

8. Варшал, Г.М. Вивчення органічних речовин поверхневих вод і їх взаємодії з іонами металів / Г.М. Варшал, І.Я. Кошечева, І.С. Сироткина та ін. // Геохімія. – 1979, – № 4. – с. 598 –607.
9. Greenland, D.J. Interaction between humic and fulvic acids and clays / D.J. Greenland // Soil. Sci. – 1971. – v. 111, № 1. – p. 34 – 41.
10. Cameron, R.S. Molecular weight and shape of humic acid from sedimentation and diffusion measurements on fractionated extracts / R.S. Cameron, B.K. Thornton, R.S. Swift, A.M. Posner // J. Soil. Sci. – 1972. – v. 23, №3. – p. 398 – 408.

Надійшла 24.01.2011

УДК 677.027

ВИЗНАЧЕННЯ ВПЛИВУ ПОЛІМЕРНОЇ ПРИРОДИ ГУАНІДИНОВИХ АНТИСЕПТИКІВ НА АНТИМІКРОБНУ АКТИВНІСТЬ ВОВНОВІСНИХ ТЕКСТИЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ

В.В. НЕДІЛЬКО, О.П. СУМСЬКА

Херсонський національний технічний університет

В статті висвітлені питання, що стосуються можливості використання похідних гуанідину з метою надання антимікробних властивостей вовновісним текстильним матеріалам та виробам. Наведені основні властивості найпоширеніших представників даного класу – хлоргексидинбіглюконату та полігексаметиленгуанідин гідрохлориду, здійснено порівняний аналіз даних речовин за їх антимікробними властивостями та параметрами токсичності. Встановлено, що завдяки своїй полімерній природі полігуанідин володіє вищою бактерицидною активністю та значно нижчою токсичністю, ніж його низькомолекулярний аналог – хлоргексидин.

Антимікробна обробка текстильних матеріалів колоній мікроорганізмів (бактерій, грибів, вірусів) дозволяє їм виконувати функцію «захисного бар'єру» для шкіри людини від потрапляння на неї патогенних мікроорганізмів ззовні.

В наш час існує величезна кількість антисептичних речовин, однак вибір препаратів для антимікробної обробки текстильних матеріалів обмежений рядом жорстких вимог. Найголовніша з них – нешкідливість для людини бактерицидного агенту, який використовується для виготовлення антимікробного матеріалу, в концентрації, що достатня для придушення життєдіяльності мікробів. Крім того препарат має володіти високою активністю, широким спектром антимікробної дії та його застосування повинно бути економічно доцільним.

Серед широкого спектру біоцидних речовин, що застосовуються для надання антимікробних властивостей текстильним матеріалам виділяється група сполук, що містять в своєму складі гуанідинову групу. Ці речовини легкодоступні, високоефективні (ефективніші четвертинних амонієвих сполук та хлорактивних препаратів), не утворюють токсичних продуктів у воді, не інактивуються білками, не мають неприємного запаху, що характерний для багатьох відомих антисептиків, мають стабільні та інертні водні розчини.

О'єкти та методи дослідження

Антимікробні препарати, похідні гуанідину знаходять все більше застосування в різних галузях

народного господарства, в тому числі для надання антимікробних властивостей волокнистим матеріалам. Найпоширеніші представники класу гуанідинів – хлоргексидину біглюконату та полігексаметиленгуанідин гідрохлорид (далі ПГМГхл) зарекомендували себе як ефективні антисептичні речовини, обробка якими надає текстильним матеріалам високу антимікробну активність. Так, наприклад, низькомолекулярне похідне гуанідину – препарат хлоргексидин, у вигляді біглюконату, використовують для антимікробної обробки текстильних матеріалів, шляхом просочення їх водним розчином даного препарату та додатковою обробкою водними розчинами солей багатовалентних металів. В якості матеріалу для обробки використовують привитий сополімер целюлози та солі полі(мет) – акрилової кислоти [1].

А.Д. Вірнік з співавторами запропонували використовувати полімерне похідне гуанідину – полігексаметиленгуанідин гідрохлорид (далі ПГМГхл) в комплексі з поліакриловою кислотою для надання антимікробних властивостей целюлозним тканинам. Для цього на тканину спочатку хімічно або радіаційно прививають Na-сіль поліакрилової кислоти, а потім просочують водним розчином полігуанідину [2,3]. О.І. Капановим, С.Ф. Садовою запропоновано використовувати ПГМГхл для захисту вовняних волокнистих матеріалів від комах – кератофагів: сукняна міль, килимовий жучок, жук-шкіроїд, гриби *Stemphyllium* sp. [3,4]. Просочення валяного взуття 1%-ним водним розчином гуанідинового полімеру дає 5-кратне зниження зсідання виробів та захист від біоруйнування [5–7]. Для зменшення побутового зсідання та покращення грифу на целюлозні текстильні матеріали прививають ненасичену карбонову кислоту (ітаконову, акрилову, метакрилову) та потім обробляють препаратом ПГМГхл та триетаноламіном [3].

З наведених вище прикладів застосування похідних гуанідину в якості антимікробних препаратів для антимікробної обробки текстильних матеріалів видно, що в більшості досліджень велика увага приділяється проблемам антимікробного захисту целюлозних текстильних матеріалів. В той час як можливість використання ПГМГхл з метою надання антимікробних властивостей текстильним матеріалам, що містять вовну мало досліджена та висвітлена в сучасній літературі достатньо поверхнево. Хоча вовняні волокна більш схильні до пошкодження мікроорганізмами, ніж целюлозні. Сама основа вовняного волокна – кератин, білок з групи склеропротеїнів – сприяє розвитку на ньому мікроорганізмів, які можуть не лише зменшувати міцність волокна, але й спричиняти при певних умовах його руйнування [8].

Приймаючи вищевикладене до уваги, варто зазначити, що при дослідженні можливості використання препаратів з групи гуанідинів для надання антимікробної активності вовновмісним текстильним матеріалам з теоретичної та практичної точки зору виникає цілком обґрунтоване питання про вплив молекулярної природи гуанідинових антисептиків на їх антимікробну активність та токсичність, так як, дані показники є одними з найважливіших при виборі препарату для антимікробної обробки.

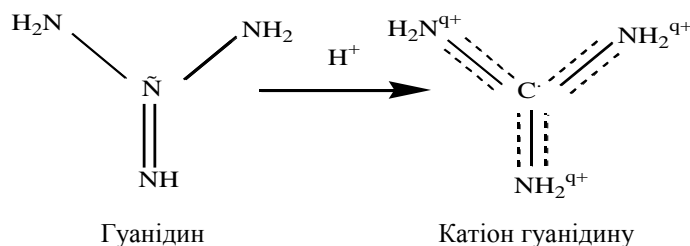
Постановка завдання

Метою даної роботи було визначення впливу молекулярної природи гуанідинових антисептиків на їх ефективність по відношенню до типових представників транзитornoї мікрофлори та безпечність для людини, шляхом порівняльного аналізу властивостей хлоргексидинбіглюконату та полігексаметиленгуанідин гідрохлориду.

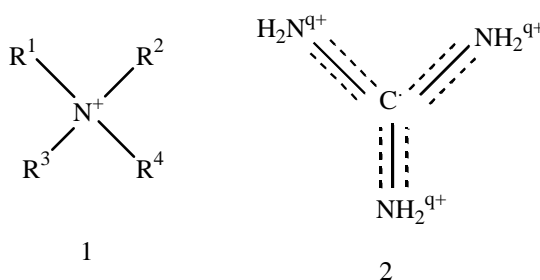
Результати та їх обговорення

Гуанідинові сполуки широко розповсюджені в природі та знаходять застосування в якості фізіологічно активних речовин: ліків, антисептиків, пестицидів. До них відносяться амінокислота аргінін, що входить до складу білкових молекул, фолієва кислота, велика кількість білків та нуклеїнових кислот. Гуанідинова група є активним початком багатьох лікарських засобів (сульгін, фарінгосепт) та антибіотиків (стрептоміцин, бластицидин, мільдоміцин).

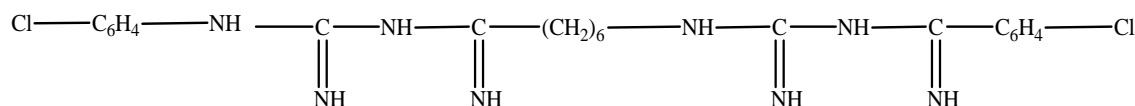
Гуанідин являє собою достатньо реакційно – здатну мало стабільну основу. При його протонуванні утворюється стабільний катіон гуанідинія, в якому позитивний заряд рівномірно розподілений між трьома атомами азоту:



За своєю хімічною будовою та механізмом біоцидної дії гуанідинові сполуки близькі до четвертинних амонієвих сполук (ЧАС). Катіон гуанідинія, так як і катіон ЧАС, має позитивний заряд, але в катіоні ЧАС заряд локалізований на одному атомі азоту (1), а в катіоні гуанідинію він делокалізований та розподілений між трьома атомами азоту (2). Це збільшує сумарну величину позитивного заряду та посилює біоцидну дію гуанідинових сполук.



Одним з найбільш розповсюджених низькомолекулярних гуанідинових антисептичних препаратів як у нас в країні, так і закордоном є 1,6-біс-(4,4-хлорфеноксигуанідо)гексан – хлоргексидин або гібітан, синтезований хіміками англійської фірми ICI наприкінці 1950-х років:

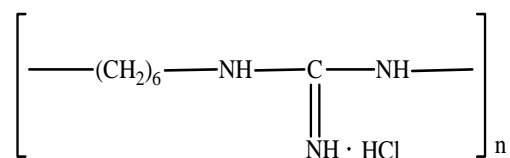


Хлоргексидин являє собою білий кристалічний порошок без запаху, він погано розчинний у воді та спирті та зазвичай випускається у вигляді добре розчинного у воді біглюконату.

Хлоргексидин спричиняє швидко та сильну бактерицидну дію на грампозитивні та грамнегативні бактерії та в даний час широко розповсюджений в медичній практиці: солі хлоргексидину (головним чином добре розчинний у воді біглюконат) рекомендуються у вигляді розчинів, мазей, присипок як ефективний дезінфікуючий засіб для боротьби з внутрішньолікарняними інфекціями, а також для дезінфекції в побуті [9]. Однак, в зв'язку з тим, що даний препарат є низькомолекулярною речовиною, він забезпечує хоча й високий, але короткотривалий антимікробний ефект.

Хлоргексидин отримують за складною чотирьохстадійною технологічною схемою, причому одним з вихідних компонентів слугує високотоксичний хлорціан, тому технологічний процес отримання цього препарату дорогий та шкідливий, що в свою чергу впливає на вартість самого препарату.

Перспективним представником високомолекулярних похідних гуанідину вітчизняного виробництва є сіль полігексаметиленгуанідин гідрохлорид (ПГМГхл):



де $n = 30 - 90$.

ПГМГхл – добре розчинна у воді речовина жовтуватого кольору.

Полігуанідин, являючи собою високомолекулярний катіонний поліелектроліт, знаходить застосування в якості поліфункціональної добавки в різні композиційні матеріали та допоміжної речовини в багатьох технологічних процесах (безхлорне очищення води, виробництво паперу, лаків та фарб, резини, пластмас, оптичних приладів; бібліотечна та архівна справа, будівництво та реставрація приміщень, захист деревини, добування нафти, гальванотехніка та ін.) [3].

ПГМГхл отримують поліконденсацією, використовуючи просту технологію, що виключає використання високотоксичного хлорціану. В якості вихідної сировини для поліконденсації використовують термічно стабільний гідрохлорид гуанідину та α, ω – діаміни. Це дає можливість отримати полімери з високою молекулярною масою та надає препаратам підвищену антимікробну активність та пролонговану дію.

З літературних джерел відомо, що полігуанідини за своїми антимікробними властивостями не поступаються низькомолекулярним гуанідиновим препаратам, а за деякими показниками й перевершують їх [10, 11].

На основі проведених досліджень та аналізу існуючих літературних даних з метою встановлення впливу величини молекулярної маси гуанідинового антисептику на його ефективність було здійснено порівняння антимікробної активності та токсикометрії основних представників класу гуанідинів – полігексаметиленгуанідин гідрохлориду та його низькомолекулярного аналога – хлоргексидин біглюконату.

Предметом дослідження був трикотажний субстрат з напіввовняної пряжі виробництва акціонерного товариства відкритого типу фірми «Аура» (м. Миколаїв, Україна), наступного складу: вовна – 85%, поліамід – 15%. Субстрат обробляли розчинами ПГМГхл та хлоргексидинбіглюконату в діапазоні концентрацій 0,1 – 1 г/л при температурі 25⁰С з наступним віджимом та сушкою.

Антимікробна активність текстильних виробів по відношенню до грампозитивних, грамнегативних бактерій, а саме: *Staphylococcus aureus* ANCC 25923 (F-49), *Escherichia coli* M-17, *Bacillus subtilis* 7241 ATCC 6633 (бактерії) та дріжджоподібних грибів роду *Candida albicans* CCM 885 перевірялась на м'ясо – пептонному агарі та середовищі Сабуро. Температура інкубації для бактерій 37⁰С та 28⁰С для грибів. Антимікробні властивості оцінювали за п'ятибальною шкалою відповідно до зони затримки росту мікроорганізмів на зразку розміром 2×2 см.

В табл. 1 наведено результати досліджень антимікробних властивостей напіввовняного субстрату, просоченого розчинами препаратів хлоргексидинбіглюконат та полігексаметиленгуанідин гідрохлорид в діапазоні концентрацій 0,1 – 1 г/л.

Таблиця 1. Антимікробна активність напіввовняного субстрату

Концентрація препаратів, г/л	Антимікробна активність, бали			
	S.aureus	E.coli	B.subtilis	C.albicans
Контрольний (без обробки)	1	1	1	1
Хлоргексидину біглюконату – 0,1	2	1	2	2
Хлоргексидину біглюконату – 0,5	5	4	4	4
Хлоргексидину біглюконату – 1	5	4	5	4
ПГМГ _{хл} – 0,1	3	2	2	2
ПГМГ _{хл} – 0,5	5	4	5	5
ПГМГ _{хл} – 1	5	5	5	5

Примітки:

1 – інтенсивність утворення колоній на зразку така ж, як і на середовищі;

2 – на зразку наявні 2 – 3 колонії;

3 – на зразку відсутні колонії;

4 – навколо зразка зона затримки росту мікроорганізмів не більше, ніж 2 мм;

5 – навколо зразка зона затримки росту мікроорганізмів більш, ніж 2 мм [12].

З даних наведених в табл. 1 видно, що вже при концентрації 0,1 г/л ПГМГ_{хл} виявляє незначну антимікробну дію, особливо по відношенню до S.aureus (3 бали). При концентрації 0,5 г/л обидва препарати надають текстильним виробам достатню антимікробну активність, однак у випадку використання для обробки досліджуваних зразків препарату ПГМГ_{хл} спостерігається вища стійкість до мікроорганізмів (5 балів, окрім E.coli). Підвищення ж концентрації препарату до 1 г/л надає напіввовняному субстрату високу антимікробну активність по відношенню до всіх тест – культур (5 балів), тоді як у випадку використання при цій же концентрації хлоргексидинбіглюконату значення антимікробної активності дещо нижчі.

Таким чином, ПГМГ_{хл} за антимікробними властивостями на текстильному матеріалі перевищує свій низькомолекулярний аналог – хлоргексидину біглюконат та надає напіввовняному субстрату вищу антимікробну активність.

Більш висока антимікробна активність препарату ПГМГхл в порівнянні з хлоргексидином підтверджується по значеннях мінімальної бактеріостатичної концентрації даних препаратів, що необхідні для придушення росту найбільш розповсюджених представників патогенної мікрофлори, що наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Мінімальна бактеріостатична концентрація солі ПГМГхл та хлоргексидинбіглюконату, мкг/мл [3]

Вид мікроорганізму	Хлоргексидинбіглюконат	ПГМГхл
Staphylococcus aureus	2,0	0,6
Echerichia coli	10,5	0,3
Aspergillus niger	–	14,7
Candida albicans	15	9,8
Proteus vulgaris	15	1,2
B. subtilis	–	2,4
Salmonella th. Murum	40	18
Trichophyton crateriform	–	34
Pseudomonas aeruginosa	25	9,7
Klebsiella pneumoniae	6,2	0,2
Serratia marcescens	15	12,1

З наведених в табл. 2 даних видно, що по відношенню до грампозитивних, грамнегативних видів мікроорганізмів та патогенної грибової мікрофлори, ПГМГхл більш ефективніший, ніж хлоргексидинбіглюконат. У випадку використання ПГМГхл необхідна значно менша концентрація для пригнічення росту та розмноження патогенної мікрофлори. Макромолекулярна природа ПГМГхл забезпечує пролонговану антимікробну дію препарату: на відміну від низькомолекулярної сполуки, антимікробна дія якої зберігається всього декілька годин (в кращому випадку діб), полімер утворює на поверхні біоцидну плівку, яка забезпечує тривалий захист обробленої поверхні від появи на ній мікроорганізмів.

Варто зазначити, що при збільшенні молекулярної маси полімеру (від 1000 до 10000) не лише в 2 – 3 рази підвищується його бактерицидна активність, одночасно знижується його токсичність: середньосмертна доза ПГМГхл для щурів при потраплянні в організм через шлунок (LD_{50}) підвищується з 540 мг/кг для полімера з $M_w \approx 1000$ до 815 для полімера з $M_w \approx 10000$ [13].

При виборі препарату для антимікробної обробки обов'язково слід враховувати його токсичність, він повинен бути безпечним для здоров'я людини та навколишнього середовища. В табл. 3 наведені основні показники токсичності ПГМГхл та хлоргексидину.

Таблиця 3. Параметри токсикометрії при потраплянні препаратів в організм через шкіру [3]

Показник	Хлоргексидину біглюконат	ПГМГхл
LD ₅₀ ^{per os} , мг/кг (внутрішньошлунково)	1800	3200
LD ₅₀ ^{cut} , мг/кг (нашкірно)	11700	15500
Поріг гострої дії, мг/кг	1000	2500
Поріг шкірно – подразнюючої дії, мг/кг	20	500
Поріг нейротоксичної дії, мг/кг	400	Не виявлений
Поріг хронічної загальної токсичної дії, мг/кг	58	150
ГДР, мг/см ²	0,02	0,11
Швидкість трансепідермальної резорбції, мкг/см/год	10,3	1,5
CSF	750	6250

З табл. 3 видно, що по токсикометричним параметрам обидві речовини відносяться до IV класу малонебезпечних сполук при будь – якому шляху потрапляння в організм, але при цьому всі порогові концентрації, а також гранично допустимий рівень впливу (ГДР) для полімера значно вище, ніж для його низькомолекулярного аналога. Величина фактора надійної безпечності (CSF) показує, що ПГМГ в 6250 раз токсичніший для патогенної мікрофлори, ніж для людини, тоді як хлоргексидин – лише в 750 раз.

Однією з причин зниження токсичності полігуанідинів є різна проникність шкірних покривів для полімера та його низькомолекулярного аналога. ПГМГхл нерозчинний в жирах, але добре розчинний у воді та може всмоктуватися через непошкоджені шкірні покриви. Однак в зв'язку з низькою величиною коефіцієнта розподілення масло/вода та великою молекулярною масою швидкість трансепідермальної резорбції невелика та складає 1,5 кг/см²·год; для хлоргексидину вона значно вища (10,3 кг/ см²·год). Висихаючи на поверхні шкіри, полімер утворює плівку, яка перешкоджає подальшій резорбції антисептика, тому всмоктування полімера при контакті з шкірним покривом швидко припиняється. На зниження токсичності полімера виявляє вплив також його непроникність через клітинні мембрани та мала рухливість великих молекул. Крім того, зменшенню токсичності та підвищенню біоцидної активності полімера в порівнянні з низькомолекулярним аналогом сприяють такі полімерні ефекти, як кооперативна (багатоточкова) взаємодія з мікробною клітиною гуанідинових груп, що знаходяться поблизу одна одної в ланцюгу, внутрішньомолекулярна взаємодія віддалених по ланцюгу фрагментів, конформаційні перетворення полімерних ланцюгів [3].

Висновки

За результатами проведених експериментальних досліджень встановлено, що ПГМГхл при тій же концентрації що й хлоргексидинбіглюконат виявляє вищу антимікробну активність на вовновмісних текстильних носіях, тобто, підвищення молекулярної маси гуанідинового антисептику збільшує його

біоцидну дію. Причому, у випадку використання полігуанідину необхідна значно нижча бактеріостатична концентрація для пригнічення росту та розмноження мікроорганізмів.

Крім того, хоча обидва препарати відносяться до IV класу малонебезпечних сполук при будь-якому шляху потрапляння в організм, ПГМГхл завдяки своїй високомолекулярній природі за всіма параметрами токсичності набагато безпечніший, ніж низькомолекулярна речовина хлоргексидин.

ЛІТЕРАТУРА

1. А. с. 1669223 СССР, МКИ D 06 M 11/07, 14/04, 13/322. Способ антимикробной отделки текстильных материалов / Д.Л. Яглом, М.А. Пененжик, Т.Я. Кожанова и др. – № 4271640/05, 4271683/05, 4271692/05; опубл. 30.06.87.
2. Гембицкий П.А. Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин / П.А. Гембицкий, И.И. Воинцева. – Запорожье: Полиграф, 1998. – 44с.
3. Гембицкий П.А. Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы / П.А. Гембицкий, И.И. Воинцева. – М.: ЛКМ – пресс, 2009. – 304с.
4. Капранов А.И. Аппретирование технических сукон / А.И. Капранов, С.Ф. Садова, З.Ю. Козинда, Г.И. Хазанов, Н.Г. Алексеева // Текст. пром – сть. – 1991. – №1. – С. 53.
5. Капранов А.И. Придание малоусадочности войлочным изделиям / А.И. Капранов, С.Ф. Садова, М.В. Корчагин // Тез. Всер. Конф. «Теория и практика отделки текстильных материалов». – М.: МТИ. – 1986. – С. 203.
6. Капранов А.И. Комплексная отделка валяной обуви / А.И. Капранов, С.Ф. Садова. – М.: МТИ., 1989. – 6 с. – Рук. деп. в ЦНИИТЭИЛегпрома 22.08.90, № 3122 – ЛП.
7. Капранов А.И. Снижение усадки валяной обуви / А.И. Капранов, С.Ф. Садова, К.Д. Абубакирова. – М.: МТИ., 1989. – 7 с. – Рук. деп. в ЦНИИТЭИЛегпрома 22.08.90, № 3123 – ЛП.
8. Пехташева Е.Л. Биоповреждения и защита непродовольственных товаров: Учеб. для студ. Высш. Учеб. заведений / Е.Л. Пехташева; под ред. А.Н. Неверова. – М.: Мастерство, 2002. – 224 с.
9. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 2. / М.Д. Машковский. – 13-е изд., новое. – Харьков: Торсинг, 1997. – 402 с.
10. Афиногенов Г.Е. Антимикробные полимеры / Г.Е. Афиногенов, Е.Ф. Панарин. – Спб.: Гиппократ, 1993. – 264 с.
11. Ефимов К.М. Полигуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия / К.М. Ефимов, П.А. Гембицкий, А.Г. Снежко // Дезинфекционное дело. – 2000, – №4. – с 32.
12. Калонтаров И. Я. Придание текстильным материалам биоцидных свойств и устойчивости к микроорганизмам / И. Я. Калонтаров, В. Л. Ливерант. – Душанбе: Дониш, 1981. – 202 с.
13. Данилина Н.И. Технологические процессы улучшения качества воды биоцидными полиэлектролитами на основе полиалкиленгуанидинов / Н.И. Данилина, П.А. Гембицкий, О.Ю. Кузнецов // Водоснабжение и канализация. – 1992. – 22 с.

Надійшла 03.02.2011