

Гармонизация методов анализа дезинфицирующих средств на основе субстанций производных гуанидина и четвертичных аммониевых соединений

Носикова Л. А.^{1,2}, Кочетов А. Н.^{1,2}

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова), 119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, 86.

²ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина (ИФХЭ) РАН, 119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр., 31,

Нормативно-техническая документация по анализу четвертичных аммониевых соединений и производных гуанидина в настоящее время представляет широкий спектр методов, включая устаревшие, чрезвычайно сложные в приборном отношении, как например ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, или экзотические – с привлечением редких индикаторов и наночастиц благородных металлов. В статье рассмотрены методики анализа одной или сочетания нескольких титульных субстанций. Регулярно синтезируются их новые группы, причем в последнее время акцент смещается в сторону олигомерных структур, являющихся сополимерами рассматриваемых производных. По всей видимости, именно применение композиций из нескольких гомологов – наиболее перспективное направление с точки зрения максимальной эффективности. Поиск высокоактивной индивидуальной субстанции, проявляющей высокую бактерицидную активность, очень сложен и с середины прошлого века не привел к успеху, все шире используются композиции гомологов – более дешевые и с расширенным спектром действия. Использование таких композиций требует, чтобы метод их анализа позволял определять индивидуальные гомологи, что существенно усложняет его. При этом активность близких по структуре производных не сильно различается, что обесценивает информацию об индивидуальном составе. Представляется более рациональным использовать не высокоселективные хроматографические подходы, а, наоборот, групповые титриметрические методы, адаптированные к одновременному анализу не только индивидуальных производных, но и сополимеров или композитов на основе природного сырья. Титриметрические методы чрезвычайно робастны, дешевы и доступны широкому кругу исследовательских лабораторий.

Ключевые слова: ЧАС, титриметрия, спектрофотометрия, дезинфицирующие средства (ДС), обращенно-фазовая ВЭЖХ, производные гуанидина, ПГМГ, ПГМБГ, хлоргексидин биглюконат, дезинфицирующие субстанции, миристамед, октенидин, сополимеры.

Введение

В настоящее время четвертичные аммониевые соединения (ЧАС), а также полимерные производные гуанидина (ПГ) являются, пожалуй, самыми востребованными субстанциями, используемыми в качестве действующих веществ (ДВ) дезинфицирующих препаратов в практике медицинской дезинфекции [1, 2]. Содержание ДВ в таких композициях (зачастую это гелеобразные продукты, жидкие концентраты или готовые рабочие растворы и мыла, порошки, таблетированные формы, пропиточные композиции салфеток) варьируется от десятых долей до нескольких десятков процентов. Поскольку препараты только на основе индивидуальных ЧАС относятся к группе средств,

обеспечивающих дезинфекцию низкого уровня [3], то для расширения спектра их применения используются комплексы из нескольких производных или композиции ЧАС с ДВ других групп дезинфекционных средств (фенольные соединения, перекиси, спирты, альдегидсодержащие препараты, амины) [4]. Ассортимент препаратов на основе титульных соединений должен постоянно обновляться, поскольку часто фиксируются вспышки внутрибольничных инфекций в учреждениях медицинского профиля, обусловленные резистентностью госпитальных штаммов к ДВ и неправильным применением ДС [5–7], более трети которых содержат в своем составе ЧАС и ПГ [8].

В инструкции по применению дезинфициру-

ющих препаратов обязательно включены методы контроля их качества, где одним из нормируемых условий является соответствие содержания ДВ в пределах, установленных нормативными требованиями. Также разработаны общие рекомендации для исследования содержания ЧАС и ПГ в препаратах [9–11]. Однако в этих документах не рассматриваются возможности унифицирования известных методов анализа ЧАС, позволяющих рассматривать их содержание в комплексе, в том числе с остальными группами дезинфектантов. Ранее уже была показана важность разработки унифицированных подходов при оценке дезинфицирующего действия различных препаратов на основе ЧАС [12–15], однако в основополагающем документе, служащем отсылочным материалом при проведении комплексной дезинфектологической экспертизы [11], эти подходы в полном объеме учтены не были. Остались неучтенными эти пункты и в относительно новом методическом документе: ГОСТ Р 57474-2017 «Дезинфектология и дезинфекционная деятельность. Химические дезинфицирующие средства и антисептики. Методы определения четвертичных аммониевых соединений».

Титульные группы субстанций являются самыми разнообразными из всех ДС. Применяются как алифатические ЧАС, так и производные, содержащие четвертичный азот в составе гетероцикла. Используются смеси гомологов с различными заместителями, полученными из синтетических компонентов, а по композициям ЧАС на основе природных масел, являющимися, по сути, дезинфицирующими субстанциями, счет ведется уже на десятки [16]. В практике медицинской дезинфекции используются полимерные ЧАС, например на основе диметилдиаллиламмоний хлорида [17]. Хорошими перспективами обладают ЧАС с неопределенными цепочками [18], пиридиновым фрагментом [19, 20] и другие гомологи [21]. Дезинфицирующие субстанции, содержащие гуанидиновый фрагмент, разнообразны еще в большей степени по сравнению с ЧАС. Для полимерных производных ДВ добавляются факторы разницы в молекулярных массах и степени сшивки в зависимости от способа получения олигомерных продуктов [22–32]. Такой ассортимент соединений, характерный именно для ПГ, представляет в первую очередь широчайшую возможность для получения новых сополимеров и, соответственно, значительное число путей варьирования конечных свойств субстанций (в том числе и биологическую активность). Не последнюю роль при этом оказывают вопросы безопасности получаемых ДВ [29], поскольку реагенты для сшивки полимерных цепей могут быть достаточно токсичными [30].

Столь широкое разнообразие ДВ значительно ограничивает разработку универсального метода контроля титульных групп дезинфекционных субстанций в выборе аналитических подходов. В настоящее время предложен ряд инструментальных методов анализа рассмотренных производных, включая потенциометрию [33], вольтамперометрию [34], спектроскопию ИК-Фурье [35] и ^1H ЯМР [25, 36], различные варианты спектрофотометрии [37–43], флуоресценцию [44], масс-спектрометрию [45], хроматографические методы с различными вариантами детектирования [28, 46–55], капиллярный электрофорез [55–57], кинетические методы [58]. В рамках общего подхода понятно, что реализация хроматографических методов для олигомерных производных ЧАС и ПГ будет весьма затруднительна, так как может существенно варьироваться их состав. Однако при синтезе олигомерных структур важным становится присутствие в полимерной матрице мономеров, некоторые из которых достаточно токсичны. Именно эти мономерные прекурсоры, на уровне примесных фаз, определяются в олигомерных продуктах жидкостной хроматографией, причем данный подход является практически безальтернативным [59].

Использование сложных инструментальных методов в целом оправданно для определения остаточных количеств титульных соединений, например, при помощи наночастиц золота можно определять следовые количества ПГ в воде [60, 61]. Для рутинных измерений более приемлемы различные варианты спектрофотометрических и титриметрических методов, при этом решается большинство задач определения титульных производных в сывах с поверхностью медицинского инструментария, оборудования и в аэрозолях [13, 37].

Спектрофотометрический и титриметрический методы определения имеют много общего – это определение, как правило, окрашенных ионных ассоциатов титульных соединений (положительно заряженных) с анионными веществами (заряженными отрицательно) при экстракции из водной среды органическим растворителем напрямую или при конкуренции с другими катионными веществами. Подбору условий для максимально полного и селективного экстракционного определения ионных ассоциатов для фармацевтических субстанций в лекарственных формах уделялось достаточно большое внимание [62], в том числе с привлечением методов математического моделирования. Примером этого может служить анализ ПГ полимерной природы – полигексаметиленгуанидина (табл.) в ДС с использованием экстремальных точек [41], что позволяет обеспечить максимальную точность

измерения – 1%. Не всегда подобный подход необходим, поскольку достаточно трудоемок и затратен.

Более подробно остановимся на титриметрическом методе определения кислотно-основным титрованием. Для фармацевтической субстанции неполимерной природы хлоргексидина биглюконата (табл.) после удаления воды проводят определение в неводной среде титриметрическим методом хлорной [63] или соляной [9] кислотами, однако в случае готовых дезинфекционных средств (например гелеобразных) данный метод неприменим. Малопригодны в качестве универсальных методы анализа хлоргексидина биглюконата, основанные на титровании кислотой (МВИ-2-2007-05-3 «Методика выполнения измерений содержания хлоргексидина биглюконата в пробах дезинфицирующих средств титриметрическим методом») в среде кетонов (метилэтилкетона или ацетона), поскольку не все компоненты ДС могут быть растворимы в присутствии этих сольвентов. Это обстоятельство неизбежно приведет к потерям при определении субстанции в пробах. Более того, титрование кислотой может приводить к одновременному определению и третичных аминов в случае их присутствия в пробах [64, 65].

Определение ЧАС или ПГ в реальных ДС с помощью титрования нитратом серебра [66] в различных вариантах (по методам Мора и Фольгарда в модификации Кольгоффа) обречены на провал, поскольку малейшие примеси хлоридов в исходных субстанциях или вспомогательных компонентах принесут большую погрешность, которую невозможно учесть без исходной субстанции.

Недостатками спектрофотометрических методов определения ЧАС и ПГ являются кинетический и седиментационный факторы, причем их значимость увеличивается для склонных к олигомерии производных (в первую очередь это относится к ПГ). Сущность спектрофотометрического метода сводится к детектированию сложных продуктов индикаторной реакции ПГ/ЧАС (или ПГ + ЧАС) с анионными реагентами [13–15, 37–43]. Однако это взаимодействие не одномоментно, а протекает во времени с разной скоростью (кинетический фактор), что вынуждает исследователей проводить измерения в четко очерченный временной интервал [38, 40], несоблюдение которого может повлечь за собой большую неопределенность за счет отклонения от градуировочных характеристик или ранее установленного коэффициента молярного погашения. Влияние кинетического фактора важно учитывать, поскольку в случае олигомерных структур при их деградации в воде доступность реакционных центров будет не одинакова из-за различной

длины полимерных цепочек и степени сшивки. В то же время ассоциаты ПГ или ЧАС с анионными красителями имеют высокую молекулярную массу, что приводит к достаточно быстрой их седиментации из раствора в виде налета на стенке колб, кювет для спектрофотометрии или образования коллоидной системы. Для предотвращения данного явления к анализируемому раствору дополнительно вводятся солюбилизаторы, препятствующие образованию коллоидных систем. Несмотря на эти возникающие сложности, количественное определение ассоциатов в растворах с визуальной фиксацией изменения цвета красителей, импрегнированных на носители (в индикаторных трубках или реагентных тест-системах на бумагах), является удобным методом полуколичественного определения ЧАС и ПГ в растворах ДС [67].

Таким образом, недостатками спектрофотометрических методов являются:

- неизбирательность метода – в составе анализируемого ДС ассоциаты образуются и с ЧАС и с ПГ, а также, возможно, с другими вспомогательными компонентами;
- необходимость построения калибровочного графика или установление коэффициента молярного погашения для ассоциата анионного красителя со стандартным образцом технической субстанции олигомера, используемого непосредственно на производстве; в противном случае возможны погрешности за счет образования нескольких фракций ассоциатов со своими спектральными характеристиками;
- строгий учет временных характеристик при выполнении анализа;
- дополнительное введение солюбилизаторов, препятствующих образованию коллоидных систем/выпадению ассоциатов;
- обязательное наличие холостой пробы и учет стабильности градуировочных характеристик во времени, уменьшающие робастность метода (увеличивается время на проведение одного анализа).

Использование хроматографических методов может отчасти решить проблему анализа ЧАС и ПГ, однако представляется, что подобного рода универсальное решение будет сложно и дорого реализовать в рутинной практике. В первую очередь это касается олигомерных структур, поскольку их состав и поведение в условиях хроматографического разделения требует отдельных исследований. Анализ даже нескольких модельных систем [53] вызывает массу вопросов, например: каковы различия в хроматографическом определении представителей гомологической серии ПГ (таблица)? как влияет

степень олигомеризации на разделение и параметры детектирования субстанций? почему пик мономерного хлоргексидина биглюконата в одинаковых условиях шире по сравнению с полигексаметиленбигуанидина гидрохлоридом? какое влияние на хроматографический метод могут оказывать другие ДВ, проявляющие амфолитные свойства (одновременно с функциями третичного амина и гуанидина – Lonzabac GA® CAS Number [85681-60-3], третичного амина и азотсодержащего гетероцикла – Glucoprotamin® CAS Number [164907-72-6] или третичного амина и ЧАС – Tetranyl U® CAS Number [94313-91-4])? Без ответов на эти вопросы сложно ожидать от хроматографического метода высокой степени унификации, а значит, и универсальности. При этом погрешность определения хроматографическим методом находится на уровне титриметрии [53], существенно уступая прецизионным методам [41].

При корректном определении ЧАС по ГОСТ Р 57474-2017 (пункт 5) остаются вопросы по обработке результатов измерений: как осуществлять обработку аналитического/аналитических сигнала/сигналов для конкретного пика, суммы пиков или пика с максимальной интенсивностью при получении хроматограммы с разделенными гомологами ЧАС? что предпринимать в случае, если хроматографическая картина группы гомологов ЧАС аналитического стандарта будет существенно отличаться от анализируемого образца? По-видимому, для корректной работы необходимо при внедрении данного ГОСТа дополнять его внутренними документами, учитывающими сложности в интерпретации получаемых данных.

Для широкого использования лучше других подходит титриметрический метод в варианте двухфазного титрования – наиболее высокопроизводительный, не требующий построения и проверки соответствующих калибровочных характеристик, при реализации в лабораториях он предпочтительнее инструментальных методов (спектрофотометрия, ЯМР, хроматография).

При титриметрическом определении методом двухфазного титрования также реализуется механизм образования комплексов между катионом (ЧАС или ПГ) и анионом, в роли которого выступает анионный краситель (иногда смесь анионного и катионного красителей), с которым конкурирует лаурилсульфат натрия. Этот метод несколько более сложен, чем спектрофотометрия. Готовится двухфазная система, состоящая из двух несмешивающихся жидкостей, которая в присутствии индикатора титруется раствором лаурилсульфата натрия. В самом начале к средству (водному рас-

твору препарата или чистой субстанции), которое предварительно взвешивают на весах, добавляют порцию воды (5–25 мл), а затем определенный объем буферного раствора (pH=11) и хлороформ в объеме равном или чуть меньшем, чем объем водной фазы. Выбор в качестве неводной фазы именно хлороформа отнюдь не случаен. Хлороформ тяжелее воды, при этом в нем плохо растворяются анализируемые компоненты (ЧАС и ПГ), зато существенно лучше растворяются их ассоциаты с анионными красителями. Далее к полученной двухфазной системе прибавляется порция анионного красителя (сухая индикаторная смесь или раствор) и система интенсивно перемешивается в течение 15–30 секунд. При этом анионный краситель, попадая в водную фазу со значением pH=11 (для чего ранее был добавлен буфер), гарантированно находится в анионной форме и образует комплекс/комплексы (или ассоциаты) с титульными соединениями. Эти ассоциаты интенсивно окрашены [37] и после перемешивания преимущественно переходят в хлороформенный слой, который приобретает характерную окраску (некоторые производные ПГ могут не переходить в хлороформенный слой, а оставаться на межфазной границе в виде пленки или кристалликов между водным и хлороформенным слоями). Состав этих ассоциатов не нужно рассматривать как стехиометрически точный 1:1 (на одну молекулу ЧАС или ПГ приходится точно одна молекула красителя), поскольку он может оказаться весьма сложным, а в случае с ПГ полимерной природы это и вовсе теряет смысл [41]. По этой причине не стоит абсолютизировать точность пропорции индикатора и определяемых веществ, однако для хорошей воспроизводимости важно, чтобы каждый раз добавлялось примерно одинаковое количество индикатора (индикаторной смеси). При добавлении раствора лаурилсульфата натрия (титранта) происходит постепенное разрушение ассоциата ЧАС/ПГ с красителем и образование более устойчивого ассоциата с титрантом, т. е. происходит замещение в ассоциате индикатора на лаурилсульфат. Данные комплексы преимущественно растворимы в хлороформе, но спектральные характеристики их окраски (цвет и интенсивность) значительно отличаются. Это приводит к изменению окраски хлороформенного (в случае анализа ЧАС при помощи смешанного индикатора) или водного слоя за счет перехода в водную фазу красителя или, возможно, более сложных и менее растворимых в хлороформе форм. Последнее происходит в случае анализа ПГ или смеси ЧАС+ПГ с анионными красителями. Такова основная схема анализа.

Возможны и вариации. Например, в случае

применения смешанных индикаторов, в которых используется смесь катионного и анионного красителей одновременно, по мере разрушения ассоциата будет развиваться контрастная окраска хлороформенного слоя за счет «наращивания» окраски катионного красителя из состава введенного индикатора. Применяется и введение катионного индикатора, который конкурирует с определяемыми ДВ в образовании стабильных ассоциатов с лаурилсульфатом натрия.

Есть и другие варианты, например обратное титрование – когда в качестве титранта используется водный раствор определяемой пробы. Разработчики методов двухфазного титрования преследуют одну цель – добиться максимально четкой визуальной фиксации перехода окраски, которую можно было бы связать с наличием в пробах аналита/аналитов в достаточно широком концентрационном интервале, при этом протекают конкурентные процессы образования ассоциатов с компонентами индикаторов и титрантом (лаурилсульфатом натрия).

Безусловно, у данного варианта титриметрического подхода определения титульных субстанций есть и минусы:

- субъективность восприятия перехода окраски при титровании и, как следствие, большая вероятность систематической погрешности, поскольку визуальное восприятие цветовых переходов у исполнителей анализа может значительно отличаться;
- необходимость пересчета результатов титрования на один из компонентов при использовании нескольких гомологов одновременно, при этом возможно определение только суммарного содержания в пересчете на один из компонентов.

Ниже приведено определение производных ЧАС и ПГ методом, который давно и успешно применяется и протестирован на различных объектах, таких как ДС и антисептические препараты широкого спектра [14, 15, 40, 68–70], смывы с поверхностей [13] и композиции неизвестного состава [65].

Материалы и методы

Для проведения исследований были использованы следующие аналитические стандарты: цетилпиридиния хлорид 1-водный 99,4% (Merck, Германия); натрия лаурилсульфат (додecilсульфат) 98,9% ТУ 6-09-07-1816-93. Изопропанол (х. ч.) ГОСТ 18300-87; хлороформ (трихлорметан) (ч. д. а.) ТУ 2631-066-44493179-01 с изм. 1,2; вода дистиллированная ГОСТ 6709-72 – использовались без предварительной очистки. Индикатор эозин-метиленовый синий (по Май-Грюнвальду) (ч.) ТУ 6-09-07-1780-92;

индикатор бромфеноловый синий (ч. д. а.) ТУ 6-09-5421-90; натрий серноокислый (х. ч.) ГОСТ 4166-76; натрий углекислый (х. ч.) ГОСТ 83-79; калий хлористый (х. ч.) ГОСТ 4234-77.

Определение ЧАС. В коническую колбу с притертой пробкой вносят навеску средства или раствора 0,20–2,00 г, затем последовательно добавляют 5–25 см³ дистиллированной воды, приливают 5–7 см³ щелочного буферного раствора (смесь 5,0 г карбоната натрия и 50,0 г сульфата натрия в 500 см³ воды) и 10–15 см³ хлороформа, вносят 30–50 мг сухой индикаторной смеси (смесь 0,100 г эозин-метиленовый синий (по Май-Грюнвальду) и 10,0 г хлорида калия, растертые в фарфоровой ступке). Закрывают колбу пробкой и встряхивают раствор. Полученную двухфазную систему титруют раствором лаурилсульфата натрия 0,005 н (в случае приготовления раствора по навеске: 0,300 г лаурилсульфата натрия (взвешивание на аналитических весах с точностью до 0,0001 г, в мерной колбе объемом 200 см³ с доведением дистиллированной водой до метки). После добавления очередной порции титранта раствор в колбе встряхивают в течение 0,25–0,50 мин, после расслаивания визуально фиксируют изменение цвета. В конце титрования розовая окраска хлороформного слоя переходит в синюю. В таблице приведены коэффициенты для расчета концентрации ЧАС исходя из стандартного раствора лаурилсульфата натрия 0,005 н по навеске или из фиксанала, при этом в первом случае стандартизация может быть осуществлена по аттестованному раствору цетилпиридиния хлорида, приготовленного также по навеске или из фиксанала. Полученный при стандартизации раствора титранта поправочный коэффициент К используется далее в расчетах (если стандартизация не проводится, значение К будет равно 1). В процессе хранения раствора титранта необходимо периодически (еженедельно) контролировать содержание титранта или готовить новый раствор. Такая периодичность необходима, поскольку некоторые партии растворов ГСО лаурилсульфата натрия демонстрируют низкую устойчивость при хранении. При обнаружении помутнения раствора или выпадения осадка, необходимо готовить свежий раствор титранта.

Для расчетов содержания ЧАС (%) используется формула:

$$X_{\text{час}} = \frac{K_{\text{титр}} \cdot V_{\text{час}} \cdot K \cdot 100}{m}$$

где:

$K_{\text{титр}}$ – масса ЧАС, соответствующая 1 см³ раствора лаурилсульфата натрия с концентрацией точно $C(C_{12}H_{25}SO_4Na) = 0,005$ моль/дм³ (0,005 н), г (см. табл.);

$V_{\text{час}}$ – объем раствора лаурилсульфата натрия с концентрацией $C(C_{12}H_{25}SO_4Na) = 0,005$ моль/дм³ (0,005 н), использованного на титрование, см³;

K – поправочный коэффициент раствора лаурилсульфата натрия с концентрацией $C(C_{12}H_{25}SO_4Na) = 0,005$ моль/дм³ (0,005 н);

m – масса анализируемой пробы, г.

Определение ПГ. В коническую колбу с притертой пробкой вносят примерно такую же навеску определяемого средства/раствора, что и при определении час (0,20–2,00 г), затем последовательно добавляют 5–25 см³ дистиллированной воды, приливают 5–7 см³ щелочного буферного раствора и 10–15 см³ хлороформа, вносят 0,150–0,200 см³ 0,05%-го раствора индикатора (0,050 г бромфенолового синего в смеси 20 см³ изопропилового спирта и 80 см³ воды). Закрывают колбу пробкой и встряхивают раствор. Полученную двухфазную систему титруют раствором лаурилсульфата натрия (см. выше). После добавления очередной порции титранта раствор в колбе встряхивают в течение 0,25–0,50 минут. Изменение окраски водного слоя после расслаивания двухфазной системы контролируют, наблюдая в проходящем свете. В процессе титрования синяя окраска водного слоя ближе к конечной точке титрования меняется на фиолетово-сиреневую, интенсивность которой усиливается. Формула расчета аналогична формуле для расчета ЧАС ($K_{\text{титр}}$ для ПГ приводятся в таблице), или используется формула, представленная в разделе «Результаты и обсуждение».

Определение ПГ и ЧАС при одновременном наличии в средстве. На первом этапе определяется содержание ЧАС (см. выше). Далее проводится определение суммы ЧАС и ПГ по методу определения ПГ (желательно использовать такую же навеску средства, как и при анализе на ЧАС; это существенно упростит формулу для вычисления). При расчете содержания ПГ ориентируются на разницу значения в объемах титрантов, использованных на титрование одинаковой навески суммы ЧАС+ПГ и только ЧАС. Важно, что титриметрическое определение в обоих случаях осуществлено тем же раствором титранта (а значит, не требуется повторная стандартизация раствора титранта по стандартному раствору цетилпиридиния хлорида), что и при определении ЧАС, тогда и поправочный коэффициент K раствора лаурилсульфата натрия будет один. Для расчетов содержания ПГ (%) при

наличии ЧАС+ПГ используется формула:

$$\text{ХПГ} = \frac{K_{\text{титр}} \cdot (V_{\text{пг+час}} - V_{\text{час}}) \cdot K \cdot 100}{m}$$

где:

$K_{\text{титр}}$ – масса ПГ, соответствующая 1 см³ раствора лаурилсульфата натрия с концентрацией точно $C(C_{12}H_{25}SO_4Na) = 0,005$ моль/дм³ (0,005 н), г (см. табл.);

$V_{\text{час}}$ – объем раствора лаурилсульфата натрия с концентрацией $C(C_{12}H_{25}SO_4Na) = 0,005$ моль/дм³ (0,005 н), использованного для титрования с сухой индикаторной смесью на основе смешанного индикатора по Май-Грюнвальду, см³;

$V_{\text{пг+час}}$ – объем раствора лаурилсульфата натрия с концентрацией $C(C_{12}H_{25}SO_4Na) = 0,005$ моль/дм³ (0,005 н), использованного для титрования с раствором индикатора (бромфеноловый синий), см³;

K – поправочный коэффициент раствора лаурилсульфата натрия с концентрацией $C(C_{12}H_{25}SO_4Na) = 0,005$ моль/дм³ (0,005 н);

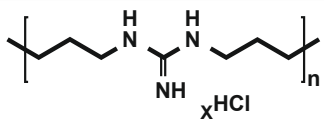
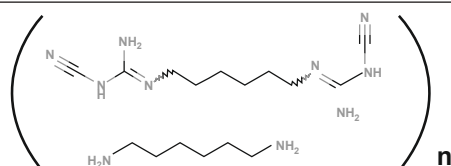
m – масса анализируемой пробы, г.

Результаты и обсуждение

Апробация предложенных методов двухфазного титрования для широкого круга объектов является доказательством применимости данных подходов. Предложенные методы удачно дополняют друг друга и легко могут быть адаптированы под анализ любого ДВ, включая природные композиции ЧАС и олигомерные субстанции. В рассмотренном варианте анализа ЧАС возможно только их определение, тогда как вариант анализа ПГ подходит как для отдельного, так и для общего определения с ЧАС. В исследовании ЧАС используется смешанный индикатор – сухая смесь длительного хранения в отличие от растворов индикаторов (ГОСТ Р 57474-2017 методы 4.1, 4.2 и 4.3). Необходимо отметить, что все методы определения ЧАС по данному ГОСТу сложно рекомендовать для рутинного анализа по нескольким причинам. Так, метод 4.3 осуществляют в кислой среде (используется серная кислота), а в рецептуры средств часто вводятся компоненты, образующие коллоидные системы, выпадающие в кислых условиях проведения анализа и мешающие четкой фиксации изменения цвета. В методе 4.2 в качестве реагента для создания среды используется сухой реактив – гидроксид калия. Этот реагент чрезвычайно гигроскопичен и на воздухе быстро обводняется, превращаясь в медообразную массу, что мешает точному взвешиванию перед добавлением к пробе и грозит сложностями при

Основные вещества подгрупп ЧАС и ПГ, значения коэффициента $K_{\text{титр}}$ для титриметрического определения ДВ раствором 0,005 н лаурилсульфата натрия

Название	CAS	$K_{\text{титр}}$	Молекула
Октенидин	[70775-75-6]	0,00155	
Миристамед	[15809-19-5]	0,00220	
Бензил-бис(2-гидроксиэтил)кокосалкиламмоний хлорид	[61789-68-2]	0,00208	
Дидецилдиметиламмония хлорид	[7173-51-5]	0,00181	
Дидецилдиметиламмония бромид*	[2390-68-3]	0,00203 (-0,0068*)	
Дидодецилдиметиламмония бромид	[3282-73-3]	0,00231	
Алкилдиметилбензиламмония хлорид	[61789-71-7]	0,00177	
Цетримониум хлорид	[112-02-7]	0,00160	
Цетилпиридиний хлорид	[123-03-5]	0,00170	
Бензэтоний хлорид	[121-54-0]	0,00224	
Дидецилметилполи (оксипропионат)	[94667-33-1]	0,00221	
Хлоргексидин**	[55-56-1]	0,00449	

Название	CAS	K _{титр}	Молекула
ПГМГ гидрохлорид***	[57028-18-2]	0,00089	 <p>где n=4-50</p>
ПГМБГ гидрохлорид****	[27083-27-8]	0,001095	 <p>n</p>

* используется и клатрат с мочевиной, содержащий до 30% ЧАС [Иванова Е.Б., Гордюшев И.А. Выбор химических средств на основе клатратных соединений для стерилизации ИМН обеспечивает качество и деликатность процесса стерилизации // Медицинские изделия. 2017. № 4. С. 33-35.]

** относится к ПГ, выпускается в виде биглюконата (наиболее растворимая форма, для нее приведен коэффициент для титриметрии), биацетата и дихлорида [Зверьков А.В., Зузова А.П. Хлоргексидин: прошлое, настоящее и будущее одного из основных антисептиков // Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия. 2013. Т. 15. № 4. С. 279-285.]

*** относится к ПГ, выпускается также в виде фосфата [89697-78-9]

**** относится к ПГ, сополимер гексаметиленбисцианоганидина с гексаметилендиамином

переносе навески щелочи в колбу для дальнейшего титрования. Гидроксид калия чрезвычайно едкое вещество, способное вызывать сильные ожоги незащищенных участков кожи, а при попадании в глаза – необратимую потерю зрения. Метод 4.1 наиболее предпочтителен. Однако в рассмотренном нами варианте используется не только сухая индикаторная смесь, а индикатор смеси природы, который лучше фиксирует переход цвета (вместо перехода по методу 4.1 окраски от бесцветной до бледно-фиолетовой, предложен вариант перехода от розового до синего). Поскольку суть титриметрических методов, описанных в ГОСТе и приведенных в данной работе, идентичны, то и метрологические характеристики близки, что подтверждается в ранее опубликованных исследованиях.

Метод 5 по ГОСТ Р 57474-2017 описывает вариант хроматографического определения со всеми недостатками, приведенными выше при обсуждении хроматографического подхода.

Представленная ранее в руководстве [11] спектрофотометрическая методика анализа ПГ ранее неоднократно дорабатывалась, поскольку обладает плохой воспроизводимостью и другими недостатками (см. выше при обсуждении спектрофотометрического подхода). По сути, предложенный нами вариант определения ПГ, является дополненной методикой 4.1 (ГОСТ Р 57474-2017), за тем исключением что появился значительно раньше и применялся для субстанций ПГ, а также их смесевых композиций с ЧАС. Погрешность анализа ПГ не превышает 6%, что несколько хуже, чем при определении ЧАС, однако позволяет анализировать

сложные объекты полимерной природы, превышая данный показатель в случае использования хроматографического подхода для мономерных ЧАС (погрешность 10% по методу 5 ГОСТа). Однако в случае смесевых систем ЧАС и ПГ, когда содержание ПГ в 10 и более раз ниже по сравнению с ЧАС, величина погрешности определения ПГ существенно увеличивается (доходя до показателя в 15%), что ранее отмечалось [65].

Отдельно нужно остановиться на анализе конкретных объектов, содержащих ЧАС и ПГ. Поскольку сами субстанции являются хорошо растворимыми в воде соединениями, то, казалось бы, сложностей с осуществлением пробоподготовки быть не должно – навеска средства/субстанции целиком растворяется в воде и готова к осуществлению анализа по приведенным выше схемам. Однако ряд препаративных форм все же может вызвать некоторые трудности. Так, анализ композиций, выпускаемых в аэрозольной упаковке, может представлять для исследователей сложности, ранее рассмотренные при анализе инсектицидных средств в аэрозольной упаковке [71], при этом данный метод был успешно применен и к ДС [65].

Заслуживает внимания факт возможного импрегнирования ПГ на материалах, из которых изготавливаются антисептические салфетки. Это может привести к некорректному отбору проб (в случае если проводится механический отжим нескольких салфеток) и фактически к занижению результата анализа ПГ. Чтобы избежать этого, следует несколько салфеток погрузить в колбу с раствором (чаще водой) и осуществлять перемешивание на магнитной мешалке, чередуя его с обработкой на

ультразвуковой установке. Только в этом случае можно максимально полно перевести экстрагируемые производные в раствор [65] и, отобрав из него аликвоту, выполнить анализ по представленной выше схеме.

Важно отметить, что ДВ других групп дезинфицирующих субстанций (в том числе амфолитной природы) не мешают определению, что было ранее неоднократно подтверждено.

Данные методы могут быть легко адаптированы в случае появления новых олигомерных производных ПГ или ЧАС. В этом случае необходимо будет установить коэффициент титрования ($K_{\text{титр}}$) для новой субстанции, что можно осуществить, выполнив тестовые определения по навеске чистой субстанции или технического продукта с известной концентрацией. Для абсолютно новых ДВ в первом приближении $K_{\text{титр}}$ можно будет рассчитать по простой формуле, исходя из концентрации титранта $0,005 \text{ моль/дм}^3$:

$$K_{\text{титр}} = M.V. \cdot 0,000005,$$

где:

$M.V.$ – средняя молекулярная масса мономерного фрагмента ПГ, г/моль;

$0,000005$ – коэффициент, учитывающий концентрацию раствора лаурилсульфата натрия $C(C_{12}H_{25}SO_4Na) = 0,005 \text{ моль/дм}^3$ ($0,005 \text{ н}$).

Этой формулой можно воспользоваться в случае, если применяется смесь ДВ с известным содержанием гомологов для вычисления $K_{\text{титр}}$ по средней молекулярной массе композиции.

Иногда в инструкциях для готовых средств содержатся неточности и ошибки, которые могут существенно исказить результат исследования. Рассмотрим несколько таких примеров. При анализе хлоргексидина биглюконата методом спектрофотометрии [72] измеряют не оптическое поглощение ионным ассоциатом с красителем, а исследуют раствор средства, в котором содержатся и ЧАС и другие вспомогательные вещества, также явно поглощающие при длине волны 254 нм , при которой проводятся измерения. Другой пример – использование титрования хлорной кислотой при определении ПГ в присутствии ЧАС [73]. Иногда ошибочно при определении спектрофотометрическим методом ПГ в присутствии ЧАС не учитывают образование окрашенных ассоциатов с двумя этими ДВ [74], что необходимо корректировать в обязательном порядке для получения достоверных результатов [14, 40, 68]. Некорректно описывается определение ЧАС титриметрически в варианте двухфазного титрования в присутствии ПГ с индикатором бромфеноловым синим [75], как

было описано выше, в этих условиях будут определяться ПГ и ЧАС вместе, а не только ЧАС. Для ряда средств комбинируются титриметрические методы анализа с хроматографическим определением, что негативно сказывается как на экспрессности, так и на точности получаемых показателей. В рамках предложенных подходов эти нюансы могут быть учтены для обеспечения лучших метрологических характеристик.

Допуск к осуществлению приведенных гармонизованных титриметрических подходов могут получить исполнители с минимальными базовыми знаниями в области аналитической химии. При этом предложенные методы лишены части недостатков, имеющихся в утвержденных документах, что также будет помогать при внедрении их в рутинную аналитическую практику.

Заключение

Были рассмотрены возможности определения дезинфектантов ряда ЧАС и ПГ различными методами (титриметрия, спектрофотометрия, ВЭЖХ). В качестве универсального и простого метода рекомендовано использовать метод двухфазного титрования с индикатором эозин-метиленовый синий по Май-Грюнвальду (для анализа ЧАС) и с бромфеноловым синим (производные гуанидина). Комбинируя эти методы, возможно определять содержание ДВ в композициях, включающих одновременно ЧАС и ПГ. Данные методы экспрессны, удачно дополняют друг друга и удобны для применения в любых лабораториях, осуществляющих как скрининговые исследования ДС, так и контроль сырья и продукции в условиях производства. Дезинфицирующие субстанции других групп не оказывают заметного влияния на результат анализа.

Список литературы

- 1. Соколова Н.Ф.** Современные проблемы организации и проведения дезинфекционных мероприятий в ЛПУ в целях профилактики внутрибольничных инфекций // Дезинфекционное дело. 2005. № 4. С. 31–39. [Sokolova N.F. Modern problems of organization and implementation of disinfection measures in medical institutions for the prevention of nosocomial infections // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2005 (4): 31–39] [In Russian].
- 2. Ефимов К.М., Гембицкий П.А., Снежко А.Г.** Полигуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия // Дезинфекционное дело. 2000. № 4. С. 32–36. [Efimov K.M., Gembitsky P.A., Snezhko A.G. Polyguanidins – a class of low-toxic long-acting disinfectants // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2000 (4): 32–36] [In Russian].
- 3. Шандала М.Г.** Перспективы и проблемы

современной дезинфектологии // Дезинфекционное дело. 2002. № 3. С. 19–26. [Shandala M.G. Prospects and problems of modern disinfection // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2002 (3): 19–26] [In Russian].

4. Шандала М.Г. Состояние и перспективы разработки и внедрения в практику новых дезинфектологических технологий // Дезинфекционное дело. 2005. № 4. С. 17–22. [Shandala M.G. The state and prospects of development and implementation of new disinfection technologies in practice // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2005 (4): 17–22] [In Russian].

5. Федорова Л.С. Современные направления совершенствования дезинфицирующих средств // Дезинфекционное дело. 2003. № 4. С. 41–43. [Fedorova L. S. Modern directions of improvement of disinfectants // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2003 (4): 41–43] [In Russian].

6. Пантелеева Л.Г. Состояние и пути совершенствования арсенала дезинфицирующих средств для борьбы с вирусными инфекциями // Дезинфекционное дело. 2006. № 4. С. 14–17. [Panteleeva L. G. The state and ways of improving the arsenal of disinfectants for combating viral infections // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2006 (4): 14–17] [In Russian].

7. Родин В.Б., Кобзев Е.Н., Детушева Е.В., Мартынова В.Н., Тимошинова Е.В., Тетушев К.В., Чугунов В.А., Холоденко В.П. Перекрестная устойчивость микроорганизмов к антибиотикам, сопряженная с резистентностью к дезинфектантам // Дезинфекционное дело. 2011. № 4. С. 20–26. [Rodin V.B., Kobzev E.N., Detusheva E.V., Martynova V.N., Timoshinova E.V., Tetushev K.V., Chugunov V.A., Kholodenko V.P. Cross-resistance of microorganisms to antibiotics associated with resistance to disinfectants // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2011 (4): 20–26] [In Russian].

8. Шандала М.Г. Актуальные вопросы общей дезинфектологии. Избранные лекции, Медицина, Москва (2009), с. 52. [Shandala M. G. Actual issues of general disinfection. Selected lectures, Moscow: Medicine, 2009, p. 52.] [In Russian].

9. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов, ЦИОРИД Биор, Москва (1998), с. 150. [Kreyngold S.U. A practical guide to chemical analysis disinfection drugs, Moscow: CYORIDE Bior, 1998, – p. 150] [In Russian].

10. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов, Экспресс Принт, Москва (2002), с. 156. [Kreyngold S.U. A practical guide to chemical analysis disinfection drugs, Moscow: Expressprint, 2002,

– p. 156] [In Russian].

11. Р 4.2.2643–10 Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности, Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва (2010), с. 27–52. [Р 4.2.2643-10 Methods of laboratory testing and testing of disinfectants to assess their effectiveness and safety, 2010, p. 27–52] [In Russian].

12. Крейнгольд С.У. Сравнение эффективности средств для дезинфекции поверхностей на основе четвертичных солей аммония // Дезинфекционное дело. 2001. № 1. С. 26–32. [Kreyngold S.U. Comparison of the effectiveness of surface disinfection products based on quaternary ammonium salts // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2001 (1): 26–32] [In Russian].

13. Шестаков К.А., Кочетов А.Н. Оценка безопасности применения дезинфицирующих средств, содержащих четвертичные аммониевые соединения, в целях дезинфекции кузовов // Дезинфекционное дело. 2006. № 4. С. 26–27. [Shestakov K.A., Kochetov A.N. Safety assessment of the use of disinfectants containing quaternary ammonium compounds for the purpose of disinfection of vessels // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2006 (4): 26–27] [In Russian].

14. Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Коцур О.И., Стрельников И.И. Сравнительная характеристика двух методик определения четвертичных аммониевых соединений в присутствии полигексаметиленгуанидина в дезинфицирующих средствах // Дезинфекционное дело. 2007. № 1. С. 64–65. [Shestakov K.A., Kochetov A.N., Kozoor O.I., Strelnikov I.I. Comparative characteristics of two methods for the determination of quaternary ammonium compounds in the presence of polyhexamethylene guanidine in disinfectants // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2007 (1): 64–65] [In Russian].

15. Шестаков К.А., Кочетов А.Н. Коцур О.И., Стрельников И.И. Определение содержания октенидина в дезинфицирующих средствах // Дезинфекционное дело. 2009. № 1. С. 39–40. [Shestakov K.A., Kochetov A.N., Kozoor O.I., Strelnikov I.I. Determination of the content of octenidine in disinfectants // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2009 (1): 39–40] [In Russian].

16. Toxic substances control act (TSCA) PL 94–469. Candidate list of chemical substances. V. 3. U.S. Envir. Protect. Agency, Washington. 1977. [Электронный ресурс] Режим доступа <https://books.google.ru/book?id=RkN3mlTCCyEC&printsec=frontcover&hl=ru#v=onepage&q&f=false> (дата обращения 14.07.2021).

17. Федорова Л.С., Цвилова И.М., Мисин В.М., Зайдлин Г.М. Исследование бак-

терицидной, туберкулоцидной и фунгицидной активности нового отечественного дезинфектанта «Септопол» // Дезинфекционное дело. 2000. № 4. С. 40–42. [Fedorova L.S., Tsvirova I.M., Misin V.M., Zaidlin G.M. Investigation of bactericidal, tuberculocidal and fungicidal activity of a new domestic disinfectant Septopol // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2000 (4): 40–42] [In Russian].

18. Григорян Д.В., Саргсян Г.Т., Гюльназ-рян А.Х., Пароникян Р.В., Степанян Г.М. Синтез и антибактериальные свойства некоторых непредельных четвертичных аммониевых солей // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47. № 9. С. 25–28. [Grigoryan J.V., Sargsyan G.T., Gyulnazaryan A.K., Paronikyan R.V., Stepanyan G.M. Synthesis and antibacterial properties of several unsaturated quaternary ammonium salts // Pharmaceutical Chemistry Journal (ISSN 0091–150X). 2013. 47(9): 477–480].

19. Кобякова Н.К., Воробьева О.Н. Новое четвертичное аммониевое соединение и дезинфицирующее средство на его основе // Дезинфекционное дело. 2006. № 4. С. 27–28. [Kobyakova N.K., Vorobyeva O.N. A new quaternary ammonium compound and a disinfectant based on it // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2006 (4): p. 27–28] [In Russian].

20. Шкарин В.В., Воробьева О.Н., Ермольева С.А., Кобякова Н.К., Гузеев В.В. Изучение антимикробного действия нового препарата алкацетам и композиций на его основе // Дезинфекционное дело. 2008. № 1. С. 49–53. [Shkarin V. V., Vorobyeva O. N., Ermolova S. A., Kobyakova N. K., Guzeev V. V. Study of the antimicrobial effect of the new drug alkacetam and compositions based on it // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2008 (1): 49–53] [In Russian].

21. Солдатенков Т.А., Чыонг Т.А., Ле Х.Х., Комарова А.И., Мандал Т.К., Колядина Н.М. / Под редакцией А.Т. Солдатенкова. Моющие, чистящие и дезинфицирующие вещества. Прикладная органическая химия, Издат. Вьетнамского Национального Университета, Ханой (2014), с. 49–66. [Soldatenkov T.A., Truong T.A., Le H.H., Komarova A.I., Mandal T.K., Kolyadina N.M. / Edited by A.T. Soldatenkov. Detergents, cleaning agents and disinfectants. Applied Organic chemistry. Ed. Vietnam National University, Hanoi (2014), p. 49–66.] [In Russian].

22. Кедик С.А., Бочарова О.А., Ха Кам Ань, Панов А.В., Седишев И.П., Жаворонок Е.С., Тимофеева Г.И., Суслов В.В., Бексаев С.Г. Структура и молекулярно-массовые характеристики ги-

дрохлоридов олигогексаметиленгуанидинов // Химико-фармацевтический журнал. 2010. Т. 44. № 10. С. 40–45. [Kedik S.A., Bocharova O.A., An H.K., Panov A.V., Sedishev I.P., Zhavoronok E.S., Timofeeva G.I., Suslov V.V., Beksaev S.G. Structure and molecular weight characteristics of oligo(hexamethyleneguanidine) hydrochlorides // Pharmaceutical Chemistry Journal (ISSN 0091–150X). 2010. 44(10): 568–573].

23. Пуповкин В.В., Глухов И.С., Антонов М.И. Способ получения полигексаметиленгуанидина гидрохлорида: пат. 2489452 Рос. Федерация. № 2012117497/04; заявл. 26.04.2012; опубл. 10.08.2013, Бюл. № 22. 5 с. [Pupovkin V.V., Glukhov I.S., Antonov M.I. Method for obtaining polyhexamethylene guanidine hydrochloride: pat. 2489452 Russian. Federation. No. 2012117497/04; application 26.04.2012; publ. 10.08.2013, Bul. No. 22. 5 p.].

24. Тарасевич В.А., Макатун В.Н., Белясова Н.А., Антоновская Л.И., Добыш В.А. Синтез и биоцидные свойства производных полигексаметиленгуанидина // Известия Нац. АН Беларуси. Серия химических наук. 2010. № 3. С. 78–83. [Tarasevich V.A., Makatun V.N., Belyasova N.A., Antonovskaya L.I., Dobysh V.A. Synthesis and biocidal properties of polyhexamethylene guanidine derivatives // Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical sciences series (ISSN 1561–8331). 2010 (3): 78–83] [In Russian].

25. Струнин Б.П., Гуревич П.А., Ковалев В.Г., Сапожников Ю.Е., Калашник В.Н., Струнина И.Б., Пахомова Т.Б., Изергин В.А., Прохлицкий А.В. Изучение особенностей процесса синтеза гидрохлорида полигексаметиленгуанидина // Вестник Казанского технологического университета. 2010. № 6. С. 120–130. [Strunin B.P., Gurevich P.A., Kovalev V.G., Sapozhnikov Yu.E., Kalashnik V.N., Strunina I.B., Pakhomova T.B., Izergin V.A., Prokhlitsky A.V. Study of the features of the synthesis of polyhexamethylene guanidine hydrochloride // Bulletin of the Kazan technological university. 2010 (6): 120–130] [In Russian].

26. Гуревич П.А., Струнина И.Б., Сапожников Ю.Е., Прохлицкий А.В., Могильный Н.Г., Струнин Б.П. Синтез полигексаметиленгуанидин гидрохлорида линейного строения // Вестник Казанского технологического университета. 2012. Т. 15. № 1. С. 85–89. [Gurevich P. A., Strunina I. B., Sapozhnikov Yu. E., Prokhnitsky A.V., Mogilny N.G., Strunin B.P. Synthesis of polyhexamethylene guanidine hydrochloride of linear structure // Bulletin of the Kazan technological university. 2012 15(1): 85–89] [In Russian].

27. Ефимов К.М., Дитюк А.И., Панкрато-

ва Г.П., Левчук Н.Н., Рысина Т.З., Богданов А.И., Снежко А.Г. Новые полигуанидины – инновационные дезсредства пролонгированного антимикробного действия // Дезинфекционное дело. 2015. № 3. С. 13–20. [Efimov K.M., Dityuk A.I., Pankratova G.P., Levchuk N.N., Rysina T.Z., Bogdanov A.I., Snezhko A.G. New polyguanidins – innovative disinfectants of prolonged antimicrobial action // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2015 (3): 13–20] [In Russian].

28. Григорьева М.Н., Стельмах С.А., Базарон Л.У., Могнонов Д.М. Зависимость вязкостных характеристик полигексаметиленгуанидин гидрохлорида от условий синтеза // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. 2014. Т. 56. № 3. С. 245–249. [Grigor'eva M.N., Stel'makh S.A., Bazaron L.U., Mogonov D.M. // Polymer Science. 2014. 56B(3): 269–273].

29. Малкандуев Ю.А., Хаширова С.Ю., Сарбашева А.И., Байдаева М.Х., Мартыненко А.И., Попова Н.И., Сивов Н.А., Балаева С.М. Структура гуанидинсодержащих (co)полимеров и их биоцидные и токсикологические свойства // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2012. № 2. С. 71–75. [Malkanduev Yu.A., Khashirova S.Yu., Sarbasheva A.I., Baidaeva M.Kh., Martynenko A.I., Popova N.I., Sivov N.A., Balaeva S.M. Structure of guanidine-containing (co)polymers and their biocidal and toxicological properties // News of higher educational institutions. The North Caucasus region. Series: Natural Sciences. (ISSN 1026–2237). 2012. (2): 71–75].

30. Очиров О.С., Могнонов Д.М., Стельмах С.А. Полимерные гидрогели на основе полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и формальдегида // Журнал прикладной химии. 2015. Т. 88. № 2. С. 332–335. [Ochirov O.S., Mogonov D.M., Stel'makh S.A. Polymer hydrogels based on polyhexamethylene guanidine hydrochloride and formaldehyde // Russian Journal of Applied Chemistry. 2015. 88(23): 331–334].

31. Кедик С.А., Аскретков А.Д., Исайкина П.М., Седишев И.П., Панов А.В., Журило Н.И. Химическая модификация разветвленного олигогексаметиленгуанидина с целью создания новых биоцидных средств // Бултеровские сообщения. 2016. Т. 46. № 6. С. 57–62. [Kedik S.A., Askretkov A.D., Isaikina P.M., Sedishev I.P., Panov A.V., Zhurilo N.I. Chemical modification of branched oligohexamethylenguanidine in order to create new biocidal agents // Butlerov Communications. (ISSN 2074–0212). 2016. 46(6): 57–62].

32. Гембицкий П.А., Ефимов К.М., Мартыненко С.В. Полибигуанидины линейного и гребенчатого строения: пат. 2239629 Рос. Феде-

рация. № 2003121604/04; заявл. 16.07.2003; опубл. 10.11.2003, 9 с. [Gembitsky P.A., Efimov K.M., Martynenko S.V. Polybiguanides of linear and comb structure: pat. 2239629 Russian. Federation. No. 2003121604/04; application 16.07.2003; publ. 10.11.2003, 9 p.]

33. Каранди И.В., Бузланова М.М. Потенциометрическое определение солей полигексаметиленгуанидина с тетрафенилборатом натрия // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2011. Т. 77. № 3. С. 25–26. [Karandi I.V., Buzlanova M.M. Potentiometric determination of polyhexamethylene guanidine salts with sodium tetraphenylborate // Industrial laboratory. Diagnostics of materials (ISSN 1028–6861). 2011 77(3): 25–26] [In Russian].

34. Мартынов Л.Ю., Наумова А.О., Зайцев Н.К. Определение полигексаметиленгуанидина методом вольтамперометрии на границе раздела двух несмешивающихся растворов электролитов // Журнал Аналитической химии. 2016. Т. 71. Вып. 11. С. 1177–1182. [Martynov L.Y., Naumova A.O., Zaitsev N.K. Determinations of a polyhexamethylene guanidine by voltammetry at an interface between two immiscible electrolyte solutions // Journal of Analytical Chemistry. (ISSN 1061–9348). 2016 71(11): p. 1120–1125].

35. Цисанова Е.С., Саломатин Е.М. Судебно-химическое исследование спиртосодержащих жидкостей, в состав которых входят полигексаметиленгуанидин гидрохлорид и диэтилфталат // Судебно-медицинская экспертиза. 2010. Т. 53. № 4. С. 33–37. [Tsisanova E.S., Solomatin E.M. Forensic chemical study of alcohol-containing liquids, which include polyhexamethylene guanidine hydrochloride and diethyl-phthalate // Forensic medical examination. (ISSN 0039–4521). 2010 53(4): 33–37] [In Russian].

36. Monachova Y.B., Kuballa T., Leitz J., Lachenmeier D.W. Determination of Diethyl Phthalate and Polyhexamethylene Guanidine in Surrogate Alcohol from Russia // Int. J. Analyt. Chem. 2011. doi:10.1155/2011/704795.

37. Крейнгольд С.У. Определение остаточных содержаний катионных ПАВ после отмывки медицинских изделий от дезинфектантов // Дезинфекционное дело. 2000. № 1. С. 12. [Kreyngold S.U. Determination of residual contents of cationic surfactants after washing of medical products from disinfectants // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2000 (1): 12] [In Russian].

38. Крейнгольд С.У. Методика определения полигексаметиленгуанидина в присутствии ката-

мина АБ // Дезинфекционное дело. 2003. № 4. С. 43–44. [Kreyngold S.U. Method for the determination of polyhexamethylene guanidine in the presence of catamine AB // Disinfection affairs (ISSN 2076–457X). 2003 (4): 43–44] [In Russian].

39. Бузланова М.М., Каранди И.В., Китаева Д.Х. Фотометрическое определение полигексаметиленгуанидина в водных растворах в виде комплекса с иодом // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. 2003. Т. 69. № 4. С. 18–19. [Buzlanova M.M., Karandi I.V. Kitaeva D.H. Photometric determination of polyhexamethylene guanidine in aqueous solutions in the form of a complex with iodine // Industrial laboratory. Diagnostics of materials (ISSN 1028–6861). 2003 69(4): 18–19] [In Russian].

40. Крейнгольд С.У., Кочетов А.Н., Шестаков К.А. Определение полигексаметиленгуанидина в присутствии алкилдиметилбензиламмония // Тонкие химические технологии. 2006. Т. 1. № 1. С. 63–65. [Kreyngold S.U., Kochetov A.N., Shestakov K.A. Determination of polyhexamethylene guanidine in the presence of alkyl dimethyl benzyl ammonium // Fine chemical technology (ISSN 2410–6593). 2006 1(1): 63–65] [In Russian].

41. Чмиленко Т.С., Галимбиевская Е.А., Чмиленко Ф.А. Новый подход к спектрофотометрическому определению хлорида полигексаметиленгуанидиния // Журнал Аналитической химии. 2011. Т. 66. Вып. 6. С. 618–624. [Chmilenko T.S., Galimbievskaya E.A., Chmilenko F.A. A new approach to the spectrophotometric determination of polyhexamethyleneguanidinium chloride // Journal of Analytical Chemistry (ISSN 1061–9348). 2011 66(6): 600–606].

42. Сукиасян А.Н., Копылова А.И., Мальшева Л.Ф. Фотокolorиметрический метод определения хлоргексидина глюконата в антисептических средствах // Химико-фармацевтический журнал. 1984. Т. 18. № 11. С. 1271–1273. [Sukiasyan A.N., Kopylova A.I., Malysheva L.F. Photocolorimetric method for the determination of chlorhexidine gluconate in antiseptic agents // Pharmaceutical Chemistry Journal (ISSN 0023–1134). 1984 18(11): 1271–1273] [In Russian].

43. Чмиленко Т.С., Иваница Л.А., Крутогорова Т.В., Чмиленко Ф.А. Валидационные характеристики методик определения гуанидиновых антисептиков // Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2014. Т. 57. № 7. С. 41–45. [Chmilenko T.S., Ivanitsa L.A., Krutogolova T.V., Chmilenko F. A. Validation characteristics of methods for determining guanidine antiseptics // Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. (ISSN 0579–2991). 2014 57(7): 41–45] [In Russian].

44. Матюшина Г.П., Попков В.А., Краснюк И.И., Абрикосова Ю.Е., Тимофеева М.Ю., Задерейко Л.В. Разработка метода количественного определения солей полигексаметиленгуанидина на основе явления «гашения» флуоресценции // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т. 39. № 1. С. 48–50. [Matyushina G.P., Popkov V.A., Krasnyuk I.I., Abrikosova Yu.E., Timofeeva M.Yu., Zadereiko L.V. Quantitative determination of poly(hexamethyleneguanidine) salts using the fluorescence quenching technique // Pharmaceutical Chemistry Journal (ISSN 0023–1134). 2005 39(1): 50–52].

45. Лисица А.В., Ребриев А.В., Полищук В.В. Масс-спектрометрические исследования олигомерного состава полигексаметиленгуанидина // Биотехнология. 2012. Т. 5. № 5. С. 109–113. [Lysytsya A.V., Rebriev A.V., Polischuk V.V. Mass spectrometric studies of the oligomeric composition of polyhexamethylene guanidine // Biotechnologia. 2012 5(5): 109–113]. [In Ukrainian].

46. Ford M.M., Tetler L.W., White J., Rimmer D. Determination of alkyl benzyl and dialkyl dimethyl quaternary ammonium biocides in occupational hygiene and environmental media by liquid chromatography with electrospray ionisation mass spectrometry and tandem mass spectrometry // J. Chromatogr. 2002. V. 952A. P. 165–172. doi: 10.1016/S0021–9673(02)00082–1.

47. Vidal J.L.M., Vega A.B., López F.J.S., Frenich A.G. Application of internal quality control to the analysis of quaternary ammonium compounds in surface and groundwater from Andalusia (Spain) by liquid chromatography with mass spectrometry // J. of Chromatography. 2004. V. 1050A: 179–184. doi: 10.1016/j.chroma.2004.08.023.

48. Miyauchi T., Mori M., Ito K. Quantitative determination of benzalkonium chloride in treated wood by solid-phase extraction followed by liquid chromatography with ultraviolet detection // J. Chromatogr. 2005. V. 1095A. P. 74–80. doi: 10.1016/j.chroma.2005.07.112.

49. Núñez O., Moyano E., Galceran M.T. Determination of quaternary ammonium biocides by liquid chromatography – mass spectrometry // J. Chromatogr. 2004. V. 1058A. P. 89–95. doi: 10.1016/j.chroma.2004.08.085.

50. Martínez-Carballo E., Sitka A., González-Barreiro C., Kreuzinger N., Fürhacker M., Scharf S., Gans O. Determination of selected quaternary ammonium compounds by liquid chromatography with mass spectrometry. Part I. Application to surface, waste and indirect discharge water samples in Austria // Environmental Pollution. 2007. V. 145. P. 489–496.

doi:10.1016/j.envpol.2006.04.033.

51. Martínez-Carballo E., González-Barreiro C., Sitka A., Kreuzinger N., Fürhacker M., Scharf S., Gans O. Determination of selected quaternary ammonium compounds by liquid chromatography with mass spectrometry. Part II. Application to sediment and sludge samples in Austria // *Environmental Pollution*. 2007. V. 146. P. 543–547. doi: 10.1016/j.envpol.2006.07.016.

52. Меркулова Д.А., Иванова А.С., Ефимова Ю.А., Салимова А.Д., Андреев С.В. Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии с детектором заряженных аэрозолей для определения четвертичных аммониевых соединений в дезинфицирующих средствах // *Дезинфекционное дело*. 2020. № 4. С. 18–27. [Merkulova D.A., Ivanova A.S., Efimova Y.A., Salimova A.D., Andreev S.V. Application of high performance liquid chromatography with a charged aerosol detector for the determination of quaternary ammonium compounds in disinfectants // *Disinfection affairs* (ISSN 2076–457X). 2020 (4): 18–27] [In Russian].

53. Андреев С.В., Меркульева А.Д., Беляев Е.С. Определение катионных ПАВ в дезинфицирующих средствах при совместном присутствии // *Тонкие химические технологии*. 2019. Т. 14. № 6. С. 115–123. [Andreev S.V., Merkuleva A.D., Belyaev E.S. Simultaneous determination of cationic surfactants in disinfectants // *Fine chemical technology* (ISSN 2410–6593). 2019 14(6): 115–123] [In Russian].

54. Андреев С.В., Беляев Е.С., Иванова А.О., Новикова Э.А., Ищенко А.А. Количественное определение хлоргексидина биглюконата в дезинфицирующих средствах. // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2018. Т. 61. Вып. 8. С. 4–9. [Andreev S.V., Belyaev E.S., Ivanova A.O., Novikova E.A., Ischenko A.A. Determination of chlorhexidine digluconate in disinfectants // *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* (ISSN 0579–2991). 2018 61(8): 4–9.] [In Russian].

55. Ding X., Mou S., Zhao S. Analysis of benzyldimethyldodecylammonium bromide in chemical disinfectants by liquid chromatography and capillary electrophoresis // *J. Chromatogr.* 2004. V. 1039A. P. 209–213. doi: 10.1016/j.chroma.2004.03.076.

56. Liu H.-Y., Ding W.-H. Determination of homologues of quaternary ammonium surfactants by capillary electrophoresis using indirect UV detection // *J. Chromatogr.* 2004. V. 1025A. P. 303–312. doi: 10.1016/j.chroma.2003.10.108.

57. Руднев А.В., Джераян Т.Г. Определение полигексаметиленгуанидина методом капиллярного электрофореза // *Журнал Аналитической химии*. 2006. Т.

61. Вып. 10. С. 1086–1089. [Rudnev A.V., Dzherayan T.G. Determinations of polyhexamethyleneguanidine by capillary electrophoresis // *Journal of Analytical Chemistry*. (ISSN 1061–9348). 2006 61(10): 1086–1089].

58. Козел С.В., Скосырская Е.К., Беклемишев М.К. Кинетические методы определения водорастворимых полимеров // *Журнал Аналитической химии*. 2008. Т. 63. Вып. 7. С. 760–767. [Kozel S.V., Skosyrskaya E.K., Beklemishev M.K. Kinetic methods for determining water-soluble polymers // *Journal of Analytical Chemistry*. (ISSN 1061–9348). 2008 63(7): 693–699].

59. Кедик С.А., Шаталов Д.О., Бексаев С.Г., Седишев И.П., Жаворонок Е.С., Суслов В.В., Панов А.В. Разработка и валидация метода контроля мономерных примесей гуанидина гидрохлорида в фармацевтической субстанции «олигоразветвленный гидрохлорид (гексаметиленгуанидин)» // *Тонкие химические технологии*. 2014. Т. 9. № 2. С. 32–36. [Kedik S.A., Shatalov D.O., Bakaev S.G., Sedishev I.P., Zhavoronok E.S., Suslov V.V., Panov A.V. Development and validation of the method of control monomer impurities guanidine hydrochloride in pharmaceutical substance “branched hydrochloride oligo (hexamethyleneguanidine)” // *Fine chemical technology* (ISSN 2410–6593). 2014 9(2): 32–36] [In Russian].

60. Апяри В.В., Дмитриенко С.Г., Золотов Ю.А. Способ определения полигексаметиленгуанидина гидрохлорида: пат. 2460998 Рос. Федерация. № 20111118211/15; заявл. 10.05.2011; опубл. 10.09.2012, Бюл. № 24. 5 с. [Apyari V.V., Dmitrienko S.G., Zolotov Yu.A. Method for determining polyhexamethylene guanidine hydrochloride: pat. 2460998 Russian Federation. No. 20111118211/15; application No. 10.05.2011; publ. 10.09.2012, Bul. No. 24. 5 p.]

61. Архипова В.В., Апяри В.В., Дмитриенко С.Г. Определение полигексаметиленгуанидина гидрохлорида с использованием наночастиц золота и пенополиуретана // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2015. Т. 56. № 1. С. 34–40. [Arkhipova V.V., Apyari V.V., Dmitrienko S.G. Determination of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride using gold nanoparticles and polyurethane foam // *Moscow University Chemistry Bulletin*. 2015 70(1): 28–33].

62. Беликов В.Г. Анализ лекарственных веществ фотометрическими методами // *Российский химический журнал*. 2002. Т. 46. № 4. С. 52–56. [Belikov V.G. Analysis of medicinal substances by photometric methods // *Russian Chemical Journal* (ISSN 1024–6215). 2002 46(4): 52–56] [In Russian].

63. ФС 42-2761-90 Раствор хлоргексидина биглюконата 20%. Введен 29.03.1991 [FS 42-2761-90 Solution of chlorhexidine bigluconate 20%. Introduced on 29.03.1991] [In Russian].

64. Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Коцур О.И., Тарабрина М.А. Оптимизация титриметрического метода количественного анализа N,N-бис(3-аминопропил) додециламина в дезинфицирующих средствах // Медицина в Кузбассе. – 2009. – № 7 (спецвыпуск). С. 76. [Shestakov K.A., Kochetov A.N., Kozoor O.I., Tarabrina M.A. Optimization of the titrimetric method of quantitative analysis of N,N-bis(3-aminopropyl) dodecylamine in disinfectants // Medicine in Kuzbass (ISSN 1819-0901). 2009 (7 S.): 76.] [In Russian].

65. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Методические подходы к оценке дезинфекционных субстанций в композициях неизвестного состава. I. Дезинфицирующие средства // Пест-Менеджмент. 2021. № 2. С. 20–35. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Methodological approaches to the assessment of disinfection substances in compositions of unknown composition. I. Disinfectants // Pest management (ISSN 2076-8462). 2021. (2): 20–35, doi:10.25732/PM.2021.118.2.004] [In Russian].

66. Симонян Е.В., Ножкина Н.Н., Хачатрян М.А., Габитова Д.М. Разработка методов идентификации и количественная оценка содержания цетилпиридиний хлорида // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 5–3. С. 435–439. [Simonyan E.V., Nozhkina N.N., Khachatryan M.A., Gabitova D.M. Development of identification methods and quantitative assessment of the content of cetylpyridinium chloride // International Journal of Applied and Fundamental Research. 2016. (5–3): 435–439] [In Russian].

67. Крейнгольд С.У. Перспективы создания индикаторных бумаг для контроля растворов дезинфицирующих средств // Дезинфекционное дело. 2000. № 1. С. 25–26. [Kreyngold S.U. Prospects for the creation of indicator papers for the control of solutions of disinfectants // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2000 (1): 25–26] [In Russian].

68. Носикова Л.А., Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Коцур О.И. Определение содержания полимерных производных гуанидина в антисептических средствах методом двухфазного титрования // Тонкие химические технологии. 2015. Т. 10. № 2. С. 20–24. [Nosikova L.A., Shestakov K.A., Kochetov A.N., Kozoor O.I. The determination of polymeric derivatives of guanidine in disinfectants by two-phase titration // Fine chemical technology (ISSN 2410-6593). 2015 10(2): 20–24] [In Russian].

69. Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Коцур О.И. Контроль качества антисептических средств на основе полигексаметиленгуанидина // Клиническая фармакология и терапия. 2009. № 6 (дополнительный). Материалы научно-практической конференции с международным участием «Достижения клинической фармакологии в России». – С. 308–309 [Shestakov K.A., Kochetov A.N., Kozoor O.I. Quality control of antiseptics based on polyhexamethylene guanidine // Clin. Pharmacol. Ther. (ISSN 0869-5490). 2009 (6 additional): 308–309] [In Russian].

70. Носикова Л.А., Мельников И.О., Кочетов А.Н. Определение содержания фенольных соединений в дезинфекционных средствах // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 3. С. 5–20. [Novikova L.A., Melnikov I.O., Kochetov A.N. The determination of phenols compounds in disinfectants // Fine chemical technology (ISSN 2410-6593). 2017 12(3): 5–20] [In Russian].

71. Носикова Л.А., Кочетов А.Н., Матвеев А.А. Методические подходы к определению инсектицидных субстанций (имidakлоприд и тетраметрин в присутствии пиперонилбутоксиды) в аэрозольном средстве // Пест-Менеджмент. 2018. № 3. С. 30–39. [Nosikova L.A., Kochetov A.N., Matveev A.A. Methodical approaches to determination of insecticidal substances (imidacloprid, and tetramethrin in the presence of piperonyl butoxide) in an aerosol medium // Pest management (ISSN 2076-8462). 2018 (3): 30–39. doi: 10.25732/PM.2019.107.3.003.] [In Russian].

72. Инструкция по применению дезинфицирующего средства (кожный антисептик) «ЛИЖЕН-Био» [Электронный ресурс] Режим доступа http://dezshare.ru/documents/469/Ligen_Bio_instr.pdf (дата обращения 19.08.2021).

73. Инструкция 1/10 по применению дезинфицирующего средства для экспресс-обработки поверхностей «Триосепт-Экспресс» [Электронный ресурс] Режим доступа http://dezshare.ru/documents/560/Triosept-ekspres_instr_1-10_2010.pdf (дата обращения 19.08.2021).

74. Инструкция 01/13 по применению средства дезинфицирующего «ДеФлок Мед» [Электронный ресурс] Режим доступа <http://dezshare.ru/documents/1222/deflok-med-instr-01-13-2013-pdf> (дата обращения 19.08.2021).

75. Инструкция по применению средства дезинфицирующего с моющим эффектом «Кристаллин-ЭКОДЕЗ» [Электронный ресурс] Режим доступа http://dezshare.ru/documents/772/Krishtalin-ekodez_instr_2011.pdf (дата обращения 19.08.2021).

Harmonization of methods for the analysis of disinfectants based on substances of guanidine derivatives and quaternary ammonium compounds

Nosikova L.A., Kochetov A.N.

Nosikova L.A., Ph.D. (Chemistry), senior researcher A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences (IPCE RAS), (31, Leninsky Pr, Moscow, 119991, Russia); associate professor M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia), E-mail: nosikova_lyubov@mail.ru., ResearcherID 679715. ORCIDID 0000-0002-4144-5343

Kochetov A.N., Ph.D. (Chemistry), research engineer A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences (IPCE RAS), (31, Leninsky Pr, Moscow, 119991, Russia); associate professor, A.N. Reformatsky chair of inorganic chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia), E-mail: kochchem@mail.ru., ResearcherID 213376. ORCIDID 0000-0002-1911-1718.

The regulatory and technical documentation for the analysis of quaternary ammonium compounds and guanidine derivatives is currently represented by a wide range of methods, including both outdated and, conversely, extremely complex in terms of instrumentation, exotic and expensive methods, such as

NMR spectroscopy, mass spectrometry or the use of rare indicators and even precious metal nanoparticles that are difficult to access. The paper considers a large range of methodological approaches for the analysis of title substances, including their joint presence. New groups of these derivatives are regularly synthesized, and recently the emphasis has shifted towards oligomeric structures that are copolymers of the derivatives under consideration. Apparently, it is the departure towards the use of compositions from several homologues that is the most promising direction from the point of view of maximum efficiency. The path of searching for a highly active individual substance showing high bactericidal activity is very complex and has not led to success since the middle of the last century, giving way to compositions of homologues – cheaper and with an expanded spectrum of action. The use of such compositions requires that the method of their analysis allows determining individual homologs, significantly complicating the method of analysis, while the activity of such derivatives that are similar in structure does not differ much, which devalues information about the individual composition. It seems more rational to use not highly selective chromatographic approaches, but, on the contrary, group titrimetric methods adapted to the joint analysis of not only individual derivatives, but also copolymers or composites based on natural raw materials. Titrimetric methods are extremely robust, cheap and available to a wide range of research laboratories.

Keywords: QAC, titrimetry, spectrophotometry, disinfectants, reverse-phase HPLC, guanidine derivatives, PGMG, PGMBG, chlorhexidine bigluconate, disinfecting substances, myristated, octenidine, copolymers.



Умер Владимир Федорович Лоскутов

С момента появления научно-практического журнала «РЭТ-ИНФО» в 1992 году (с 2008 года – «Пест-Менеджмент») Владимир Федорович работал над выпусками в составе редакции, он был бессменным и лучшим специалистом по компьютерной верстке. Благодаря нашей совместной работе были подготовлены 117 номеров журнала.

Владимир Федорович родился 26 сентября 1945 года. В 60-х годах ушел служить в войска ПВО в Прибалтике, где был еще и чемпионом по легкой атлетике. После армии, получив среднее техническое образование, он начал работу на вычислительных машинах того времени, а позднее освоил ЭВМ и компьютер первого поколения. С 1971 года

Владимир Федорович занимался версткой периодических изданий и монографий и очень любил свою работу.

За долгое время сотрудничества мы узнали Владимира Федоровича как человека редкой честности, скромности и трудолюбия. Работа с ним была большой радостью, и мы понимали, что нам очень повезло – ведь не всегда удается постоянно чувствовать поддержку и надежное плечо коллеги вне зависимости от любых внешних обстоятельств.

От редакции журнала «Пест-Менеджмент» мы выражаем глубокие соболезнования семье и близким Владимира Федоровича и разделяем горечь их утраты. Возможно, это звучит странно, но мы верим, что и сейчас Владимир Федорович трудится (мы не можем представить его без дела) и помогает тем, кому это необходимо.