

Kondensuotų heterociklų amonio druskų su azoto atomu ortopadėtyje bakteriostatinis poveikis

Laimutė Stankevičienė, Aidas Grigonis¹, Algimantas Matusevičius¹, Laima Janušienė, Antanas Stankevičius
Kauno medicinos universiteto Kardiologijos institutas, ¹Lietuvos veterinarijos akademija

Raktažodžiai: heksametilentetraminas, 5,6-benzchinolinas, 1,10-fenantrolinas, chinolinas, ketvirtinės amonio druskos, bakteriostatinis poveikis.

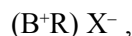
Santrauka. Klasikine metodika, heksametilentetraminą (urotropiną) paveikus halogenintais ketonų, eterių, rūgščių dariniais, alkilhalogenidais bei aralkilhalogenidais, susintetinti N-monoalkilinti heksametilentetramino dariniai. 5,6-benzchinolino, 8-hidroksichinolino, chinolino, 1,10-fenantrolino piridino ciklo azotas buvo kvaternizuotas, atitinkamoms bazėms sureagavus su alkil- bei aralkilhalogenidais. Klasikiniu difuzijos į agarą „diskų“ metodu ištirtas Gr⁺ (*Streptococcus agalactiae* ir *Staphylococcus aureus*) ir Gr[–] (*E. coli*, *Salmonella cholerae suis*, *Salmonella enteridis* Gartneri) bakterijų atsparumas susintetintoms ketvirtinėms amonio druskoms. Atlikus tyrimus su 0,5–1 proc. junginių tirpalais, įrodyta, kad efektyviausios prieš bakterijų kultūras yra heksametilentetramino amonio druskos, ypač tos, kurių ketvirtinio azoto apsuptyje yra 1-propinilo arba hidroksimetilkarbamoilmetilo radikalų. *Salmonella* ir *Streptococcus* augimą šie du junginiai slopina stipriau už palyginimui vartotą benzalkonio chloridą. Ištyrus efektyviausių junginių poveikį labai atsparioms *Pseudomonas aeruginosa* bakterijoms, nustatyta, kad 1 proc. tirpalai šių bakterijų augimą slopina panašiai kaip ir benzalkonio chloridas.

Įvadas

Per pastaruosius 20 metų atrasta efektyvių ketvirtinių amonio darinių, t. y. priešmikrobinių vaistų, veikiančių ir grybelius (1), ir virusus (2), dezinfekujamųjų medžiagų bei konservantų (1–4). Plačiausiai iš jų vartojamas benzalkonio chloridas (N,N-dimetil-N-benzil-N-alkilamonio chloridas, kurio alkilo grupė yra alkilų nuo C₈H₁₇ iki C₁₈H₃₇ mišinys). Jau išnagrinėtas ketvirtinį azotą supančių alifatinių radikalų grandinės ilgio poveikis Gr⁺ ir Gr[–] bakterijų augimui bei nustatytas efektyviausių radikalų poveikis atskiroms mikrobus, grybelių bei virusų rūšims. Todėl dabar labai išpopuliarėjo keletas ketvirtinių amonio druskų mišiniai su įvairaus grandinės ilgio alifatiniu radikalais. Šie mišiniai pasižymi platesniu antimikrobiniu poveikio spektru. Šiuo požiūriu mažiau ištirti heterociklų ketvirtiniai amonio dariniai. Dezinfekcijai naudojami keli piridinio dariniai su ilga alifatine grandine (cetilpiridinio chloridas ir kt.). Dar mažiau ištirti heterociklai su keletu azoto atomų kondensuotoje cikinėje sistemoje. Mūsų dėmesį patraukė 1,10-fenantrolinas, nes jo polisubstituoti (du arba keturi pakaitai kondensuotų ciklų sistemoje) N-monoalkilinti (metilo, izopropilo, benzilo radikalai) amonio dariniai (5, 6) yra labai efektyvūs prieš Gr⁺, Gr[–] bakterijas, grybelius (tarp jų ir prieš

augalų kenkėjus) ir virusus (influenza). Sukurta daug efektyvių išorinių, geriamųjų, intravaginalinių vaistų formų patogeninių mikrobus sukeltoms ligoms gydyti, vis dar neaišku, kas nulemia priešmikrobinį efektą, ar polisubstituotas metilo grupėmis heterožiedas ir N-alkilintas azotas, ar greta (ortopadėtyje) esančio tretinio azoto poveikis ketvirtiniam azotui, pvz., 1,10-fenantrolinio monoalkilintų darinių atveju.

Ketvirtinio azoto, esančio ortopadėtyje, poveikio mikroorganizmams ištyrimui buvo susintetinti N-monoalkilinti heksametilentetramino, 5,6-benzchinolino, 1,10-fenantrolino, 8-hidroksichinolino, chinolino dariniai, sureagavus atitinkamai tretinei bazei su alkilintoju. Susintetintų junginių bendra formulė:



kur: B – heksametilentetraminas („U“ junginių serija), 5,6-benzchinolinas, 1,10-fenantrolinas, 8-hidroksichinolinas, chinolinas („X“ serija); R – alkilai, benzilai („U“, „X“), ketonų, eterių, rūgščių esterių bei amidų („U“) liekanos; X – halogenai, benzensulfonatai.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Ketvirtinių amonio druskų sintezės metodikos. Ketvirtinių amonio darinių sintezei naudoti komerciniai,

farmakopėjiniai arba pačių pasigaminti reagentai. Reakcijų eiga ir medžiagų grynumas kontroliuoti plonasluoksnės chromatografijos metodu ant plokštelių „Silufol UV-254“ naudojant butanolio-etanolio-acto rūgšties-vandens (8:2:1:3) mišinį, ryškinant jodo garuose. Junginių elementinės analizės duomenys atitinka bruto formules. Junginių struktūra atitinka UV ir PMR spektro duomenis.

Heksametilentetramino ketvirtinių amonio druskų („U“ serija) sintezė. Heksametilentetraminas (0,02 mol) šildant ištirpintas 30 ml trichlormetano, pripilta 0,02 mol alkilintojo ir tirpalas kaitintas 70–80°C temperatūroje verdančio vandens garų vonioje nuo 30 min. iki 1 val. (alkilintojo reaktingumas lemia šildymo trukmę). Reakcijos eiga stebėta chromatografiškai 30 min. intervalais. Atšaldžius reakcijos turinį, produkto nuosėdos surinktos ant filtro ir kelis kartus praplautos trichlormetanu, po to perkristalintos. Duomenys pateikiami pirmoje lentelėje.

Ketvirtinės 5,6-benzochinolono (X-4,12,31), 1,10-fenantrolino (X-50,58), 8-oksichinolono (X-77) ir chinolono (X-128) amonio druskos gautos analogiškai „U“ serijai, atitinkamas tretinės bazės paveikus alkilhalogenidais bei aralkilhalogenidais, parinkus tinkamą tirpiklį (2 lentelė).

Mikrobiologinis tyrimas. Mikroorganizmų jautrumas tiriamiems junginiams įvertintas klasikiniu difuzijos į agarą „diskų“ metodu (7). Kadangi du junginiai (U-54 ir U-88) vandenyje beveik netirpo, jie buvo sutrinti su keletu tvino-80 lašų ir gauta suspensija, atskiedus ją vandeniu, naudota tyrimams. Junginių bakteriostatiniam poveikiui įvertinti naudoti mikroorganizmai: *E. coli*, *Salmonella cholerae suis*, *Salmonella enteritidis* Gartneri, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* (kamienai L001, L002, L003, L004) ir standus mėsos peptono agaras. Bakterijų *E. coli*, *Salmonella cholerae suis*, *Salmonella enteritidis* Gartneri, *Pseudomonas aeruginosa* kultūros gautos iš Kaišiadorių veterinarijos instituto, o *Streptococcus agalactiae* ir *Staphylococcus aureus* – iš Lietuvos veterinarijos akademijos Užkrečiamųjų ligų katedros. Junginių bakteriostatiniam aktyvumui palyginti pasirinkta 0,5–1 proc. tirpalų koncentracija (atlikta po 8 tyrimus kiekvienai šių koncentracijų). *P. aeruginosa* kultūros naudotos tik atspariausioms medžiagoms U-10 ir U-90 ištirti ir jų poveikis buvo palygintas su benzalkonio chlorido. Bakteriostatinis šių junginių poveikis įvertintas išmatavus apie šulinėlį esančios sterilios zonos diametrą. Tyrimo duomenų statistiniam įvertinimui naudotas Stjudento (t) kriterijus, duomenys statistiškai reikšmingi, kai $P < 0,05$.

Rezultatai

„U“ ir „X“ serijų junginių sintezei tinkamiausias tirpiklis ir jo kiekis buvo parinkti, įvertinus pradinės bazės ir susidariusio reakcijos produkto tirpumą. Ištyrus heksametilentetramino (urotropino) alkilavimo reakciją acetone, izopropilo alkoholyje bei trichlormetane, paaiškėjo, kad efektyviausiai N-monoalkilinimo procesas vyksta trichlormetane, nes jame ketvirtinių amonio druskų išeigos buvo didžiausios. Plonasluoksnės chromatografijos metodu įrodyta, jog ketvirtinių amonio jodidų dėmės labai intensyviai išryškėja jodo garuose, ypač, kai kondensuotose sistemose yra piridino žiedas. Kiek lėčiau ryškinasi amonio bromidų bei chloridų dėmės.

Atlikus daugkartinius mikrobiologinius testus su skirtingomis tiriamųjų junginių tirpalų koncentracijomis (nuo 0,05 iki 10 proc.), paaiškėjo, jog geriausiai bakterijų atsparumo palyginimui tinka 0,5–1 proc. tirpalai. Būtent šių koncentracijų tirpalai dažnai vartojami dezinfekcijai. Trečios lentelės duomenimis, junginiai U-59, U-61, U-63 neslopina mikroorganizmų *E. coli* ir *Streptococcus* augimo, tačiau stipriai slopina *Salmonella cholerae suis* ir *Staphylococcus aureus*. Junginys U-72 visai nestabdo *E. coli*, *Streptococcus agalactiae* ir *Staphylococcus aureus* augimo, tuo tarpu *Salmonella cholerae suis* labai jautriai reaguoja į šį junginį. Benzalkonio chloridas, atvirkščiai minėtiems junginiams, buvo efektyvesnis prieš *E. coli* negu *Salmonella*. Apskritai daugumos aktyvesnių junginių 1 proc. koncentracijos tirpalai *Salmonella* kultūrų augimą slopina stipriau negu kitų mikroorganizmų. Efektyviausiai prieš mikrobus veikia ketvirtinės heksametilentetramino amonio druskos (U-10, U-90). Šie du junginiai labai gerai tirpsta vandenyje, yra higroskopiški. Efektyvumu jie pralenkia klasikinį benzalkonio chloridą. Už pastarąjį kiek efektyvesnis yra ir 1-propil-1,10-fenantrolino jodidas (X-50). Vis dėlto šio preparato net ir didelėms koncentracijoms stafilokokai gana atsparūs (3 lentelė).

Papildomai ištyrus *P. aeruginosa* (4 lentelė) atsparumą U-10 ir U-90 junginiams, akivaizdu, kad šie mikroorganizmai yra gana atsparūs 0,5 proc. tirpalams. 0,5 proc. ir 1 proc. benzalkonio chlorido tirpalai veikia *P. aeruginosa* bakterijų augimą beveik vienodai, tačiau U-10 ir U-90 junginių 1 proc. tirpalai šių bakterijų augimą slopina gerokai stipriau už 0,5 proc. tirpalus (4 lentelė).

Rezultatų aptarimas

Iš tirtų heterociklinių amonio darinių efektyviausi prieš naudotas mikroorganizmų kultūras yra heksametilentetramino dariniai, ypač tie, kurių sudėtyje yra

1 lentelė. Heksametilentetramino N-monoalkilintų darinių struktūra ir fizikocheminės charakteristikos
 $[(CH_2)_6N_4-R]^+X^-$

Junginys	R	X	Išgaiga, proc.	Reakcijos trukmė, val.	Lydymosi temperatūra, °C*	R _f	Bruto formulė
U-4	HOOCCH ₂ CHCOOH	Br	73	2,5	175 (skyla)	0,31	C ₁₀ H ₁₇ BrN ₄ O ₄
U-5	HOOCCH ₂	Br	68	0,5	173 (skyla)	0,30	C ₈ H ₁₅ BrN ₄ O ₂
U-9	C ₆ H ₅ CH ₂	Cl	64	1	185 (skyla)	0,26	C ₁₃ H ₁₉ ClN ₄
U-10	CH ₃ -C ₇ H ₁₃	Cl	59	1	166(skyla)	0,35	C ₉ H ₁₅ ClN ₄
U-11	CH ₃	C ₆ H ₅ SO ₃	51	1	138 (skyla)	0,24	C ₁₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S
U-12	CH ₃ CH ₂	C ₆ H ₅ SO ₃	49	2	146 (skyla)	0,28	C ₁₄ H ₂₂ N ₄ O ₃ S
U-54	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂ NHCOCH ₂	Cl	58	2	171–173	0,27	C ₁₇ H ₂₆ ClN ₅ O
U-55	4-NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	Br	85	2	193–195	0,29	C ₁₃ H ₁₈ BrN ₅ O ₂
U-56	4-BrC ₆ H ₄ COCH ₂	Br	78	2	189–191	0,34	C ₁₄ H ₁₈ Br ₂ N ₄ O
U-57	4-NO ₂ C ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂	Br	47	2	168 (skyla)	0,30	C ₁₄ H ₂₀ BrN ₅ O ₃
U-58	C ₂ H ₅ OOCCCHCOOC ₂ H ₅	Br	39	3	180 (skyla)	0,27	C ₁₃ H ₂₃ BrN ₄ O ₄
U-59	CH ₃ (CH ₂) ₃	J	46	3	159 (skyla)	0,31	C ₁₀ H ₂₁ JN ₄
U-60	CH ₃ (CH ₂) ₉	J	27	3	138–141	0,31	C ₁₆ H ₃₃ JN ₄
U-61	CH ₃ (CH ₂) ₄	J	53	2,5	161 (skyla)	0,30	C ₁₁ H ₂₃ JN ₄
U-62	CH ₃ (CH ₂) ₇	J	48	2	168 (skyla)	0,29	C ₁₄ H ₂₉ JN ₄
U-63	CH ₃ CH ₂ CH ₂	J	51	1	151 (skyla)	0,28	C ₉ H ₁₉ JN ₄
U-64	CH ₃ (CH ₂) ₁₅	Cl	25	12	193 (skyla)	0,32	C ₂₂ H ₄₅ ClN ₄
U-71	CH ₃ -CHCOOHCH ₂	Br	73	2	184 (skyla)	0,30	C ₁₀ H ₁₉ BrN ₄
U-72	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ CH ₂	J	27	4	158 (skyla)	0,28	C ₁₁ H ₂₃ JN ₄
U-77	NH ₂ COCH ₂	Cl	68	3	121–123	0,28	C ₈ H ₁₆ ClN ₅ O
U-79	4-(CH ₃ CONH)C ₆ H ₄ NHCOCH ₂	Cl	76	6	178 (skyla)	0,24	C ₁₇ H ₂₅ ClN ₆ O ₂
U-80	(C ₂ H ₅) ₂ NCOCH ₂	Cl	23	4,5	184 (skyla)	0,26	C ₁₂ H ₂₄ ClN ₅ O
U-87	(C ₆ H ₅) ₂ NCOCH ₂	Cl	44	2	190(skyla)	0,25	C ₂₀ H ₂₄ ClN ₅ O
U-88	2-ClC ₆ H ₄ NHCOCH ₂	Cl	53	2	187 (skyla)	0,27	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₅ O
U-89	2,5-(Cl) ₂ C ₆ H ₃ NHCOCH ₂	Cl	56	2	191 (skyla)	0,26	C ₁₄ H ₁₈ Cl ₃ N ₅ O
U-90	HOCH ₂ NHCOCH ₂	Cl	64	2,0	130 (skyla)	0,24	C ₉ H ₁₈ ClN ₅ O ₂

* Junginiai U-4,5,9,11,12,58,59,71,80 perkristalinti iš etanolio, U-54,56,72,77,79,87,90 – iš izopropilo alkoholio, U-55,57 – iš metiletilketono, U-60–64,88,89 – iš acetonitrilo.

2 lentelė. Chinolinų ir 1,10-fenantrolino N-alkilintų darinių struktūra ir fizikocheminės charakteristikos

Junginys	Chemine struktūra	Išgaiga, proc.	Reakcijos trukmė, val.	Lydymosi temperatūra, °C*	R _f	Bruto-formulė
X-4	N-izopropil-5,6-benzchinolinio jodidas	23	2	180–183	0,43	C ₁₆ H ₁₆ JN
X-12	N-propil-5,6-benzchinolinio jodidas	58	9	172–175	0,42	C ₁₆ H ₁₆ JN
X-31	2,4-dimetilbenzil-5,6-benzchinolinio jodidas	31	10	128 (skyla)	0,38	C ₂₂ H ₂₀ ClN
X-50	1-propil-10-fenantrolinio jodidas	52	1	200 (skyla)	0,36	C ₁₅ H ₁₅ JN ₂
X-58	1-izopropil-10-fenantrolino jodidas	47	3	85–87	0,35	C ₁₅ H ₁₅ JN ₂
X-77	N-metil-8-hidroksichinolino jodidas	38	13	159 (skyla)	0,37	C ₁₀ H ₁₀ JNO
X-128	N-benzilchinolinio chloridas	23	7,5	142–145	0,32	C ₁₆ H ₁₄ ClN

*Junginiai X-4,12,50 perkristalinti iš izopropilo alkoholio, X-58 – iš etanolio, X-31 – iš izopropilo alkoholio-acetono mišinio, (1:1), X-77,128 – iš acetonitrilo.

3 lentelė. Benzalkonio chlorido ir jo heterociklinių analogų bakteriostatinis aktyvumas*

Junginys	Konc., proc.	Junginio poveikis				
		<i>E. coli</i>	<i>S. chole- rae suis</i>	<i>S. enteritidis Gartneri</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
X-50	0,5	+++	+	++	0	0
	1	++++	+++	+++	+++	++
U-10	0,5	+++	+++	++++	+++++	+++++
	1	++++	++++	+++++	+++++	+++++
U-79	0,5	+	++++	0	0	0
	1	+++	+++++	++++	+++	++++
U-54	0,5	+++	++++	++++	+	+
(Tvin-80)	1	+++	+++++	++++	++++	++++
U-88	0,5	+++	++++	++++	0	0
(Tvin-80)	1	+++	+++++	+++++	0	+++
U-90	0,5	+++	++++	++++	+++	++++
	1	++++	+++++	+++++	++++	+++++
U-5	0,5	+	++	++++	—	—
	1	+++	++++	+++++	—	—
U-12	0,5	0	+	++++	0	0
	1	0	++++	+++++	+++	++++
U-59	0,5	0	++++	+++	0	+++
	1	0	++++	++++	0	+++++
U-61	0,5	0	++++	++++	0	++++
	1	0	+++++	++++	0	+++++
U-63	0,5	0	++++	++++	0	++++
	1	+	++++	+++++	0	+++++
U-87	0,5	0	+	++	0	+++
	1	0	++++	++++	++	+++++
Benzalkonio chloridas	0,5	++++	++	++	++++	+++
	1	++++	++	++	++++	++++

*Poveikis bakterijų kultūrai
diam./mm

0		(visai neveikia)
10–13	+	(labai silpnai)
13–15	++	(silpnai)
15–20	+++	(vidutiniškai)
20–25	++++	(gerai)
25–30	+++++	(labai gerai)

1-propinilo (U-10) arba hidroksimetilkarbamoilometilo radikalai (U-90). Jų bakteriostatinis veikimas platesnis už benzalkonio chlorido, nes jie yra efektyvūs ir prieš Gr+, ir prieš Gr– mikroorganizmus. *E. coli* jie veikia šiek tiek silpniau už benzalkonio chloridą, bet *Streptococcus*, *Staphylococcus* ir, ypač, *Salmonella* vystymąsi jie slopina stipriau.

Junginių U-59, U-61, U-63, U-72 poveikį atskiroms mikroorganizmų rūšims reikėtų vertinti atsižvelgus į tai, kad juose vienas heksametilentetramino azotas yra alkilintas skirtingo ilgio alifatiniais radikalais ir būtent tai gali lemti jų skirtingą bakteriostatinį aktyvumą, bet

nesąlygoja jų pasirinktinio poveikio *Salmonella* ir *Staphylococcus* mikroorganizmams. Atsiradus ilgesniam šakotą anglies atomų grandinę turinčiam alifatiniam radikalui (U-72), efektyvumas prieš *E. coli*, *Streptococcus* ir *Staphylococcus* išnyko, bet jis buvo efektyvus prieš *Salmonella*. Akivaizdu, jog N-alkilinto heksametilentetramino dariniams mikroorganizmai yra mažiau atsparūs.

Žinoma, kad *P. aeruginosa* bakterijos yra labai atsparios cheminių medžiagų poveikiui. 1 proc. junginių U-10 ir U-90 tirpalų poveikis labai panašus į benzalkonio chlorido, nes sterilių zonų diametrai beveik

4 lentelė. Ketvirtinių heksametilentetramino amonio druskų bakteriostatinis poveikis *Pseudomonas aeruginosa* mikroorganizmams

Junginys	Koncentracija, proc.	Junginio poveikis bakterijų kultūrai (sterilios zonos diametras, mm)			
		L001	L002	L003	L004
U-10	0,5	12,2±1,0 ^{3*}	14,4±0,6 ^{4*}	11,6±0,5 ^{4*}	13,3±0,3 ^{4*}
	1	17,1±0,7*	19,9±0,4 ^{3*}	16,4±0,4	17,8±0,5 ^{3*}
U-90	0,5	12,7±0,7 ^{4*}	12,6±0,6 ^{4*}	12,5±0,3 ^{4*}	12,7±0,8 ^{4*}
	1	17,1±0,4 ^{3*}	17,5±0,5	16,8±0,4 ^{2*}	18,1±0,6 ^{3*}
Benzalkonio chloridas	0,5	16,0±0,3	18,6±0,3	15,9±0,3	16,4±0,2
	1	15,5±0,3	18,0±0,3	15,6±0,2	15,8±0,3

*P<0,05, ²*P<0,02, ³*P<0,01, ⁴*P<0,001.

vienodi, taigi šie junginiai gana efektyvūs prieš *P. aeruginosa*. Akivaizdu, jog mikroorganizmai N-alkilinto heksametilentetramino dariniais yra mažiau atsparūs negu kitų tirtųjų heterociklų amonio druskoms.

Išvados

1. N-monoalkilinti heksametilentetramino dariniai mikroorganizmų augimą slopino stipriau už ketvirtines

chinolinų ir 1,10-fenantrolino amonio druskas.

2. Ketvirtinės heksametilentetramino amonio druskos, kurių amonio funkcijoje yra 1-propinilo arba hidroksumetilkarbamoylmethyl radikalų:

- stipriai slopina *Salmonella* augimą ir yra efektyvesni už benzalkonio chloridą;
- jų 1 proc. tirpalų poveikis prieš *P. aeruginosa* prilygsta benzalkonio chloridui.

Antimicrobial action of ammonium salts of fused heterocycles containing ortho-nitrogen

Laimutė Stankevičienė, Aidas Grigonis¹, Algimantas Matusevičius¹, Laima Janušienė, Antanas Stankevičius
Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine, ¹Lithuanian Veterinary Academy, Lithuania

Key words: hexamethylenetetramine, 5,6-benzoquinoline, 1,10-phenanthroline, quinoline, quaternary ammonium salts, antimicrobial action.

Summary. By alkylation of hexamethylenetetramine with halogenated derivatives of ketones, ethers, esters or amides of acids, alkyl- and aralkyl halides the corresponding N-monoalkylated compounds of hexamethylenetetramine were obtained. The quaternization of pyridine nitrogen in 5,6-benzoquinoline, 8-hydroxyquinoline, quinoline, 1,10-phenanthroline molecules with alkyl- or aralkylhalides was carried out. The susceptibility of Gram-positive (*Streptococcus agalactiae* and *Staphylococcus aureus*) and Gram-negative (*E. coli*, *Salmonella cholerae suis*, *Salmonella enteridis* Gartneri) microorganisms to synthesized quaternary ammonium salts by disc diffusion method has been detected. The bacteriostatic action of 0.5–1% solutions of all compounds was assessed in comparison with benzalkonium chloride. It was shown, that the most effectiveness against all strains is possessed by quaternary hexamethylenetetramine ammonium salts, and especially salts, containing 1-propynyl- or hydroxycarbamoylmethyl radicals. The action of these two compounds against *Salmonella* and *Streptococcus* was stronger than the action of benzalkonium chloride. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to these compounds were detected. It was shown, that 1% solutions of chlorides of N-(1-propynyl) hexamethylenetetramonium and N-(hydroxycarbamoylmethyl) hexamethylenetetramonium demonstrate the same bacteriostatic action against *P. aeruginosa* as well as benzalkonium chloride.

Correspondence to L. Janušienė, Institute of Cardiology, Kaunas University of Medicine, Sukilėlių 17, 3007 Kaunas, Lithuania. E-mail: carsynt@kmu.lt

Literatūra

1. Gupta AK, Ahmad I, Summerbell RC. Fungicidal activities of commonly used disinfectants and antifungal pharmaceutical spray preparations against clinical strains of *Aspergillus* and *Candida* species. *Med Mycol* 2002;40(2):201-8.
2. Schmoldt P. Eigenschaften der Desinfektionswirkstoffe. Kälber und Jungrinderaufzucht. Jena: Gustav Fisher Verlag; 1991. p. 191-2.
3. Casini M, Pescosolido N. Das Übersichtreferat: Kontaktologie und Antiseptika – Benzalkoniumchlorid (BAK). *Contactologia* 1985;7:1-9.
4. Gainor BJ, Hockman DE, Anglen JO, Christensen G, Simpson WA. Benzalkonium chloride: a potential disinfecting irrigation solution. *J Orthop Trauma* 1997;11:121-5.
5. Dwyer FP, Reid IK, Shulman A, Laycock GM, Dixon S. The biological actions of 1,10-phenanthroline and 2,2'-bipyridine hydrochlorides, quaternary salts and metal chelates and related compounds. 1. Bacteriostatic action on selected gram-positive, gram-negative and acid-fast bacteria. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1969;47(2):203-18.
6. Dwyer FP. Quaternary ammonium salts of substituted phenanthrolines as bactericides and fungicides. US patent Nr. 3499966. USA; 1970.
7. Köhler W, Mochmann H. Resistenztestung gegen Antibiotika. *Grundriss der Medizinischen Mikrobiologie*. Vierte Auflage. Jena: Gustav Fischer Verlag; 1975. p. 615.

Straipsnis gautas 2003 07 20, priimtas 2003 10 02
Received 20 July 2003, accepted 2 October 2003