфопристин	324				274	26	2	3	19*									
Хлорамфеникол	406					5	23	63	155	79	77*	4*						
Цефепим	52					7	8	31	1	3*								1
Цефотаксим	50			6	3	7	10	20	1	2*								1
Цефтаролин	144			69	56	8	5	1	2	3*								
Цефтриаксон	86			6	2	4	11	19	29*	3	9*	1	1*					1
Цефуоксим (натрия)	50					13	22	9	3	2*								1
Ципрофлоксацин	435					31	54	193	47	105*	4	1*						
Эритромицин	517			1	135	110	38	28	29*	140*	36*							
Эргаленем	85			12	9	42	5	6	5	1		4*						1

Таблица П2.22. Чувствительность исследованных штаммов *Streptococcus bovis* к традиционным антибиотикам (2013–2019 гг.)

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)															1024	NOMC	
		0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256			512
Азитромицин	49				13	9	17	5	5*										
Ампициллин	51			7	2	4	5	1	2	30*									
Ванкомицин	100				10	65	10	3	2	7*			2	1*					
Даптомицин	100		11	21	44	5	7	5	5*	2*									
Клиндамицин	100			70	5	9	5	7*	4*										
Левофлоксацин	100				1	28	40	16	3	2*	10*								
Линезолид	100				2	17	30	5	8	7*	31*								
Пенициллин	100	4	12	7	10	8	10	16	5	5*	3*	20*							
Тайгетциклин	57	4	7	20	18	5*	1	2*											
Тетрациклин	100						18	8	8	13	52*	1*							
Хинупристин/Дальфопристин	8					1	4	2	1*										
Хлорамфеникол	100						11	35	12	10	9	23*							
Цефепим	49						30	6	5	6	1	1*							
Цефотаксим	49			13	4	8	7	9	4	4*									
Цефтаролин	43			19	2	8	2	2	5	5*									
Цефтриаксон	92			28	9	14	11	11	6*	2	11*								
Эритромицин	100			9	24	14	19	20	5*	9*									
Эртапенем	92			13	4	38	8	6	7	1	6	9*							

Таблица П2.29. Чувствительность исследованных штаммов *Streptococcus mitis* к традиционным антибиотикам (2013–2019 гг.)

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)														1024	НОМИС			
		0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128			256	512	
Азитромицин	98				34	19	21	12	12*											
Ампициллин	109				4	3	13	10	7	6	11	55*								
Ванкомицин	207					29	100	24	9	13	28*		2	2*						
Даптомицин	207			19	27	87	20	20	13	13*	7*	1*								
Клиндамицин	207				104	15	32	21	20*	15*										
Левофлоксацин	203					9	49	66	19	15	15*	30*								
Линезолид	207					10	43	55	26	15	10*	48*								
Пенициллин	203		14	13	16	14	19	22	21	25	19*	10*	30*							
Тайгекциллин	135	11	22	40	34	22*	5	1*												
Тетрациклин	203							36	21	21	32	81*	12*							
Хинупристин/ Дальфопристин	33							9	10	8	3	3*								
Хлорамфеникол	203								23	46	38	26	23	45*	2*					
Цефепим	98								40	16	23	12	5	2*						
Цефотаксим	98				22	12	12	13	10	16	13*									
Цефтаролин	76				26	7	9	4	5	5	20*									
Цефтриаксон	170				35	15	17	20	25	24*	6	28*								
Эритромицин	207				12	46	31	32	27	25*	34									
Эртапенем	170				16	8	62	19	16	19	4*	1	25*							

Таблица П2.30. Чувствительность исследованных штаммов *Streptococcus mutans* к традиционным антибиотикам (2013–2019 гг.)

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)																		
		0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	НОМПС	
Азитромицин	98					34	19	21	12	12*										
Ампициллин	109				4	3	13	10	7	6	11	55*								
Ванкомицин	207					29	100	24	9	13	28*		2	2*						
Даптомицин	207			19	27	87	20	20	13	13*	7*	1*								
Клиндамицин	207				104	15	32	21	20*	15*										
Левофлоксацин	203						9	49	66	19	15	15*	30*							
Линезолид	207						10	43	55	26	15	10*	48*							
Пенициллин	203		14	13	16	14	19	22	21	25	19*	10*	30*							
Тайгетциклин	135	11	22	40	34	22*	5	1*												
Тетрациклин	203							36	21	21	32	81*	12*							
Хинупристин/ Дальфопристин	33							9	10	8	3	3*								
Хлорамфеникол	203								23	46	38	26	23	45*	2*					
Цефепим	98							40	16	23	12	5	2*							
Цефотаксим	98				22	12	12	13	10	16	13*									
Цефтаролин	76				26	7	9	4	5	5	20*									
Цефтриаксон	170				35	15	17	20	25	24*	6	28*								
Эритромицин	207				12	46	31	32	27	25*	34									
Эртапенем	170				16	8	62	19	16	19	4*	1	25*							

Таблица П2.31. Чувствительность исследованных штаммов *Streptococcus pneumoniae* к традиционным антибиотикам (2013–2019 гг.)

Антимикробный препарат	Количество исследованных штаммов	МПК (мкг/мл)														1024	NIMC	
		0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128			256
Азитромицин	43				6	5	5	24	3*									
Амоксициллин/ Клавулановая кислота	57							25	8	12	9	3*						
Ванкомицин	77				14	35	8	6	2	8*			4*					
Даптомицин	77			5	6	26	4	3	21	2*	10*							
Имипенем	14						8	2	3	1								
Кларитромицин	14				2		2	3	5		2							
Клиндамицин	77				43	5	9	6	6*	8*								
Левофлоксацин	91				1	7	35	27	14	5	1*	1*						
Линезолид	77					13	30	14	5	4	7*	4*						
Моксифлоксацин	77				20	10		19	1	4	19*	4*						
Пенициллин	10	1									6*	2*	1*					
Пенициллин (менингит)	81		5	13	6	7	8	17	10	15								
Пенициллин (не менингит)	80		5	12	6	7	8	17	10	15								
Пенициллин (оральн.)	80		5	12	6	7	8	17	10	15								
Рифампицин	34				19	2	3	5	2	2	1							
Спарфлоксацин	14			1	3	5	2	3										
Тайгедиклин	51	4	5	7	27	5*	3											
Тетрациклин	91				1	4	28	10	15	19	13*	1*						

Окончание табл. П2.31

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)												1024	NOMC			
		0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32			64	128	256
Триметоприм/ Сульфаметоксазол	91		1			1	24	4	23	31	7*							
Хинупристин/ Дальфопристин	8						2	2	1		3*							
Хлорамфеникол	91						4	11	28	15	10	17	6*					
Цефепим	57					2	14	12	19	8	1	1*						
Цефотаксим (менингит)	41				11	4	4	12	5	5								
Цефотаксим (не менингит)	41				11	4	4	12	5	5								
Цефтаролин	26				14	2	3	3	2	2								
Цефтриаксон	11		1	1						5*		4*						
Цефтриаксон (менингит)	72				17	3	11	13	25	3								
Цефтриаксон (не менингит)	71				16	3	11	13	25	3								
Цефуроксим (натрия)	57						9	6	9	20	13*							
Эритромицин	91				9	17	20	9	20	9*	7*							
Эртапенем	69				7	2	21	5	7	22	1	2	2*					

Таблица П2.32. Чувствительность исследованных штаммов *Streptococcus salivarius* к традиционным антибиотикам (2013–2019 гг.)

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)																		
		0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	НОМИС	
Азитромицин	58				24	13	7	11	3*											
Ампициллин	71			3	11	7	7	4	4	10	25*									
Ванкомицин	129				8	66	20	5	5	24*			1*							
Даптомицин	129		7	13	45	13	16	6	19*	10*										
Клиндамицин	129			66	7	18	9	21*	6*											2
Левофлоксацин	129				14	37	48	19	4	2*	5*									
Линезолид	129				3	15	34	14	11	20*	32*									
Пенициллин	129		5	6	9	17	21	15	19	8	10	4*	15*							
Тайгетциклин	80	5	11	20	20	23*	1													
Тетрациклин	129							33	18	14	14	45*	5*							
Хинупристин/ Дальфопристин	22					5	10	5	1	1*										
Хлорамфеникол	129							12	58	16	14	10	19*							
Цефепим	58							35	8	6	4	4	1*							
Цефотаксим	58				18	7	9	12	7	2	3*									
Цефтаролин	49				30	7	2	4	1	3	2*									
Цефтриаксон	107				38	17	13	11	12	8*	3	5*								
Эритромицин	129				11	33	13	20	28	17*	7*									
Эртапенем	107				14	5	55	10	6	8	2*	2	5*							

Окончание табл. П2.34

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)																
		0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	NOMC
Тетрациклин	32						3	10	1	4	8*	4*						2
Триметоприм/Сульфаметоксазол	35				3	11	3	4	11	1*								2
Фузидат	3				3													
Хинупристин/Дальфопристин	22					16	2	3	1									
Хлорамфеникол	32						1	5	6	3	9	6*						2
Цефепим	6					1	2			1								2
Цефотаксим	6						1	3										2
Цефтаролин	7			4	2		1											
Цефтриаксон	10					1	1	4		2								2
Цефуроксим (натрия)	6					3				1*								2
Ципрофлоксацин	25				2	1	15	5	2*									
Эритромицин	35				7	2	2	7	5	9*	1*							2
Эртапенем	10		1			3	2	1				1*						2

Окончание табл. П2.35

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)													1024	NOMC		
		0,015	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64			128	256
Цефепим	86					25	15	19	8	14	5*							
Цефотаксим	85				28	12	14	9	8	6*								
Цефтазолин	62				30	5	12	4		3	8*							
Цефтриаксон	148				17	32	20	15	13	29*	9	12*		1*				
Цефуроксим (нагрия)	85						15	13	11	15	31*							
Эритромицин	161				2	17	14	16	34	34*	44*							
Эртапенем	147				25	6	61	18	16	10	2*	2	7*					

Окончание табл. П2.36

Антимикробный препарат	Количество исследо- ванных штаммов	МПК (мкг/мл)																
		0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	NOMC
Хинупристин/Дальфопристин	28					27	1											
Хлорамфеникол	42						1	5	10	5	9*	1*						1
Цефепим	10					4	1	2	1	1								1
Цефотаксим	10			2	2	1	1		2	1*								1
Цефтаролин	5			3	1		1											
Цефтриаксон	14			1	3		5	1	2*	1								1
Цефуроксим (натрия)	10					4	1	1	1	2*								1
Ципрофлоксацин	29						18	3	8*									
Эритромицин	43				10	4	2	3	6*	16*	1*							1
Эртапенем	14					4	2	1	3		1	2*						1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Abbas, H. A.* Phenotypic and Genotypic Detection of Antibiotic Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Urinary Tract Infections / H. A. Abbas, A. M. El-Ganiny, H. A. Kamel // *African Health Sciences*. — 2018. — Vol. 18. — Issue 1. — P. 11–21.
2. *Abdel-Magid, A. F.* Inhibitors of DNA Gyrase-GyrB Subunit and/or Topoisomerase IV-ParE Subunit May Treat Infectious Diseases Caused by Antibiotic-Resistant Bacteria / A. F. Abdel-Magid // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. — 2017. — Vol. 8. — Issue 6. — P. 592–594.
3. *Akamatsu, T.* Evaluation of the Efficacy of a 3.2% Glutaraldehyde Product for Disinfection of Fiberoptic Endoscopes with an Automatic Machine / T. Akamatsu [et al.] // *Journal of Hospital Infection*. — 1997. — 35 (1). — P. 47–57.
4. *Alakomi, H. L.* Lactic Acid Permeabilizes Gram-Negative Bacteria by Disrupting the Outer Membrane / H. L. Alakomi [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2000. — 66 (5). — P. 2001–2005.
5. *Aldridge, W. N.* Trialkyltins and oxidative phosphorylation / W. N. Aldridge, C. J. Threlfall // *Biochemical Journal*. — 1961. — 79 (2). — P. 214–219.
6. *Alekshun, M. N.* Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance / M. N. Alekshun, S. B. Levy // *Cell*. — 2007. — Vol. 128. — P. 1037–1050.
7. *Ali, J.* Antimicrobial Resistance Mechanisms and Potential Synthetic Treatments / J. Ali, Q. A. Rafiq, E. Ratcliffe // *Future Science OA*. — 2018. — Vol. 4. — Issue 4. — P. FSO290.
8. *Allwood, M. C.* Formaldehydereleasing Agents / M. C. Allwood, E. R. Myers // *Society for Applied Bacteriology Technical Series*. — 1981. — 16. — P. 69–76.
9. *Al-Masaudi, S. B.* Comparative Sensitivity to Antibiotics and Biocides of Methicillinresistant *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Saudi Arabia and Great Britain / S. B. Al-Masaudi, A. D. Russell, M. J. Day // *Journal of Applied Bacteriology*. — 1991. — Vol. 71. — P. 331–338.
10. *Alousi, S.* Genomic Characterization of MDR *Escherichia coli* Harboring bla_{OXA-48} on the IncL/M-type Plasmid Isolated from Blood Stream Infection / S. Alousi [et al.] // *BioMed Research International*. — 2018. — Vol. 2018. — P. 3036–3044.
11. *Alyamkina, E. A.* 4-Amino-2-phenylindole, Amides, Antibacterial Activity, Ethyl 4,4,4-trifluoroacetate, Ethylacetoacetate, Pyrrolo[2,3-*h*]quinoline / E. A. Alyamkina, S. A. Yamashkin, I. S. Stepanenko, M. A. Yurovskaya // *Moscow University Chemistry Bulletin*. — 2017. — Vol. 72. — № 1. — P. 24–28.

12. *Aminov, R. I.* Biotic acts of antibiotics / R. I. Aminov // *Frontiers in microbiology*. — 2013. — Vol. 4. — P. 241–251.
13. *Antiseptie et Desinfection* / eds J. Fleurette, J. Freney, M. -E. Reverdy. — Paris: Editions ESKA, 1995. — 360 p.
14. *Aromatic Disinfectant Fluids*. — BS 5197:1976, 1991.
15. *Attaa, H. M.* Biochemical studies on the Natamycin antibiotic produced by *Streptomyces lydicus*: Fermentation, extraction and biological activities / H. M. Attaa, A. S. El-Sayed, M. A. El-Desoukey, M. Hassanc, M. El-Gazard // *Journal of Saudi Chemical Society*. — 2015. — Vol. 19. — № 4. — P. 360–371.
16. *Ayres, H. M.* A Rapid Method of Evaluating Permeabilizing Activity Against *Pseudomonas aeruginosa* / H. M. Ayres, J. R. Furr, A. D. Russell // *Letters in Applied Microbiology*. — 1993. — Vol. 17. — P. 149–151.
17. *Aziz, M.* Natural Antimicrobial/antioxidant Agents in Meat and Poultry Products as well as Fruits and Vegetables: a Review / M. Aziz, S. Karboune // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. — 2018. — 58 (3). — P. 486–511.
18. *Babic, M.* What's New in Antibiotic Resistance? Focus on Beta-lactamases / M. Babic, A. M. Hujer, R. A. Bonomo // *Drug Resistant Update*. — 2006. — Vol. 9. — P. 142–156.
19. *Béahdy, J.* Recent developments of antibiotic research and classification of antibiotics according to chemical structure / J. Béahdy // *Advances in applied microbiology*. — 1974. — T. 18. — P. 309–406.
20. *Becker, B.* Virucidal Efficacy of Peracetic Acid for Instrument Disinfection / B. Becker [et al.] // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. — 2017. — Vol. 6. — P. 114.
21. *Bello, F.* Phytochemicals as Potential Alternatives to Counteract Bacterial Antibiotic Resistance: A Mini-Review / F. Bello, A. Babandi, Y. Murtala // *Bayero Journal of Medical Laboratory Sciences*. — 2016. — Vol. 1. — Issue 1. — P. 124–141.
22. *Benjamin W. H. Jr.* Identification of a Contaminating *Mycobacterium tuberculosis* Strain with a Transposition of an IS6110 Insertion Element Resulting in an Altered Spoligotype / W. H. Jr. Benjamin [et al.] // *Journal Clinical Microbiology*. — 2001. — 39 (3). — P. 1092–1096.
23. *Bergan, T.* Chelating Agents / T. Bergan, J. Klaveness, A. J. Aasen // *Chemotherapy*. — 2001. — Vol. 47. — P. 10–14.
24. *Berke, P. A.* Imidazolidinyl Urea Activity Against *Pseudomonas* / P. A. Berke, W. E. Rosen // *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*. — 1978. — Vol. 29. — P. 757–766.
25. *Binda, E.* Specificity of Induction of Glycopeptide Antibiotic Resistance in the Producing *Actinomycetes* / E. Binda, P. Cappelletti, F. Marinelli, G. L. Marcone // *Antibiotics (Basel)*. — 2018. — Vol. 7. — Issue 2. — P. E36.
26. *Binder, M.* Die Cytochalasane, eine neue Klasse biologisch aktiver Metabolite von Mikroorganismen / M. Binder, C. Tamm // *Angewandte Chemie*. — 1973. — T. 85. — №. 9. — P. 369–381.

27. *Binh, T. T.* Search for Novel Candidate Mutations for Metronidazole Resistance in *Helicobacter pylori* Using Next-generation Sequencing / T. T. Binh [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2015. — Vol. 59. — Issue 4. — P. 2343–2348.
28. *Bloomfield, S. F.* Mechanisms of Inactivation and Resistance of Spores to Chemical Biocides / S. F. Bloomfield, M. Arthur // *Journal of Applied Bacteriology Symposium Supplement*. — 1994. — Vol. 76. — P. 91S–104S.
29. *Bonafede, M.* Emerging Antibiotic Resistance / M. Bonafede, L. B. Rice // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. — 1997. — Vol. 130. — P. 558–66.
30. *Bradley, C. R.* Evaluation of the Steris System 1 peracetic Acid Endoscope Processor / C. R. Bradley, J. R. Babb, G. A. J. Aycliffe // *Journal of Hospital Infection*. — 1995. — Vol. 29. — P. 143–151.
31. *Bright, K. R.* Rapid Reduction of *Staphylococcus aureus* Populations on Stainless Steel Surfaces by Zeolite Ceramic Coatings Containing Silver and Zinc Ions / K. R. Bright, C. P. Gerba, P. A. Rusin // *Journal of Hospital Infection*. — 2002. — Vol. 52. — P. 307–309.
32. *British Pharmacopoeia*. — London: TSO, 2018.
33. *Bromberg, L. E.* Sustained Release of Silver from Periodontal Wafers for Treatment of Periodontitis / L. E. Bromberg [et al.] // *Journal of Controlled Release*. — 2000. — 68 (1). — P. 63–72.
34. *Bryskier, A.* Antibiotics and Antibacterial Agents: Classifications and Structure-Activity Relationship / A. Bryskier. — Washington: ASM Press, 2005. — P. 13–38.
35. *Bugg, T. D. H.* Molecular Basis for Vancomycin Resistance in *Enterococcus faecium* BM4147: Biosynthesis of a Depsipeptide Peptidoglycan Precursor by Vancomycin Resistance Proteins VanH and VanA / T. D. H. Bugg [et al.] // *Biochemistry*. — 1991. — Vol. 30. — P. 10408–10415.
36. *Burt, S. A.* Antibacterial Activity of Selected Plant Essential Oils Against *Escherichia coli* O157:H7 / S. A. Burt, R. D. Reinders // *Letters in Applied Microbiology*. — 2003. — Vol. 36. — P. 162–167.
37. *Byrnes, J.* Pharmacologic Modeling of Primary Mitochondrial Respiratory Chain Dysfunction in Zebrafish / J. Byrnes [et al.] // *Neurochemistry International*. — 2018. — Vol. 117. — P. 23–34.
38. *Cabrera-Martinez, R. -M.* Studies on the Mechanisms of the Sporicidal Action of *ortho*-phthalaldehyde / R. -M. Cabrera-Martinez, B. Setlow, P. Setlow // *Journal of Applied Microbiology*. — 2002. — Vol. 92. — P. 675–680.
39. *Carson, C. F.* Melaleuca Alternifolia (Tea Tree) Oil Gel (6%) for the Treatment of Recurrent Herpes Labialis / C. F. Carson [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2001. — Vol. 48. — P. 445–458.
40. *Casella, M. L.* Disinfection with Gaseous Formaldehyde. Second Part: Influence of Test Materials on Formaldehyde Residues and the Bactericidal and Sporicidal Effectiveness / M. L. Casella, W. Schmidt-Lorenz // *Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin*. — 1989. — 188(5). — P. 449–465.

41. *Chandra, H.* Antimicrobial Resistance and the Alternative Resources with Special Emphasis on Plant-Based Antimicrobials-A Review / *H. Chandra* [et al.] // *Plants (Basel)*. — 2017. — Vol. 6. — Iss. 2. — P. 16–27.
42. *Chang, F. K.* Urinary Concentrations of Triclosan, Benzophenone-3, and Bisphenol A in Taiwanese Children and Adolescents / *F. K. Chang, J. Shiea, H. J. Tsai* // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2017. — 14 (12). — P. 1545. — doi: 10.3390/ijerph14121545.
43. *Chatterjee, S. S.* High Prevalence of Co-Expression of Newer beta-Lactamases (ESBLs, Amp-C-beta-Lactamases, and Metallo-beta-Lactamases) in Gram-Negative Bacilli / *S. S. Chatterjee* [et al.] // *Indian Journal of Medical Microbiology*. — 2010. — Vol. 28. — Iss. 3. — P. 267–268.
44. *Chatterji, M.* Effect of Different Classes of Inhibitors on DNA Gyrase from *Mycobacterium smegmatis* / *M. Chatterji, M. S. Unniraman, S. Mahadevan, V. Nagaraja* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2001. — Vol. 48. — P. 479–485.
45. *Chawner, J. A.* Interaction of the Bisbiguanides Chlorhexidine and Alexidine with Phospholipid Vesicles: Evidence for Separate Modes of Action / *J. A. Chawner, P. Gilbert* // *Journal of Applied Bacteriology*. — 1989. — Vol. 66. — P. 253–258.
46. *Chemical Disinfectants and Antiseptics — Quantitative Suspension Test for the Evaluation of Bactericidal Activity of Chemical Disinfectants and Antiseptics Use in Food, Industrial, Domestic and Institutional Areas. — Phase 2 Step 1. — EN 1276:1997. — 1997.*
47. *Chemical Disinfectants and Antiseptics. Quantitative Suspension Test for the Evaluation of Bactericidal Activity of Chemical Disinfectants and Antiseptics Used in Food, Industrial, Domestic and Institutional Areas. Test Method and Requirements. — Phase 2 Step 1. — BS EN 1276:2009/AC:2010 D/E/F.*
48. *Chemical Germicides in Health Care / M. S. Favero; ed. W. A. Rutala. — Morin Heights: Polyscience Publications. — 1995. — P. 33–42.*
49. *Chen, A. Y.* DNA Topoisomerases: Essential Enzymes and Lethal Targets / *A. Y. Chen, L. F. Liu* // *Annual Review in Pharmacology and Toxicology*. — 1994. — Vol. 34. — P. 191–218.
50. *Chen, S. F.* Structural Insights into the Gating of DNA Passage by the Topoisomerase II DNA-gate / *S. F. Chen* [et al.] // *Nature Communications*. — 2018. — Vol. 9. — Iss. 1. — P. 3085–3098.
51. *Cheng, M.* Ramoplanin at Bactericidal Concentrations Induces Bacterial Membrane Depolarization in *Staphylococcus aureus* / *M. Cheng* [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2014. — Vol. 58. — Iss. 11. — P. 6819–6827.
52. *Chierici, R.* Antimicrobial Actions of Lactoferrin / *R. Chierici* // *Advances in Nutritional Research*. — 2001. — Vol. 10. — P. 247–269.
53. *Chopra, I.* Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance / *I. Chopra, M. Roberts* // *Microbiology and molecular biology reviews*. — 2001. — Vol. 65. — № 2. — P. 232–260.

54. *Chouchani, C.* Evolution of β -Lactams Resistance in Gram-Negative Bacteria in Tunisia / C. Chouchani, R. Marrakchi, A. E. Salabi // *Critical Reviews in Microbiology*. — 2011. — Vol. 37. — Iss. 3. — P. 167–177.
55. *Chu, Z.* Characterization of Antimicrobial Poly (Lactic Acid)/Nano-Composite Films with Silver and Zinc Oxide Nanoparticles / Z. Chu [et al.] // *Materials (Basel)*. — 2017. — 10 (6). — P. 659–672.
56. *Cicek, A. C.* OXA- and GES-Type β -Lactamases Predominate in Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Isolates from a Turkish University Hospital / A. C. Cicek [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2014. — Vol. 20. — Iss. 5. — P. 410–415.
57. *Ciumac, D.* Influence of Acyl Chain Saturation on the Membrane-Binding Activity of a Short Antimicrobial Peptide / D. Ciumac [et al.] // *ACS Omega*. — 2017. — Vol. 2. — Iss. 11. — P. 7482–7492.
58. *Clark, D. S.* The Effect of Carbon Dioxide on the Growth of Slime Producing Bacteria on Fresh Beef / D. S. Clark, C. P. Lentz // *Canadian Institute of Food Technology Journal*. — 1996. — Vol. 2. — P. 72–75.
59. *Cocito, C.* Inhibition of Protein Synthesis by Streptogramins and Related Antibiotics / C. Cocito, M. Di Giambattista, E. Nyssen, P. Vannuffel // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 1997. — Vol. 39. — P. 7–13.
60. *Codling, C. E.* Performance of Contact Lens Disinfecting Solutions Against *Pseudomonas aeruginosa* in the Presence of Organic Load / C. E. Codling, J. -Y. Maillard, A. D. Russell // *Eye and Contact Lens*. — 2003. — Vol. 29. — P. 100–102.
61. *Coffey, T. J.* Genetics and Molecular Biology of β -Lactam-Resistant Pneumococci / T. J. Coffey, C. G. Dowson, B. G. Spratt // *Microbiology and Drug Resistance*. — 1995. — Vol. 1. — P. 29–34.
62. *Collier, P. J.* Chemical Reactivity of Some Isothiazolone Biocides / P. J. Collier [et al.] // *Journal of Applied Bacteriology*. — 1990. — Vol. 69. — P. 578–584.
63. *Collin, F.* Exploiting Bacterial DNA Gyrase as a Drug Target: Current State and Perspectives / F. Collin, S. Karkare, A. Maxwell // *Applied Microbiology and Biotechnology*. — 2011. — Vol. 92. — P. 479–497.
64. *Collins, J.* The Use of Glutaraldehyde in Laboratory Discard Jars / J. Collins // *Letters in Applied Microbiology*. — 1986. — Vol. 2. — P. 103–105.
65. *Conly, J.* Antimicrobial Resistance in Canada / J. Conly // *Canadian Medical Association Journal*. — 2002. — Vol. 167. — Issue 8. — P. 885–891.
66. *Cooper, M. A.* Binding of Vancomycin Group Antibiotics to D-Alanine and D-Lactate Presenting Self-Assembled Monolayers / M. A. Cooper, M. T. Fiorini, C. Abell, D. H. Williams // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. — 2000. — Vol. 8. — P. 2609–2616.
67. *Cosmetic and Drug Preservation: Principles and Practice* / J. J. Kabara; ed. J. J. Kabara. — New York: Marcel Dekker, 1984. — P. 275–304.
68. *Cosmetics Directive*. — 76/768/EEC, 2002; 2010/4/EU.
69. *Coussens, N. P.* Better Living Through Chemistry: Addressing Emerging Antibiotic Resistance / N. P. Coussens [et al.] // *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N. J.)*. — 2018. — Vol. 243. — Iss. 6. — P. 538–553.

70. Coates, D. Sporicidal Activity of Sodium Dichloroisocyanurate, Peroxygen and Glutaraldehyde Disinfectants Against *Bacillus subtilis* / D. Coates // Journal of Hospital Infection. — 1996. — Vol. 32. — P. 283–294.
71. D'Arcy, P. E. Quaternary ammonium compounds in medicinal chemistry / P. E. D'Arcy, E. P. Taylor // Journal of Pharmacy and Pharmacology. — 1962. — 14. — P. 129–146.
72. David, B. PBP2b Plays a Key Role in Both Peripheral Growth and Septum Positioning in *Lactococcus lactis* / B. David [et al.] // PLoS One. — 2018. — Vol. 13. — Iss. 5. — P. 0198014.
73. de Groot A. C. Formaldehyde-Releasers in Cosmetics: Relationship to Formaldehyde Contact Allergy. Part 1. Characterization, Frequency and Relevance of Sensitization, and Frequency of Use in Cosmetics / A. C. de Groot [et al.] // Contact Dermatitis. — 2010. — 62 (1). — P. 2–17.
74. Diarra, M. S. Effect of Lactoferrin in Combination with Penicillin on the Morphology and the Physiology of *Staphylococcus aureus* Isolated From Bovine Mastitis / M. S. Diarra, D. Petitclerc, P. Lacasse // Journal of Dairy Science. — 2002. — Vol. 85. — P. 1141–1149.
75. Diehl, M. A. A New Preservative for High pH Systems / M. A. Diehl // Household and Personal Products Industry (HAPPI). — 2002. — 39 (8). — P. 72–74.
76. Dinos, G. P. The Macrolide Antibiotic Renaissance / G. P. Dinos // British Journal of Pharmacology. — 2017. — Vol. 174. — Iss. 18. — P. 2967–2983.
77. Disinfectants — Their Value and Uses / W. E. Finch. — London: Chapman and Hall, 1958. — 188 p.
78. Disinfection in Veterinary and Farm Animal Practice / eds A. H. Linton, W. B. Hugo, A. D. Russell. — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1987. — P. 12–42.
79. Disinfection, Sterilization, and Preservation / P. A. Goddard, K. A. McCue; ed. S. S. Block. — 5th edn. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — 1481 p.
80. Docquier, J-D. An Update on β -Lactamase Inhibitor Discovery and Development / J-D. Docquier, S. Mangani // Drug Resistance Updates. — 2018. — Vol. 36. — P. 13–29.
81. Dominelli-Whiteley, N. Strong Short-Range Cooperativity in Hydrogen-Bond Chains / N. Dominelli-Whiteley [et al.] // Angewandte Chemie International Edition. — 2017. — Vol. 56. — Iss. 26. — P. 7658–7662.
82. Dowson, C. G. Penicillin-Binding Protein 2 Genes of Non-beta-Lactamase-Producing, Penicillin-Resistant Strains of *Neisseria gonorrhoeae* / C. G. Dowson, A. E. Jephcott, K. R. Gough, B. G. Spratt // Molecular Microbiology. — 1989. — Vol. 3. — Iss. 1. — P. 35–41.
83. Duan, Y. Properties of an Enzyme Based Low Level Iodine Disinfectant / Y. Duan [et al.] // Journal of Hospital Infection. — 1999. — Vol. 43. — P. 219–229.
84. Durcik, M. New N-Phenylpyrrolamide DNA Gyrase B Inhibitors: Optimization of Efficacy and Antibacterial Activity / M. Durcik [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2018. — Vol. 154. — P. 117–132.

85. *Džidic, S.* Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects / S. Džidic, J. Šuškovc, B. Kos // *Food Technology and Biotechnology*. — 2008. — Vol. 46. — P. 11–21.
86. *Ebrahim-Saraie, H. S.* Detection of Antimicrobial Susceptibility and Integrations Among Extended-Spectrum β -Lactamase Producing Uropathogenic *Escherichia coli* Isolates in Southwestern Iran / H. S. *Ebrahim-Saraie* [et al.] // *Oman Medical Journal*. — 2018. — Vol. 33. — Iss. 3. — P. 218–223.
87. *Ehmann, D. E.* Novel Compounds Targeting Bacterial DNA Topoisomerase / DNA Gyrase / D. E. Ehmann, S. D. Lahiri // *Current Opinion in Pharmacology*. — 2014. — Vol. 18. — P. 76–83.
88. *El-Ahl, A. A.* Synthesis and Antibacterial Eesting of Some New Quinolines, Pyridazinoquinolines and Spiroindoloquinolines / A. A. El-Ahl, M. M. Mashaly, M. A. Metwally // *Bollettino Chimico Farmaceutico*. — 1996. — Vol. 135. — P. 297–300.
89. *Elgendy, E. A.* Effect of Local Application of Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) Oil Gel on Long Pentraxin Level Used as an Adjunctive Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Clinical Study / E. A. Elgendy, S. A. Ali, D. H. Zineldeen // *Journal of Indian Society of Periodontology*. — 2013. — 17 (4). — P. 444–448.
90. *Elshahawi, Sherif I.* A comprehensive review of glycosylated bacterial natural products / Sherif I. Elshahawi, Khaled A. Shaaban, Madan K. Kharelc, Jon S. Thorson // *Chemical Society Reviews*. — 2015. — № 21. — P. 7591–7697.
91. *Elsmore, R.* Development of Bromine Chemistry in Controlling Microbial Growth in Water Systems / R. Elsmore // *International Biodeterioration and Biodegradation*. — 1995. — Vol. 36. — P. 245–253.
92. *Elsmore, R.* Practical experience of the use of bromine-based biocides in cooling towers / R. Elsmore // *Biodeterioration and Biodegradation*. — 1993. — 9. — P. 114–122.
93. *Ernst, R. E.* Biological Effects of Surfactants: Part 6 - Effects of Anionic, Non-Ionic and Amphoteric Surfactants on a Green Alga (*Chlamydomonas*) / R. E. Ernst, C. J. Gonzales, J. Arditti // *Environmental Pollution*. — 1983. — Series A. — Vol. 31. — P. 159–175.
94. *Etebu, E.* Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives / E. Etebu, I. Ariekpar // *International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research*. — 2016. — Vol. 4. — № 6. — P. 90–101.
95. *Fan, L.* Interaction of Ozone and Negative Air Ions to Control Microorganisms / L. Fan [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. — 2002. — Vol. 93. — P. 114–148.
96. *Ferguson, D.* Phenotypic, Molecular and Antibiotic Resistance Profiling of Nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* Strains Isolated from Two Irish Hospitals / D. Ferguson, O. J. Cahill, B. Quilty // *Journal of Medicine*. — 2007. — Vol. 1. — Iss. 1. — P. 1–14.
97. *Figueiredo, A. C. L.* Antibacterial Efficacy of Nisin, Bacteriophage P100 and Sodium Lactate Against *Listeria monocytogenes* in Ready-to-Eat Sliced

- Pork Ham / A. C. L. Figueiredo, R. C. C. Almeida // *Brazilian Journal of Microbiology*. — 2017. — 48 (4). — P. 724–729.
98. Fihman, V. Appearance of *aac(6′)-Ib-cr* Gene Among Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in a French Hospital / V. Fihman [et al.] // *Journal of Infection*. — 2008. — Vol. 56. — Iss. 6. — P. 454–459.
99. Fine, D. H. Effect of an Essential Oil Containing Antiseptic Mouthrinse on Plaque and Salivary *Streptococcus mutans* Levels / D. H. Fine [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. — 2000. — Vol. — P. 157–161.
100. Fine, D. H. Comparative Antimicrobial Activities of Antiseptic Mouthwashes Against Isogenic Planktonic and Biofilm Forms of *Actinobacillus actinomycescomitans* / D. H. Fine, D. Furgang, M. L. Barnett // *Journal of Clinical Periodontology*. — 2001. — Vol. 28. — P. 697–700.
101. Finley, R. Declines in Outpatient Antimicrobial Use in Canada (1995-2010) / R. Finley [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — Iss.10. — P. e76398.
102. *Food Preservatives* / eds N. J. Russell, G. W. Gould. — New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003. — 370 p.
103. Forbes, S. Formulation of Biocides Increases Antimicrobial Potency and Mitigates the Enrichment of Nonsusceptible Bacteria in Multispecies Biofilms / S. Forbes [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2017. — 83 (7). — doi: 10.1128/AEM.03054-16.
104. Forough Reyhani, M. Antibacterial Effect of Different Concentrations of Sodium Hypochlorite on *Enterococcus faecalis* Biofilms in Root Canals / M. Forough Reyhani [et al.] // *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. — 2017. — 11 (4). — P. 215–221.
105. Franco-Ulloa, S. Novel Bacterial Topoisomerase Inhibitors Exploit Asp83 and the Intrinsic Flexibility of the DNA Gyrase Binding Site / S. Franco-Ulloa, G. La Sala, G. P. Miscione, M. De Vivo // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2018. — Vol. 19. — Iss. 2. — P. 453–465.
106. Freese, E. Action Mechanisms of Preservatives and Antiseptics / E. Freese, B. C. Levin // *Developments in Industrial Microbiology*. — 1978. — Vol. 19. — P. 207–227.
107. Freudenthal, O. Discrepancies between Cyclic and Linear Antimicrobial Peptide Actions on the Spectrochemical and Nanomechanical Fingerprints of a Young Biofilm / O. Freudenthal, F. Quilès, G. Francius // *ACS Omega*. — 2017. — Vol. 2. — Iss. 9. — P. 5861–5872.
108. Fuoco, D. Classification framework and chemical biology of tetracycline-structure-based drugs / D. Fuoco // *Antibiotics*. — 2012. — Vol 1. — № 1. — P. 1–13.
109. Fyfe, C. Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens / C. Fyfe, T. H. Grossman, K. Kerstein, J. Sutcliffe // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. — 2016. — Vol. 6. — Iss. 10. — P. a025395.
110. Gao, Hai-Nv. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection/ Hai-Nv Gao [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2013. — Vol. 368. — Iss. 24. — P. 2277–2285.

111. *Gavin, J.* Efficacy of Standard Disinfectant Test Methods for Contact Lens-Care Solutions / J. Gavin [et al.] // International Biodeterioration and Biodegradation. — 1996. — Vol. 36. — P. 431–440.
112. *Giedraitien, A.* Antibiotic Resistance Mechanisms of Clinically Important Bacteria / A. Giedraitien, A. Vitkauskien, R. Naginien, A. Pavilonis // Medicina (Kaunas). — 2011. — Vol. 47. — Iss. 3. — P. 137–146.
113. *Gilbert, P.* Synergism within Polyhexamethylene Biguanide Biocide Formulations / P. Gilbert, D. Pemberton, D. E. Wilkinson // Journal of Applied Bacteriology. — 1990. — Vol. 69. — P. 593–598.
114. *Gilbert, P.* Barrier Properties of the Gram-Negative Cell Envelope Towards High Molecular Weight Polyhexamethylene Biguanides / P. Gilbert, D. Pemberton, D. E. Wilkinson // Journal of Applied Bacteriology. — 1990. — Vol. 69. — P. 585–592.
115. *Girou, E.* Efficacy of Handrubbing with Alcohol Based solution Versus Standard Handwashing with Antiseptic Soap: Randomised Clinical Trial / E. Girou [et al.] // British Medical Journal. — 2002. — Vol. 325. — P. 362–365.
116. *Goldstone, R. J.* A Population Genomics Approach to Exploiting the Accessory ‘Resistome’ of *Escherichia coli* / R. J. Goldstone, D. G. E. Smith // Microbial Genomics. — 2017. — Vol. 3. — Issue 4. — P. 1–15.
117. *Gomes, P. F. A.* In Vitro Antimicrobial Activity of Several Concentrations of Sodium Hypochlorite and Chlorhexidine Gluconate in the Elimination of *Enterococcus faecalis* / P. F. A. Gomes [et al.] // International Journal of Endodontics. — 2001. — Vol. 34. — P. 424–428.
118. *Gómez-Eichelmann, M. C.* DNA Supercoiling and Topoisomerases in *Escherichia coli* / M. C. Gómez-Eichelmann, R. Camacho-Carranza // Revista latinoamericana de microbiología. — 1995. — Vol. 37. — Iss. 3. — P. 291–304.
119. *Govinden, U.* Geographical Evolution of the CTX-M β -Lactamase: an Update / U. [et al.] // Govinden African Journal of Biotechnology. — 2007. — Vol. 6. — P. 831–839.
120. *Grebe, T.* Penicillin-Binding Proteins 2b and 2x of *Streptococcus pneumoniae* are Primary Resistance Determinants for Different Classes of β -Lactam Antibiotics / T. Grebe, R. Hakenbeck // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 1996. — Vol. 40. — P. 829–834.
121. *Grzybowski, J.* Antimicrobial Properties of Copper-Coated Electroconductive Polyester Fibers / J. Grzybowski, E. A. Trafny // Polimers in Medicine. — 1999. — Vol. 29. — P. 27–33.
122. *Guide to Microbial Control in Pharmaceutical* / S. P. Denyer, K. H. Wallhauser; eds S. P. Denyer, R. M. Baird. — Chichester: Ellis Horwood, 1990. — P. 251–273.
123. *Guilhelmelli, F.* Antibiotic Development Challenges: the Various Mechanisms of Action of Antimicrobial Peptides and of Bacterial Resistance / F. Guilhelmelli [et al.] // Frontiers of Microbiology. — 2013. — Vol. 4. — P. 353–365.

124. *Guillard, T.* Antibiotic Resistance and Virulence: Understanding the Link and its Consequences for Prophylaxis and Therapy / T. Guillard [et al.] // *Bioessays*. — 2016. — Vol. 38. — Iss. 7. — P. 682–693.
125. *Gurley, B.* Ozone: Pharmaceutical Sterility of the Future? / B. Gurley // *Journal of Parenteral Science and Technology*. — 1985. — Vol. 39. — P. 256–261.
126. *Guthrie, W.G.* Bronopol — the Answer to Preservative Problems / W.G. Guthrie // *SOFW Journal*. — 1999. — Vol. 125. — P. 67–71.
127. *Haburcak, R.* Ligand-Receptor Interaction Modulates the Energy Landscape of Enzyme-Instructed Self-Assembly of Small Molecules / R. Haburcak [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. — 2016. — Vol. 138. — Issue 47. — P. 15397–15404.
128. *Haburcak, R.* Ligand-Receptor Interaction Modulates the Energy Landscape of Enzyme-Instructed Self-Assembly of Small Molecules / R. Haburcak [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. — 2016. — Vol. 138. — Issue 47. — P. 15397–15404.
129. *Hamano, Y.* A novel enzyme conferring streptothricin resistance alters the toxicity of streptothricin D from broad-spectrum to bacteria-specific / Y. Hamano [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. — 2006. — Vol. 281. — Iss. 25. — P.16842–16848.
130. *Hamilton, J. L.* Polymeric Nanocarriers for the Treatment of Systemic Iron Overload / J. L. Hamilton, J. N. Kizhakkedathu // *Molecular and Cellular Therapies*. — 2015. — Vol. 3. — P. 3.
131. *Hamilton-Miller, J. M.* Chemistry and biology of the polyene macrolide antibiotics / J. M. Hamilton-Miller // *Bacteriological Reviews*. — 1973. — Vol. 37. — Iss. 3. — P. 166.
132. *Handbook of Biocide and Preservative Use* / G. Hill; ed. H. W. Rossmore. — London: Blackie Academic and Professional, 1995. — P. 349–415.
133. *Handbook of Disinfectant and Antiseptics* / ed. J. M. Ascenzi. — New York: Marcel Dekker, 1996. — 300 p.
134. *Handbook of Disinfectant and Antiseptics* / ed. J. M. Ascenzi. — New York: Marcel Dekker, 1996. — 300 p.
135. *Hasdemir, U.* The Role of Cell Wall Organization and Active Efflux Pump Systems in Multidrug Resistance of Bacteria / U. Hasdemir // *Mikrobiyoloji Bülteni*. — 2007. — Vol. 41. — Iss. 2. — P. 309–327.
136. *He, S.* Mechanisms of Evolution in High-Consequence Drug Resistance Plasmids / S. He [et al.] // *MBio*. — 2016. — Vol. 7. — Iss. 6. — P. e01987–16.
137. *Hildebrandt, C.* *In Vitro* Analysis of the Microbicidal Activity of 6 Contact Lens Care Solutions / C. Hildebrandt [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. — 2012. — Vol. 12. — P. 241.
138. *Hodgson, I.* Synergistic Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils and Parabens: Potential for the Preservation of Food / I. Hodgson, J. Stewart, L. Fyfe // *International Biodeterioration and Biodegradation*. — 1995. — Vol. 36. — P. 465.

139. *Hooper, D. C.* Mechanisms of Action of Antimicrobials: Focus on Fluoroquinolones / D. C. Hooper // *Clinical Infectious Diseases*. — 2001. — Vol. 32. — Suppl. 1. — P. S9–S15.
140. *Howlett, R.* Erratum: Streptomyces Coelicolor Strains Lacking Polyprenol Phosphate Mannose Synthase and Protein O-mannosyl Transferase are Hyper-susceptible to Multiple Antibiotics / R. Howlett [et al.] // *Microbiology*. — 2018. — Vol. 164. — Iss. 3. — P. 369–382.
141. *Hu, F-P.* Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005–2014 / F-P. Hu [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. — 2016. — Vol. 22. — S9–S14.
142. *Huang, F. C.* The Effect of the Disulfideisomerase Domain Containing Protein in the Defense Against Polyhexamethylene Biguanide of Highly Tolerant *Acanthamoeba* at the Trophozoite Stage / F. C. Huang [et al.] // *International Journal for Parasitology — Drugs and Drug Resistance*. — 2016. — 6 (3). — P. 251–257.
143. *Hugo, W. B.* The Degradation of Preservatives by Microorganisms / W. B. Hugo // *International Biodeterioration and Biodegradation*. — 1991. — Vol. 27. — P. 185–194.
144. *Iannelli, F.* Type M Resistance to Macrolides Is Due to a Two-Gene Efflux Transport System of the ATP-Binding Cassette (ABC) Superfamily / F. Iannelli [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 1670–1679.
145. *Ignak, S.* Frequency of Antiseptic Resistance Genes in Clinical Staphylococci and Enterococci Isolates in Turkey / S. Ignak, Y. Nakipoglu, B. Gurler // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. — 2017. — Vol. 6. — P. 88.
146. *Inhibition and Destruction of the Microbial Cell* / D. J. Kushner; ed. W. B. Hugo. — London: Academic Press, 1971. — P. 259–283.
147. *Intorasoot, A.* Bactericidal Activity of Herbal Volatile Oil Extracts against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* / A. Intorasoot [et al.] // *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*. — 2017. — 6 (2). — P. 218–222.
148. *Jacoby, G. A.* New Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents / G. A. Jacoby, G. L. Archer // *The New England Journal of Medicine*. — 1991. — Vol. 324. — Iss. 9. — P. 60–612.
149. *Jacoby, G. A.* The New β -Lactamases / G. A. Jacoby, L. S. Munoz-Price // *New England Journal of Medicine*. — 2005. — Vol. 352. — P. 380–391.
150. *Jarolim, K.* Dual Effectiveness of *Alternaria* but not *Fusarium* Mycotoxins against Human Topoisomerase II and Bacterial Gyrase / K. Jarolim [et al.] // *Archives of Toxicology*. — 2017. — Vol. 91. — Iss. 4. — P. 2007–2016.
151. *Jedrey, H.* Ciprofloxacin Binding to GyrA Causes Global Changes in the Proteome of *Pseudomonas aeruginosa* / H. Jedrey, K. S. Lilley, M. Welch // *FEMS Microbiology Letters*. — 2018. — Vol. 365. — Iss. 13. — P. 134.
152. *Jędrzejczyk, R. J.* Antimicrobial Properties of Silver Cations Substituted to Faujasite Mineral // R. J. Jędrzejczyk [et al.] // *Nanomaterials (Basel)*. — 2017. — 7(9). — P. 240–251.

153. *Jennings, M. C. Efflux Pumps May Not Be the Major Drivers of qac Resistance in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus / M. C. Jennings [et al.] // European Journal of Chemical Biology. — 2017. — 18 (16). — P. 1573–1577.*
154. *Jeong, E. K. Inactivation of Influenza A virus H1N1 by Disinfection Process / E. K. Jeong [et al.] // American Journal of Infection Control. — 2010. — 38 (5). — P. 354–360.*
155. *Jones, J. A. Recent Advances in the Rational Design and Optimization of Antibacterial Agents / J. A. Jones, K. G. Virga, G. Gumina, K. E. Hevener // MedChemComm. — 2016. — Vol. 7. — Iss. 9. — P. 1694–1715.*
156. *Jroundi, F. Molecular Tools for Monitoring the Ecological Sustainability of a Stone Bio-Consolidation Treatment at the Royal Chapel, Granada / F. Jroundi [et al.] // PLoS One. — 2015. — 10 (7). — doi:10.1371/journal.pone.0132465.*
157. *Kabara, J. J. Structure-Function Relationships of Surfactants as Antimicrobial Agents / J. J. Kabara // Journal of the Society of Cosmetic Chemists. — 1978. — Vol. 29. — P. 733–741.*
158. *Kampf, G. Efficacy of Ethanol against Viruses in Hand Disinfection / G. Kampf // Journal of Hospital Infection. — 2018. — 98 (4). — P. 331–338.*
159. *Kapoor, G. Action and Resistance Mechanisms of Antibiotics: A guide for Clinicians / G. Kapoor, S. Saigal, A. Elongavan // Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology. — 2017. — Vol. 33. — Issue 3. — P. 300–305.*
160. *Karatzas, A. K. The Combined Action of Carvacrol and High Hydrostatic Pressure on Listeria monocytogenes Scott A / A. K. Karatzas [et al.] // Journal of Applied Microbiology. — 2001. — Vol. 90. — P. 463–469.*
161. *Karthikeyan, K. Emergence of a New Antibiotic Resistance Mechanism in India, Pakistan, and the UK: a Molecular, Biological, and Epidemiological Study / K. Karthikeyan [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. — 2010. — Vol. 10. — Iss. 9. — P. 597–602.*
162. *Kensuke, B. M. Resistance to Macrolides in Clinical Isolates of Streptococcus pyogenes due to Ribosomal Mutations / B. M. Kensuke [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2002. — Vol. 49. — Iss. 6. — P. 935–939.*
163. *Keshri, V. Phylogenomic Analysis of β -Lactamase in Archaea and Bacteria Enables the Identification of Putative New Members / V. Keshri [et al.] // Genome Biology and Evolution. — 2018. — Vol. 10. — Iss. 4. — P. 1106–1114.*
164. *Khadre, M. A. Microbiological Aspects of Ozone Applications in Food: a Review / M. A. Khadre, A. E. Yousef, J. -G. Kim // Journal of Food Science. — 2001. — Vol. 66. — P. 1242–1252.*
165. *Khunkitti, W. Acanthamoeba castellanii: Growth, Encystment, Excystment and Biocide Susceptibility / W. Khunkitti [et al.] // Journal of Infection. — 1998. — Vol. 36. — P. 43–48.*
166. *Kim, J. G. Chlorine Dioxide Treatment of Seafoods to Reduce Bacterial Loads / J. G. Kim [et al.] // Journal of Food Science. — 1999. — Vol. 64. — P. 1089–1093.*
167. *Kim, S. I. New Topoisomerases Inhibitors: Synthesis of Rutaecarpine Derivatives and Their Inhibitory Activity against Topoisomerases / S. I. Kim*

- [et al.] // *Archives of Pharmacol Research*. — 2012. — Vol. 35. — Iss. 5. — P. 785–789.
168. *Kim, Y. K.* Purification and Characterization of an Erythromycin Esterase from an Erythromycin-Resistant *Pseudomonas spp.* / Y. K. Kim, C-J. Cha, C. E. Cerniglia // *FEMS Microbiology Letters*. — 2002. — Vol. 210. — P. 239–244.
169. *Kirst, H. A.* Developing new antibacterials through natural product research / H. A. Kirst // *Expert opinion on drug discovery*. — 2013. — Vol. 8. — № 5. — P. 479–493.
170. *Knott, A. G.* Development of Resistance to Biocides During Sporulation of *Bacillus subtilis* / A. G. Knott, A. D. Russell, B. N. Dancer // *Journal of Applied Bacteriology*. — 1995. — Vol. 79. — P. 492–498.
171. *Kohanski, M. A.* How Antibiotics Kill Bacteria: from Targets to Networks / M. A. Kohanski, D. J. Dwyer, J. J. Collins // *Nature Reviews Microbiology*. — 2010. — Vol. 8. — P. 423–435.
172. *Kohli, Meetu R.* Spectrophotometric analysis of coronal tooth discoloration induced by various bioceramic cements and other endodontic materials / Meetu R. Kohli [et al.] // *Journal of endodontics*. — 2015. — Vol. 41. — Iss. 11. — P. 1862–1866.
173. *Kondo, S.* Negamycin, a novel hydrazide antibiotic / S. Kondo [et al.] // *Journal of the American Chemical Society*. — 1971. — Vol. 93. — Issue 23. — P. 6305–6306.
174. *Korzybski T.* Antibiotics: origin, nature and properties / T. Korzybski, Z. Kowszyk-Gindifer, W. Kuryłowicz. — Elsevier, 2013. — 1164 p.
175. *Kosowska, K.* Alterations of Penicillin-Binding Proteins 1A, 2X, and 2B in *Streptococcus pneumoniae* Isolates for which Amoxicillin MICs are Higher than Penicillin MICs / K. Kosowska [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2004. — Vol. 48. — P. 4020–4022.
176. *Kotra, L. P.* β -Lactam Antibiotics, β -Lactamases and Bacterial Resistance / L. P. Kotra, S. Mobashery // *Bulletin of Institute Pasteur*. — 1998. — Vol. 96. — P. 139–150.
177. *Krapivina, I. V.* Antimicrobial Susceptibility and Molecular Mechanisms of Resistance to beta-Lactams of Gram-Negative Microorganisms — Causative Agents of Nosocomial Infections / I. V. Krapivina [et al.] // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii*. — 2007. — Vol. 5. — P. 16–20.
178. *Krupovic, M.* Polymyxin B Induces Lysis of Marine *Pseudoalteromonads* / M. Krupovic, R. Daugelavicius, D. H. Bamford // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2007. — Vol. 51. — Iss. 11. — P. 3908–3914.
179. *Kulczycka-Mierzejewska, K.* Molecular Dynamics Simulations Suggest why the A2058G Mutation in 23S RNA Results in Bacterial Resistance Against Clindamycin / K. Kulczycka-Mierzejewska, J. Sadlej, J. Trylska // *Journal of Molecular Modeling*. — 2018. — Vol. 24. — Iss. 8. — P. 191–203.
180. *Kuruville, J. R.* Antimicrobial Activity of 2.5% Sodium Hypochlorite and 0.2% Chlorhexidine Gluconate Separately and Combined, as Endodontic Irrigants / J. R. Kuruville, M. P. Kamath // *Journal of Endodontics*. — 1998. — Vol. 24. — P. 472–476.

181. *Lambert, P. A.* Bacterial Resistance to Antibiotics: Modified Target Sites / P. A. Lambert // *Advanced Drug Delivery Reviews*. — 2005. — Vol. 57. — P. 1471–1485.
182. *Lambert, P. A.* Mechanisms of Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* / P. A. Lambert // *Journal of Royal Society of Medicine*. — 2002. — Vol. 95. — Suppl. 41. — P. 22–26.
183. *Laouar, L.* Yeast Response to Non-Ionic Surfactants / L. Laouar, K. C. Lowe, B. J. Mulligan // *Enzyme and Microbial Technology*. — 1996. — Vol. 18. — P. 433–438.
184. Lee, J. Antimicrobial Peptides (AMPs) with Dual Mechanisms: Membrane Disruption and Apoptosis / J. Lee, D. G. Lee // *Journal of Microbiology and Biotechnology*. — 2015. — Vol. 25. — Iss. 6. — P. 759–764.
185. *Leelaporn, A.* Multidrug Resistance to Antiseptics and Disinfectants in Coagulase-Negative Staphylococci / A. Leelaporn [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. — 1994. — Vol. 40. — P. 214–220.
186. *Leggett, M. J.* Bacterial Spore Structures and their Protective Role in Biocide Resistance / M. J. Leggett [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. — 2012. — 113 (3). — P. 485–498.
187. *Leonhardt, A.* Effect of Eitanium on Selected Oral Bacteria Species *in Vitro* [Text] / A. Leonhardt, G. Dahlen // *European Journal of Oral Science*. — 1995. — Vol. 103. — P. 382–387.
188. *Levy, S. B.* Antibacterial Resistance Worldwide: Causes, Challenges and Responses / S. B. Levy, B. Marshall // *Nature Medicine*. — 2004. — Vol. 10. — P. 122–129.
189. *Lin, H. V.* The *Vibrio cholerae* var Regulon Encodes a Metallo- β -Lactamase and an Antibiotic Efflux Pump, which are Regulated by VarR, a LysR-Type Transcription Factor / H. V. Lin [et al.] // *PLoS One*. — 2017. — Vol. 12. — Iss. 9. — P. 184–205.
190. *Lindqvist, M.* Epidemiological and molecular biological studies of multi-resistant methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* / M. Lindqvist. — Sweden: Linköping University Electronic Press, 2014. — 79 p.
191. *Liu, L. F.* Type II DNA Topoisomerases: Enzymes that can unknot a Topologically Knotted DNA Molecule via a Reversible Double-Strand Break / L. F. Liu, C-C. Liu, B. M. Alberts // *Cell*. — 1980. — Vol. 19. — P. 697–707.
192. *Lv, C.* Investigation on formaldehyde release from preservatives in cosmetics / C. Lv [et al.] // *International Journal of Cosmetic Science*. — 2015. — 37 (5). — P. 474–478.
193. *Mannion, P. T.* The Use of Peracetic Acid for the Reprocessing of Flexible Endoscopes and Rigid Cytoscopes and Laparoscopes / P. T. Mannion // *Journal of Hospital Infection*. — 1995. — Vol. 30. — P. 237–240.
194. *March, J. K.* The Differential Effects of Heat-Shocking on the Viability of Spores from *Bacillus anthracis*, *Bacillus subtilis*, and *Clostridium sporogenes* after Treatment with Peracetic Acid and Glutaraldehyde-Based Disinfectants / J. K. March [et al.] // *MicrobiologyOpen*. — 2015. — 4 (5). — P. 764–773.

195. *Marouchoc, S. R.* Classical Phenol Derivatives and their Uses / S. R. Marouchoc // *Developments in Industrial Microbiology*. — 1979. — Vol. 20. — P. 15–24.
196. *Martinelli, M.* Water and Air Ozone Treatment as an Alternative Sanitizing Technology / M. Martinelli [et al.] // *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. — 2017. — 58 (1). — P. 48–52.
197. *Martinez, J. L.* Interactions among Strategies Associated with Bacterial Infection: Pathogenicity, Epidemicity and Antibiotic Resistance / J. L. Martinez, F. Baquero // *Clinical Microbiology Review*. — 2002. — Vol. 15. — Iss. 4. — P. 647–679.
198. *Martorell, P. A.* Nutritional Supplement Containing Lactoferrin Stimulates the Immune System, Extends Lifespan, and Reduces Amyloid β Peptide Toxicity in *Caenorhabditis Elegans* / P. Martorell [et al.] // *Food Sciences and Nutrition*. — 2017. — 5 (2). — P. 255–265.
199. *May, J.* Time-Kill Studies of Tea Tree Oils on Clinical Isolates / J. May [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2000. — Vol. 45. — P. 639–643.
200. *McCoy, W. F.* Efficacy of bromochlorodimethylhydantoin against *Legionella pneumophila* in industrial cooling water / W. F. McCoy, J. W. Wireman // *Journal of Industrial Microbiology*. — 1989. — Vol. 4. — P. 403–408.
201. *McDonnell, G.* Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance / G. McDonnell, A. D. Russell // *Clinical Microbiology Reviews*. — 1999. — Vol. 12. — P. 147–179.
202. *McKee, E. E.* Inhibition of Mammalian Mitochondrial Protein Synthesis by Oxazolidinones / E. E. McKee, M. Ferguson, A. T. Bentley, T. A. Marks // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2006. — Vol. 50. — Iss. 6. — P. 2042–2049.
203. *McKeegan, K. S.* Microbial and Viral Drug Resistance Mechanisms / K. S. McKeegan, M. I. Borges-Walmsley, A. R. Walmsley // *Trends in Microbiology*. — 2002. — Vol. 10. — P. 8–14.
204. *McManus, M. C.* Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents / M. C. McManus // *American Journal of Health-System Pharmacy*. — 1997. — Vol. 54. — Iss. 12. — P. 1420–1433.
205. *McMurry, L. M.* Genetic Evidence that InhA of *Mycobacterium smegmatis* is a Target for Triclosan / L. M. McMurry, P. P. McDermott, S. B. Levy // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1999. — Vol. 43. — P. 711–713.
206. *Minato, H.* Identification of ilicicolins with ascochlorin and LL-Z 1272 / H. Minato [et al.] // *J. Antibiot.* — 1972. — Vol. 25. — P. 315–316.
207. *Mishra, M.* Multi-Drug Resistant Coliform: Water Sanitary Standards and Health Hazards / M. Mishra [et al.] // *Frontiers in pharmacology*. — 2018. — Vol. 9. — P. 311–319.
208. *Misra, R.* Importance of Real-time Assays to Distinguish Multidrug Efflux Pump Inhibiting and Outer Membrane Destabilizing Activities in *Escherichia coli* / R. Misra, K. D. Morrison, H. J. Cho, T. Khuu // *Journal of Bacteriology*. — 2015. — Vol. 197. — Iss. 15. — P. 2479–2488.

209. *Moadab, A.* Effectiveness of a Nonrinse, Alcohol-free Antiseptic Hand Wash / A. Moadab, K. F. Rupley, P. Wadhams // *Journal of the American Podiatric Medical Association*. — 2001. — Vol. 91. — P. 288–293.
210. *Mohammadinia, M.* Contact Lens Disinfecting Solutions Antibacterial Efficacy: Comparison Between Clinical Isolates and the Standard ISO ATCC Strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* / M. Mohammadinia [et al.] // *Eye Journal (London)*. — 2012. — 26 (2). — P. 327–330.
211. *Mollenkopf, D. F.* Variable within- and between-herd diversity of CTX-M cephalosporinase-bearing *Escherichia coli* isolates from dairy cattle / D. F. Mollenkopf [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2012. — Vol. 78. — Iss. 13. — P. 4552–4560.
212. *Mondello, E.* *In Vitro* and *in Vivo* Activity of Tea Tree Oil against Azole-Susceptible and Resistant Human Pathogenic Yeasts / E. Mondello [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2003. — Vol. 51. — P. 1223–1229.
213. *Moore, Keith L.* Before We Are Born E-Book: Essentials of Embryology and Birth Defects / Keith L. Moore [et al.]. — Elsevier Health Sciences, 2015. — P. 384.
214. *Morse, S. S.* Factors and Determinants of Disease Emergence / S. S. Morse // *Revue scientifique et technique*. — 2004. — Vol. 23. — Iss. 2. — P. 443–451.
215. *Morse, S. S.* Factors in the Emergence of Infectious Diseases / S. S. Morse // *Emerging Infectious Diseases*. — 1995. — Vol. 1. — Iss. 1. — P. 7–15.
216. *Nagai, K.* Effects of Amino Acid Alterations in Penicillin-Binding Proteins (PBPs) 1a, 2b, and 2x on PBP Affinities of Penicillin, Ampicillin, Amoxicillin, Cefditoren, Cefuroxime, Cefprozil, and Cefaclor in 18 Clinical Isolates of Penicillin-Susceptible, -Intermediate, and -Resistant Pneumococci / K. Nagai, T. A. Davies, M. R. Jacobs, P. C. Appelbaum // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2002. — Vol. 46. — P. 1273–1280.
217. *Nagaraja, V.* DNA Topoisomerase I and DNA Gyrase as Targets for TB Therapy / V. Nagaraja, A. A. Godbole, S. R. Henderson, A. Maxwell // *Drug Discovery Today*. — 2017. — Vol. 22. — Iss. 3. — P. 510–518.
218. *Nagarajan, R.* Antibacterial Activities and Modes of Action of Vancomycin and Related Glycopeptides / R. Nagarajan // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1991. — Vol. 35. — Iss. 4. — P. 605–609.
219. *Naik, J.* Hydrazino Dimethyl Substituted Quinolines as Antitubercular/Antibacterial Agents / J. Naik [et al.] // *Asian Journal of Chemistry*. — 1998. — Vol. 10. — P. 388–390.
220. *Nakatsu, T.* Biological Activity of Essential Oils and their Constituents / T. Nakatsu [et al.] // *Studies in Natural Products Chemistry*. — 2000. — Vol. 21. — P. 571–631.
221. *Nasab, R. R.* Synthesis, Antimicrobial Evaluation and docking studies of some novel quinazolinone Schiff base derivatives / R. R. Nasab, M. Mansourian, F. Hassanzadeh // *Research in Pharmaceutical Sciences*. — 2018. — Vol. 13. — Iss. 3. — P. 213–221.
222. *Nash, A.* Mims' Pathogenesis of Infectious Disease / A. Nash, R. Dalziel, J. Fitzgerald. — Academic Press, 2015. — 6th Edition. — 364 p.

223. *Natural Food Antimicrobial Systems* / N. Khanna, A. S. Naido; ed. A. S. Naido. — Boca Raton: CRC Press, 2000. — P. 739–781.
224. *Nicoletti, G.* The Antimicrobial Activity *in Vitro* of Chlorhexidine, a Mixture of Isothiazolines ('Kathon' CG) and Cetyltrimethylammonium Bromide (CTAB) / G. Nicoletti [et al.] // *Journal of Hospital Infection*. — 1993. — Vol. 23. — P. 87–111.
225. Nieto, G. Biological Activities of Three Essential Oils of the *Lamiaceae* family / G. Nieto // *Medicines (Basel)*. — 2017. — 4 (3). — P. 63.
226. *Nikaido, H.* Multiple Antibiotic Resistance and Efflux / H. Nikaido // *Current Opinion in Microbiology*. — 1998. — Vol. 1. — P. 516–523.
227. *Obayiuwana, A.* Characterization of Bacterial Communities and Their Antibiotic Resistance Profiles in Wastewaters Obtained from Pharmaceutical Facilities in Lagos and Ogun States, Nigeria / A. Obayiuwana, A. Ogunjobi, M. Yang, M. Ibekwe // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. — 2018. — Vol. 15. — Iss. 7. — P. 1365.
228. *Oie, S.* Disinfection Methods for Spores of *Bacillus atrophaeus*, *B. anthracis*, *Clostridium tetani*, *C. botulinum* and *C. difficile* / S. Oie [et al.] // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. — 2011. — 34 (8). — P. 1325–1329.
229. *Ono, B. -L.* Role of Hydrosulfide ions (HS) in Methylmercury Resistance in *Saccharomyces cerevisiae* / B.-L. Ono [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology*. — 1991. — Vol. 57. — P. 3183–3186.
230. *Pagliari, E.* Biochemical Characterization of *Streptococcus pneumoniae* Penicillin-Binding Protein 2b and its Implication in beta-Lactam Resistance // E. Pagliero [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2004. — Vol. 48. — Iss. 5. — P. 1848–1855.
231. *Parhizgari, N.* Emerging and Re-Emerging Infectious Diseases in Iran / N. Parhizgari, M. M. Gouya, E. Mostafavi // *Iranian Journal of Microbiology*. — 2017. — Vol. 9. — Iss. 3. — P. 122–142.
232. *Parija, S.* Textbook of Microbiology and Immunology / S. Parija. — Elsevier India, 2016. — 3rd Edition. — 640 p.
233. *Petrović, D.* Conformational Dynamics and Enzyme Evolution / D. Petrović, V. A. Risso, S. C. L. Kamerlin, J. M. Sanchez-Ruiz // *Journal of the Royal Society Interface*. — 2018. — Vol. 15. — Iss. 144. — 18 p.
234. *Pharmaceutical Codex*. — London: Pharmaceutical Press, 1994.
235. *Phillips, I.* Acetic Acid in the Treatment of Superficial Wounds Infected by *Pseudomonas aeruginosa* / I. Phillips [et al.] // *Lancet*. — 1968. — Vol. 6. — P. 11–12.
236. *Piktel, E.* Sporicidal Activity of Ceragenin CSA-13 against *Bacillus subtilis* / E. Piktel // *Scientific Reports*. — 2017. — Vol. 7. — doi: 10.1038/srep44452.
237. *Pinheiro, S. L.* Antimicrobial Efficacy of 2.5% Sodium Hypochlorite, 2% Chlorhexidine, and Ozonated Water as Irrigants in Mesio Buccal Root Canals with Severe Curvature of Mandibular Molars / S. L. Pinheiro [et al.] // *European Journal of Dentistry*. — 2018. — 12 (1). — P. 94–99.

238. *Polikanov, Y. S.* The Mechanisms of Action of Ribosome-Targeting Peptide Antibiotics / Y. S. Polikanov, N. A. Aleksashin, B. Beckert, D. N. Wilson // *Frontiers in Molecular Biosciences*. — 2018. — Vol. 5. — P. 48–69.
239. *Poole, K.* Overcoming Antimicrobial Resistance by Targeting Resistance Mechanisms / K. Poole // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. — 2001. — Vol. 53. — Iss. 3. — P. 283–294.
240. *Progress in Medicinal Chemistry* / A. D. Russell [et al.]; eds G. P. Ellis, G. B. West. — Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1976. — Vol. 13. — 271–301 pp.
241. *Rai, Y.* Mitochondrial Biogenesis and Metabolic Hyperactivation Limits the Application of MTT Assay in the Estimation of Radiation Induced Growth Inhibition / Y. Rai [et al.] // *Scientific Reports*. — 2018. — Vol. 8. — Iss. 1. — P. 1531–1546.
242. *Ramirez, M. S.* Amikacin: Uses, Resistance, and Prospects for Inhibition / M. S. Ramirez, M. E. Tolmasky // *Molecules*. — 2017. — Vol. 22. — Issue 12. — P. E2267.
243. *Ramiz, A. B.* Antimicrobial Dyes and Mechanosensitive Channels / A. B. Ramiz // *Antonie Van Leeuwenhoek*. — 2013. — Vol. 104. — Is. 2. — P. 155–167.
244. *Ramos-Nino, M. E.* Quantitative Structure Activity Relationship for the Effect of Benzoic Acids, Cinnamic Acids and Benzaldehydes on *Listeria monocytogenes* / M. E. Ramos-Nino, M. N. Clifford, M. R. Adams // *Journal of Applied Bacteriology*. — 1996. — Vol. 80. — P. 303–310.
245. *Rasooly, A.* In vitro antibacterial activities of Phloxine B and other halogenated fluoresceins against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / A. Rasooly, A. Weisz // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2002. — 46. — P. 3650–3653.
246. *Redigueri, C. F.* Ozone Gas as a Benign Sterilization Treatment for PLGA Nanofiber Scaffolds / C. F. Redigueri [et al.] // *Tissue Engineering Part C: Methods*. — 2016. — 22 (4). — P. 338–347.
247. *Reens, A. L.* A Cell-Based Infection Assay Identifies Efflux Pump Modulators that Reduce Bacterial Intracellular Load / A. L. Reens [et al.] // *PLoS Pathogens*. — 2018. — Vol. 14. — Iss. 6. — 29 p.
248. *Reger, N. A.* Antimicrobial Activity of Nitric Oxide-Releasing Ti-6Al-4V Metal Oxide / N. A. Reger, W. S. Meng, E. S. Gawalt // *Journal of functional biomaterials*. — 2017. — Vol. 8. — Iss. 2. — P. 20–36.
249. *Reimer, K.* Antimicrobial Effectiveness of Povidone-Iodine and Consequences for New Application Areas / K. Reimer [et al.] // *Dermatology*. — 2002. — Vol. 204. — P. 114–120.
250. *Reinert, R. R.* Ribosomal Mutations Conferring Resistance to Macrolides in *Streptococcus pneumoniae* Clinical Strains Isolated in Germany / R. R. Reinert [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2003. — Vol. 47. — P. 2319–2322.
251. *Renslo, A. R.* Antibacterial Oxazolidinones: Emerging Structure-Toxicity Relationships / A. R. Renslo // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. — 2010. — Vol. 8. — Iss. 5. — P. 565–574.

252. *Richardson, E. L.* Update: Frequency of Preservative Use in Cosmetic Formulas as Disclosed to FDA / E. L. Richardson // *Cosmetics and Toiletries*. — 1981. — Vol. 96. — P. 91–92.
253. *Riedel, S.* Determination of Disk Diffusion and MIC Quality Control Guidelines for High-Dose Cefepime-Tazobactam (WCK 4282), a Novel Antibacterial Combination Consisting of a β -Lactamase Inhibitor and a Fourth-Generation Cephalosporin / S. Riedel [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2017. — Vol. 55. — Iss. 10. — P. 3130–3134.
254. *Riedel, S.* Determination of Disk Diffusion and MIC Quality Control Guidelines for High-Dose Cefepime-Tazobactam (WCK 4282), a Novel Antibacterial Combination Consisting of a β -Lactamase Inhibitor and a Fourth-Generation Cephalosporin / S. Riedel [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. — 2017. — Vol. 55. — Iss. 10. — P. 3130–3134.
255. *Roberts, M. C.* Nomenclature for Macrolide and Macrolide-Lincosamide-Streptogramin B Resistance Determinants / M. C. Roberts [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1999. — Vol. 43. — P. 2823–2830.
256. *Romaniuk, J. A.* Bacterial Cell Wall Composition and the Influence of Antibiotics by Cell-Wall and Whole-Cell NMR / J. A. Romaniuk, L. Cegelski // *Philosophical Transactions of The Royal Society B. Biological Sciences*. — 2015. — Vol. 370. — Iss. 1679. — 14 p.
257. *Rose, M. S.* The Interaction of Triethyltin with a Component of Guinea-Pig Liver Supernatant / M. S. Rose, E. A. Lock // *Biochemical Journal*. — 1970. — Vol. 190. — P. 151–157.
258. *Rosin, M.* The Effect of a Polyhexamethylene Biguanide Mouthrinse Compared to an Essential Oil Rinse and a Chlorhexidine Rinse on Bacterial Counts and 4-Day Plaque Regrowth / M. Rosin [et al.] // *Journal of Clinical Periodontology*. — 2002. — Vol. 29. — P. 392–399.
259. *Rossi-Fedele, G.* Influence of pH Changes on Chlorine-Containing Endodontic Irrigating Solutions / G. Rossi-Fedele [et al.] // *International Endodontic Journal*. — 2011. — 44 (9). — 792–799.
260. *Rossmore, H. W.* Applications and Mode of Action of Formaldehyde Condensate Biocides / H. W. Rossmore, M. Sondossi // *Advances in Applied Microbiology*. — 1988. — Vol. 33. — P. 223–277.
261. *Rostami, H.* Some Biological Activities of Pigments Extracted from *Micrococcus roseus* (PTCC 1411) and *Rhodotorula glutinis* (PTCC 5257) / H. Rostami, H. Hamedi, M. Yolmeh // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. — 2016. — Vol. 29. — Iss. 4. — P. 684–695.
262. *Ruiz-Roldán, L.* *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Spanish Children: Occurrence in Faecal Samples, Antimicrobial Resistance, Virulence, and Molecular Typing / L. Ruiz-Roldán [et al.] // *BioMed Research International*. — 2018. — Vol. 2018. — P. 8060178.
263. *Rusin, P.* Rapid Reduction of *Legionella pneumophila* on Stainless Steel with Zeolite Coatings Containing Silver and Zinc Ions / P. Rusin, K. Bright, C. Gerba // *Letters in Applied Microbiology*. — 2003. — Vol. 36. — P. 69–72.

264. *Russell, A. D.* Activity of Biocides against Mycobacteria / A. D. Russell // Journal of Applied Bacteriology, Symposium Supplement. — 1996. — Vol. 81. — P. 87S–101S.
265. *Russell, A. D.* Antibacterial Action and Activity of Silver [Text] / A. D. Russell, W. B. Hugo // Progress in Medicinal Chemistry. — 1994. — Vol. 31. — P. 351–371.
266. *Russell, A. D.* Mechanisms of Bacterial Insusceptibility to Biocides / A. D. Russell // *American Journal of Infection Control*. — 2001. — 29 (4). — P. 259–261.
267. *Russell, A. D.* Understanding Antibacterial Action and Resistance / A. D. Russell, I. Chopra. — 2nd edn. — Chichester: Ellis Horwood, 1996. — 292 pp.
268. *Russell, A. D.* Plasmids and Bacterial Resistance to Biocides / A. D. Russell // Journal of Applied Microbiology. — 1997. — Vol. 82. — P. 155–165.
269. *Russell, A. D.* Principles and Practice of Disinfection, Preservation and Sterilization / A. D. Russell, W. B. Hugo, G. A. J. Ayliffe, eds A. P. Fraise, P. A. Lambert. — 4th ed. — Massachussets: Blackwell Publishing, 2004. — 689 pp.
270. *Sabalitschka, T.* Chemical Constitution and Preservative Properties / T. Sabalitschka, R. K. Dietrich // Disinfection. — 1990. — Vol. 11. — P. 67–71.
271. *Saenz-Méndez, P.* Ligand Selectivity between the ADP-Ribosylating Toxins: An Inverse-Docking Study for Multitarget Drug Discovery / P. Saenz-Méndez, M. Eriksson, L. A. Eriksson // ACS Omega. — 2017. — Vol. 2. — Iss. 4. — P. 1710–1719.
272. *Sakinc, T.* Influence of a 23S Ribosomal RNA Mutation in *Helicobacter pylori* Strains on the *in Vitro* Synergistic Effect of Clarithromycin and Amoxicillin / T. Sakinc [et al.] // *BMC Research Notes*. — 2012. — Vol. 5. — P. 603.
273. *Santiago Gudo, L. S.* Изучение чувствительности *Atopobium vaginae* к деквалину хлориду / L. S. Santiago Gudo [и др.] // Здоровье женщины. — 2016. — № 3 (108). — С. 60.
274. *Sanyal, G.* Bacterial DNA Replication Enzymes as Targets for Antibacterial Drug Discovery / G. Sanyal, P. Doig // *Expert Opinion on Drug Discovery*. — 2012. — Vol. 7. — Iss. 4. — P. 327–339.
275. *Sartelli, M.* Antimicrobials: a Global Alliance for Optimizing their Rational Use in Intra-Abdominal Infections (AGORA) / M. Sartelli [et al.] // *World Journal of Emergency Surgery*. — 2016. — Vol. 11. — P. 33–65.
276. *Savjani, J. K.* Mechanisms of Resistance: Useful Tool to Design Antibacterial Agents for Drug - Resistant Bacteria / J. K. Savjani, A. K. Gajjar, K. T. Savjani // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. — 2009. — Vol. 9. — Iss. 2. — P. 194–205.
277. *Schanno, R. J.* Evaluation of 1,3-Dimethylol-5,5-dimethylhydantoin as a Cosmetic Preservative / R. J. Schanno, J. R. Westlund, D. H. Foelsch // Journal of the Society of Cosmetic Chemists. — 1980. — Vol. 31. — P. 85–96.
278. *Schedler, K.* Proposed Phase 2/ step 2 *in Vitro* Test on Basis of EN 14561 for Standardised Testing of the Wound Antiseptics PVP-Iodine, Chlorhexidine

- Digluconate, Polihexanide and Octenidine Dihydrochloride / K. *Schedler* [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. — 2017. — 17 (1). — P. 143.
279. *Schweizer, I.* New Aspects of the Interplay between Penicillin Binding Proteins, murM, and the Two-Component System CiaRH of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Serotype 19A Isolates from Hungary / I. Schweizer [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2017. — Vol. 61. — Iss. 7. — P. e00414–00417.
280. *Septimus, E. J.* Clinical Challenges in Addressing Resistance to Antimicrobial Drugs in the Twenty-First Century / E. J. Septimus, K. M. Kuper // *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. — 2009. — Vol. 86. — Iss. 3. — P. 336–339.
281. *Setlow, B.* Mechanisms of Killing Spores of *Bacillus subtilis* by Acid, Alkali and Ethanol / B. Setlow [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. — 2002. — 92. — P. 362–375.
282. *Shahsavan, S.* Investigation of Efflux-Mediated Tetracycline Resistance in *Shigella* Isolates Using the Inhibitor and Real Time Polymerase Chain Reaction Method / S. Shahsavan [et al.] // *Iranian Journal of Pathology*. — 2017. — Vol. 12. — Iss. 1. — P. 53–61.
283. *Sharifzadeh, S.* Novel Electrophilic Scaffold for Imaging of Essential Penicillin-Binding Proteins in *Streptococcus pneumoniae* / S. Sharifzadeh [et al.] // *ACS Chemical Biology*. — 2017. — Vol. 12. — Iss. 11. — P. 2849–2857.
284. *Sharma, C.* Antimicrobial Resistance: Its Surveillance, Impact, and Alternative Management Strategies in Dairy Animals / C. Sharma [et al.] // *Frontiers in veterinary science*. — 2017. — Vol. 4. — P. 237.
285. *Sharma, N.* A PiggyBac Mediated Approach for Lactoferricin Gene Transfer in Bovine Mammary Epithelial Stem Cells for Management of Bovine Mastitis / N. Sharma [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — 8 (61). — P. 104272–104285. — doi: 10.18632/oncotarget.22210.
286. *Shin, S.* Antifungal Activity of the Essential Oil of *Agastache rugosa* Kuntze and its Synergism with Ketoconazole / S. Shin, C.- A. Kang // *Letters in Applied Microbiology*. — 2003. — Vol. 36. — P. 111–115.
287. *Simon, E. W.* Mechanisms of Dinitrophenol Toxicity / E. W. Simon // *Biological Reviews*. — 1953. — Vol. 28. — P. 453–479.
288. *Simpson, G. D.* Chlorine Dioxide: the ‘Ideal’ Biocide / G. D. Simpson [et al.] // *Speciality Chemicals*. — 2001. — Vol. 20. — P. 358–359.
289. *Singh, S. M.* Resistance to quaternary ammonium compounds in food-related bacteria / S. M. Singh, S. Henning, H. Askild // *Microbial Drug Resistance*. — 2002. — Vol. 8. — P. 393–399.
290. *Slusarchyk, W. A.* Chemical and biological aspects of a new family of phosphorus-containing antibiotics / W. A. Slusarchyk // *Biotechnology and bioengineering*. — 1971. — Vol. 13. — Iss. 3. — P. 399–407.
291. *Smith, A. M.* Non-Penicillin-Binding Protein Mediated High-Level Penicillin and Cephalosporin Resistance in a Hungarian Clone of *Streptococcus pneumoniae* / A. M. Smith, K. P. Klugman // *Microbiology and Drug Resistance*. — 2000. — Vol. 6. — Iss. 2. — P. 105–110.

292. *Smyth, E.* Prevalence of Resistant *Pseudomonas aeruginosa* with Elective and Rescue Intravenous Antibiotic Regimens in Children with Cystic Fibrosis / E. Smyth [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. — 2005. — Vol. 26. — Iss. 1. — P. 95–96.
293. *Soyege, A. O.* Vancomycin and Oxacillin Co-Resistance of Commensal Staphylococci / A. O. Soyege [et al.] // Jundishapur Journal of Microbiology. — 2014. — Vol. 7. — Iss. 4. — P. e9310.
294. *Spacciapoli, P.* Antimicrobial Activity of Silver Nitrate against Periodontal Pathogens / P. Spacciapoli [et al.] // Journal of Periodontal Research. — 2001. — Vol. 36. — P. 108–113.
295. *Specification* for Black and White Disinfectants. — BS 2462:1986, 1991.
296. *Speier, J. L.* Destruction of Microorganisms by Contact with Solid Surfaces / J. L. Speier, J. R. Malek // Journal of Colloid and Interfacial Science. — 1982. — Vol. 89. — P. 68–76.
297. Spotts, R. A. Effects of the Nonionic Surfactant Ag-98 on Three Decay Fungi of Anjou Pear / R. A. Spotts, L. A. Cervantes // Plant disease. — 1987. — Vol. 71. — P. 240–242.
298. *Spratt, B. G.* Hybrid Penicillin-Binding Proteins in Penicillin-Resistant Strains of *Neisseria gonorrhoeae* / B. G. Spratt // Nature. — 1988. — Vol. 332. — P. 173–176.
299. *Stepanenko, I. S.* A new group of compounds derived from 4-, 5-, 6- and 7-aminoindoles with antimicrobial activity / I. S. Stepanenko, S. A. Yamashekin, Y. A. Kostina, A. A. Batarshcheva, M. A. Mironov // Research Results in Pharmacology. — 2018. — Vol. 4. — Issue 3. — P. 17–26.
300. *Stepanenko, I. S.* A New Method for Determining the Type of Antimicrobial Effect of Compounds with Antimicrobial Activity / I. S. Stepanenko // EurAsian Journal of BioScience. — 2018. — Vol. 12. — P. 519–525.
301. *Stepanenko, I. S.* Synthesis and Antimicrobial Activity of N-(Indolyl)trifluoroacetamides / I. S. Stepanenko, S. A. Yamashkin, A. I. Kotkin, M. A. Yurovskaya // Moscow University Chemistry Bulletin. — 2019. — V. 74. — № 5. — P. 236–240.
302. *Sterilization* Technology / eds R. F. Morrissey, G. B. Phillips. — New York : Van Nostrand Reinhold, 1993. — P. 335–347.
303. *Strateva, T.* *Pseudomonas aeruginosa* a phenomenon of bacterial resistance / T. Strateva, D. Yordanov // Journal of Medical Microbiology. — 2009. — Vol. 58. — P. 1133–1148.
304. *Suhr, K. I.* Antifungal Activity of Essential Oils Evaluated by Two Different Application Techniques against Rye Bread Spoilage Fungi / K. I. Suhr, P. V. Nielsen // Journal of Applied Microbiology. — 2003. — Vol. 94. — P. 665–674.
305. *Suner, A.* Evaluation of Infectious Diseases and Clinical Microbiology Specialists' Preferences for Hand Hygiene: Analysis Using the Multi-Attribute Utility Theory and the Analytic Hierarchy Process Methods // A. Suner [et al.] // BMC Medical Informatics and Decision Making. — 2017. — 17 (1). — P. 129. — doi: 10.1186/s12911-017-0528-z.

306. *Suresh, R. S.* Pyrene Degradation by *Chlorella* sp. MM3 in Liquid Medium and Soil Slurry: Possible Role of Dihydrolipoamide Acetyltransferase in Pyrene Biodegradation / Suresh R. S. [et al.] // *Algal Research*. — 2017. — Vol. 23. — P. 223–232.
307. *Szczepanowski, R.* Detection of 140 Clinically Relevant Antibiotic-Resistance Genes in the Plasmid Metagenome of Wastewater Treatment Plant Bacteria Showing Reduced Susceptibility to Selected Antibiotics / R. Szczepanowski [et al.] // *Microbiology*. — 2009. — Vol. 155. — Iss. 7. — P. 2306–2319.
308. *Talaro, K. P.* Foundations in microbiology / K. P. Talaro, B. Chess. — McGraw-Hill, 2018. — 1160 p.
309. *Tariq, M.* Treatment Modalities and Evaluation Models for Periodontitis / *M. Tariq* [et al.] // *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. — 2012. — 2 (3). — P. 106–122.
310. *Tenover, F. C.* Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria / F. C. Tenover // *The American Journal of Medicine*. — 2006. — Vol. 119. — P. S3–S10.
311. *Thampuran, N.* Effect of Chemical Agents on Swarming of *Bacillus species* / N. Thampuran, P. K. Surendran // *Journal of Applied Bacteriology*. — 1996. — Vol. 80. — P. 296–302.
312. *Thomson, J. M.* The Threat of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Pathogenic Bacteria: β -Lactams in Peril! / J. M. Thomson, R. Bonomo // *Current Opinion in Microbiology*. — 2005. — Vol. 8. — P. 518–524.
313. *Tjotta, E.* Survival of HIV-1 Activity after Disinfection, Temperature and pH Changes, or Drying / E. Tjotta, O. Hungnes, B. Grinde // *Journal of Medical Virology*. — 1991. — Vol. 35. — P. 223–227.
314. *Toler, J. C.* Preservative Stability and Preservative Systems / J. C. Toler // *International Journal of Cosmetic Sciences*. — 1985. — Vol. 7. — P. 157–164.
315. *Tolmasky, M. E.* Bacterial Resistance to Aminoglycosides and beta-Lactams: the Tn1331 Transposon Paradigm / M. E. Tolmasky // *Frontiers of Bioscience*. — 2000. — Vol. 5. — P. D20–B29.
316. *Tomberg, J.* Alanine 501 Mutations in Penicillin-Binding Protein 2 from *Neisseria gonorrhoeae*: Structure, Mechanism, and Effects on Cephalosporin Resistance and Biological Fitness / J. Tomberg [et al.] // *Biochemistry*. — 2017. — Vol. 56. — Iss. 8. — P. 1140–1150.
317. *Traore, O.* Compariosn of *in Vivo* Antibacterial Activity of Two Skin Disinfection Procedures for Insertion of Peripheral Catheters: Povidone Iodine Versus Chlorhexidine / O. Traore [et al.] // *Journal of Hospital Infection*. — 2000. — Vol. 44. — P. 147–150.
318. *Tsai, J. C.* Antiseptic Effect of Conventional Povidone-Iodine Scrub, Chlorhexidine Scrub, and Waterless Hand Rub in a Surgical Room: a Randomized Controlled Trial / J. C. Tsai [et al.] // *Infection Control and Hospital Epidemiology*. — 2017. — 38 (4). — P. 417–422.
319. *Tsai, L.-S.* Prevention of Potato Spoilage during Storage by Chlorine Dioxide / L. -S. Tsai, C. C. Huxsoll, G. Robertson // *Journal of Food Science*. — 2001. — Vol. 66. — P. 472–477.

320. *Tsutsumi, L. S.* Progress in the Discovery of Treatments for *Cl. difficile* Infection: A Clinical and Medicinal Chemistry Review / L. S. Tsutsumi, Y. B. Owusu, J. G. Hurdle, D. Sun // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. — 2014. — Vol. 14. — Iss. 1. — P. 152–175.
321. *Tyler, R.* Virucidal Activity of Disinfectants: Studies with the Poliovirus / R. Tyler, G. A. J. Ayliffe, G. Bradley // *Journal of Hospital Infection*. — 1990 — Vol. 15. — P. 339–345.
322. *Ultee, A.* The Phenolic Hydroxyl group of Carvacrol is Essential for Action against the Food Borne Pathogen *Bacillus cereus* / A. Ultee, M. H. J. Bennik, R. Moezelaar // *Applied and Environmental Microbiology*. — 2002. — Vol. 68. — P. 1561–1568.
323. *Uphoff, S.* Real-Time Dynamics of Mutagenesis Reveal the Chronology of DNA Repair and Damage Tolerance Responses in Single Cells / S. Uphoff // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2018. — Vol. 115. — Iss. 28. — P. E6516–E6525.
324. *Usary, J.* Erythromycin Inhibition of 50S Ribosomal Subunit Formation in *Escherichia coli* Cells / J. Usary, W. S. Champney // *Molecular Microbiology*. — 2001. — Vol. 40. — Iss. 4. — P. 951–962.
325. *Vaara, M.* Agents Increase the Permeability of the Outer Membrane / M. Vaara // *Microbiological Reviews*. — 1992. — Vol. 56. — P. 395–411.
326. *Van Bueren, J.* Inactivation of Human Immunodeficiency Virus Type 1 by Alcohols / J. van Bueren, D. P. Larkin, R. A. Simpson // *Journal of Hospital Infection*. — 1994. — Vol. 28. — P. 137–148.
327. *Vannuffel, P.* Identification of a Single Base Change in Ribosomal RNA Leading to Erythromycin Resistance / P. Vannuffel, M. Di Giambattista, E. A. Morgan, C. Cocito // *Journal of Biological Chemistry*. — 1992. — Vol. 267. — P. 8377–8382.
328. *Vannuffel, P.* Mechanism of Action of Streptogramins and Macrolides / P. Vannuffel, C. Cocito // *Drugs*. — 1996. — Vol. 51. — P. S20–S23.
329. *Varadan, P.* Comparison of the Antibacterial Efficacy of Alexidine and Chlorhexidine against *Enterococcus faecalis*: an *in vitro* Study / P. Varadan [et al.] // *Cureus*. — 2017. — 9 (10). — doi: 10.7759/cureus.1805.
330. *Vargason, A. M.* Clinical Translation of Microbe-Based Therapies: Current Clinical Landscape and Preclinical Outlook / A. M. Vargason, A. C. Anselmo // *Bioengineering & Translational Medicine*. — 2018. — Vol. 3. — Iss. 2. — P. 124–137.
331. *Vázquez-Laslop, N.* How Macrolide Antibiotics Work / N. Vázquez-Laslop, A. S. Mankin // *Trends in Biochemical Sciences*. — 2018. — Vol. 43. — Iss. 9. — P. 668–684.
332. *Wainwright, M.* Acridine — a Neglected Antibacterial Chromophore / M. Wainwright // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2001. — Vol. 47. — P. 1–13.
333. *Waksman, S. A.* The Actinomycetes, V3: Antibiotics of Actinomycetes / S. A. Waksman [et al.]. — USA: Literary Licensing, LLC, 2013. — 438 p.

334. *Walsh, S. E.* Mechanisms of Action of Selected Biocidal Agents on Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria / S. E. Walsh [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. — 2003. — Vol. 94. — P. 240–247.
335. *Walsh, S. E.* Possible Mechanisms for the Relative Efficacies of *ortho*-Phthalaldehyde and Glutaraldehyde against Glutaraldehyde-Resistant *Mycobacterium chelonae* / S. E. Walsh [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. — 2001. — Vol. 91. — P. 80–92.
336. *Wang, C. X.* Is the Stella™ 5L System an Effective Cold Sterilization Technique for Needle-Based Confocal Miniprobes? / C. X. Wang [et al.] // *Endoscopic Ultrasound*. — 2017. — 6 (3). — P. 201–204.
337. *Wang, F.* BrlR from *Pseudomonas aeruginosa* is a Receptor for Both Cyclic di-GMP and Pyocyanin / F. Wang [et al.] // *Nature Communications*. — 2018. — Vol. 9. — Iss. 1. — P. 2563–2577.
338. *Wang, G.* Site-Specific Mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* Confer Two Types of Resistance to Macrolide–Lincosamide–Streptogramin B Antibiotics / G. Wang, D. E. Taylor // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1998. — Vol. 42. — P. 1952–1958.
339. *Wang, X.* Antibiotic Use and Abuse: a Threat to Mitochondria and Chloroplasts with Impact on Research, Health, and Environment / X. Wang, D. Ryu, R. H. Houtkooper, J. Auwerx // *BioEssays*. — 2015. — Vol. 37. — Iss. 10. — P. 1045–1053.
340. *Wang, X.* Design, Synthesis and Antibacterial Evaluation of some New 2-Phenyl-Quinoline-4-Carboxylic Acid Derivatives / X. Wang [et al.] // *Molecules*. — 2016. — 21 (3). — P. 340. — doi: 10.3390/molecules21030340.
341. *Washington, M. A.* First Description of a Cefixime- and Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Isolate with Mutations in Key Antimicrobial Susceptibility-Determining Genes from the Country of Georgia / M. A. Washington [et al.] // *New Microbes and New Infections*. — 2018. — Vol. 24. — P. 47–51.
342. *Weinberg, E. D.* The Mutual Effect of Antimicrobial Compounds and Metallic Cations / E. D. Weinberg // *Bacteriological Reviews*. — 1957. — Vol. 21. — P. 46–68.
343. *Weisblum, B.* Erythromycin Resistance by Ribosome Modification / B. Weisblum // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 1995. — Vol. 39. — P. 577–585.
344. *Wickens, H.* Understanding Antibiotic Resistance / H. Wickens, P. Wade // *Pharmaceutical Journal*. — 2005. — Vol. 274. — P. 501–504.
345. *Wierzbowski, A. K.* Macrolide Resistance Mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* Isolated over 6 years of Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study (CROSS) (1998–2004) / A. K. Wierzbowski [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2007. — Vol. 60. — Issue 4. — P. 733–740.
346. *Wijesiri, N.* Photodynamic Inactivation of Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus* Using Hybrid Photosensitizers Based on Amphiphilic Block Copolymer-Functionalized Gold Nanoparticles / N. Wijesiri [et al.] // *ACS Omega*. — 2017. — Vol. 2. — Iss. 9. — P. 5364–5369.

347. *Wilke, M. S.* β -Lactam Antibiotic Resistance: a Current Structural Perspective / M. S. Wilke, A. L. Lovering, N. C. J. Strynadka // *Current Opinion in Microbiology*. — 2005. — Vol. 8. — P. 525–533.
348. *Willey, J. M.* Prescott's Microbiology / J. M. Welley, L. M. Sherwood, C. J. Woolverton. — 2018. — 9 ed. — New York: McGraw-Hill Companies. — 1139 pp.
349. *Williams, D. H.* An Analysis of the Origins of a Cooperative Binding Energy of Dimerization / D. H. Williams, A. J. Maguire, W. Tsuzuki, M. S. Westwell // *Science*. — 1998. — Vol. 280. — P. 711–714.
350. *Williams, N. D.* The nature and site of biocide-induced sublethal injury in *Bacillus subtilis* spores / N. D. Williams, A. D. Russell // *FEMS Microbiology Letters*. — 1992. — Vol. 99. — P. 277–280.
351. *Williams, N. D.* The Effects of some Halogen-Containing Compounds on *Bacillus subtilis* Endospores / N. D. Williams, A. D. Russell // *Journal of Applied Bacteriology*. — 1991. — Vol. 70. — P. 427–436.
352. *Williamson, D. A.* Current and Emerging Topical Antibacterials and Antiseptics: Agents, Action, and Resistance Patterns / D. A. Williamson, G. P. Carter, B. P. Howden // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2017. — 30 (3). — P. 827–860.
353. *Wolf, P. A.* The Antimicrobial Activity of Several Substituted Pyrenes / P. A. Wolf, W. M. Westveer // *Archives of Biochemistry*. — 1950. — Vol. 28. — P. 201–206.
354. *Wright, A. M.* Biological indicators for low temperature steam and formaldehyde sterilization: investigation of the effect of the change in temperature and formaldehyde concentration on spores of *Bacillus stearothermophilus* NCIMB 8224 / A. M. Wright [et al.] // *Journal of Applied Bacteriology*. — 1996. — 80. — P. 259–265.
355. *Wu, C.* Identification of elaiophylin derivatives from the marine-derived actinomycete *Streptomyces sp.* 7-145 using PCR-based screening / C. Wu [et al.] // *Journal of natural products*. — 2013. — Vol. 76. — Iss. 11. — P. 2153–2157.
356. *Xia, J.* Structure-Function Relationship of Acyl Amino Acid Surfactants: Surface Activity and Antimicrobial Properties / J. Xia, Y. Xia, I. A. Nnanna // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 1995. — 43 (4). — P. 867–871.
357. *Xin, L. T.* Discovery of DNA Topoisomerase I Inhibitors with Low-Cytotoxicity Based on Virtual Screening from Natural Products / L. T. Xin [et al.] // *Marine Drugs*. — 2017. — Vol. 15. — Iss. 7. — P. 217–226.
358. *Xu, J.* Primary Clofazimine and Bedaquiline Resistance among Isolates from Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis / J. Xu [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. — 2017. — Vol. 61. — Iss. 6. — P. e00239-17.
359. *Yadav, N.* Graphene Oxide-Coated Surface: Inhibition of Bacterial Biofilm Formation due to Specific Surface-Interface Interactions / N. Yadav [et al.] // *ACS Omega*. — 2017. — Vol. 2. — Iss. 7. — P. 3070–3082.

360. *Yamashkin, S. A.* Reaction of 2,3-Dimethyl- and 1,2,3-trimethyl-6-amino- indoles with Ethyl 4,4,4- Trifluoroacetoacetate / S. A. Yamashkin, E. A. Oreshkina, M. A. Yurovskaya // Moscow University Chemistry Bulletin. — 2007. — Vol. 62. — № 2. — P. 105–108.
361. *Yamashkin, S. A.* Synthesis of Functionally Pyrrolo[3,2-h]quinjlines from 2,3-dimethyl- and 1,2,3-trimethyl-7-aminoindoles / S. A. Yamashkin, G. A. Romanova, I. S. Romanova, M. A. Yurovskaya // Chemistry of Heterocyclic Compounds. — 2003. — Vol. 39. — № 8. — P. 1048–1056.
362. *Yamashkin, S. A.* The potential use 6-amino-5-methoxy(methyl)-2,3-dimethyl- and 6-amino-5-methoxy(methyl)-1,2,3-trimethylindoles in synthesis pyrrolo[2,3-f]quinolines / S. A. Yamashkin, E. A. Oreshkina, I. S. Romanova, M. A. Yurovskaya // Chemistry of Heterocyclic. — 2006. — Vol. 42. — № 1. — P. 86–91.
363. *Yamashkin, S. A.* The potential use 6-amino-5-methoxy(methyl)-2,3-dimethyl- and 6-amino-5-methoxy(methyl)-1,2,3-trimethylindoles in synthesis pyrrolo[2,3-f]quinolines / S. A. Yamashkin, E. A. Oreshkina, I. S. Romanova, M. A. Yurovskaya // Chemistry of Heterocyclic. — 2006. — Vol. 42. — № 1. — P. 86–91.
364. *Yang, C.* Phytogetic Compounds as Alternatives to In-Feed Antibiotics: Potentials and Challenges in Application / C. Yang [et al.] // Journal of Pathogens. — 2015. — 4 (1). — P. 137–156.
365. *Yim, J.* Use of Ceftaroline Fosamil in Children: Review of Current Knowledge and its Application / J. Yim, L. M. Molloy, J. G. Newland // Infectious Diseases and Therapy. — 2016. — Vol. 6. — Is. 1. — P. 57–67.
366. *Yokoyama, M.* Epistasis Analysis Uncovers Hidden Antibiotic Resistance-Associated Fitness Costs Hampering the Evolution of MRSA / M. Yokoyama [et al.] // Genome Biology. — 2018. — Vol. 19. — Iss. 1. — P. 94.
367. *Yoshinari, M.* Influence of Surface Modifications to Titanium on Antibacterial Activity *in Vitro* / M. Yoshinari [et al.] // Biomaterials. — 2001. — Vol. 22. — P. 2043–2048.
368. *Zaragoza, M.* Handwashing with Soap or Alcoholic Solutions? A Randomized Clinical Trial of its Effectiveness / M. Zaragoza [et al.] // American Journal of Infection Control. — 1999. — Vol. 27. — P. 258–261.
369. *Zeelie, J. J.* Effects of Copper and Zinc Ions on the Germicidal Properties of Two Popular Pharmaceutical Antiseptic Agents Etylpyridinium Chloride and Povidone-Iodine / J. J. Zeelie, T. J. McCarthy // Analyst. — 1998. — Vol. 123. — P. 503–507.
370. *Zhang, J.* Serovars and antimicrobial resistance of non-typhoidal *Salmonella* from human patients in Shanghai, China, 2006–2010 / J. Zhang [et al.] // Epidemiology & Infection. — 2014. — Vol. 142. — Iss. 4. — C. 826–832.
371. *Zhao, J.* Association of Furanone C-30 with Biofilm Formation and Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* / J. Zhao [et al.] // Indian Journal of Medical Research. — 2018. — Vol. 147. — Iss. 4. — P. 400–406.
372. *Zhuangzhuang, C.* Characterization of Antimicrobial Poly (Lactic Acid)/ Nano-Composite Films with Silver and Zinc Oxide Nanoparticles / C. Zhuangzhuang [et al.] // Materials. — 2017. — Vol. 10. — P. 659–672.

373. *Аксенова, Э. Н.* Фармацевтическая химия: учебное пособие / Э. Н. Аксенова, О. П. Андрианова, А. П. Арзамасцев. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 640 с.
374. *Алямкина, Е. А.* Соединения с потенциальной антибактериальной активностью на основе 4-амино-2-фенилиндола / Е. А. Алямкина, И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, М. А. Юровская // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. — 2016. — Т. 57. — № 6. — С. 410–417.
375. *Амирова, З. К.* Новые стойкие органические супертоксиканты и их влияние на здоровье человека: монография / З. К. Амирова, О. А. Сперанская. — М.: Москва, 2016. — 169 с.
376. *Андреев, С. В.* Методы определения альдегидов (аналитический обзор) / С. В. Андреев, Л. С. Федорова, Е. С. Беляев // Дезинфекционное дело. — 2015. — Т. 94. — № 4. — С. 46–51.
377. *Ахмедов, Р. М.* Эффективность применения повидон-йода при обработке остаточной полости после эхинококкэктомии печени / Р. М. Ахмедов, Б. З. Хамдамов, Х. Х. Иноятов // Биология и интегративная медицина. — 2016. — № 1. — С. 28–39.
378. *Баландина, С. Ю.* Сравнительная оценка эффективности дезинфицирующих средств при проведении текущей дезинфекции в стационаре для ВИЧ-инфицированных пациентов / С. Ю. Баландина [и др.] // Вестник Пермского университета: Биология. — 2017. — № 1. — С. 99–103.
379. *Бауманн, Л.* Косметическая дерматология. Принципы и практика / Л. Бауманн, пер. с англ. под ред. Н. Н. Потеева. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 669 с.
380. *Бахир, В. М.* Химический состав и функциональные свойства хлорсодержащих дезинфицирующих растворов / В. М. Бахир [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. — 2003. — № 4. — С. 57–62.
381. *Беликов, В. Г.* Фармацевтическая химия: учебное пособие / В. Г. Беликов. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 616 с.
382. *Беликова, О. Е.* Консерванты в косметике и средства гигиены: монография / О. Е. Беликова, Т. В. Пучкова. — М.: Школа косметических химиков, 2003. — 245 с.
383. *Белоусов, Ю. Б.* Клиническая фармакология: национальное руководство / Ю. Б. Белоусов [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.
384. *Вавриневич, Е. П.* Сравнительная эколого-гигиеническая оценка поведения и персистентности фунгицидов разных классов в почве / Е. П. Вавриневич, В. Г. Бардов, С. Т. Омельчук // Здоровье и окружающая среда. — 2014. — Т. 1. — № 24. — С. 138–143.
385. *Василькевич, В. М.* Некоторые аспекты экспериментального изучения и гигиенической оценки дезинфицирующих средств, используемых в организациях здравоохранения и пищевой промышленности / В. М. Василькевич, Ю. А. Соболев, В. П. Филонов // Здоровье и окружающая среда. — 2016. — № 26. — С. 210–213.

386. *Войткевич, С. А.* Эфирные масла, ароматизаторы, консерванты / С. А. Войткевич. — М.: Пищевая промышленность, 2000. — 85 с.
387. *Высоцкий, А. Э.* Микобактерицидные свойства дезинфицирующего средства на основе надпропионовой кислоты // А. Э. Высоцкий // Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». — 2017. — № 2. — С. 37–41.
388. *Гернет, М. В.* Перспективы применения современных моющих и дезинфицирующих средств в пивобезалкогольной отрасли / М. В. Гернет, И. Н. Грибкова, В. Д. Атасунц // Пиво и напитки. — 2016. — № 4. — С. 42–44.
389. *Гомон, Ю. М.* Анализ критериев эффективности при проведении фармакоэкономических исследований антимикробных лекарственных средств (данные ограничительных списков РФ в 2014–2016 гг.) [Текст] / Ю. М. Гомон, А. С. Колбин // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2017. — Т. 19. — № 3. — С. 260–264.
390. *Гончарук, В. В.* Перспективные направления применения производных хинолина // В. В. Гончарук [и др.] // Медицинские новости. — 2018. — № 2 (281). — С. 18–23.
391. ГОСТ 20015-88. Хлороформ. Технические условия (с Изменением № 1). — Введ. 1990-01-01. — М.: ИПК Издательство стандартов, 1996. — Дата последнего изменения 11.01.2018. — 156 с.
392. ГОСТ Р 55517-2013. Добавки пищевые. Антиокислители пищевых продуктов. Термины и определения. — Введ. 2014-04-01. — М.: Стандартинформ, 2014. — Дата последнего изменения 11.01.2018. — 7 с.
393. *Государственная фармакопея, РФ XII издание, часть 1.* — М.: Медицина, 2008. — 696 с.
394. *Государственная фармация Российской Федерации (ГФ РФ XIII издания) [Электронный ресурс].* — 2015. — Режим доступа: Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ). — 1294 с.
395. *Гренкова, Т. А.* Изучение эффективности некоторых субстанций, содержащих фенольный фрагмент, в отношении тестового штамма *Mycobacterium terrae* DSM 43227 / Т. А. Гренкова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — № 4 (89). — С. 37–41.
396. *Гренкова, Т. А.* Контроль за устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и дезинфицирующим средствам / Т. А. Гренкова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2014. — № 1 (74). — С. 29–33.
397. *Давыдова, А. В.* Дезинфекция и современные дезинфицирующие средства в ветеринарии / А. В. Давыдова // Молодежь и наука. — 2017. — № 4.1. — С. 31–32.
398. *Дайронас, Ж. В.* Природные нафтохиноны: Перспективы медицинского применения: монография / Ж. В. Дайронас, И. Н. Зилфикаров. — М.: ООО «ОнтоПринт», 2011. — 252 с.

399. «Дезреестр 2007–2018»: Национальный справочно-аналитический портал о дезсредствах, зарегистрированных на территории РФ [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.dezreestr.ru/>
400. Дорожкин, В. И. Определение острой токсичности дезинфицирующего средства с моющим эффектом АБАЛДЕЗ / В. И. Дорожкин [и др.] // Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». — 2017. — № 3 (23). — С. 106–108.
401. Евглевский, Д. А. Повышение бактерицидного, вирусоцидного и фунгицидного действия антибиотиков с помощью глутарового альдегида и этония / Д. А. Евглевский // Вестник Курской государственной сельскохозяйственной академии. — 2011. — Т. 6. — № 6. — С. 73–74.
402. Егоров, Н. С. Основы учения об антибиотиках: учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н. С. Егоров. — М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. — 528 с.
403. Ермакова, В. П. Консерванты и косметика / В. П. Ермакова, В. М. Позняковский, Л. Ф. Комарова // Ползуновский вестник. — 2008. — № 3. — С. 267–271.
404. Еремеева, Н. И. Рекомендации по выбору дезинфицирующих средств, эффективных в отношении *Mycobacterium tuberculosis* / Н. И. Еремеева [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. — 2017. — Т. 16. — № 3. — С. 88–103.
405. Еремеева, Н. И. Состояние проблемы выбора дезинфицирующих средств для дезинфекции поверхностей объектов противотуберкулезного стационара / Н. И. Еремеева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 2. — С. 12–19.
406. Ефимочкина, Н. Р. Антибиотикорезистентность штаммов *Campylobacter jejuni*, выделенных из пищевых продуктов / Н. Р. Ефимочкина [и др.] // Вопросы питания. — 2017. — № 1. — С. 17–27.
407. Жилинский, П. Б. Упаковка для мясных продуктов / П. Б. Жилинский, Т. И. Аксенова, Е. В. Павлова // Мясная индустрия. — 2010. — № 9. — С. 62–65.
408. Зуев, А. В. Первичная апробация коррозионной активности дезинфицирующего средства на основе глиоксаля / А. В. Зуев // Инновации в науке. — 2017. — Т. 65. — № 4. — С. 38–42.
409. Иванова, А. С. Применение препаратов на основе перекиси водорода при санитарной обработке оборудования и поверхностей в убойном цехе / А. С. Иванова, С. С. Козак // Все о мясе. — 2011. — № 3. — С. 29–31.
410. Иванова, Е. Б. Современные антисептические средства в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Е. Б. Иванова // Практическая медицина. — 2016. — № 5(97). — С. 140–144.
411. Индолиленамины, индолиламины, пирролохинолины: монография / под редакцией С. А. Ямашкина. — Саранск: Мордов. гос. пед. ин-т., 2019. — 133 с.
412. Кадималиев, Д. А. Влияние различно замещенных пирролохинолинов на физиолого-биохимические характеристики лигнолитического гриба

- Lentinus tigrinus* / Д. А. Кадималиев, И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, О. С. Надеждина // Микология и фитопатология. — 2014. — Вып. 5. — Т. 48. — С. 309–314.
413. *Каменская, Т. Н.* Применение нового йодсодержащего препарата Монклавит-1 в качестве антисептика в ветеринарной практике (в условиях Белоруссии) / Т. Н. Каменская [и др.] // Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства. — Горки: БГСХА. — 2009. — № 12. — С. 228–235.
414. *Канищев, В. В.* Состояние разработки и регистрации современных дезинфицирующих средств / В. В. Канищев, Н. И. Еремеева // Дезинфекционное дело. — 2013. — № 4. — С. 64–65.
415. *Катола, В. М.* Морфофункциональные особенности бактерий и микромицетов, вегетирующих в старых отходах золотодобычи / В. М. Катола // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2014. — № 53. — С. 109–113.
416. *Квашнина, Д. В.* Оценка применения хлоргексидина как антисептического средства / Д. В. Квашнина, О. В. Ковалишена // Медицинский альманах. — 2016. — № 3 (43). — С. 62–66.
417. *Кобзев, Е. Н.* Формирование устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам и пути решения проблемы / Е. Н. Кобзев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — Т. 19. — № 6. — С. 48–54.
418. *Козлов, Р. С.* Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий / Р. С. Козлов, О. У. Стецюк, И. В. Андреев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2018. — Т. 20. — № 1. — С. 24–32.
419. *Королева, И. А.* Место повидон-йода в офтальмологической практике / И. А. Королева, А. А. Кожухов // РМЖ. Клиническая офтальмология. — 2018. — Т. 19. — № 1. — С. 45–48.
420. *Крестьянинова, О. А.* Полная энциклопедия современной косметологии: энциклопедия. — М.: Эксмо, 2003. — 533 с.
421. *Кретинин, П. П.* Эффективность применения отечественного дезинфицирующего средства для ухода за съёмными зубными протезами / П. П. Кретинин // Молодой ученый. — 2016. — Т. 108. — № 4. — С. 285–287.
422. *Кудрявцева, Т. Н.* Синтез и антимикробная активность производных акридинкарбоновых кислот, содержащих пиперазиновый фрагмент / Т. Н. Кудрявцева [и др.] // Известия Академии наук. Серия химическая. — 2017. — № 1. — С. 123–128.
423. *Кузикова, И. Л.* Биодegradация нонилфенола и 4-трет-октилфенола грибами рода *Penicillium*, выделенными из донных осадков Финского залива / И. Л. Кузикова, А. Д. Руссу, Н. Г. Медведева // Микология и фитопатология. — 2018. — Т. 52. — № 2. — С. 134–143.
424. *Кузина, Ж. И.* Регламентирование дезинфицирующих средств и пути повышения эффективности хлорсодержащих препаратов / Ж. И. Кузина [и др.] // Молочная промышленность. — 2017. — № 8. — С. 52–54.

425. Кузьменков, А. Ю. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности / А. Ю. Кузьменков [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2017. — Т. 19. — № 2. — С. 84–90.
426. Лаишевцев, А. И. Антибиотикорезистентность музейных штаммов бактерий рода *Klebsiella spp.* / А. И. Лаишевцев [и др.] // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. — 2016. — № 5. — С. 38–45.
427. Ларионов, Г. А. Оценка эффективности применения современных дезинфицирующих средств для обработки вымени коров на молочно-товарной ферме / Г. А. Ларионов, О. Ю. Чеченешкина // Известия международной академии аграрного образования. — 2018. — № 38. — С. 130–132.
428. Ласковский, В. Н. Формальдегид: метаболизм, антибактериальные, терапевтические и иммуномодулирующие свойства (обзор) / В. Н. Ласковский, В. Т. Ночевный, Б. В. Виолин // Аграрная наука. — 2005. — № 10. — С. 21–25.
429. Логвиненко Л. А. Ароматические растения семейства *Lamiaceae* для фитотерапии / Л. А. Логвиненко, Л. А. Хлыпенко, Н. В. Марко // Фармация и фармакология. — 2016. — Т. 4. — № 4. — С. 34–47.
430. Ляпунов, Н. А. Поверхностно-активные, коллоидно-мицеллярные и антибактериальные свойства некоторых катионных антисептиков / Н. А. Ляпунов, А. В. Пуртов, Е. В. Дунай // Фармация. — 2013. — № 4. — С. 44–47.
431. Маневич, Б. В. Галоидактивные дезинфицирующие средства / Б. В. Маневич, Ж. И. Кузина, Т. В. Косьяненко // Молочная промышленность. — 2017. — № 4. — С. 61–63.
432. Маркин, В. И. Органическая химия: учебное пособие / В. И. Маркин. — Барнаул: Изд-во АлтГУ, 2013. — 385 с.
433. Марушко, О. В. Опыт применения деквалиния хлорида и лизоцима в терапии заболеваний верхних дыхательных путей у детей / Ю. В. Марушко, О. Ф. Мельников, О. С. Мовчан // Современная педиатрия. — 2014. — № 7 (63). — С. 63.
434. Методы лабораторных исследований и испытаний медико-профилактических дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности: Руководство (Р 4.2.2643-10). — Введ. 2010-06-02. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 615 с.
435. Насыбуллина, А. Ш. Оценка бактерицидных свойств четвертичных солей аммония, глутарового альдегида и их композиций относительно сульфатовосстанавливающих бактерий / А. Ш. Насыбуллина, М. Н. Мясоедов // Вестник Казанского технологического университета. — 2011. — № 10. — С. 161–164.
436. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положениям / В. И. Покровский [и др.]. — Н. Новгород: Ремедиум Поволжье, 2012. — 84 с.

437. *Нестерова, С. В.* Сравнительная оценка антибактериальной активности двух антисептиков *in vivo* и *in vitro* / С. В. Нестерова, Т. В. Анохина, О. Г. Шаповал // Международный студенческий научный вестник. — 2018. — № 1. — С. 41–42.
438. *Никулина, Н. Б.* Применение перекиси водорода при острой форме бронхопневмонии телят // Н. Б. Никулина, В. М. Аксенова // Ветеринария. — 2011. — № 6. — С. 46–48.
439. *Носик, Н. Н.* Сравнительный анализ вирулицидной эффективности дезинфицирующих средств / Н. Н. Носик, Д. Н. Носик, А. И. Чижова / Вопросы вирусологии. — 2017. — Т. 108. — № 1. — С. 41–45.
440. *Общие* вопросы. Гигиена, токсикология, санитарная оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств (Методические указания МУК № 1.2.1105-02). Утверждены МЗ РФ 10.02.2002. — М., 2002. — 22 с.
441. *Определение* чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации / Р. С. Козлов [и др.]. — Смоленск, 2018. — 206 с.
442. *Орлова, О. А.* Характеристика спектра устойчивости микрофлоры отделения хирургической реанимации к дезинфицирующим средствам / О. А. Орлова, В. Г. Акимкин // Дезинфекционное дело. — 2015. — Т. 91. — № 1. — С. 25–32.
443. *Орлова, О. А.* Характеристика устойчивости микрофлоры отделения хирургической реанимации к дезинфицирующим средствам / О. А. Орлова, В. Г. Акимкин // Эпидемиология и инфекционные заболевания. Актуальные вопросы. — 2015. — № 2. — С. 21–25.
444. *Падейская, Е. Н.* Антибактериальный препарат диоксидин: особенности биологического действия и значение в терапии различных форм гнойной инфекции / Е. Н. Падейская // Инфекции и антимикробная терапия. — 2011. — Т. 3. — № 5. — С. 105–155.
445. *Парахонский, А. П.* Проблемы формирования системы противомикробной защиты / А. П. Парахонский // Аспирант. — 2016. — № 3 (19). — С. 21–24.
446. *Першин, Г. Н.* Методы экспериментальной химиотерапии: практическое руководство / Г. Н. Першин [и др.]; под ред. Г. Н. Першина. — М.: Медицина, 1971. — 541 с.
447. *Петров, С. Ю.* Консерванты в офтальмологических препаратах: от бензалкония хлорида к поликватернию / С. Ю. Петров, Д. М. Сафонова // Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. — 2013. — № 4. — С. 82–96.
448. *Печенкин, И. Г.* Ртуть в духовной и материальной культуре общества / И. Г. Печенкин // Наука и технологические разработки. — 2012. — Т. 91. — № 3. — С. 33–43.
449. *Пинчукова, К. В.* Исследование окислительной активности хлорсодержащих окислителей / К. В. Пинчукова, Я. В. Глазкова, З. Б. Кужугалинова // Молодой ученый. — 2017. — № 13. — С. 77–80.
450. *Племенков, В. В.* Введение в химию природных соединений / В. В. Племенков. — Казань, 2001. — 376 с.

451. *Плеханов, С. Е.* Научно-практические аспекты инактивации бактерий отдельными представителями фенолтиазинов и акридинов / С. Е. Плеханов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2016. — Т. 15. — № 3. — С. 502–506.
452. *Подолова, Е. А.* Экстракционно-инструментальные способы определения фенолов в конденсированных средах / Е. А. Подолова, Е. Н. Грошев, О. Б. Рудаков // Конденсированные среды и межфазные границы. — 2011. — Т. 13. — № 1. — С. 72–79.
453. *Пономарева, Е. И.* Применение эфирных масел в фармации / Е. И. Пономарева, Е. И. Молохова, А. К. Холов // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21156>.
454. *Попов, Д. А.* Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе / Д. А. Попов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2013. — № 58 (3–4). — С. 37–42.
455. *Попов, Н. И.* Экспериментальные испытания дезинфицирующего средства «НИКА-ВЕТПРОФИ» для ветеринарной практики / Н. И. Попов [и др.] // Российский журнал «Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии». — 2016. — № 1. — С. 34–38.
456. *Практическое* руководство по антиинфекционной химиотерапии [Электронный ресурс] / по ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — НИИАХ СГМА. — 2000–2007. — Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab>
457. *Пучкова, Т. В.* Энциклопедия ингредиентов для косметики / Т. В. Пучкова, С. И. Дмитрук. — М.: Школа косметических химиков, 2006. — 34 с.
458. *Пхакадзе, Т. Я.* Антисептические и дезинфицирующие средства в профилактике нозокомиальных инфекций / Т. Я. Пхакадзе // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2002. — № 1. — С. 42–48.
459. *Радбиль, А. Б.* Физико-химические закономерности получения монотерпеновых спиртов и оценка их биологической активности / А. Б. Радбиль [и др.] // Химия растительного сырья. — 2014. — № 4. — С. 235–242.
460. *Распоряжение* Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р «О стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.».
461. *Реестр* дезсредств [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.dezr.ru> — Заглавие с экрана. — (Дата регистрации 30.04.2015, ЭЛ ФС 77-61614).
462. *Реутов, О. А.* Органическая химия / О. А. Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин. — В 4 ч. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004.
463. *Роганова, Н. Б.* Изменение ультраструктуры клеток *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* при воздействии дезинфицирующего сред-

- ства на основе композиции соли алкилдиамин и четвертичного аммониевого соединения / Н. Б. Роганова [и др.] // Дезинфекционное дело. — 2017. — Т. 101. — № 3. — С. 9–17.
464. *Родин, А. В.* Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга / А. В. Родин, В. В. Привольнев, В. А. Савкин // Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия. — 2017. — № 3–4. — С. 34–51.
465. *Розова, Л. В.* Антибиотикорезистентность возбудителей хронического и посттравматического остеомиелита / Л. В. Розова, Н. В. Годовых // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2016. — Т. 18. — № 1. — С. 63–68.
466. *Романова, Т. В.* Дезинфицирующие средства для обеспечения инфекционной безопасности при эндоскопических вмешательствах / Т. В. Романова // Главная медицинская сестра. — 2017. — № 5. — С. 80–85.
467. *Романова, Т. В.* Линейка дезинфицирующих средств компании ООО «Полисепт» новые возможности обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия в медицинских организациях / Т. В. Романова // Главная медицинская сестра. — 2015. — № 10. — С. 125–127.
468. *Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Том 2.* Оппортунистические инфекции: клинико-эпидемиологические аспекты / под ред. А. С. Лабинской, Е. Г. Волиной, Е. П. Ковалевой. — М.: БИНОМ, 2014. — 880 с.
469. *Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Том 1.* Оппортунистические инфекции: возбудители и этиологическая диагностика / под ред. Н. Н. Костюковой. — М.: БИНОМ, 2013. — 752 с.
470. *Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. Книга I* / под ред. А. С. Лабинской, Е. Г. Волиной. — М.: БИНОМ, 2008. — 1080 с.
471. *Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II* / под ред. А. С. Лабинской, Н. Н. Костюковой, С. М. Ивановой. — М.: БИНОМ, 2010. — 1152 с.
472. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств* / под ред. А. Н. Миронова [и др.]. — Часть первая. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
473. *Рыбакова, Е. Ю.* Подвижность зубов после пломбирования пастой, содержащей формальдегид / Е. Ю. Рыбакова // Dental forum. — 2011. — № 5. — С. 103–104.
474. *Сальманова, Э. Р.* Получение дезинфицирующего средства на основе йода однохлористого с использованием отходов производства ОАО «Башкирская содовая компания» / Э. Р. Сальманова, Д. Н. Родионов // Актуальные проблемы науки и техники — 2017. Материалы X Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы науки и техники — 2017». — Уфа, Уфимский

- государственный нефтяной технический университет, 2017. — Т. 2. — С. 68–70.
475. Сафаров, М. Г. Гербициды: 2,4-Д / М. Г. Сафаров // Соросовский образовательный журнал. — 2001. — Т. 7. — № 9. — С. 57–62.
476. Сафарова, А. Я. Получение салициламида МСТ-28 и изучение противогигиенолепидозной активности // А. Я. Сафарова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2015. — № 2. — С. 41–42.
477. Селянинов, Ю. О. Фулгард — новое высокоэффективное средство для дезинфекции объектов ветеринарного надзора / Ю. О. Селянинов, А. А. Сазонов, Л. М. Кашковская // Ветеринария. — 2017. — № 11. — С. 54–57.
478. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии средств оздоровительной и декоративной косметики / А. Т. Солдатенков. — М.: Академкнига, 2008. — 352 с.
479. Степаненко, И. С. Противомикробная активность соединений на основе замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, Ю. А. Костина, А. А. Батаршева, Е. Д. Сластников // Проблемы медицинской микологии. — 2018. — Т. 20. — № 2. — С. 117.
480. Степаненко, И. С. Биологическая активность 6-гидрокси-2,3-диметил-6-трифтор-6,7,8,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,2-*h*]хинолин-8-она / И. С. Степаненко, А. И. Котькин, С. А. Ямашкин // Материалы Международной научно-практической конференции 30 сентября 2013 г. в 34 ч. Часть 7. — Тамбов: ТРОО «Бизнес-Наука-Общество», 2013. — С. 140–141.
481. Степаненко, И. С. Биологическая активность и анализ масс-спектрального распада трифторметилпирролохинолонов / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, А. И. Котькин // Успехи современного естествознания. — 2016. — № 8. — С. 55–60.
482. Степаненко, И. С. Изучение противомикробной активности фторзамещенных пирролохинолинов / И. С. Степаненко, А. И. Котькин, С. А. Ямашкин // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 8. — Ч. 6. — С. 1406–1410.
483. Степаненко, И. С. Изучение цитотоксичности производных аминокислоты и пирролохинолинов *in vitro* / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, И. В. Акулина, А. И. Котькин, Ю. А. Костина // Успехи современного естествознания. — 2016. — № 11-12. — С. 271–275.
484. Степаненко, И. С. Исследование противотуберкулезной активности 6-гидрокси-2,3-диметил-6-трифторметил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н-пирроло[3,2-*h*]хинолина-8-она / И. С. Степаненко, А. И. Котькин, С. А. Ямашкин, М. В. Бородулина, Е. Л. Лямина, Н. А. Рогожина // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 6. — С. 1378–1381 (Электронный журнал) URL: www.science-education.ru/120-15881
485. Степаненко, И. С. Исследование противотуберкулезной активности 6-гидрокси-2,3-диметил-6-трифторметил-6,7,8,9-тетрагидро-1Н-пирро-

- ло[3,2-h]хинолина-8-она / И. С. Степаненко, А. И. Котыкин, С. А. Ямашкин, М. В. Бородулина, Е. Л. Лямина, Н. А. Рогожина // Медицинский альянс. — 2015. — № 1. — С. 120–121.
486. *Степаненко, И. С.* Производные замещенных бензаминдолов и пирролохинолонов — новый класс соединений с противомикробной активностью: дис. докт. мед. наук: 14.03.06 / Степаненко Ирина Семеновна. — М., 2019. — 429 с.
487. *Степаненко, И. С.* Противомикробная активность производных 6-амино-5-метил-2-фенил- и 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндолов / И. С. Степаненко, А. И. Котыкин, Е. А. Алямкина, С. А. Ямашкин // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 5. — С. 152–160 (Электронный журнал) URL: www.science-education.ru / 128-22043
488. *Степаненко, И. С.* Способ получения трифторацетатов замещенных 6-аминоиндолов, обладающих противомикробным действием / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, Е. Д. Слестников, А. А. Батаршева // Патент РФ № 2721833 от 09.08.2019 г.
489. *Степаненко, И. С.* Синтез и противомикробная активность N-(индолил)-трифторацетамидов / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, А. И. Котыкин, М. А. Юровская // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. — 2019. — Т. 60. — № 5. — С. 35–40.
490. *Степаненко, И. С.* Способ определения типа противомикробного действия соединения, обладающего антимикробной активностью / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, Е. Д. Слестников, А. А. Батаршева // Патент на изобретение № 2687264 от 13.05.2019 г.
491. *Степаненко, И. С.* Способ получения N-(индолил)трифторацетамидов, обладающих противомикробным действием / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин // Патент РФ № 2675806 от 25.12.2018 г.
492. *Сухоруков, А. Ю.* Уротропин: дремавшая история и пробуждение / А. Ю. Сухоруков, С. Л. Иоффе // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. — 2017. — № 4 (96). — С. 20–31.
493. *Татаринев, Д. А.* Фосфорсодержащие производные хинолина: синтез и некоторые аспекты применения / Д. А. Татаринев, В. Ф. Миронов // Бутлеровские сообщения. — 2016. — Т. 48. — № 11. — С. 51–57.
494. *Тотолян, А. А.* Прошлое и настоящее *Streptococcus pyogenes*: некоторые факторы патогенности и их генетическое детерминирование / А. А. Тотолян // Вестник РАМН. — 2015. — № 1. — С. 63–69.
495. *Травень, В. Ф.* Органическая химия [Электронный ресурс] / В. Ф. Травень. — 4-е изд. — М.: БИНОМ, 2015. — Т. 2. — 550 с.
496. *Туманов, А. С.* Изучение устойчивости к дезинфицирующим средствам бактерий, обладающих антибиотикорезистентностью / А. С. Туманов [и др.] // Дезинфекционное дело. — 2016. — Т. 96. — № 2. — С. 17–27.
497. *Фарзалиев, В. М.* Соединения, содержащие связанный формальдегид, и их антимикробные свойства / В. М. Фарзалиев [и др.] // Технологии нефти и газа. — 2014. — № 1(90). — С. 36–38.

498. Фармацевтическая химия: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 640 с. — Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/>
499. Федорова, Л. С. Рациональное применение дезинфицирующих средств в медицинских организациях как одно из условий эффективной профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи / Л. С. Федорова // Дезинфекционное дело. — 2017. — Т. 102. — № 4. — С. 72.
500. Халецкий, А. М. Фармацевтическая химия / А. М. Халецкий. — Л.: Медицина, 1966. — 763 с.
501. Ханумян, А. А. Применение дезинфицирующего средства «Стерид форте 15» на предприятиях молочной промышленности / А. А. Ханумян // Молочная промышленность. — 2018. — № 2. — С. 72–73.
502. Харкевич Д. А. Фармакология: учебник для вузов / Д. А. Харкевич. — 8-е изд., перераб., доп. и испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 736 с.
503. Хейфиц, Л. А. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии / Л. А. Хейфиц, В. М. Дашунин. — М.: Химия, 1994. — 256 с.
504. Хубаева, Т. О. Изучение связи «структура—активность» в ряду производных бензимидазола и с фрагментом экранированного фенола / Т. О. Хубаева, И. В. Хубаева // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. — 2015. — № 2. — С. 46–50.
505. Хусниев, Ф. А. Местнораздражающее действие формальдегидсодержащего средства дезинфицирующего (ФСС-Д) на лабораторных животных / Ф. А. Хусниев // Ветеринарная медицина — агропромышленному комплексу России: материалы международной научно-практической конференции. — Троицк : Южно-Уральский государственный аграрный университет, 2017. — С. 184–191.
506. Хуснитдинов, К. Р. Синтез и исследование гербицидной активности дигидроксипентильных производных хлорфенолов / К. Р. Хуснитдинов [и др.] // Вестник Башкирского университета. — 2012. — № 4. — С. 1735–1738.
507. Чупак-Белоусов, В. В. Фармацевтическая химия. Курс лекций / В. В. Чупак-Белоусов. — М.: Изд-во БИНОМ, 2012. — 335 с.
508. Шандала, М. Г. Дезинфектология как важная составляющая системы антимикробной защиты / М. Г. Шандала // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 3. — С. 4–7.
509. Шандала, М. Г. Создание единой системы антимикробной и микробной защиты как актуальная гигиеническая проблема / М. Г. Шандала // Гигиена и санитария. — 2015. — Т. 94. — № 8. — С. 5–7.
510. Шемякин, М. М. Химия антибиотиков: В 2 т. / М. М. Шемякин [и соавт.]. — Изд-во АН СССР, 1961. — 260 с.
511. Шестопалов, Н. В. Научно-методическое обоснование ротации дезинфицирующих средств в медицинских организациях на основе оценки чувствительности к ним госпитальных штаммов микроорганизмов /

- Н. В. Шестопалов, Л. С. Федорова, А. А. Серов // Дезинфекционное дело. — 2017. — Т. 102. — № 4. — С. 28–32.
512. *Шестопалов, Н. В.* Федеральные клинические рекомендации по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях / Н. В. Шестопалов [и др.]. — М., 2015. — 67 с.
513. *Шилова, Е. Н.* Дезинфицирующие средства ДЕО-ХЛОР, ДЕО-БАКТЕР ВЕТ и ДЕО-СТЕР для ветеринарии / Е. Н. Шилова, И. В. Вялых, А. Д. Алексеев // Ветеринария. — 2016. — № 3. — С. 17–18.
514. *Шкарин, В. В.* Современные представления о механизмах устойчивости микроорганизмов к дезинфицирующим средствам / В. В. Шкарин, А. С. Благоданова, О. В. Ковалишена // Эпидемиология и инфекционные заболевания. Актуальные вопросы. — 2011. — № 3. — С. 48–54.
515. *Шкарин, В. В.* Способ определения чувствительности бактерий к дезинфицирующим средствам при мониторинге устойчивости к антимикробным препаратам в медицинских организациях: Федеральные клинические рекомендации / В. В. Шкарин [и др.]. — М., 2015. — 27 с.
516. *Ямашкин, С. А.* Изучение реакции 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-6-аминоиндолов с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром / С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, М. А. Юровская // Вестник Московского Университета. Сер. 2. Химия. — 2007. — Т. 48. — № 2. — С. 125–129.
517. *Ямашкин, С. А.* О возможности использования 6-амино-2,3-диметил-5-метокси (метил)- и 6-амино-5-метокси(метил)-1,2,3-триметил-индолов в синтезе пирроло[2,3-*f*]хинолинов / С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, И. С. Романова, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. — 2006. — № 1. — С. 97–103.
518. *Ямашкин, С. А.* Синтез метил-, метоксипирроло[3,2-*f*]хинолинов и их фторированных аналогов из 6-замещенных-5-аминоиндолов / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, М. А. Юровская // Вестник Московского Университета. Сер. 2. Химия. — 2004. — Т. 45. — № 1. — С. 12–18.
519. *Ямашкин, С. А.* Синтез пирроло[2,3-*g*]- и пирроло[3,2-*f*]хинолинов из 5-амино-2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-индолов и 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, Е. А. Орешкина, Н. В. Жукова // Химия гетероциклических соединений. — 2006. — № 1. — С. 86–96.
520. *Ямашкин, С. А.* Синтез пирроло[2,3-*h*]хинолинов из 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-4-аминоиндолов / С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, Р. В. Жукова // Химия гетероциклических соединений. — 2007. — № 8. — С. 1234–1242.
521. *Ямашкин, С. А.* Синтез функционально замещенных пирроло[2,3-*g*]- и пирроло[3,2-*f*]хинолинов из 2-фенил- и 1-метил-2-фенил-5-аминоиндолов / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, И. С. Романова, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. — 2003. — № 9. — С. 1354–1363.

522. Ямашкин, С. А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-*f*]хинолонов из 6-метил-2-фенил- и 1,6-диметил-2-фенил-5-аминоиндолов / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, М. А. Юровская // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. — 2004. — Т. 45. — № 1. — С. 6–11.
523. Ямашкин, С. А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-*h*]хинолинов из 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, И. С. Романова, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. — 2003. — № 8. — С. 1202–1211.
524. Ятусевич, И. А. Разработка и внедрение новых препаратов, обладающих антимикробным действием, на основе бронопола для ветеринарии / И. А. Ятусевич, В. В. Петров // Учебные записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины». — 2004. — Т. 40 — № 1. — С. 159–160.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений	3
Предисловие	5
Введение	7

Глава 1

Природные, химически модифицированные, синтетические противомикробные и противогрибковые препараты на основе различных классов соединений	9
--	---

1.1. Фенолы и их производные	11
1.2. Кислоты и их производные	21
1.3. Ароматические диамидины и бигуаниды	27
1.4. Поверхностно-активные вещества	33
1.5. Альдегиды и формальдегид-высвобождающие соединения	39
1.6. Антимикробные красители	46
1.7. Хиноны и их производные	49
1.8. Галогены и галогенсодержащие соединения	49
1.9. Производные хинолина и изохинолина	56
1.10. Спирты и их производные	57
1.11. Окислители и соединения, увеличивающие проницаемость	60
1.12. Аминопроизводные ди-, три-, тетрауксусных кислот	61
1.13. Пермеабилизирующие соединения	64
1.14. Производные тяжелых металлов	65
1.15. Анилиды	70
1.16. Прочие антимикробные и противогрибковые препараты	72

Глава 2

Поиск новых антимикробных соединений и методы оценки их свойств. Некоторые современные исследования	84
--	----

2.1. Новые соединения на основе замещенных 1 <i>H</i> -индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов и прогнозирование их противомикробной активности	84
2.2. Противомикробное действие <i>N</i> -(индолил)ацетоацетиламидов и пирролохинолинов <i>in vitro</i>	87
2.3. Противомикробное действие <i>N</i> -(индолил)ацетоацетиламидов и пирролохинолинов <i>in vivo</i>	98
2.4. Зависимость биологической активности индолиламидов, енаминокетонов, пирролохинолинов от элементного состава и строения	99

2.5. Биологическая безопасность соединений на основе замещенных 1 <i>H</i> -индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i>	104
2.6. Определение типа противомикробного действия соединений на основе замещенных 1 <i>H</i> -индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов	107
2.7. Новый метод определения типа противомикробного действия новых соединений с антимикробной активностью	108
2.8. Влияние на генетический аппарат микробной клетки соединений на основе замещенных 1 <i>H</i> -индол-4-, 5-, 6-, 7-иламинов	113
Глава 3	
Природные антибиотики	114
3.1. Классификация антибиотиков	114
3.2. Углеводсодержащие антибиотики	116
Производные моносахаров	117
Аминогликозиды, или аминоциклитолы	118
Прочие N- и C-глюкозиды	122
3.3. Макроциклические лактоны и лактамы	123
Макролидные антибиотики	124
Полиеновые антибиотики	124
Другие макроциклические лактоны	125
Антибиотики-макролактамы	125
3.4. Хиноны и хиноноподобные соединения	125
Линейные конденсированные полициклические соединения	126
Производные нафтохинонов	127
Производные бензохинона	127
3.5. Антибиотики производные аминокислот, пептиды и пептолиды	127
Антибиотики, содержащие аминокислотные и беталактамовые фрагменты	128
Антибиотики-гомопептиды	128
Гетеромерные пептиды	129
Антибиотики-пептолиды	129
Высокомолекулярные антибиотики	129
3.6. Азотсодержащие гетероциклические соединения	130
Моноядерные гетероциклические соединения	130
Конденсированные гетероциклические соединения	130
Антибиотики-алкалоиды	130
3.7. Кислородсодержащие гетероциклические антибиотики	131
Пятичленные кислородсодержащие гетероциклы	131
Шестичленные кислородсодержащие гетероциклы	131
Соединения, состоящие из нескольких O-гетероциклов	131
3.8. Алициклические антибиотики	132
Производные моноциклических соединений	132
Олиготерпены	132
3.9. Ароматические антибиотики	132
Производные бензола	133
Конденсированные ароматические соединения	134
Другие ароматические соединения	134

3.10. Алифатические антибиотики	135
Производные алканов	135
Производные алифатических карбоновых кислот	135
Алифатические соединения с гетероатомом	135
3.11. Холестериноподобные антибиотики	136

Глава 4

Механизм действия антимикробных средств и механизмы развития резистентности к ним

137

4.1. Механизмы действия антимикробных средств	137
Подавление синтеза клеточной стенки микроорганизмов	138
Подавление синтеза бактериальных белков	140
Подавление синтеза бактериальных нуклеиновых кислот	141
Нарушение функции цитоплазматической мембраны микроорганизмов	143
4.2. Механизмы развития резистентности к противомикробным препаратам	144
Формирование антибиотикорезистентности за счет модификации мишени действия	145
Формирование антибиотикорезистентности за счет инактивирующих ферментов микробной клетки	147
Формирование антибиотикорезистентности за счет нарушения проницаемости микробной клетки	153

Заключение

155

Приложение 1

Характеристика тест-штаммов исследованных микроорганизмов

159

Приложение 2

Чувствительность исследованных бактериальных штаммов к традиционным антибиотикам

176

Список литературы

243

Минимальные системные требования определяются соответствующими требованиями программ Adobe Reader версии не ниже 11-й либо Adobe Digital Editions версии не ниже 4.5 для платформ Windows, Mac OS, Android и iOS; экран 10"

Научное электронное издание

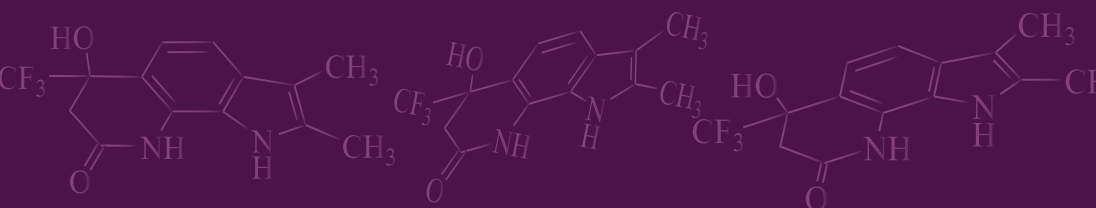
Степаненко Ирина Семеновна
Ямашкин Семен Александрович

АКТИВНЫЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

Ведущий редактор *Д. Э. Якушева*
Художественный редактор *М. А. Владимирская*
Технический редактор *Т. Ю. Федорова*
Корректор *И. Н. Панкова*
Компьютерная верстка: *О. Г. Лапко*

Подписано к использованию 10.01.23.
Формат 145×225 мм

Издательство «Лаборатория знаний»
125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3
Телефон: (499) 157-5272
e-mail: info@pilotLZ.ru, <http://www.pilotLZ.ru>



Монография И. С. Степаненко и С. А. Ямашкина «Активные противомикробные молекулы» уникальна тем, что в ней собран обширный материал по противомикробным соединениям и антибиотикам, ранее недоступный на русском языке. Кроме того, этот материал освещён с позиций как специалиста в медицине и микробиологии, так и химика, занимающегося синтезом и анализом органических соединений. На примере собственных исследований авторов, описанных в главе 2, показано взаимодействие химиков-синтетиков, микробиологов и программистов в стремлении получить новый противомикробный препарат.

В данной монографии содержится не только классификация природных антибиотиков, связанная со структурно-химическими особенностями, но и механизмы, при помощи которых микроорганизмы развивают резистентность к тем или иным антибиотикам. Понимание взаимосвязи структуры антибиотика и резистентности бактерий является ключевым фактором при выборе терапии заболевания, а также стратегий, препятствующих формированию резистентности. Читателю монографии откроется весь спектр использованных издавна и современных средств для обеззараживания различных сред и поверхностей, а также лечения заболеваний, ассоциированных с бактериями и грибами. Для исследователей, занимающихся этим вопросом, особый интерес представит глава 2, где авторы описывают получение и испытание противомикробных свойств производных индола, а также анализируют взаимосвязь структура-свойства для соединений этого ряда.