

Исследования четвертичных аммониевых соединений в качестве противомикробных агентов

Ю.А.Буковская, Т.Ф.Черных

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

В обзорной статье представлена актуальная информация зарубежных исследований о практическом применении четвертичных аммониевых соединений, используемых в качестве дезинфицирующих средств. Проведен поиск информации в электронной базе данных PubMed за период 2020–2023 гг.

Особый акцент сделан в вопросах механизма действия, противомикробной активности, формирования резистентности, методов обработки, эффективности, а также влияния на образование микробных биопленок.

Ключевые слова: дезинфицирующие средства, действующее вещество, штаммы микроорганизмов, противомикробная активность, биоцидная активность, резистентность, микробная биопленка

Для цитирования: Буковская Ю.А., Черных Т.Ф. Исследования четвертичных аммониевых соединений в качестве противомикробных агентов. Бактериология. 2024; 9(3): 118–124. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-3-118-124

Studies of quaternary ammonium compounds as antimicrobial agents

Yu.A.Bukovskaya, T.F.Chernykh

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
Saint Petersburg, Russian Federation

The review article provides up-to-date information from foreign studies on the practical use of quaternary ammonium compounds used as disinfectants. The information was searched in the PubMed electronic database for the period 2020–2023 years.

Particular emphasis is placed on the mechanism of action, antimicrobial activity, the formation of resistance, processing methods, efficiency, as well as in the formation of microbial biofilms

Key words: disinfectants, active substance, strains of microorganisms, antimicrobial activity, biocidal activity, resistance, microbial biofilm

For citation: Bukovskaya Yu.A., Chernykh T.F. Studies of quaternary ammonium compounds as antimicrobial agents. Bacteriology. 2024; 9(3): 118–124. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-3-118-124

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) являются представителями катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ) и широко используются в составе дезинфицирующих средств (ДС) как самостоятельные дезинфицирующие вещества (ДВ), так и в комбинациях с другими ДВ. Представители этой группы дезинфектантов обладают бактерицидной и фунгицидной активностью. Избирательно инaktivируют вирусы (неэффективны при инаktivации вирусов без оболочки). Не проявляют спороцидного и туберкулоцидного действия.

ДС на основе ЧАС обладают комплексом преимуществ: нелетучи, неогнеопасны, в рекомендованных концентрациях не оказывают местно-раздражающего, кожно-резорбтивного

и сенсibiliзирующего действия, не вызывают коррозии металлов, многие обладают моющими свойствами, что позволяет объединить очистку и дезинфекцию. По своим характеристикам эти соединения подходят для использования в медицинских, ветеринарных, пищевых, животноводческих организациях и для бытовых нужд.

Первые представители этого класса веществ активно используются с 1940-х гг. (бензалкония хлорид – с 1935 г.) и нашли широкое применение в качестве дезинфектантов, антисептиков, консервантов и ПАВ. Помимо дезинфектологии, благодаря своим физико-химическим свойствам востребованы в промышленности и быту, как красители, смягчители и т.д. [1, 2].

Для корреспонденции:

Черных Татьяна Фёдоровна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 14, лит. А
Статья поступила 12.01.2024, принята к печати 30.09.2024

For correspondence:

Tatyana F. Chernykh, PhD, DSc (Pharmaceutical Sciences), Professor, Head of the Department of Microbiology, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 14, lit. A Professor Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

The article was received 12.01.2024, accepted for publication 30.09.2024

Цель: анализ данных о практическом применении дезинфектантов на основе ЧАС, затрагивающий вопросы описания, классификации, преимуществ и недостатков в сравнении с другими дезинфицирующими веществами, путем проведения систематического обзора публикаций соответствующих оригинальных исследований.

Материалы и методы

Проведен поиск информации в электронной базе данных PubMed по языку и дате публикации.

В работу включались все описательно-оценочные исследования, опубликованные в период с января 2020 г. по август 2023 г. и содержащие информацию следующего типа:

- 1) вопросы, связанные с изучением механизмов дезинфицирующего действия ЧАС;
- 2) определение противомикробной активности ДС, содержащих ЧАС в качестве ДВ;
- 3) определение противомикробной эффективности;
- 4) антимикробная резистентность, включая вопросы генотипического и фенотипического ее формирования, определения устойчивых к ДС штаммов микроорганизмов и их экологических ниш, определения активности ДС в отношении резистентных штаммов микроорганизмов;
- 5) сравнение режимов, протоколов, методик обработки ДС;
- 6) систематические обзоры публикаций более ранних временных периодов.

Из обзора были исключены публикации, освещающие использование ЧАС не в качестве ДВ (например, в качестве новых лекарственных препаратов в онкологии, стоматологии); повторные публикации, содержащие сходные данные.

При выполнении поиска использовались следующие термины в базе данных PubMed: (“quaternary ammonium compound”) AND (disinfect*). Такой запрос позволил на основе семантического анализа текста публикаций максимально исключить статьи, не соответствующие целям исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

Временные рамки публикаций, отобранных по терминам, ограничены 1951–2023 гг. По результатам поискового запроса обнаружены 304 публикации, из которых 293 соответствовали критериям включения. За период 01.01.2020–25.08.2023 было отобрано 67 публикаций.

Российскими химиками-исследователями на основе литературного обзора установлена связь между структурой ЧАС и биоцидной активностью. Так, ЧАС с несколькими атомами азота (бис-, мульти-, поли-) в сравнении с моно-катионными соединениями обладают большим эффектом в отношении грамположительных и, тем более, грамотрицательных бактерий. При этом добавление второго заряженного азота без алкильной цепи не всегда повышает активность, тогда как добавление второй и третьей алкильных цепей увеличивает токсичность. Эфирные и амидные группы между азотом и алкильной группой уменьшают эффективность и токсичность соединений [3].

Изучению механизмов антимикробного действия посвящено не так много работ. В исследованиях канадских ученых разработан быстрый флуоресцентный мембранный анализ

на основе красителя йодида пропидия с целью различать восприимчивость к ЧАС – бензалконию и цетримиду – среди грамотрицательных видов *Enterobacterales* и *Pseudomonadales*. Поскольку липиды клеточной оболочки являются мишенью этих ДВ, то различия в строении липидной оболочки влияют на проникновение красителя [4].

Подобный метод применен в других исследованиях (Германия, Австралия), посвященных изучению борьбы с резистентностью. Исследователи описывают синтез флуоресцентного N-додецил-N,N-диметил-[2-[(4-нитро-2,1,3-бензоксадиазол-7-ил)амино]этил]-йодида азания, декларируют противомикробную активность, сравнимую с часто используемыми хлоридом бензалкония и хлоридом бензил-диметил-додециламмония. Опыты проводили на диких и резистентных штаммах *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*. Экспериментальные исследования ЧАС методами проточной цитометрии и флуоресцентной микроскопии подтверждают локализацию ДВ в клеточной оболочке и позволяют сделать выводы о резистентности бактерий (*E. coli*) к ЧАС, обусловленной снижением внутриклеточного накопления у мутанта с пониженным поверхностным зарядом, неоднородностью накопления в пределах изогенных популяций *E. coli* и увеличением оттока ЧАС, что влияет на накопление в клеточной оболочке и цитоплазме [5, 6].

Ученые из Новой Зеландии изучали *in vitro* активность хлорида 3-(триметоксисилил)-пропилдиметилдодецила-аммония (CAS 27668–52-6; C₂₆H₅₈ClNO₃Si), кремнийорганического ЧАС. Игольчатая структура алкильной гидрофобной цепи C18 проникает в клеточную оболочку, что вызывает денатурацию в ней и нарушение электролитного и осмотического баланса в клетке и последующий ее лизис. ЧАС распыляли на влажные и сухие поверхности стеклянных и полиэтиленовых носителей. ДС показало эффективность к грамположительным бактериям (*S. aureus*), меньшую к грамотрицательным (*E. coli*), не влияло на спорообразующие (*Bacillus cereus*). Также, определяя минимальную подавляющую концентрацию (МПК) в суспензионных культурах, авторы открывают путь к обсуждению механизма деполяризации мембраны и генерации внутриклеточных активных форм кислорода [7].

Изучению механизмов взаимодействия микробной клетки с ДС и формирования устойчивости посвящена публикация в 2022 г. в *Microbial Drug Resistance*. Изучая антимикробную резистентность микроорганизмов, способных к росту в среде, содержащей ЧАС в качестве единственного источника углерода, исследователи описывают альтернативные метаболические пути, в т.ч. гидроксирование, N-деалкилирование, N-деметилирование и β-окисление ЧАС. Это открывает перспективы как выбора более рациональной тактики использования ДС, так и экологически безопасного разложения ЧАС в окружающей среде, что немаловажно при утилизации ДС [8].

Обсуждению вопроса резистентности микроорганизмов к ЧАС посвящены и другие публикации. Китайские ученые исследовали гены устойчивости *Pseudoxanthomonas mexicana* и грибов рода *Candida* к хлориду гексадецилтриметиламмония (ген резистентности к ЧАС, именуемый *QRG*) [9].

C.J.Slipski, T.R.Jamieson-Datzkiw в Канаде провели исследование протеобактериальных плазмидных интегронов, кодирующих эффлюксный насос (помпу) оттока ЧАС. Работа была посвящена правильному аннотированию и коррекции

баз данных секвенирования генов устойчивости к ЧАС. В качестве исследуемой культуры применяли *E. coli* с множественной лекарственной устойчивостью. Важный вывод исследования посвящен эффлюксному насосу оттока в биопленках и в планктонных культурах [10].

Клонирование и сверхэкспрессия энтеробактериальной последовательности *Gdx*, передаваемой на плаزمиде, показали, что эти гены придают более высокую устойчивость к ДС, содержащим ЧАС. Это вызвало озабоченность в профилактике безопасности пищевых продуктов [11].

Были изучены 197 штаммов *Listeria monocytogenes*, отобранных из пищевой, животной и окружающей среды. Установлено, что насос оттока *emrC*, плазмидно-кодируемая каскада *bcrABC* (Elhanafi et al., 2010) и транспозон *Tn6188* (Müller et al., 2013) связаны с устойчивостью к хлориду бензалкония. Эти гены передаются плазмидами и чаще встречались в штаммах, выделенных на объектах пищевой промышленности, но не от человека [12].

Исследователи из Уганды с использованием методов мультиплексной полимеразной цепной реакции и секвенирования по Сэнгеру описывают связанные с резистентностью к разным ДС гены (*qacA/B* и *qacC*), обнаруженные у *S. aureus*. Изоляты ($n = 125$) были отобраны на различных инструментах парикмахерских салонов. Чаще встречались культуры микроорганизмов *Staphylococcus epidermidis* (28,1%), *S. aureus* (26,5%). Наибольшая резистентность выявлена к 1%-му раствору гипохлорита натрия (NaClO). Из 8 устойчивых к ДС *S. aureus*, проанализированных на наличие генов *qac*, 2 изолята оказались положительными по гену *qacA/B*, еще 2 изолята оказались положительными по гену *qacC*. На основании этих данных рекомендуется поиск генов *qac* для устойчивости к ДС у других видов бактерий [13].

В 40 изолятах *S. aureus*, выделенных у новорожденных в палатах интенсивной терапии (Корея, 2017–2018 гг.), определены гены устойчивости к хлоргексидину (*qacA/B*), ЧАС (*smr*), мупироцину (мутация *iles*, *mupA*, *mupB*). В 70% изолятов присутствовал метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) [14].

180 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в окружающей среде лечебного учреждения и человека во Франции с 2011 по 2020 г., подверглись определению чувствительности к 7 классам антибиотиков и ЧАС (хлориду дидецилдиметиламмония). Снижение восприимчивости к ЧАС наблюдалось у 28,0% штаммов. Механизм, предположительно, связан с сверхэкспрессией гена эффлюксного насоса *MexAB-OprM* (хромосомная резистентность). Среди изученных штаммов 11,9% были с множественной лекарственной устойчивостью и 0,7% – с широкой лекарственной устойчивостью [15].

Целью исследований германских ученых было изучение влияния консервантов на формирование устойчивости к противомикробным препаратам. В качестве тест-микроорганизмов использовали *Acinetobacter baylyi*, *B. subtilis* и *E. coli*. Выявлено, что ДС (хлоргексидина биглюконат, дидецилдиметиламмония хлорид, металлическая медь, пиретроид, инсектицид перметрин и фунгицид пропиконазол) умеренно увеличивают частоту мутаций у *E. coli* (в 2–4 раза). Хлорид бензалкония, хлоргексидин и перметрин умеренно увеличивают (в 4 раза) конъюгацию [16].

В Швейцарии проводили исследования мутации гена *ΔcspABD*, который показал повышение чувствительности к

низину, катионным противомикробным препаратам, а также к ЧАС – хлориду бензалкония [1].

Определение МПК хлоргексидина биглюконата и генов резистентности *qacA/B*, *smr* и *qacJ*, *qacG* на клинические изоляты метициллин-чувствительного *Staphylococcus pseudintermedius* (MSSP, $n = 20$) и метициллин-резистентного *S. pseudintermedius* (MRSP, $n = 50$), выделенных от собак, показало несоответствие результатов МПК, заявленных во вкладышах (инструкции): они были на порядок ниже [17].

В исследованиях *in vitro* по вопросу перекрестной устойчивости микроорганизмов к химиотерапевтическим (ципрофлоксацин) и дезинфицирующим средствам (бензалкония хлорид) авторы указывают на более низкий бактерицидный эффект на изоляты *E. coli* [18].

Ряд публикаций американских ученых посвящен воздействию ЧАС на биогеосферу и влиянию на организм человека, включая патологические изменения. На примере соединений ЧАС были выявлены пределы профессионального воздействия и конкретные подходы их определения. Полученные данные могут быть использованы для оценки гигиены труда [19].

В журнале «Хемосфера» (2022 г.) опубликована статья о разработке протокола исследования почвы и микробиоты. При этом авторы отмечают значительные концентрации новых загрязнителей – фармацевтических препаратов и мощных веществ, включая ЧАС с алкильной цепью C12-C18 [20].

В ряде публикаций описана противомикробная эффективность ДС, в т.ч. содержащих ЧАС. В Малайзии 5%-е и 10%-е растворы алкилдиметилбензиламмония хлорида подверглись исследованию на эффективность против аэробных мезофильных бактерий, дрожжей и плесени на поверхности яичной скорлупы при определенной микробной нагрузке. Обработка эффективна и безопасна для пищевых продуктов [21].

В Кении исследователи показали существование резистентности к антибиотикам среди бактериальных изолятов из рыб. При этом изоляты чувствительны к большинству ДВ, в т.ч. к ЧАС. ЧАС уступают по эффективности перекиси водорода, формалину и соединениям йода [22].

В одном исследовании (метод – секвенирование и анализ ампликона гена *16S* рРНК) было показано, что помещения (палаты пациентов), обработанные ДС на основе отбеливателя, содержат больше грамположительных микроорганизмов, а обработанные ДС на основе ЧАС – грамтрицательных. Perry-Dow K.A., de Man T.J.B., Halpin A.L. и другие авторы делают выводы, что характер используемого ДС может влиять на микробиом [23].

Интересная публикация M.Islam et al, где доказано, что доноры оксида азота (NO) предотвращают образование биопленки или диспергируют ее, особенно в сочетании с ДС, содержащими ЧАС [24].

Подавляющее большинство публикаций посвящено изучению и анализу (в случаях обзора) направленной противомикробной активности ЧАС. Наиболее пристальное внимание уделено активности ДВ против SARS-CoV-2 либо суррогатов этого вируса – оболочечных вирусов.

Также внимание многих исследователей обращено на проблему инактивации штаммов микроорганизмов, обладающих резистентностью к антибиотикам.

В обзорной американской статье (май 2020 г.) исследователи ставят под сомнение заявление Центров по контролю и

профилактике заболеваний (CDC) об эффективности против SARS-CoV-2 спиртов и ЧАС. В публикации авторы приводят эффективность ДВ против вирусов гриппа, грамположительных и грамотрицательных бактерий. Доказано, что ДВ эффективны в снижении вирусной нагрузки COVID-19, т.к. микроорганизмы содержат относительно схожие фосфолипидные мембраны. Приводятся данные о перспективности новых мультикационных ЧАС, что требует дальнейших исследований [25].

В обзор назальных дезинфектантов против SARS-CoV-2 с 2010 по 2020 г. были включены ЧАС. Они активны в отношении и других коронавирусов. Предположительным механизмом действия считается повышение эндоцитарного и лизосомального pH [26].

Канадскими исследователями (2022 г.) проанализирована эффективность 21 ДС при инактивации бактериофага MS2 (хозяин – *E. coli*), который моделирует кишечные вирусы человека, такие как NoV и HAV, испытанием на поверхности из пластика и нержавеющей стали. Препараты содержали в качестве ДВ спирт, хлорид бензалкония, перекись водорода (H_2O_2), соляную кислоту или NaClO. Для дезинфекции поверхностей, контактирующих с пищевыми продуктами, предложены ДС, содержащие этанол и NaClO [27].

В журнале «Пищевая микробиология» опубликованы исследования активности ДС на основе лимонной кислоты и ЧАС к 14 изолятам *L. monocytogenes* при 4–30°C. Эффективность ДС доказана в опытах жидких культурах при 4–23°C, на обрабатываемых поверхностях препараты не оказывали должного воздействия [28].

На рынке в Коста-Рике оценивалась распространенность *L. monocytogenes* в мясных продуктах, факторы загрязненности и чувствительность к ДС на основе кислорода и ЧАС. Была продемонстрирована большая активность кислорода, также были эффективны ЧАС, но при более высоких концентрациях. При этом исследователи высказывают мнение, что наличие генов *qacH* и *bcrABC* в связке с субрабочей концентрацией приводит к формированию резистентных штаммов [29].

Для оценки обеззараживания патогенами поверхностей (тефлоновые носители) были взяты модельные штаммы *S. aureus* и *Acinetobacter baumannii*. Для обработки использовали салфетки, пропитанные 0,26%-м ЧАС (продукт А) и 0,025%-й раствор гипохлорита натрия при нейтральном pH, первый оказался более эффективен, чем второй [30].

Cutts T.A., Kasloff S.B. и другие исследователи оценивали эффективность четырех ДС в салфетках, пропитанных активированной перекисью водорода, этанолом, гипохлоритом натрия (NaOCl) и ДС на основе ЧАС против вируса Эбола, варианта Макона (EBOV), вируса везикулярного стоматита (VSV) серотипа Индианы. Все образцы ДС были эффективны [31].

Исследовали влияние ряда факторов, включая ЧАС, на эффективность дезинфицирующих средств для рук на спиртовой основе (этиловый или изопропиловый спирты), повторенные через 3 месяца. Было показано, что как время воздействия, так и тип дезинфицирующего средства влияли на активность против *S. aureus*, тогда как для *E. coli* время воздействия было значимым, в то время как тип дезинфицирующего средства был менее значимым. Включение в состав

дезсредства ЧАС по-разному влияло на 3-месячную активность образцов. Исследователи пришли к выводу, что составы должны быть наилучшим образом адаптированы для конкретных целей, а универсального дезинфицирующего средства для рук может не существовать. [32].

Yim J.H., Song K.Y. и Kim H. оценили эффективность гипохлорита натрия, гипохлорита кальция и ЧАС в ингибировании вегетативных клеток и спор *Bacillus anthracis* – возбудителя сибирской язвы, которая часто в ветеринарии вызывает смерть животных. Гипохлорит кальция и ЧАС показали лучшую эффективность, чем гипохлорит натрия, в полном уничтожении вегетативных клеток. ДС на основе ЧАС был неэффективен против спор суррогата *B. anthracis* [33].

В Португалии проводили изучение эффективности и долговечности коммерческого поверхностного покрытия на основе ЧАС (<0,5% диметилпентадециламмония хлорид; <0,3% дидецилдиметиламмония хлорид; <0,2% другие ЧАС; вспомогательные вещества и растворители). ДС наносили на поверхность стекла, поливинилхлорида и нержавеющей стали. Антимикробное покрытие было эффективно против тест-организмов (*E. coli* ATCC 25922, *A. baumannii* ESB260 и *L. monocytogenes* Scott A) уже менее чем за одну минуту, но не более одной недели. При оценке влияния миграции ЧАС в пищу обнаруженные следовые количества ($\leq 0,2$ мг/кг) не продемонстрировали цитотоксичности для клеток колоректальной аденокарциномы человека [34].

Органосилановые ЧАС исследовались в качестве антимикробных покрытий, которые после истирания в течение 2 ч сохраняли свою активность.

Результаты демонстрируют, что некоторые ЧАС обладают вирулицидной активностью в отношении оболочечных вирусов, но не в соответствии с требуемыми условиями. Объектом исследования являлся бактериофаг ф6 (*Pseudomonas syringae*) [35].

Установлено, что препарат на основе ЧАС (C8-C18) был неэффективен в отношении штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных у пациентов с коклюшем в Чехии в 2014 и 2015 гг., а два препарата на основе этанола и пропанола оказались более эффективными [2].

Бактерии *Acinetobacter* spp., которые часто являются пищевыми патогенами, подверглись воздействию ДС на основе гипохлорита натрия, ЧАС и бигуанида и ДС с надуксусной кислотой. Доказано, что в рекомендуемых дозировках работает только комбинированный препарат [36].

В Японии в исследованиях *in vitro* при разработке модели птичников, зараженных сальмонеллой путем осаждения пыли на керамические носители и носители из нержавеющей стали, выявили, что микроорганизмы образовывали сообщества – биопленки. А после очистки ПАВ (при 65°C) дезинфекция проводилась ЧАС или хлорноватистой кислотой (при 25°C). Наиболее эффективным оказался режим замачивания в поверхностно-активном веществе при 65 °C с последующим ополаскиванием водой при 80 °C, дополнительной очисткой с использованием диоксида хлора или дезинфекцией доломитовой известью [37].

В Сербии проводили сравнение эффективности двух ДС, разрешенных к применению в пищевой промышленности: на основе перуксусной кислоты и хлорида бензалкония в суспензии и биопленке культуры *E. coli*, *S. aureus*. В биопленке

(активнее образует *E. coli*) для разрушения вегетативных клеток требуется 5-минутная экспозиция и самая высокая концентрация – до 5% [38].

Исследование *in vitro* проводилось для определения препарата и его действующей дозы – ЧАС, пероксида водорода, кислоты, спирта, хлора и отбеливателя, препятствующих конидиальному прорастанию *Calonectria pseudonaviculata* и *Pseudonectria foliicola*, возбудителей фитофтороза самшита и волютеллы. Обработка ДС (смесь октилдецилдиметил + диоктилдиметил + дидецилдиметил + диметилбензил хлорид аммония, смесь 2-пропанол + дидецилдиметиламмоний хлорид и смесь диметилбензиламмоний хлорид + диметилэтилбензиламмоний хлорид) была наиболее эффективна в снижении переноса от растения к растению фитофтороза самшита и волютеллы при обрезке загрязненными ножницами [39].

За период с 2008 по 2018 г. проводился систематический поиск в базах данных CINAHL и MEDLINE эффективных методов защиты среды медицинских организаций от *Clostridioides difficile*, в т.ч. в одном исследовании была доказана значительная эффективность отбеливателя в сравнении с применением ЧАС [40].

Часть рассматриваемых нами публикаций посвящена определению эффективности протоколов, методик дезинфекции с применением ЧАС.

В исследованиях оценивались режимы уборки поверхностей в ветеринарном дерматологическом кабинете с применением ЧАС. Объект исследования – коагулазоположительные стафилококки. В публикациях даны рекомендации по составлению подробных протоколов уборки и дезинфекции. Соответствующая дезинфекция отдельных объектов требует тщательной проработки [41].

При исследовании в животноводческом центре эффективности мытья полов ДС (ЧАС и перекись водорода) швабрами из хлопка или микрофибры, было доказано предпочтение хлопчатобумажным насадкам. Использование швабры в случае применения ЧАС увеличивает загрязнение, в то время как ДС с перекисью водорода эффективно в течение трехкратного использования швабры. Материал швабры не влиял на эффективность очистки или дезинфекции [42].

Одно из исследований посвящено свойствам протирачных салфеток, пропитанных жидким составом, содержащим хлорид дидецилдиметиламмония, в отношении биопленок *S. aureus* и *A. baumannii* на сухой поверхности. Вискоза уступала полипропиленовым составам [43].

Изучалась антимикробная эффективность (Китай) алкилдиметил-бензиламмония хлорида, нанесенного на протирачные материалы, изготовленные из 100% полиэстера (ПЭТ), 55% целлюлозы / 45% ПЭТ (смесь) и 100% целлюлозы, обработанные плазмой диэлектрического барьерного разряда при атмосферном давлении. Подобная обработка увеличивала активность в отношении грамотрицательных бактерий. При этом, несмотря на гидрофобность волокон, доказана наибольшая антимикробная активность у протирачного материала из 100% полиэстера [44].

В исследованиях американских ученых декларируется, что салфетки, содержащие ЧАС и спирты, рекомендуются для дезинфекции поверхностей в операционных помещениях [45].

В противоположность этому в обзорном европейском исследовании авторы заключили, что «политики» профилактики не требуют одноразовых салфеток для очистки и дезинфекции, при этом «наибольшим воздействием на окружающую среду был изопропиловый спирт», а наиболее целесообразным – салфетки из микрофибры, обработанные ЧАС. Наименее экологически устойчивым вариантом был хлопок с изопропиловым спиртом [46].

Нами по выбранным критериям было отобрано ограниченное количество публикаций, характеризующихся значительной гетерогенностью. Можно отметить тенденцию к увеличению числа работ, связанных с применением ЧАС в качестве дезинфектантов.

Наша выборка включает временные рамки пандемии COVID-19 (Всемирной организацией здравоохранения была объявлена чрезвычайная ситуация в период 11.03.2020–05.05.2023), с этим связано большое количество исследований вирулицидной активности ДС, содержащих ЧАС, в отношении SARS-CoV-2 и его суррогатов (других оболочечных вирусов). В целом при соблюдении протокола обработки (концентрации, времени экспозиции и др.) применение содержащих ЧАС ДС, как однокомпонентных, так и в комбинации, против SARS-CoV-2 на настоящий момент является оправданным.

Большое количество публикаций посвящено изучению противомикробной активности ДС на основе ЧАС, как правило в сравнении с другими ДВ, или в смеси с другими ДВ. Предметом изучения были вирулицидная, бактерицидная, фунгицидная активности ДС в медицинской практике, ветеринарии, животноводстве, пищевой промышленности и на предприятиях питания, в быту, как в реальных условиях, так и в моделях.

По одному исследованию приходится на растениеводство и коммунально-бытовую сферу.

Тест-организмы включают штаммы: музейные, выделенные из окружающей среды, нозокомиальные инфекции, включая антибиотикорезистентные ESCAPE-патогены (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*).

В целом можно сформулировать вывод об активности ЧАС в отношении грамположительных бактерий, в меньшей степени – в отношении грамотрицательных. ЧАС также обладают избирательной вирулицидной активностью. Фунгицидная активность против *Candida* не подтверждена. Важным фактором является эффективность в отношении антибиотикорезистентных штаммов. При этом органическая нагрузка может снижать биоцидную активность ЧАС, а для инактивации микроорганизмов в биопленке, возможно, потребуется большее время экспозиции.

В настоящее время значительное внимание уделяется изучению генетических механизмов формирования устойчивости микроорганизмов к ЧАС и структурно сходным соединениям (например, бигуанидинам). Можно отметить, что гены устойчивости передаются горизонтально (плазмидами) и вертикально. В большинстве случаев формирование устойчивости связано с работой эффлюксных насосов оттока ДС из микробной клетки. При этом авторы, как правило, формулируют выводы о циркуляции в окружающей среде штаммов микроорганизмов, несущих гены устойчивости, при этом

больше всего – в больничных организациях, на производствах медицинских иммунобиологических препаратов и пищевых производствах.

Возможно, такого же пристального внимания заслуживают вопросы безопасности широкого применения ЧАС. Подтверждается накопление соединений в биосфере, включая обнаружение метаболитов в организме человека. Ряд исследований подтверждают токсическое (включая аллергическое) воздействие на живые организмы, особенно при частом контакте, даже в случае соблюдения рекомендуемых рабочих концентраций ДС.

Наличие ряда исследований, изучающих биоцидную активность в зависимости от протокола обработки или формы препарата (свойства протирочного материала и др.), в целом свидетельствует о том, что представители ЧАС достаточно удобны, стабильны, сохраняют длительное время противомикробный эффект.

Мы считаем, что время биоцидной активности покрытий ЧАС, рекомендуемое производителями ДС, требует дополнительной проработки.

Заключение

Таким образом, обзор научных данных за период 01.01. 2020–01.09.2023 об использовании ЧАС в качестве ДС свидетельствует о значительном интересе к проблеме. Исследования обусловлены широкой перспективой использования данного класса соединений, в т.ч. и синтеза новых представителей с заданными свойствами. У ученых вызывает озабоченность возможность негативных воздействий ДС на экосферу, включая формирование резистентных форм микроорганизмов. На сегодняшний день мы уверены, что необходимы дальнейшие исследования в этой области, тщательный подход к разработке, а также апробации методик дезинфекции препаратами на основе ЧАС с дальнейшим неукоснительным соблюдением всех мероприятий на практике.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках бюджетного финансирования.

Financial support

The work was carried out within the framework of budgetary financing.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

- Muchaamba F, Wambui J, Stephan R, Tasara T. Cold Shock Proteins Promote Nisin Tolerance in *Listeria monocytogenes* Through Modulation of Cell Envelope Modification Responses. *Front Microbiol.* 2021 Dec 24;12:811939. DOI: 10.3389/fmicb.2021.811939
- Dexter Hand disinfectants and their activity against clinical isolates of *Bordetella pertussis*. *Cent Eur J Public Health.* 2022 Dec;30(4):230-234. DOI: 10.21101/cejph.a7141
- Vereshchagin AN, Frolov NA, Egorova KS, Seitkalieva MM, Ananikov VP. Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 24;22(13):6793. DOI: 10.3390/ijms22136793
- Gregorchuk BSJ, Reimer SL, Beniac DR, Hiebert SL, Booth TF, Wuzinski M, et al. Antiseptic quaternary ammonium compound tolerance by gram-negative bacteria can be rapidly detected using an impermeant fluorescent dye-based assay. *Sci Rep.* 2020 Nov 25;10(1):20543. DOI: 10.1038/s41598-020-77446-8
- Liu Y, Feng J, Pan H, Zhang X, Zhang Y. Genetically engineered bacterium: Principles, practices, and prospects. *Front Microbiol.* 2022 Oct 13;13:997587. DOI: 10.3389/fmicb.2022.997587
- Nordholt N, O'Hara K, Resch-Genger U, Blaskovich MAT, Rühle B, Schreiber F. A fluorescently labelled quaternary ammonium compound (NBD-DDA) to study resistance mechanisms in bacteria. *Front Microbiol.* 2022 Nov 24;13:1023326. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1023326
- Wiles S, Swift S. The antibacterial potency and antibacterial mechanism of a commercially available surface-anchoring quaternary ammonium salt (SAQAS)-based biocide in vitro. *J Appl Microbiol.* 2022 Oct;133(4):2583-2598. DOI: 10.1111/jam.15729
- Belter B, McCarlie SJ, Boucher-van Jaarsveld CE, Bragg RR. Investigation into the Metabolism of Quaternary Ammonium Compound Disinfectants by Bacteria. *Microb Drug Resist.* 2022 Aug;28(8):841-848. DOI: 10.1089/mdr.2022.0039
- Li D, Gao J, Dai H, Wang Z, Cui Y, Zhao Y, et al. Fates of quaternary ammonium compound resistance genes and the corresponding resistant strain in partial nitrification/anammox system under pressure of hexadecyl trimethyl ammonium chloride. *Water Res.* 2022 Jun 15;217:118395. DOI: 10.1016/j.watres.2022.118395
- Slipki CJ, Jamieson-Datzkiw TR, Zhanel GG, Bay DC. Characterization of Proteobacterial Plasmid Integron-Encoded qac Efflux Pump Sequence Diversity and Quaternary Ammonium Compound Antiseptic Selection in *Escherichia coli* Grown Planktonically and as Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Sep 17;65(10):e0106921. DOI: 10.1128/AAC.01069-21
- Slipki CJ, Jamieson TR, Zhanel GG, Bay DC. Riboswitch-Associated Guanidinium-Selective Efflux Pumps Frequently Transmitted on Proteobacterial Plasmids Increase *Escherichia coli* Biofilm Tolerance to Disinfectants. *J Bacteriol.* 2020 Nov 4;202(23):e00104-20. DOI: 10.1128/JB.00104-20
- Palma F, Radomski N, Guérin A, Sévellec Y, Félix B, Bridier A, et al. Genomic elements located in the accessory repertoire drive the adaptation to biocides in *Listeria monocytogenes* strains from different ecological niches. *Food Microbiol.* 2022 Sep;106:103757. DOI: 10.1016/j.fm.2021.103757
- Gahongayire S, Almustapha Aliero A, Drago Kato C, Namatovu A. Prevalence and Detection of qac Genes from Disinfectant-Resistant *Staphylococcus aureus* Isolated from Salon Tools in Ishaka Town, Bushenyi District of Uganda. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2020 Aug 12;2020:1470915. DOI: 10.1155/2020/1470915
- Kang HM, Park KC, Park J, Park SH, Lee DG, Kim JH. Mupirocin and Chlorhexidine Genotypic Resistance Found in *Staphylococcus aureus* Isolated From Young Infants Below 90 Days Old: A Genetic Basis for Eradication Failure. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Jan;40(1):49-54. DOI: 10.1097/INF.0000000000002882
- Pottier M, Gravey F, Castagnet S, Auzou M, Langlois B, Guérin F, et al. A 10-year microbiological study of *Pseudomonas aeruginosa* strains revealed the circulation of populations resistant to both carbapenems and quaternary ammonium compounds. *Sci Rep.* 2023 Feb 14;13(1):2639. DOI: 10.1038/s41598-023-29590-0
- Schmidt SBI, Rodríguez-Rojas A, Rolff J, Schreiber F. Biocides used as material preservatives modify rates of de novo mutation and horizontal gene transfer in bacteria. *J Hazard Mater.* 2022 Sep 5;437:129280. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2022.129280
- Walker MA, Singh A, Gibson TW, Rousseau J, Weese JS. Presence of Qac genes in clinical isolates of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus pseudintermedius* and their impact on chlorhexidine digluconate susceptibility. *Vet Surg.* 2020 Jul;49(5):971-976. DOI: 10.1111/vsu.13413
- Maertens H, Demeyere K, De Reu K, Dewulf J, Vanhauteghem D, Van Coillie E, et al. Effect of subinhibitory exposure to quaternary ammonium compounds on the

- ciprofloxacin susceptibility of *Escherichia coli* strains in animal husbandry. BMC Microbiol. 2020 Jun 11;20(1):155. DOI: 10.1186/s12866-020-01818-3
19. Dotson GS, Lotter JT, Zisook RE, Gaffney SH, Maier A, Colvin J. Setting occupational exposure limits for antimicrobial agents: A case study based on a quaternary ammonium compound-based disinfectant. Toxicol Ind Health. 2020 Sep;36(9):619-633. DOI: 10.1177/0748233720970438
20. Godfrey AR, Dunscombe J, Gravell A, Hunter A, Barrow MP, van Keulen G, et al. Use of QuEChERS as a manual and automated high-throughput protocol for investigating environmental matrices. Chemosphere. 2022 Dec;308(Pt 2):136313. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2022.136313
21. Chan HY, Meor Hussin AS, Ahmad NH, Rukayadi Y, Farouk AE. Effectiveness of Quaternary Ammonium in Reducing Microbial Load on Eggs. Molecules. 2021 Aug 30;26(17):5259. DOI: 10.3390/molecules26175259
22. Wanja DW, Mbuthia PG, Waruiru RM, Bebora LC, Ngowi HA, Nyaga PN. Antibiotic and Disinfectant Susceptibility Patterns of Bacteria Isolated from Farmed Fish in Kirinyaga County, Kenya. Int J Microbiol. 2020 Jul 30;2020:8897338. DOI: 10.1155/2020/8897338
23. Perry-Dow KA, de Man TJB, Halpin AL, Shams AM, Rose LJ, Noble-Wang JA. The effect of disinfectants on the microbial community on environmental healthcare surfaces using next generation sequencing. Am J Infect Control. 2022 Jan;50(1):54-60. DOI: 10.1016/j.ajic.2021.08.027
24. Islam M, Durie I, Ramadan R, Purchase D, Marvasi M. Exploitation of nitric oxide donors to control bacterial adhesion on ready-to-eat vegetables and dispersal of pathogenic biofilm from polypropylene. J Sci Food Agric. 2020 May;100(7):3078-3086. DOI: 10.1002/jsfa.10340
25. Schrank CL, Minbiole KPC, Wuest WM. Are Quaternary Ammonium Compounds, the Workhorse Disinfectants, Effective against Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2? ACS Infect Dis. 2020 Jul 10;6(7):1553-1557. DOI: 10.1021/acscinfed.0c00265
26. Cegolon L, Javanbakht M, Mastrangelo G. Nasal disinfection for the prevention and control of COVID-19: A scoping review on potential chemo-preventive agents. Int J Hyg Environ Health. 2020 Sep;230:113605. DOI: 10.1016/j.ijheh.2020.113605
27. Chen L, Lee WJ, Ma Y, Jang SS, Fong K, Wang S. The efficacy of different sanitizers against MS2 bacteriophage introduced onto plastic or stainless steel surfaces. Curr Res Food Sci. 2022 Jan 10;5:175-181. DOI: 10.1016/j.crrfs.2022.01.004
28. Boucher C, Waite-Cusic J, Stone D, Kovacevic J. Relative performance of commercial citric acid and quaternary ammonium sanitizers against *Listeria monocytogenes* under conditions relevant to food industry. Food Microbiol. 2021 Aug;97:103752. DOI: 10.1016/j.fm.2021.103752
29. Calvo-Arrieta K, Matamoros-Montoya K, Arias-Echandi ML, Huete-Soto A, Redondo-Solano M. Presence of *Listeria monocytogenes* in Ready-to-Eat Meat Products Sold at Retail Stores in Costa Rica and Analysis of Contributing Factors. J Food Prot. 2021 Oct 1;84(10):1729-1740. DOI: 10.4315/JFP-21-020
30. Zargar B, Sattar SA. Decontamination of high-touch environmental surfaces (HITES) by wiping: quantitative assessment of a carrier platform simulating pathogen removal, inactivation and transfer in the field. Lett Appl Microbiol. 2023 Feb 16;76(2):ovac073. DOI: 10.1093/lambio/ovac073
31. Cutts TA, Kasloff SB, Krishnan J, Nims RW, Theriault SS, Rubino JR, et al. Comparison of the Efficacy of Disinfectant Pre-impregnated Wipes for Decontaminating Stainless Steel Carriers Experimentally Inoculated With Ebola Virus and Vesicular Stomatitis Virus. Front Public Health. 2021 Aug 10;9:657443. DOI: 10.3389/fpubh.2021.657443
32. Nzekwe IT, Agwuoka OI, Okezie MU, Fasheun DO, Nnamani PO, Agubata CO. Designing an ideal alcohol-based hand sanitizer: *in vitro* antibacterial responses of ethanol and isopropyl alcohol solutions to changing composition. AAPS Open. 2021;7(1):5. DOI: 10.1186/s41120-021-00038-x
33. Yim JH, Song KY, Kim H, Bae D, Chon JW, Seo KH. Effectiveness of calcium hypochlorite, quaternary ammonium compounds, and sodium hypochlorite in eliminating vegetative cells and spores of *Bacillus anthracis* surrogate. J Vet Sci. 2021 Jan;22(1):e11. DOI: 10.4142/jvs.2021.22.e11
34. Bento de Carvalho T, Barbosa JB, Teixeira P. Effectiveness and Durability of a Quaternary Ammonium Compounds-Based Surface Coating to Reduce Surface Contamination. Biology (Basel). 2023 Apr 28;12(5):669. DOI: 10.3390/biology12050669
35. Calfee MW, Ryan SP, Abdel-Hady A, Monge M, Aslett D, Touati A, Stewart M, Lawrence S, Willis K. Virucidal efficacy of antimicrobial surface coatings against the enveloped bacteriophage $\Phi 6$. J Appl Microbiol. 2022 Mar;132(3):1813-1824. DOI: 10.1111/jam.15339
36. Fernandes LM, Ramos GLPA, Malta RCR, Nascimento JDS. Tolerance of foodborne *Acinetobacter* spp. to sanitizer agents. J Infect Dev Ctries. 2022 Dec 31;16(12):1845-1851. DOI: 10.3855/jidc.17226
37. Ohashi I, Kobayashi S, Tamamura-Andoh Y, Arai N, Takamatsu D. Disinfectant resistance of *Salmonella* in *in vitro* contaminated poultry house models and investigation of efficient disinfection methods using these models. J Vet Med Sci. 2022 Dec 14;84(12):1633-1644. DOI: 10.1292/jvms.22-0311
38. Vereshchagin AN, Frolov NA, Egorova KS, Seitkalieva MM, Ananikov VP. Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials. Int J Mol Sci. 2021 Jun 24;22(13):6793. DOI: 10.3390/ijms22136793
39. Bika R, Copes W, Baysal-Gurel F. Comparative Performance of Sanitizers in Managing Plant-to-Plant Transfer and Postharvest Infection of *Calonectria pseudonaviculata* and *Pseudonectria foliicola* on Boxwood. Plant Dis. 2021 Oct;105(10):2809-2821. DOI: 10.1094/PDIS-03-21-0481-RE
40. Schoyer E, Hall K. Environmental Cleaning and Decontamination to Prevent *Clostridioides difficile* Infection in Health Care Settings: A Systematic Review. J Patient Saf. 2020 Sep;16(3S Suppl 1):S12-S15. DOI: 10.1097/PTS.0000000000000749
41. Bennie CJM, Daniels JB, Rao S, Rosychuk RAW, Schissler JR. Efficacy of a quaternary ammonium compound in reducing coagulase-positive staphylococcal colony counts in veterinary dermatology exam rooms following two cleaning instruction protocols. Vet Dermatol. 2022 Jun;33(3):185-e52. DOI: 10.1111/vde.13054
42. Capria VM, Fernandez MO, Walker MM, Bergdall VK. Comparison of Floor Cleaning and Disinfection Processes in a Research Animal Facility. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2022 Nov 1;61(6):644-649. DOI: 10.30802/AALAS-JAALAS-22-000042
43. Pascoe MJ, Mandal S, Williams OA, Maillard JY. Impact of material properties in determining quaternary ammonium compound adsorption and wipe product efficacy against biofilms. J Hosp Infect. 2022 Aug;126:37-43. DOI: 10.1016/j.jhin.2022.03.013
44. Song X, Cvelbar U, Strazar P, Vossebein L, Zille A. Antimicrobial Efficiency and Surface Interactions of Quaternary Ammonium Compound Absorbed on Dielectric Barrier Discharge (DBD) Plasma Treated Fiber-Based Wiping Materials. ACS Appl Mater Interfaces. 2020 Jan 8;12(1):298-311. DOI: 10.1021/acsmi.9b18746
45. Dexter F, Parra MC, Brown JR, Loftus RW. Perioperative COVID-19 Defense: An Evidence-Based Approach for Optimization of Infection Control and Operating Room Management. Anesth Analg. 2020 Jul;131(1):37-42. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004829
46. Maloney B, McKelvie T, Nasir M, Murphy C, Moi M, Mudalige P, et al. The environmental footprint of single-use versus reusable cloths for clinical surface decontamination: a life cycle approach. J Hosp Infect. 2022 Dec;130:7-19. DOI: 10.1016/j.jhin.2022.09.006

Информация о соавторе:

Буковская Юлия Александровна, ассистент кафедры микробиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Information about co-author:

Yulia A. Bukovskaya, assistant of the Department of Microbiology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Ministry of Health of the Russian Federation