КОЛЛОИДНЫЙ ЖУРНАЛ, 2025, том 87, № 2, с. 161–170

УДК 541.182.4.65

МИЦЕЛЛООБРАЗУЮЩИЕ И АНТИМИКРОБНЫЕ СВОЙСТВА СЕРИИ БИС-КВАТЕРНИЗОВАННЫХ АММОНИЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ДАБКО

© 2025 г. З. М. Шайхутдинова[1, 2], А. С. Сапунова[1], Д. В. Салахиева[2], Т. Н. Паширова[1, *], А. Д. Волошина[1], А. В. Богданов[1]

[1] Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, ул. Акад. Арбузова, 8, Казань, 420088 Россия

[2] Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, 18, Казань, 420008 Россия

**e-mail: tatyana_pashirova@mail.ru*

Поступила в редакцию 31.12.2024 г.
После доработки 10.02.2025 г.
Принята к публикации 11.02.2025 г.

Комплексом методов (тензиометрия, кондуктометрия, динамическое рассеяние света, спектроскопия, флуориметрия) исследована самоорганизация длинноцепочечных бис-кватернизованных производных 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, содержащих гидроксиэтильную группу. Определены значения критической концентрации мицеллообразования, адсорбционные характеристики на поверхности раздела фаз воздух–вода, солюбилизационная емкость в отношении плохорастворимого в воде красителя ОранжОТ, числа агрегации и размеры ассоциатов. Установлено влияние структуры исследуемых соединений (длина алкильной цепи и заряд головной группы) на мицеллообразующие, антимикробные свойства и гемолитическую активность.

Ключевые слова: поверхностно-активное вещество, мицеллообразование, солюбилизация, критическая концентрация мицеллообразования, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан

DOI: 10.31857/S0023291225020087, **EDN:** TONLHO

ВВЕДЕНИЕ

Широкое использование легкодоступных и недорогих амфифильных четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) в качестве антимикробных и антисептических агентов и других фармацевтических и косметических продуктов [1–3] ограничено их токсичностью [4–6]. В связи с этим интерес исследователей направлен на поиск новых малотоксичных и биоразлагаемых ЧАС. Среди последних наиболее перспективными являются «зеленые» и экологически чистые биоразлагаемые поверхностно-активные вещества (ПАВ), выделяемые из природных и возобновляемых источников [7], а именно биосурфактанты растительного и животного происхождения [8], ПАВ с расщепляемыми фрагментами [9], ПАВ на платформе природных соединений [10]. Среди последних одним из интересных примеров являются ЧАС на основе природного алкалоид – хинин [11] и его бициклических структурных фрагментов – хинуклидин [12, 13] и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (ДАБКО) [14]. Как правило, длинноцепочечные амфифильные ЧАС, содержащие 8–18 атомов углерода, демонстрируют антимикробное действие, а удлинение их алкильной цепи имеет тенденцию к повышению антимикробной эффективности. Обычно среди ряда алкилтриметиламмоний бромидов (C_nТАБ) бактериальные штаммы наиболее чувствительны к C_{14}ТАБ, а дрожжи и грибы – к C_{16}ТАБ [15]. Несмотря на то, что механизмы ЧАС известны [16] и связаны со встраиванием алкильной цепи в цитоплазматическую мембрану, ее реорганизацией и дальнейшим лизисом клетки, в литературе встречаются и другие механизмы [17]. Например, вследствие образования супрамолекулярных ансамблей ЧАС или агрегатов с жидкокристаллической наноструктурой происходит увеличение локальной концентрации и положительного заряда ЧАС, что приводит к благоприятному взаимодействию с бактериями и нарушению целостности мембраны бактериальной клетки при очень низкой концентрации [18–20]. Связь между длиной цепи и эффективностью амфифильных ЧАС не всегда линейна, а антимикробную активность и клеточную цитотоксичность можно регулировать путем изменения длины алкильной цепи, количества положительных зарядов и гидрофильно-липофильного баланса молекулы [17, 21, 22]. Как правило,

увеличение количества зарядов ЧАС положительно сказывается на антимикробной активности [23], однако часто это зависит от структуры соединения. Бисгеминальные производные ДАБКО [24], пиридиния [25], имидазолия [26] и другие показали более низкую минимальную ингибирующую концентрацию (МИК).

В настоящей работе будут исследованы бискатионные ПАВ на основе ДАБКО и оценено влияние их структуры (заряд и длина алкильной цепи) на мицеллообразующие и антимикробные свойства.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Структура исследуемых соединений – дикатионных поверхностно-активных веществ (бис-ДАБКО-*n*) представлена на рис. 1. Исследуемые соединения были получены взаимодействием 1,4-диазабицикло[2.2.2] октана с соответствующими алкилбромидами и далее кипячением с 2-бромэтанолом по методике, описанной ранее [27–29], и охарактеризованы методами ЯМР ^{1}H и ИК-спектроскопии. Все измерения проводились при температуре 25°C. Для приготовления растворов была использована вода (удельное сопротивление 18.2 МОм·см при 25°C) очищенная с использованием системы Milli-Q®(Millipore).

Поверхностное натяжение определяли методом отрыва кольца Дю-Нуи на приборе «Тензиометр GRUI-100». Данные по удельной электропроводности растворов получали на приборе «WTW Inolab Cond 720».

Количественные характеристики адсорбции были получены с помощью уравнений (1–3): значения предельной адсорбции (Γ_{max}), минимальной площади поверхностного слоя, приходящейся на одну молекулу ПАВ (A_{min}).

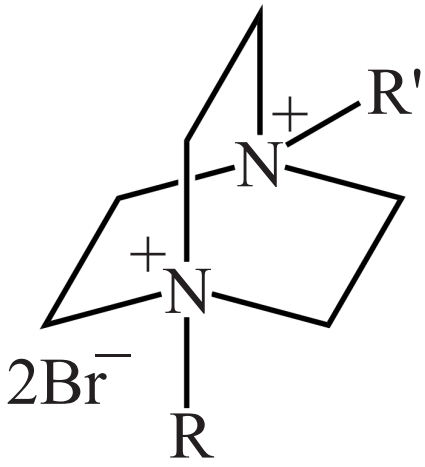


Рис. 1. Структура дикатионных ПАВ бис-ДАБКО-*n*, где $R = C_nH_{2n+1}$ с n = 12, 14, 16, 18, 20; $R' = C_2H_4OH$.

$$\Gamma_{max} = -\frac{1}{2.3mRT}\lim_{C \to ККМ}(d\pi/d\log C), \quad (1)$$

$$A_{min} = 10^{18} / (N_A \times \Gamma_{max}), \quad (2)$$

где N_A – число Авогадро (6.02×10^{23} М$^{-1)}$.

Способность исследуемых соединений снижать поверхностное натяжение (pC_{20}):

$$pC_{20} = -\log C_{20}, \quad (3)$$

где C_{20} – молярная концентрация, при которой происходит уменьшение поверхностного натяжения на 20 мН м$^{-1.}$

Размеры (гидродинамический диаметр) частиц определяли с помощью метода динамического рассеяния света на приборе Malvern Instrument Zetasizer Nano (Worcestershire, UK), оснащенном He–Ne лазером с длиной волны 633 нм в U-образной капиллярной кювете при 25°C. Угол детектирования составлял 173°. Солюбилизирующую способность оценивали по методике с добавлением кристаллического красителя ОранжОТ. В каждый исследуемый раствор вносили 0.7–0.9 мг красителя, интенсивно перемешивали, выдерживали в течение 48 часов при комнатной температуре и отфильтровывали через целлюлозную мембрану. Содержание солюбилизата определяли, измеряя оптическую плотность раствора при длине волны 495 нм на спектрофотометре Perkin Elmer λ_{35} (Perkin Elmer Instruments, USA) в кварцевых кюветах с толщиной слоя жидкости 1 см. Флуоресценцию пирена ($C = 1 \times 10^{-6}$ М) определяли в воде и в водных растворах соединений на спектрофлуориметре VarianCaryEclipse (Varian, Inc., California, USA). Возбуждение образца осуществлялось при длине волны 335 нм. Спектр испускания фиксировался при 350–500 нм. Использовали кювету толщиной 10 × 10 мм. Числа агрегации (N) были найдены по методике [30] с использованием уравнения (4):

$$\ln\left(I_0 / I\right) = [N / (C_{ПАВ} - ККМ)[ЦПБ], \quad (4)$$

где I_0 и I – интенсивности флуоресценции пирена в отсутствие и в присутствии тушителя – цетилпиридиний бромида (ЦПБ) соответственно; $C_{ПАВ}$ – общая концентрация исследуемого соединения; [ЦПБ] – концентрация тушителя.

Активность исследуемых соединений в отношении антропопатогенных грамположительных *Staphylococcus aureus ATCC 209p* (*Sa*) и *Bacillus cereus ATCC 8035* (*Bc*) и грамотрицательных микроорганизмов *Escherichia coli CDC F-50* (*Ec*) и *Pseudomonas aeruginosa ATCC9027* (*Pa*) и грибов *Aspergillus niger BKMF-1119* (*An*), *Trichophyton mentagrophytes var. gypseum 1773* (*Tm)*

и *Candida albicans NCTC885–653* (*Ca*) определяли методом серийных разведений в 96-луночных планшетах по ранее описанной методике [31]. Гемолитическую активность оценивали путем сравнения оптической плотности раствора, содержащего исследуемое соединение, с оптической плотностью крови при 100% гемолизе. Эксперименты проводили по описанной ранее методике [31].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рис. 2 и 3 представлены зависимости поверхностного натяжения и удельной электропроводности растворов исследуемых соединений от их концентрации. Изотермы адсорбции имеют вид с выходом на плато, что типично для ПАВ [32]. Значения ККМ, отвечающие перегибам на зависимостях поверхностного натяжения и удельной электропроводности водных растворов, приведены в табл. 1. В качестве соединения-эталона было использовано классическое катионное ПАВ – цетилтриметиламмоний бромид (ЦТАБ). Эффективность ПАВ снижать поверхностное натяжение воды ($\pi_{ккм}$) и эффективность адсорбции ПАВ (pC_{20}) зависят от длины цепи и полярности головной группы ПАВ. Значения pC_{20} увеличиваются с ростом длины цепи (от додецильного к октадецильному и эйкозильному аналогу) и с уменьшением полярности головной группы ПАВ в последовательности: бис-ДАБКО-16 < моно-ДАБКО-16 < ЦТАБ. Наиболее эффективными являются соединения бис-ДАБКО-20 и ЦТАБ. Значения предельной адсорбции (Γ_{max}) и минимальной площади поверхностного слоя, приходящейся на одну молекулу ПАВ (A_{min}) связаны со структурой и полярностью головной группы ПАВ (увеличение заряда у атома азота). Для ПАВ с бициклической головной группой бис-ДАБКО-*n* значение Γ_{max} в 2.3 раза ниже, а A_{min} выше, чем у классического

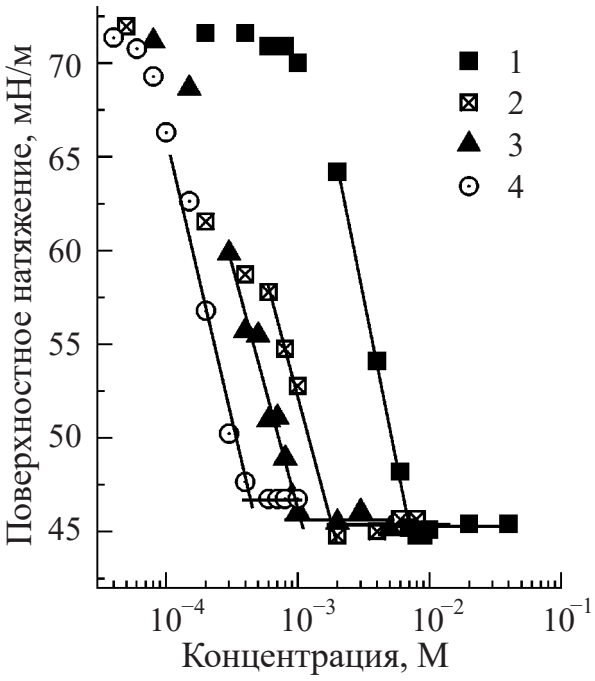


Рис. 2. Изотермы поверхностного натяжения водных растворов бис-ДАБКО-*n*, где *n* = 14 (*1*), 16 (*2*), 18 (*3*), 20 (*4*), 25°C.

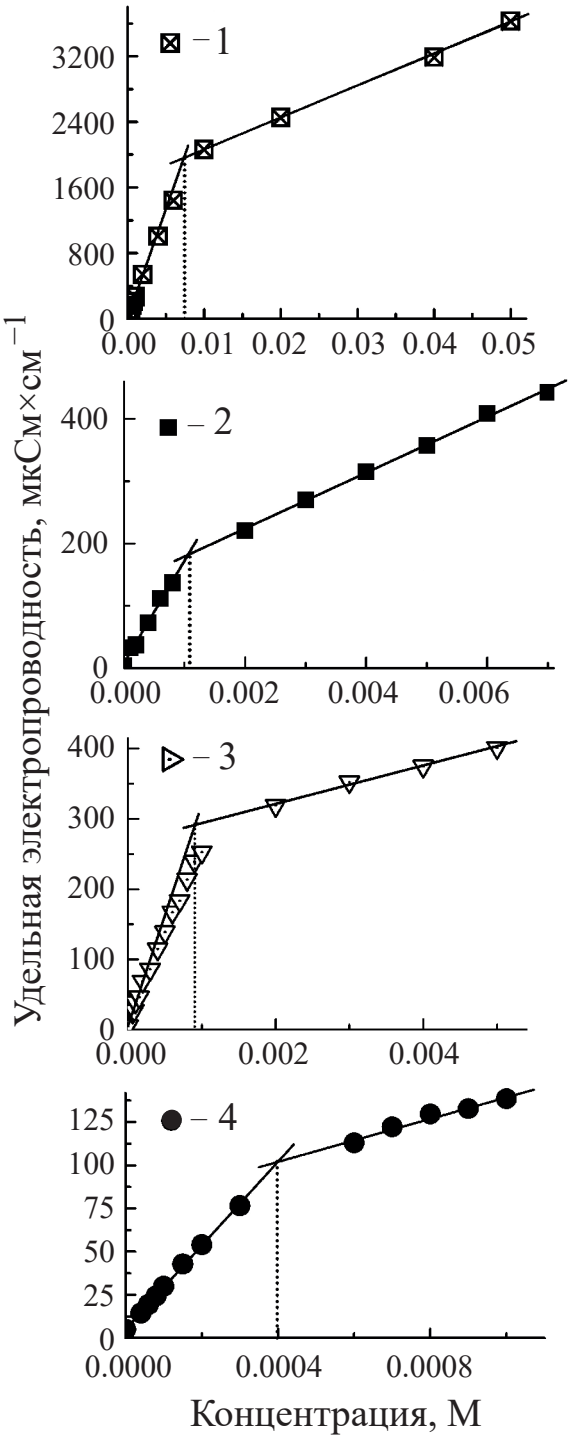


Рис. 3. Зависимости удельной электропроводности водных растворов бис-ДАБКО-*n*, где *n* = 14 (*1*), 16 (*2*), 18 (*3*), 20 (*4*), 25°C.

ПАВ ЦТАБ, скорее всего, обусловлены отталкиванием полярных головных групп и образованием более «рыхлой» упаковки на границе раздела фаз воздух–вода. Увеличение длины алкильной цепи ПАВ приводит к изменению предельной адсорбции ПАВ и A_{min}.

Далее, используя значения ККМ, полученные методом тензиометрии, построена зависимость log ККМ, от числа атомов углерода (n) алкильной цепи (рис. 4). Из представленных данных видно, что полученная зависимость линейна и выражается следующим выражением: log ККМ = $0.2n - 0.55$ ($r^2 = 0.997$). Как правило, характеристический наклон для типичных ионных ПАВ лежит в диапазоне 0.28–0.30. Для моно-ДАБКО-n наклон составлял 0.27 [4]. Для бис-ДАБКО-n наблюдается отклонение до 0.2. Такое поведение, скорее всего, свидетельствует о увеличении полярности головной группы для данных соединений.

Размеры агрегатов бис-ДАБКО-n были определены методом динамического рассеяния света. Индекс полидисперсности для всех соединений был достаточно высокий 0.5 и выше. В области концентраций, близкой к ККМ, для всех соединений размер частиц составил 51 ± 12 и 150 ± 20 нм (распределение по числу частиц и интенсивности соответственно). При концентрации выше ККМ в растворе наблюдались частицы небольшого размера 3–5 нм, за исключением бис-ДАБКО-20, где размеры частиц были постоянными в области концентраций от 0.06 до 3 мМ. Необходимо отметить, что для бис-ДАБКО-18 и бис-ДАБКО-20 были найдены самоассоциаты в области концентрации ниже, чем ККМ. Образование предмицеллярных агрегатов, образующихся в области концентрации до ККМ, часто встречается для геминальных ПАВ [33–35]. Song и авторы описывают предмицеллярные агрегаты как маленькие

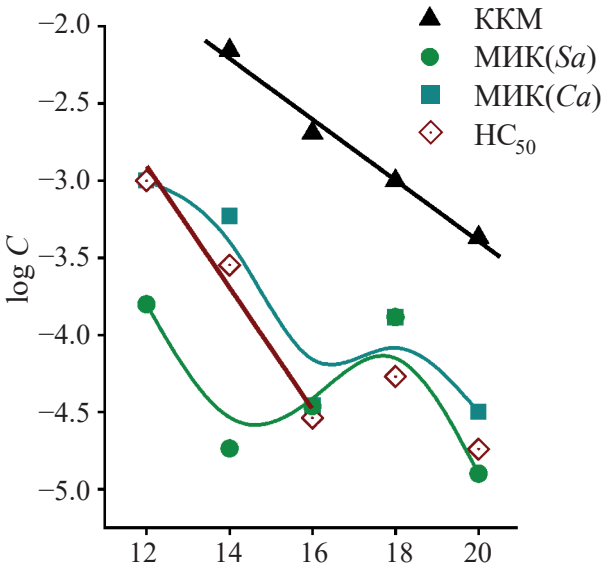


Рис. 4. Зависимость log ККМ, МИК в отношении *Staphylococcus aureus ATCC 209p* (*Sa*) и *Candida albicans NCTC885–653 (Ca)*, HC_{50} от числа атомов углерода (n) алкильной цепи для бис-ДАБКО-n.

двухслойные или пластинчатые мицеллы, в которых одинаково заряженные гидрофильные головные группы будут располагаться на противоположных концах структуры, а их алкильные фрагменты ориентированы друг к другу. Такое необычное поведение также встречается у пиридиневых геминальных ПАВ [36, 37].

Солюбилизационные свойства ПАВ и ККМ оценивали путем исследования солюбилизации гидрофобного красителя ОранжОТ (рис. 5). Наглядно видно, что с увеличением концентрации

Таблица 1. Величины ККМ катионных ПАВ в воде, определенные методами тензиометрии, кондуктометрии, флуориметрии и спектрофотометрии, значения предельной адсорбции (Γ_{max}), минимальной площади поверхностного слоя, приходящейся на одну молекулу ПАВ (A_{min})

Катионные ПАВ	ККМ × 10^3, М				$\pi_{ккм}$, мН·м$^{-1}$	pC_{20}	$\Gamma_{max} \times 10^6$, моль·м$^{-2}$	A_{min}, нм^2
	Тенз.	Конд.	Флуор.	Спектр.				
бис-ДАБКО-14	7	7.4	8.7	8	26.9	2.4	2.00	0.81
бис-ДАБКО-16	1.8	1.1	1.1	1.2	27.2	3.0	1.34	1.24
бис-ДАБКО-18	1	0.9	0.9	0.9	25.1	3.2	1.6	1.04
бис-ДАБКО-20	0.43	0.4	0.5	0.6	24.3	3.5	2.09	0.79
моно-ДАБКО-16[a]	1	1	–	0.8	28.3	3.3	2.37	0.7
ЦТАБ[a]	1	0.8	–	–	33.2	3.5	3.10	0.53

[a] [4].

ПАВ происходит рост оптической плотности при λ = 495 нм. Солюбилизационная емкость линейно возрастает с увеличением длины алкильной цепи бис-ДАБКО-*n* и описывается следующим уравнением: S = –0.0347+0.00287*n* (*r* = 0.997). Солюбилизирующая емкость превышает емкость триметиламмониевых аналогов, однако в 2.8 раза ниже, чем для его моно-ДАБКО аналога и бис-ДАБКО с этильным фрагментом в головной группе [4, 38]. Последнее, скорее всего, обусловлено его большей полярностью головной группы и образованием более «рыхлых» мицелл.

Определение ККМ методом флуориметрии предполагает анализ соотношения интенсивности максимумов зонда – пирена при 373 нм (I_1) и 384 нм (I_3) (рис. 6). Значения ККМ, полученные методом флуориметрии, представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, для бис-ДАБКО-18 и бис-ДАБКО-20 значения ККМ, определенные различными методами (тензиометрия, кондуктометрия, спектрофотометрия и флуориметрия), хорошо коррелируют между собой. Однако в случае бис-ДАБКО-14 и бис-ДАБКО-16 наблюдаются отклонения в значениях ККМ, определенных различными методами, что может быть связано, скорее всего, с образованием предмицеллярных агрегатов.

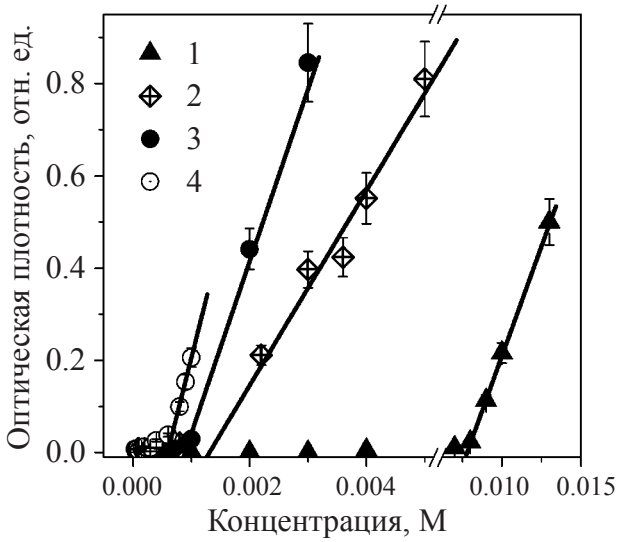


Рис. 5. Изменение поглощения насыщенных водных растворов ОранжОТ в зависимости от концентрации бис-ДАБКО-*n*, где *n* = 14 (*1*), 16 (*2*), 18 (*3*), 20 (*4*), λ = 495 нм; *L*=1 см; 25°C.

Значения чисел агрегации были найдены из зависимостей ln (I_0/I) по максимуму интенсивности при 394 нм от концентрации тушителя – цетилпиридиний бромида (рис. 7). Число агрегации для бис-ДАБКО-16 составляет 103 (при $C_{ПАВ}$ > ККМ), что сопоставимо для моно-ДАБКО (*N* = 114 при $C_{ПАВ}$ > ККМ) [30] и алкил триметиламмониевых ПАВ (*N* = 90 и ~ 100) [39, 40]. Увеличение длины углеводородного радикала исследуемых ПАВ от гексадецильного к эйкозильному аналогу приводит к снижению чисел агрегации от 103 до 39. Для традиционных классических алкиламмонийных ПАВ *N* увеличивается с ростом длины алкильной цепи [39]. Снижение числа агрегации может быть обусловлено природой полярной головной группы, большей площадью поверхности, что приводит к стерическим затруднениям самосборки мицелл и образованию «рыхлых» мицелл. Структуры с низкими числами агрегации наблюдались для димерных [41], тетракатионных ПАВ [38] и «Платоновых мицелл» [42, 43].

Антимикробную активность бис-ДАБКО-*n* тестировали в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов. В табл. 2 представлены минимальные ингибирующие концентрации (МИК), минимальные бактерицидные концентрации (МБК) для бис-ДАБКО-*n* с различной длиной цепи. Все исследованные соединения активны в основном в отношении грамположительных бактерий *Sa* и *Bc*, наиболее активным является бис-ДАБКО-14

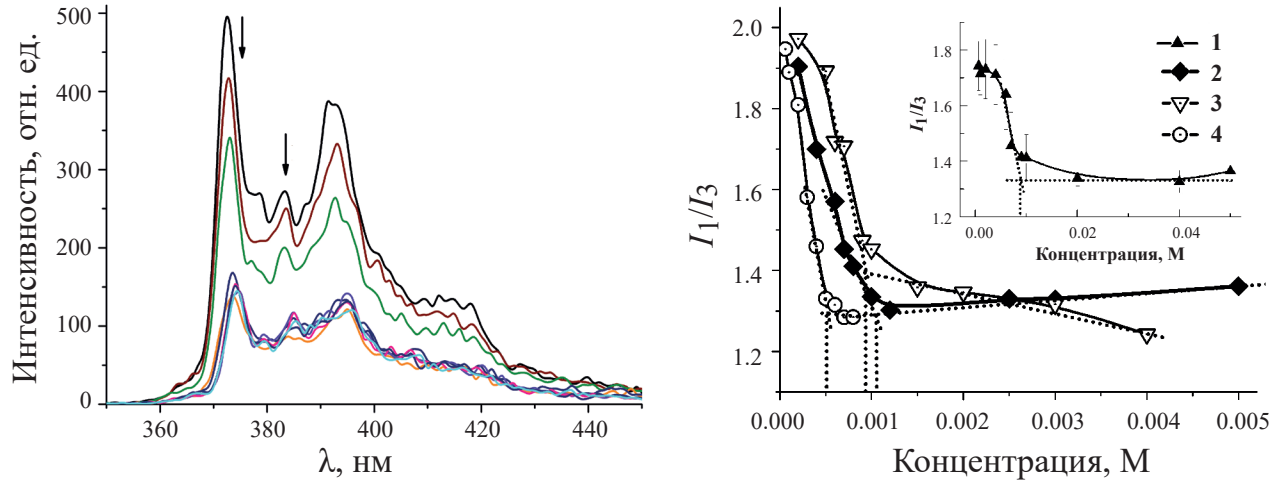


Рис. 6. Спектры флуоресценции пирена в растворах бис-ДАБКО-14 (а) и зависимости отношения интенсивности первого и третьего пиков пирена (I_1/I_3) в растворах бис-ДАБКО-*n*, где *n* = 14 (*1*), 16 (*2*), 18 (*3*), 20 (*4*) от их концентрации (б), 25°C.

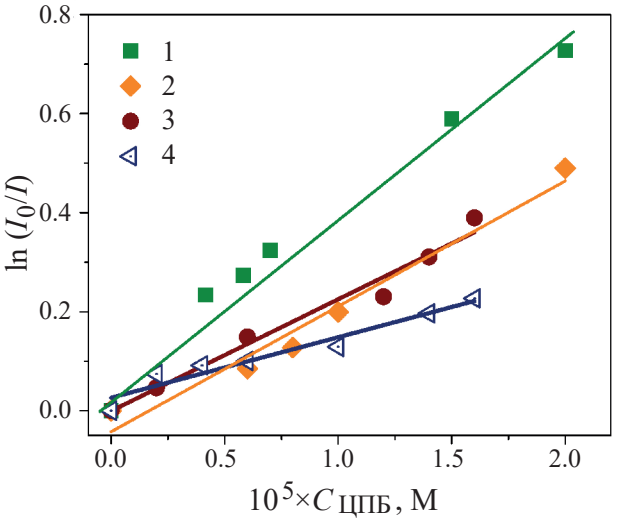


Рис. 7. Зависимость ln (I_0/I) в растворах бис-ДАБКО-*n*, где *n* = 14 (*1*), 16 (*2*), 18 (*3*), 20 (*4*), от концентрации ЦПБ при $C_{бис\text{-}Dabco\text{-}14}$ = 0.02 М (*1*), $C_{бис\text{-}Dabco\text{-}16}$ = 0.005 М (*2*), $C_{бис\text{-}Dabco\text{-}18}$ = 0.005 М (*3*), $C_{бис\text{-}Dabco\text{-}20}$ = 0.004 М (*4*), λ = 394 нм.

МИК = 7.8 ± 0.5 мг/л. Зависимость антимикробной активности бис-ДАБКО-*n* от их структуры (длина цепи), представленная на рис. 4. с максимумом активности в отношении *Sa* для тетрадецильного производного, близка к поведению н-алкилтриметиламмоний бромидов. Известно, что для случаев, когда МИК < ККМ, антимикробная активность демонстрирует нелинейную зависимость от длины алкильной цепи катионных ПАВ, а именно постепенно увеличивается до максимума, а затем уменьшается [18, 44]. Как правило, оптимальную антимикробную активность в отношении грамположительных бактерий в ряду алкилтриметиламмоний бромидов показывают вещества со средней длиной цепи, обычно C_{12}–C_{14}, а в отношении грибов – цетилтриметиламмоний бромид [15]. ПАВ с длиной алкильной цепи *n* < 4 или *n* > 18 практически неактивны, такое поведение в литературе описано как «cut-off эффект» [45, 46].

Важно подчеркнуть, что соединения бис-ДАБКО-16, бис-ДАБКО-18 и бис-ДАБКО-20 являются активными в отношении грибов *Ca,* МИК составляют 15.6, 62.5 и 18.7 мг/л, соответственно. В биологических средах (Хоттигера и Сабуро), применяемых для определения биологической активности, ККМ катионных ПАВ снижается более, чем в 10 раз [47]. Можно предположить, что в случае бис-ДАБКО-18 и бис-ДАБКО-20 улучшенная антимикробная активность может быть вызвана не отдельной молекулой ПАВ, а образованием агрегатов. Следует также отметить, что в отличие от ранее исследованного моно-ДАБКО-*n*, которые обладают лишь бактериостатической активностью [48], бис-ДАБКО-*n* проявляют как бактериостатические, так и бактерицидные свойства (табл. 2).

Исследование взаимосвязи структура-активность-цитотоксичность ЧАС имеет большое значение для продвижения новых антимикробных веществ к их использованию. Хороший антимикробный агент должен обладать как высокой активностью,

Таблица 2. Антимикробная активность дикатионных ПАВ

Соединение	МИК – минимальная ингибирующая концентрация, мг/л				
	Sa	*Bc*	*Ec*	*Pa*	*Ca*
бис-ДАБКО-12	62.5±5.4	31.3±2.6	>500	>500	>500
бис-ДАБКО-14	7.8±0.5	7.8±0.6	>500	>500	250±21
бис-ДАБКО-16	15.6±1.2	15.6±1.4	>500	>500	15.6±1.4
бис-ДАБКО-18	62.5±4.9	31.3±2.4	>500	>500	62.5±5.6
бис-ДАБКО-20	9.4±0.3	37.4±2.4	37.4±2.1	74.7±5	18.7±1.2
моно-ДАБКО-16[a]	0.3	1.9	6.3	>500	3.1
ЦТАБ[a]	0.5	3.1	6.3	250	3.1
	МБК – бактерицидная и фунгицидная активность, мг/л				
бис-ДАБКО-12	125	>500	>500	>500	>500
бис-ДАБКО-14	15.6±1.3	125.0±9.7	>500	>500	>500
бис-ДАБКО-16	31.3±2.5	62.5±5.6	>500	>500	31.3±2.3
бис-ДАБКО-18	62.5±5.3	62.5±5.2	>500	>500	62.5±5.5
бис-ДАБКО-20	9.4±0.3	300±22	150±10	300±22	37.4±2.1
моно-ДАБКО-16[a]	5	>500	>500	>500	50
ЦТАБ[a]	50	>500	>500	>500	50

[a] [48].

так и оказывать низкий цитотоксический эффект. Поэтому заключительная часть работы была посвящена определению гемолитической активности в отношении эритроцитов человека.

Установление корреляции между ККМ и проявлением гемолитической активности важно, в связи установлением механизмов разрушения эритроцитов. Известно, что ощутимый вклад в цитотоксичность вносят структура ПАВ, ККМ, log *P*, размер и морфология ансамблей ПАВ. Выше критической длины алкильной цепи происходил «эффект отсечения» связи между гемолизом и длиной алкильной цепи ПАВ [49]. Из рис. 4 видно, что зависимость log HC_{50} от числа атомов углерода ($n = C_{12}$, C_{14}, C_{16}) для бис-ДАБКО-*n* – линейна и выражается следующим уравнением: log $HC_{50} = 0.38n - 1.69$ ($r^2 = 0.98$). Для октадецильного и эйкозильного производных происходит эффект отсечения. Угол наклона в 2 раза выше, чем для зависимости log ККМ. Значения HC_{50} намного ниже, чем ККМ, что свидетельствует о том, что для бис-ДАБКО-*n* при взаимодействии с мембраной, скорее всего, происходит солюбилизация с клеточной мембраной с образованием смешанных мицелл [50, 51].

Для оценки селективности используется терапевтический индекс, соотношение HC_{50}/МИК, где высокий терапевтический индекс означает высокую селективность. Наиболее эффективным является соединение бис-ДАБКО-14, для которого HC_{50}/МИК = 15.4.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что мицеллообразующие свойства и антибактериальная активность дикатионных ПАВ на основе ДАБКО зависят от структуры (длина алкильной цепи и количество заряженных атомов азота). Мицеллообразование бис-ДАБКО-*n* затруднено, по сравнению с их моно-ДАБКО аналогом, о чем свидетельствуют более высокие (2 раза) критические концентрации мицеллообразования. Солюбилизирующая способность бис-ДАБКО-*n* по отношению к гидрофобному зонду ОранжОТ ниже, чем для моно-ДАБКО. Влияние длины алкильной цепи на антимикробное действие бис-ДАБКО-*n* близко к поведению алкилтриметиламмонийных аналогов. Наиболее эффективным является тетрадецильное производное, для которого индекс селективности составляет 15.4.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Салахиева Д.В. благодарит за финансовую поддержку субсидию, выделенную Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности (проект FZSM-2022-0020).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе отсутствуют исследования человека или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Obłąk E., Futoma-Kołoch B., Wieczyńska A.* Biological activity of quaternary ammonium salts and resistance of microorganisms to these compounds // World J. Microbiol. Biotechnol. 2021. V. 37. P. 22. https://doi.org/10.1007/s11274-020-02978-0
2. *Hu Y., Xing Y., Yue H. et al.* Ionic liquids revolutionizing biomedicine: recent advances and emerging opportunities // Chem. Soc. Rev. 2023. V. 52. P. 7262–7293. https://doi.org/10.1039/D3CS00510K
3. *Saverina E.A., Frolov N.A., Kamanina O.A. et al.* From antibacterial to antibiofilm targeting: An emerging paradigm shift in the development of quaternary ammonium compounds (QACs) // ACS Infect. Dis. 2023. V. 9. № 3. P. 394–422. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.2c00469
4. *Zakharova L.Y., Pashirova T.N., Doktorovova S. et al.* Cationic surfactants: Self-assembly, structure-sctivity sorrelation and their biological applications // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 20. № 22. P. 5534. https://doi.org/10.3390/ijms20225534
5. *Frantz A.L.* Chronic quaternary ammonium compound exposure during the COVID-19 pandemic and the impact on human health // Toxicol. Environ. Health Sci. 2023. V. 15. P. 199–206. https://doi.org/10.1007/s13530-023-00173-w
6. *Arnold W.A, Blum A., Branyan J. et al.* Quaternary ammonium compounds: A chemical class of emerging concern // Environ. Sci. Technol. 2023. V. 57. № 20. P. 7645–7665. https://doi.org/10.1021/acs.est.2c08244
7. *Raj S., Ramamurthy K.* Classification of surfactants and admixtures for producing stable aqueous foam // Adv. Colloid Interface Sci. 2024. V. 331. P. 103234. https://doi.org/10.1016/j.cis.2024.103234
8. *Bjerk T.R., Severino P., Jain S. et al.* Biosurfactants: properties and applications in drug delivery, biotechnology and ecotoxicology // Bioengineering. 2021. V. 8. № 8. P. 115. https://doi.org/10.3390/bioengineering8080115
9. *Vavina A.V., Seitkalieva M.M., Strukova E.N. et al.* Fatty acid-derived ionic liquids as soft and sustainable antimicrobial agents // J. Mol. Liq. 2024. V. 410. P. 125483. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125483

10. *Pashirova T.N., Shaikhutdinova Z.M., Mironov V.F. et al.* Ammonium amphiphiles based on natural compounds: Design, synthesis, properties, and biomedical applications. A Review // Dokl. Chem. 2023. V. 509. P. 71–88. https://doi.org/10.1134/S0012500823700179
11. *Pernak J., Rzemieniecki T., Klejdysz T. et al.* Conversion of quinine derivatives into biologically active ionic liquids: Advantages, multifunctionality, and perspectives // ACS Sustain. Chem. Eng. 2020. V. 8. № 25. P. 9263–9267. https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c03501
12. *Bazina L., Maravić A., Krce L. et al.* Discovery of novel quaternary ammonium compounds based on quinuclidine-3-ol as new potential antimicrobial candidates // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 163. P. 626–635. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.023
13. *Burilova E.A., Pashirova T.N., Lukashenko S.S. et al.* Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships of self-assembled and solubilization properties of amphiphilic quaternary ammonium derivatives of quinuclidine // J. Mol. Liq. 2018. V. 272. P. 722–730. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.10.008
14. *Pashirova T.N., Zhil'tsova E.P., Kashapov R.R. et al.* Supramolecular systems based on 1-alkyl-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane bromides // Russ. Chem. Bull. 2010. V. 59. P. 1745–1752. https://doi.org/10.1007/s11172-010-0307-9
15. *Gilbert P., Al-taae A.* Antimicrobial activity of some alkyltrimethylammonium bromides // Lett. Appl. Microbiol. 1985. V. 1. № 6. P. 101–104. https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.1985.tb01498.x
16. *Lainioti G.C. Druvari D.* Designing antibacterial-based quaternary ammonium coatings (surfaces) or films for biomedical applications: Recent advances // Int. J. Mol. Sci. 2024. V. 25. № 22. P. 12264. https://doi.org/10.3390/ijms252212264
17. *Dan W., Gao J., Qi X., et. al.* Antibacterial quaternary ammonium agents: Chemical diversity and biological mechanism // Eur. J. Med. Chem. 2022. V. 243. P. 114765. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114765
18. *Zhou C., Wang Y.* Structure–activity relationship of cationic surfactants as antimicrobial agents // Curr. Opin. Colloid Interface Sci. 2020. V. 45. P. 28–43. https://doi.org/10.1016/j.cocis.2019.11.009
19. *Zhou C., Wang F., Chen H. et al.* Selective antimicrobial activities and action mechanism of micelles self-assembled by cationic oligomeric surfactants // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2016. V. 8. № 6. P. 4242–4249. https://doi.org/10.1021/acsami.5b12688
20. *Jennings J., Ašćerić D., Semeraro E.F. et al.* Combinatorial screening of cationic lipidoids reveals how molecular conformation affects membrane-targeting antimicrobial cctivity // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2023. V. 15. № 34. P. 40178–40190. https://doi.org/10.1021/acsami.3c05481
21. *Subedi Y.P., Alfindee M.N., Shrestha J.P. et al.* Tuning the biological activity of cationic anthraquinone analogues specifically toward *Staphylococcus aureus* // Eur. J. Med. Chem. 2018. V. 157. P. 683–690. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.08.018
22. *Nadagouda M.N., Vijayasarathy P., Sin A. et al.* Antimicrobial activity of quaternary ammonium salts: structure-activity relationship // Med. Chem. Res. 2022. V. 31. P. 1663–1678. https://doi.org/10.1007/s00044-022-02924-9
23. *Forman M.E., Jennings M.C., Wuest W.M. et al.* Building a better quaternary ammonium compound (QAC): Branched tetracationic antiseptic amphiphiles // ChemMedChem. 2016. V. 11. № 13. P. 1401–1405. https://doi.org/10.1002/cmdc.201600176
24. *Kontos R.C., Schallenhammer S.A., Bentley B.S. et al.* An Investigation into rigidity–activity relationships in BisQAC amphiphilic antiseptics // ChemMedChem. 2019. V. 14. № 1. P. 83–87. https://doi.org/10.1002/cmdc.201800622
25. *Frolov N.A., Fedoseeva K.A., Hansford K.A. et al.* Novel phenyl-based bis-quaternary ammonium compounds as broad-spectrum biocides // ChemMedChem. 2021. V. 16. № 19. P. 2954–2959. https://doi.org/10.1002/cmdc.202100284
26. *Thomas B., Duval R.E., Fontanay S. et al.* Synthesis and antibacterial evaluation of bis-thiazolium, bis-imidazolium, and bis-triazolium derivatives // ChemMedChem. 2019. V. 14. № 13. P. 1232–1237. https://doi.org/10.1002/cmdc.201900151
27. *Pashirova T.N., Zhil'tsova E.P., Lukashenko S.S. et al.* Catalytic properties of polymer-colloid complexes based on polyethyleneimines and mono- and diquaternized 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane derivatives in the hydrolysis of phosphorus acids esters // Russ. Chem. Bull. 2015. V. 64. P. 2879–2884. https://doi.org/10.1007/s11172-015-1242-6
28. *Zhiltsova E.P, Lukashenko S.S., Pashirova T.N. et al.* Self-assembling systems based on diquaternized derivatives of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane // J. Mol. Liq. 2015. V. 210. P. 136–142. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2015.01.018
29. *Pashirova T.N., Burilova E.A., Lukashenko S.S. et al.* Nontoxic antimicrobial micellar systems based on mono- and dicationic Dabco-surfactants and furazolidone: Structure-solubilization properties relationships // J. Mol. Liq. 2019. V. 296. P. 112062. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112062
30. *Zakharova L.Y., Gaysin N.K., Gnezdilov O.I. et al.* Micellization of alkylated 1.4-diazabicyclo[2.2.2] octane by nuclear magnetic resonance technique using pulsed gradient of static magnetic field // J. Mol. Liq. 2012. V. 167. P. 89–93. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2011.12.015

31. *Voloshina A.D., Sapunova A.S., Kulik N.V. et al.* Antimicrobial and cytotoxic effects of ammonium derivatives of diterpenoids steviol and isosteviol // Bioorg. Med. Chem. 2021. V. 32. P. 115974. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115974

32. *Rosen M.J., Kunjappu J.T.* Surfactants and interfacial phenomena. John Wiley & Sons, Inc. 2012. https://doi.org/10.1002/9781118228920

33. *Song L.D., Rosen M.J.* Surface properties, micellization, and premicellar aggregation of gemini surfactants with rigid and flexible spacers // Langmuir. 1996. V. 12. № 5. P. 1149–1153. https://doi.org/10.1021/la950508t

34. *Rosen M.J., Liu L.* Surface activity and premicellar aggregation of some novel diquaternary gemini surfactants // J. Am. Oil Chem. Soc. 1996. V. 73. № 7. P. 885–890. https://doi.org/10.1007/BF02517990

35. *Tsubone K., Arakawa Y., Rosen M.J.* Structural effects on surface and micellar properties of alkanediyl-α,ω-bis(sodium *N*-acyl-β-alaninate) gemini surfactants // J. Colloid Interface Sci. 2003. V. 262. № 2. P. 516–524. https://doi.org/10.1016/S0021-9797(03)00078-X

36. *Fisicaro E., Compari C., Biemmi M. et al.* Unusual behavior of the aqueous solutions of gemini bispyridinium surfactants: apparent and partial molar enthalpies of the dimethanesulfonates // J. Phys. Chem. B. 2008. V. 112. № 39. P. 12312–12317. https://doi.org/10.1021/jp804271z

37. *Chauhan V., Singh S., Kaur T.* Self-assembly and biophysical properties of gemini 3-alkyloxypyridinium amphiphiles with a hydroxyl-substituted spacer // Langmuir. 2015. V. 31. № 10. P. 2956–2966. https://doi.org/10.1021/la5045267

38. *Pashirova T.N., Sapunova A.S., Lukashenko S.S. et al.* Synthesis, structure-activity relationship and biological evaluation of tetracationic gemini Dabco-surfactants for transdermal liposomal formulations // Int. J. Pharm. 2020. V. 575. P. 118953. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118953

39. *Lianos P., Zana R.* Fluorescence probe studies of the effect of concentration on the state of aggregation of surfactants in aqueous solution // J. Colloid Interface Sci. 1981. V. 84. № 1. P. 100–107. https://doi.org/10.1016/0021-9797(81)90263-0

40. *Zana R., Binana-Limbele W., Kamenka N. et al.* Ethyl(hydroxyethyl)cellulose-cationic surfactant interactions: electrical conductivity, self-diffusion and time-resolved fluorescence quenching investigations // J. Phys. Chem. 1992. V. 96. № 13. P. 5461–5465. https://doi.org/10.1021/j100192a050

41. *Danino D., Talmon Y., Zana R.* Alkanediyl-. alpha.,.omega.-bis(dimethylalkylammonium bromide) surfactants (dimeric surfactants). 5. Aggregation and microstructure in aqueous solutions // Langmuir. 1995. V. 11. № 5. P. 1448–1456. https://doi.org/10.1021/la00005a008

42. *Araki M., Fujii S., Lee J.H. et al.* Non-dependence of dodecamer structures on alkyl chain length in platonic micelles // Soft. Matter. 2019. V. 15. № 17. P. 3515–3519. https://doi.org/10.1039/C9SM00076C

43. *Fujii S., Yamada S., Matsumoto S. et al.* Platonic micelles: Monodisperse micelles with discrete aggregation numbers corresponding to regular polyhedra // Sci. Rep. 2017. V. 7. P. 44494. https://doi.org/10.1038/srep44494

44. *Tishkova E.P., Fedorov S.B., Kudryavtseva L.A. et al.* Antimicrobial activity and colloidal properties of N-alkyl-N-(2-oxyethyl)dimethylammonium halides // Pharm. Chem. J. 1989. V. 23. P. 418–422. https://doi.org/10.1007/BF00758296

45. *Balgavý P., Devínsky F.* Cut-off effects in biological activities of surfactants // Adv. Colloid Interface Sci. 1996. V. 66. P. 23–63. https://doi.org/10.1016/0001-8686(96)00295-3

46. *Devínsky F., Kopecka-Leitmanová A., Šeršeň F. et al.* Cut-off effect in antimicrobial activity and in membrane perturbation efficiency of the homologous series of *N,N* -dimethylalkylamine oxides // J. Pharm. Pharmacol. 1990. V. 42. № 11. P. 790–794. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1990.tb07022.x

47. *Pashirova T.N., Lukashenko S.S., Zakharov S.V. et al.* Self-assembling systems based on quaternized derivatives of 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane in nutrient broth as antimicrobial agents and carriers for hydrophobic drugs // Colloids Surf. B Biointerfaces. 2015. V. 127. P. 266–273. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.01.044

48. *Zhiltsova E.P., Pashirova T.N., Kashapov R.R. et al.* Alkylated 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octanes: self-association, catalytic properties, and biological activity // Russ. Chem. Bull. 2012. V. 61. P. 113–120. https://doi.org/10.1007/s11172-012-0016-7

49. *Manaargadoo-Catin M., Ali-Cherif A., Pougnas J.-L. et al.* Hemolysis by surfactants – A review // Adv. Colloid Interface Sci. 2016. V. 228. P. 1–16. https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.10.011

50. *Gilbert P., Moore L.E.* Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet // J. Appl. Microbiol. 2005. V. 99. № 4. P. 703–715. https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02664.x

51. *Jones M.N.* Surfactants in membrane solubilisation // Int. J. Pharm. 1999. V. 177. № 2. P. 137–159. https://doi.org/10.1016/S0378-5173(98)00345-7

MICELLAR AND ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF A SERIES OF BIS-QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS BASED ON DABCO DERIVATIVES

Z. M. Shaihutdinova, A. S. Sapunova, D. V. Salakhieva, T. N. Pashirova, A. D. Voloshina, A. V. Bogdanov

Self-assembly of bisquaternary ammonium compounds, long-chain derivatives of 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octane containing a hydroxyethyl group was investigated using methods (tensiometry, conductometry, dynamic light scattering, spectroscopy, and fluorimetry). The values of critical micelle concentration, adsorption characteristics at the air–water interface, solubilization capacity toward the poorly water-soluble OrangeOT probe, aggregation numbers, and sizes were determined. The influence of the structure of the compounds under study (alkyl chain length and head group charge) on micelle-forming, antimicrobial properties, and hemolytic activity was established.

Keywords: surfactant, micellization, solubilization, critical micelle concentration, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane