

УДК 541.64:547.9

## БИОЦИДНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ РЕЦЕПТУРЫ И ПОКРЫТИЯ<sup>1</sup>

© 2021 г. В. М. Мисин<sup>a</sup>, А. А. Зезин<sup>b,c,\*</sup>, Д. И. Климов<sup>c</sup>,  
А. В. Сыбачин<sup>b</sup>, А. А. Ярославов<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук  
119334 Москва, ул. Косыгина, 4, Россия

<sup>b</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова. Химический факультет  
119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 3, Россия

<sup>c</sup> Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова Российской академии наук  
117393 Москва, ул. Профсоюзная, 70, Россия

\*e-mail: aazezin@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.04.2021 г.

После доработки 08.06.2021 г.

Принята к публикации 29.06.2021 г.

На примере ключевых публикаций в обзоре проанализированы принципиальные способы получения полимерных биоцидов различного химического строения, обсуждается механизм действия описанных рецептур и области их применения. Рассмотрены как высокомолекулярные соединения с собственной биоцидной активностью, так и возможности модифицирования полимеров с использованием химических превращений или путем введения органических или неорганических добавок. Основной акцент в работе сделан на анализе подходов, посвященных разработкам, направленным на получение антибактериальных покрытий. Особое внимание уделяется перспективам использования катионных полиэлектролитов и металлополимерных соединений, к которым не вырабатывается устойчивость патогенных бактерий.

DOI: 10.31857/S2308113921050077

### ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на большое число известных сильнорействующих антибиотиков и других антибактериальных и фунгицидных средств бактериальные и грибковые инфекции остаются серьезной проблемой для медицины, пищевой промышленности, сельского хозяйства, морского транспорта и других областей. В настоящее время большое внимание уделяется борьбе с микробиологическим загрязнением поверхностей. Для придания поверхности противомикробных (биоцидных) свойств используют методы, различающиеся технологией нанесения покрытия и эффективностью его биоцидного действия.

Многочисленные исследования показали, что обработка поверхности низкомолекулярными биоцидами малоэффективна: такие покрытия представляют собой хрупкие пленки со слабой адгезией к обрабатываемой поверхности и/или легко смываются водой, что требует многократного повторного нанесения биоцида. Использование полимерных материалов [1–5] открывает широкие возможности для получения прочных и

долговременных покрытий. В работе [6] предложена следующая классификация биоцидных полимеров:

- полимеры, включающие связанные биоцидные органические соединения;
- полимеры, которые приобретают биоцидную активность в ходе их химической модификации;
- полимеры с собственной биоцидной активностью;
- полимеры, содержащие биоцидные неорганические добавки;
- полимерные нанокомпозиты.

Такое разделение не является строгим; в литературе описаны примеры биоцидных полимерных рецептур, которые могут быть отнесены к нескольким разделам приведенной выше классификации.

В работе будет дан анализ литературных источников с описанием биоцидных полимеров (полимерных рецептур), в ходе которого в основном использованы критерии, предложенные авторами работы [6].

<sup>1</sup> Работа была подготовлена для публикации в тематическом выпуске “Полимеры и окружающая среда” (Серия С).

## БИОЦИДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПОЛИМЕРНЫХ КОМПОЗИТОВ

В этом разделе рассмотрены характерные примеры полимерных структур, полученных путем модификации полимерной матрицы биоцидными веществами различной химической природы. Модифицирующие вещества прочно связываются с полимерной матрицей и проявляют свои биологические свойства в составе многокомпонентного материала (композита).

В работе [7] описано формование синтетического полимерного волокна из отходов и вторичного сырья пластиков (полипропилен, полистирол и другие) с одновременной подачей в форсунки сульфида меди или хлорида серебра; порошки неорганических солей вводились в полимерное волокно на стадии затвердевания жидкого расплава. Подобный процесс может быть реализован и при формовании пленочных материалов или готовых литевых изделий.

Покрытие на основе сополимеров стирола и акрилатов с добавлением антибактериального и противогрибкового агента триклозана ингибировало рост *Enterococcus faecalis*, что позволило рекомендовать полученную рецептуру для формирования антимикробного слоя на упаковочных материалах [8].

Частицы алюмосиликата были иммобилизованы в матрице гидроксиэтилцеллюлозы, полученный композит был использован для изготовления полимерных пленочных материалов [9]; последние обладали фунгистатическим действием по отношению к грибам рода *Candida*.

Наночастицы на основе кватернизованного полиэтиленimina [10], включенные в медицинские материалы, показали антибактериальную активность в отношении стрептококковых мутантов. Наибольшую активность проявлял октилалкилированный полиэтиленimin, который полностью ингибировал рост *S. mutans* в образцах трехмесячного возраста.

В описанных выше покрытиях биоцидный компонент не способен мигрировать по полимерной матрице. В полимерных композитах с “неподвижным” биоцидом активными являются только биологически активные добавки, распределенные на внешней поверхности нанесенного материала. Повышение доли встроенного биоцида часто сопровождается ухудшением физико-механических свойств полимерного композиционного покрытия. Это заставляет обратиться к поиску других способов иммобилизации биоцидных добавок в полимерной матрице, не столь чувствительных к количеству иммобилизованного материала.

## ПОЛИМЕРНЫЕ ДОНОРЫ БИОЦИДОВ

Полимерные композиты с “подвижным” биоцидом способны постепенно выделять биологи-

чески активные вещества в окружающую среду. Это могут быть композиты, в которых биоцидное вещество статистически распределено в химически инертной полимерной матрице или изначально химически связано с полимером, но со временем высвобождается (отщепляется) под действием химических либо физических факторов.

Такие полимерные “доноры биоцидов” описаны в многочисленных обзорах и статьях, в качестве примеров можно сослаться на обзор [11] и оригинальные работы [12–16]. Роль антимикробных добавок выполняли различные агенты-биоциды, такие как антибиотики, хлориды бензалкония, хлорид цетилпиридиния, альдегиды, анилиды, диамидины, хлоргексидин, триклозан, N-галамины, а также ионы и наночастицы серебра и меди (подробно металлополимерные соединения обсуждаются в разделе “Катионные полимерные биоциды”). Описанные в этих работах полимерные материалы были использованы для формирования покрытий, способных дозировать выделять биоцидные агенты в окружающую среду.

Результаты пропитки мочевых катетеров несколькими противомикробными средствами – рифампицином, спарфлоксацином и триклозаном описаны в работе [17]. Противомикробные катетеры предотвращали колонизацию распространенными уропатогенами *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli* в течение 7–12 недель *in vitro* по сравнению с 1–3 днями для коммерчески доступных противомикробных катетеров.

Для борьбы с биопленками *Pseudomonas* авторы работы [18] предложили использовать комбинацию синтетического полимера, содержащего первичные амины, олигоэтиленгликолевые фрагменты и гидрофобные группы, и эфирного масла (карвакрола или эвгенола). Последнее выполняло роль антимикробного средства, которое обеспечивало гибель более 99% бактерий.

Авторы работ [19, 20] показали, что N-бромгидантоин и N-бром-5,5'-диметилгидантоин, химически присоединенные к полистирольным гранулам, являются многообещающими дезинфицирующими средствами с широкой антимикробной активностью благодаря постепенному выделению сильного окислителя галогена в окружающий водный раствор. Все испытанные материалы проявили выраженную антимикробную активность в отношении *Escherichia coli* и бактериофагов MS2. Эти результаты указывают на антимикробный потенциал галогенированных циклических молекул в качестве средств для дезинфекции воды.

Гидролитическое высвобождение 5-хлор-8-гидроксихинолина из полимеров, содержащих 5-хлор-8-хинолинилакрилат, обеспечивает за-

метную антимикробную активность образцов, описанных в работе [21].

В работе [22] исследована активность смеси с участием низкомолекулярного биоцида – бензалконий хлорида и акриловой (или метакриловой) кислотой по отношению к грамположительным бактериям *E. coli*, грамотрицательным бактериям *S. aureus* и грибам *C. Albicans*. Полимеризация смеси сопровождалась уменьшением ее антимикробной активности, что авторы объяснили понижением скорости миграции активного компонента при отверждении системы (формирования полимерной пленки).

Антибактериальные пленки из сополимеров, содержащих модифицированный антибиотик ампициллин [23], демонстрировали сильную адгезию к нержавеющей стали. Такие пленки могут быть использованы для обработки медицинских инструментов и устройств; противомикробное действие пленок обусловлено протеканием гидrolитических реакций в полимере, приводящим к контролируемому высвобождению противомикробного препарата. Показана высокая активность полимерного биоцида по отношению к грамположительным бактериям *Staphylococcus aureus*.

В некоторых случаях антибактериальное действие демонстрируют и полимеры (пленки) без специальных биологически активных добавок. Например, такое свойство характерно для пленок/изделий, полученных с участием меламин-формальдегидной смолы [24]; последняя – среди прочего – используется в качестве связующего в производстве древесно-стружечных плит. Биоцидность древесно-стружечных плит связана с деструкцией смолы и выбросом образующегося формальдегида. Однако высокая токсичность (канцерогенность) формальдегида делает меламин-формальдегидную смолу непригодной для использования в качестве полимерного “донора биоцидов”.

### ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ БИОЦИДЫ

Биоцидными свойствами обладают и некоторые полимеры, в состав макромолекул которых входят активные функциональные группы, например гидроксильные, фенильные, фосфониевые и некоторые другие.

В качестве биоцидного компонента были использованы *орто*-, *мета*- и *пара*-нитрозамещенные фениламиноамлеимиды, синтезированные из малеинового ангидрида и нитрозамещенного фенилгидразина [25]. Гомополимеры и сополимеры с метилметакрилатом показали противогрибковую активность, которая была выше активности традиционных противогрибковых средств.

Биоцидными свойствами обладал полимерный материал, полученный из *пара*-гидроксифенилакрилата [26]. Биоцидные полимеры были синтезированы сополимеризацией *N*-изо-пропилакриламида и хлоридами метакрилоилоксиэтилтриалкилфосфония с разной длиной алкильного заместителя алкила [27]; антибактериальная активность увеличивалась с ростом длины алкильного заместителя и повышением доли фосфониевых групп в сополимере.

Интересный пример получения биоцидного полимера непосредственно в объеме модифицируемого образца описан в работах [28, 29]. Авторы синтезировали шесть типов акрилатных мономеров с ковалентно связанными биологически активными фрагментами (пентахлорфенолилакрилат, 8-гидроксихинолилакрилат и т.п.). Образцы древесины (наружные молодые слои стволов южной сосны) обрабатывали растворами мономеров и сшивающего агента и полимеризовали *in situ*. Модифицированные полимером образцы показали устойчивость к грибку бурой гнили *Gloeophyllum trabeum*.

С конца 80-х годов XX века в качестве моющих и антикоррозийных дезинфектантов применяют препараты на основе катионного полигексаметиленгуанидина [30]. Такие препараты сочетают свойства биоцида и флокулянта и часто используются для обработки древесины и модификации композиционных материалов [31]. В работе [32] сообщается об антимикробной активности и селективности функционализированного полигуанидина в отношении *Klebsiella pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью. Незначительное изменение гидрофобности полимера снижало его токсичность *in vivo* из-за самосборки при высоких концентрациях и одновременно увеличивало антимикробную активность. Авторы считают функционализированный полигуанидин перспективным средством для лечения инфекции легких, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, *in vivo*.

### КАТИОННЫЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ БИОЦИДЫ

Хорошо известны дезинфицирующие свойства низкомолекулярных четвертичных аммонийных соединений, например, алкилбензилдиметиламмоний хлорида (больше известного как бензалконий хлорид) и цетилтриметиламмоний хлорида (цетримониум хлорид). Их антимикробная активность является функцией длины *N*-алкильной цепи и, следовательно, липофильности. Соединения с длиной цепи 12–14 метиленовых групп ( $n = 12–14$ ) обеспечивают оптимальную антибактериальную активность против грамположительных бактерий, а соединения с  $n = 14–16$  против грамотрицательных бактерий.

Четвертичные аммонийные соединения выгодно отличаются от традиционных дезинфицирующих средств (гипохлорид натрия, 3-аминопропил, хлоргексидин и другие) хорошей растворимостью в воде, высокой стабильностью и не оказывают разрушающего воздействия на обрабатываемые поверхности. Они не содержат агрессивные по отношению к медицинским материалам компоненты и токсичные соединения (например, альдегиды и фенолы), не имеют резких запахов [33].

Развитие этого направления позволило заметно расширить спектр соединений с антимикробной активностью, несколько примеров приведены ниже.

Три коммерчески доступных дезинфицирующих средства на основе низкомолекулярных четвертичных аммонийных соединений были проверены на различных больничных штаммах бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* и т.д.) [34]. Результаты показали более высокую активность четвертичных аммонийных соединений по отношению к грамположительным бактериям по сравнению с грамотрицательными.

Серия из 24 новых четвертичных аммонийных соединений, содержащих гетероциклы оксадиазола и тиadiaзола и гидроксильные заместители, описана в работе [35]. Шесть из них продемонстрировали выраженную антимикробную активность против распространенных патогенов, включая *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Candida Albicans* и другие, и при этом низкую цитотоксичность в отношении клеток человека. Антимикробный механизм действия четвертичных аммонийных соединений заключается в их связывании с клеточной стенкой бактерий с последующим ее “прокалыванием” и вытеканием бактериальной цитоплазмы.

В работе [36] описан синтез 43 четвертичных аммониевых соединений, различающиеся между собой длиной алкильных цепей, и сделана оценка их антимикробной активности. Ключевым фактором высокой активности является липофильность четвертичных аммонийных соединений: их антимикробная активность возрастает при увеличении длины алкильной цепи и уменьшении содержания атомов кислорода в молекулах полученных соединений.

Синтезированы 36 четвертичных аммонийных соединений, каждое из которых содержало в своем составе две катионные группы [37]. Эти соединения продемонстрировали высокую активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Staphylococcus aureus* устойчивый к антибиотику метициллину. Одновременно было отмечено отсутствие четкой корреляции между геометрией линкера между кати-

онными группами и антимикробной активности соединений.

Механизм действия четвертичных аммонийных соединений обсуждается в обзоре [38]. Основной путь проявления четвертичных аммонийных соединений антимикробной активности — их встраивание в клеточную мембрану, инициирующее лизис клеток (см. также работу [35]). Однако в последние годы было показано, что среди бактериальных генов есть такие (называемые обычно “*qac*” генами), которые кодируют вытеснение низкомолекулярных четвертичных аммонийных соединений из бактериальных клеток. Гены “*qac*” могут переноситься горизонтально через плазмиды к другим бактериям и часто передаются вместе с другими устойчивыми к антибиотикам генами. Такие процессы способствуют, во-первых, понижению концентрации четвертичных аммонийных соединений внутри клеток и, во-вторых, выживанию устойчивых к четвертичным аммонийным соединениям бактерий, что в конечном итоге приводит к заметному уменьшению противомикробного действия четвертичных аммонийных соединений. Эти результаты заставляют по-новому взглянуть на возможные стратегии повышения антимикробного действия четвертичных аммонийных соединений.

## КАТИОННЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ БИОЦИДЫ

Один из наиболее перспективных подходов к получению биоцидных пленок/покрытий заключается в синтезе полимеров с катионными группами. Растворенные в воде катионные полимеры связываются с отрицательно заряженной поверхностью клетки и инициируют целый ряд процессов [39], которые в конечном итоге вызывают серьезное нарушение функции клетки или ее гибели. После нанесения водного раствора полимера на поверхность и последующего высушивания образуется пленка с выраженными бактерицидными свойствами [40]. Полимеры, содержащие четвертичные аммонийные группы, удачно сочетают биологическую активность низкомолекулярных четвертичных аммонийных соединений и физико-механические свойства высокомолекулярных соединений.

В работе [41] в качестве основы для синтеза катионного полимера были использованы сферические микрошарики с узким распределением по размерам, состоявшие из смеси двух полимеров — поли(4-винилпиридина) и поливинилиденфторида. Кватернизация пиридиновых групп алкилбромидными с 4–10 атомами углерода в алкильном радикале привела к получению катионных микросфер с антимикробными и противогрибковыми свойствами, что было показано в экспериментах с *E. coli* и *A. niger*.

Функционализация полимерных материалов бактерицидными катионными группами описана в работе [42]. Процедура включает прививку 4-винилпиридина на полимерную пленку с последующей кватернизацией пиридиновых групп гексилбромидом. Образующиеся пиридиновые группы на поверхности пленки показали антибактериальную активность по отношению к *E. coli*. Максимальная активность достигалась при поверхностной концентрации пиридиновых групп 15 нмоль/см<sup>2</sup>.

Антимикробная активность силиконового каучука с покрытием из ковалентно связанного 3-(триметоксисилил)-пропилдиметилотдадецил-аммоний хлорида была изучена *in vitro* и *in vivo* в работе [43]. Сформированное покрытие снижало жизнеспособность адгезивных грамположительных бактерий *S. aureus* и *S. epidermidis* до 0% и грамотрицательных бактерий *E. coli* и *P. aeruginosa* до 25%, при этом присутствие белков плазмы оказывало незначительное влияние на активность покрытия.

Были синтезированы сополимеры [3-(метакрилоиламино)пропил]-триметиламмоний хлорида и 3-триметилсилилпропилметакрилата с катионными группами [44], которые формировали противомикробные покрытия, что было продемонстрировано в экспериментах с бактериями *S. aureus* и *E. coli* и грибами *C. albicans*. Полученные сополимеры были менее токсичны для клеток человека, чем коммерческий низкомолекулярный антимикробный агент диметилотдадецил[3-(триметоксисилил)пропил]аммоний хлорид.

Антимикробные свойства можно придать и существующему полимеру. В работе [45] желатин был модифицирован эпоксидной кремнийорганической солью, содержащей четвертичные аммоний, так, что с желатиновым скелетом были связаны два типа групп – силильные и четвертичные аммониевые. Полученный сополимер обладал бактерицидными свойствами в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, но не оказывал фунгицидного действия на плесень.

Один из самых распространенных катионных полимеров – поли-*N,N*-диаллил-*N,N*-диметиламмоний хлорид (ПДАДМАХ), содержащий в своем составе четвертичные аммониевые группы. На основе этого полимера было разработано и зарегистрировано дезинфицирующее средство “Септопол” [46], которое эффективно по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям и грибам. Дезинфицирующее средство “Септопол” неканцерогенно, не вызывает аллергии, не обладает хронической токсичностью.

Введение в полимерную цепь других сомономеров позволяет регулировать свойства конечно-

го сополимера, в частности, его адгезивные свойства. Одновременно понижается цена сополимера, поскольку наиболее дорогим компонентом системы является мономер диметилдиаллиламмоний хлорид (ДАДМАХ). Список использованных сомономеров включает акриламид [47–50], винилацетат [51], акрилонитрил [47, 52], (мет)акрилоилэтилтриметиламмоний хлорид [53], диметиламиноэтилметакрилат [54], *N,N*-диметиламмоний акриламид [55], малеиновую кислоту [56], карбоксибетаин диаллилметиламмоний ацетата [57]. Для ряда сополимеров была исследована биологическая (биоцидная) активность.

Сополимер, в составе которого были два типа мономеров (ДАДМАХ + виниловый эфир моноэтаноламина) задерживал рост как грамположительных (*S. aureus*), так и грамотрицательных (*E. coli*) бактерий [58] и демонстрировал бактерицидные свойства в отношении сульфатредуцирующих бактерий [58].

В работе [59] исследована противомикробная активность свободного ПДАДМАХ и ПДАДМАХ, иммобилизованного в наночастицах полиметилметакрилата. Активность свободного полимера была выше активности иммобилизованного, что, по-видимому, связано с ограничением подвижности полимера при его связывании с наночастицами.

С начала 2000-х годов развиваются подходы, направленные на модификацию поверхностей различного типа (пластмассы, стекла, текстиля) кватернизованным полиэтиленимином с целью придания им постоянной микробицидности и вирулицидности [60–62]. Мотивация постановки подобных работ состояла в необходимости создания активной антибактериальной упаковки продуктов. Это направление включало исследование возможности прививки поликатионов к поверхностям и добавление кватернизованного ПЭИ в не растворимые в воде краски. Полученные материалы показали свою эффективность в борьбе с различными патогенными бактериями и грибами. Данные по микробиологическим свойствам кватернизованного ПЭИ суммированы в обзоре [63]. Обсуждаемый полимер отличается высоким уровнем антимикробной активности и отсутствием токсичности по отношению к клеткам млекопитающих и при этом не оказывает негативного влияния на структуру и механические свойства обрабатываемых материалов. Такие показатели делают кватернизованный ПЭИ привлекательной добавкой для модификации поверхностей различной природы.

Антимикробные мономеры на основе кватернизованного пиридина, фосфохолина и четвертичных производных метакриловой кислоты, а также соответствующие полимеры описаны в обзоре [64]. Отмечена высокая антимикробная актив-

ность мономеров/полимеров и приведены многочисленные примеры их использования для получения биоцидных полимерных композитов.

В статье [65] приведен синтез и сделана оценка биоцидных свойств ионенов — полимеров с кватернизованным атомом азота в основной цепи. Авторы показали, что ионены активны в отношении болезнетворных микроорганизмов (*E. coli*, *S. aureus* и *C. albicans*), при этом решающий вклад в антимикробную активность вносят топология (*пара/мета*-изомерия) и гибкость полимеров, которые определяют возможность “подстройки” макромолекулы под атакуемую бактерию.

В качестве антимикробных полимеров были использованы дендримеры — симметричные древообразные макромолекулы с регулярными ветвлениями. Дендримеры полипропиленimina, функционализированные четвертичным аммонием, описаны в работе [66]. Антимикробные свойства дендримеров усиливались с ростом молекулярной массы полимера. Дендримеры с бромид-анионами показали более высокую активность по сравнению с дендримерами, у которых противоионом выступал хлорид-анион. Катионные “сверхразветвленные” полимеры с неконтролируемым числом и длиной ветвлений обладали меньшей антимикробной активностью, чем дендримеры того же химического состава.

В работе [67] предложен нетрадиционный вариант синтеза биоцидных структур через модификацию поверхности липидных бислоевных везикул (липосом) кватернизованным аммонийным производным (четвертичным аммонийным соединением). Модифицированные липосомы подавляли адгезию бактерий *E. coli* и образование биопленок, одновременно снижая токсичность использованных четвертичных аммонийных соединений.

В работе [68] авторы сравнили свойства пленок, полученных из гомополимера поли(диэтил-аминоэтилметакрилата) и сополимера поли(диэтиламиноэтилметакрилата-винилбензилхлорида). Кватернизация гомополимера и сополимера придавала пленкам антимикробные свойства по отношению к грамотрицательным и грамположительным бактериям, при этом адгезия и долговечность были выше у пленок, сформированных из сополимера.

Поверхность полиуретана, модифицированная сополимером, содержащим звенья *N*-винилпирролидона и соли четвертичного аммония [69], приобретала противомикробные свойства, которые позволили снизить долю выживших бактерий до 40%. Противомикробная активность повышалась по мере роста длины алкильной цепи в аммонийном звене.

В некоторых специальных условиях (при работе в больницах и реабилитационных центрах) ре-

комендуется обрабатывать поверхность древесины антимикробными препаратами. В работе [70] антимикробные свойства древесины были повышены путем прививки 2-(диметиламино)этилметакрилата, его полимеризации и кватернизации алкилгалогенидом. В тестах с участием *E. coli* было показано, что бактерицидный эффект модифицированной древесины выше, чем у древесины, обработанной мономером 2-(диметиламино)этилметакрилатом.

Биоцидный эффект катионных полимеров обычно связан с их способностью разрушать клеточную стенку бактерий. Этот механизм типичен для полимеров с четвертичными аммониевыми группами [71]. Полимеры с гуанидиновыми группами могут проникать в микробные клетки и взаимодействовать с цитозольными компонентами [72].

Выраженным биоцидным эффектом обладают полимеры, содержащие четвертичные соли фосфония (см., например, обзор [73]). Механизм биоцидного действия этих полимеров близок к таковому для полимеров с четвертичными солями аммония и заключается в связывании положительно заряженного полимера с отрицательно заряженной мембраной клетки с последующим разрушением клеточной мембраны и вытеканием цитозоля (жидкого содержимого клетки).

В заключение упомянем о модификации катионных полимеров путем связывания их с анионными полимерами; итоговые продукты получили название поликомплексов [74]. В работе [75] в качестве катионного полимера выступал полигуанидин с невысокой молекулярной массой, в качестве анионного полимера — карбоксиметилцеллюлоза. Антимикробная активность гуанидина сохраняется после его связывания с полианионом. Была изучена антимикробная активность хитозана и водорастворимых интерполиэлектrolитных комплексов поли(акриловая кислота)—хитозан [76] по отношению к *P. aeruginosa* и *P. oleovorans*. Интерполиэлектrolитные комплексы Спец-2 оказались более эффективным, чем хитозаны, что можно объяснить активностью аминогрупп хитозана и карбоновых кислотных групп полиакриловой кислоты.

## БИОЦИДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛОПОЛИМЕРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Серебро, медь и их соединения — наиболее значимые компоненты биоцидных материалов, они используются с незапамятных времен для лечения бактериальных инфекций [77]. Соединения серебра являются токсинами для микробов, так как ионы металлов взаимодействуют с фосфорсодержащими и серосодержащими соединениями жизненно важных ферментов и инактиви-

руют их [78–82]. Другой важнейший поражающий фактор – генерация активных форм кислорода под воздействием ионов серебра [78, 81, 83, 84]. Соединения меди тоже демонстрируют выраженный фунгицидный и антибактериальный эффект [85–88]. Появление антибиотиков привело к уменьшению использования соединений этих металлов, однако многие патогенные бактерии способны вырабатывать устойчивость к различным антибиотикам. Разработка методов синтеза наночастиц металлов сделала актуальным возвращение соединений серебра в качестве антибактериальных препаратов, поскольку в случае металлополимерных нанокомпозитов эффект адаптации бактерий отсутствует [14, 85, 89–91]. В последние годы широкое развитие получили работы [92], посвященные возможностям использования нанотехнологий для борьбы с биопленками бактерий, устойчивых к антибиотикам.

Несмотря на выраженный биоцидный эффект, ионы серебра имеют лишь ограниченное применение в качестве антимикробных агентов. Данный факт обусловлен их быстрым связыванием или инактивацией различными веществами, присутствующими в среде. Это ограничение может быть преодолено путем использования наночастиц серебра в качестве антимикробного агента благодаря непрерывному высвобождению ионов серебра, которое обеспечивают наночастицы [93, 94]. Связывание ионов металлов функциональными группами металлополимерных комплексов также обеспечивает их контролируемую сорбцию и пролонгированное выделение [95, 96]. Интерполиэлектролитные комплексы (ИПЭК) могут содержать относительно большое количество ионов металлов (до 50 мас. %) [95–97], что определяет широкие возможности их использования для получения металлополимерных комплексов.

Разработка антибактериальных покрытий является современной стратегией предотвращения бактериальной колонизации и образования биопленок. Полимерные композитные покрытия [98] были получены методом аэрозольного плазменного осаждения из раствора гексаметилдисилоксана с нитратом серебра под атмосферным давлением на поверхности пленок ПЭТФ. Наблюдалось образование наночастиц с серебром в ядре и полимером в оболочке. Испытания капсулосодержащих покрытий с контролируемым высвобождением ионов  $Ag^+$  показали высокую антибактериальную активность (*E. coli* и *S. aureus*). Предпринимались также попытки введения ионов металлов в водорастворимые краски для придания окрашиваемым поверхностям биоцидных свойств [91]. Иллюстративные примеры разработки антибактериальных препаратов, содержащих соединения меди и серебра, также обсуждаются в разделе “Биоцидные материалы на основе полимерных композитов”.

Как правило, наночастицы серебра более эффективны, чем ионы [82–84, 90, 91] благодаря комбинации эффектов, связанных с высвобождением ионов  $Ag^+$  из наночастиц и прямого взаимодействия наночастиц с клеточными мембранами [81, 83, 89, 94, 99–102]. Наночастицы не только взаимодействуют с поверхностью мембраны, но и могут проникать внутрь бактерий [82, 83, 90, 101], так как по сравнению с ионами металлов наночастицы легче проходят через биологические барьеры и клеточные мембраны. С точки зрения разработки биоцидных материалов, важно учитывать, что структура полимерной матрицы, служащая покрытием наночастиц, существенно влияет на поглощение клетками наночастиц серебра [103–105]. Форма и размеры наночастиц в значительной степени определяют эффективность их поглощения клетками [83, 89, 103, 106, 107]. Сборка наночастиц путем восстановления ионов металлов наиболее часто используется для синтеза металлических наноструктур в полимерных системах, поскольку этот метод обеспечивает точную настройку их размеров при варьировании условий синтеза [108–111]. Синтез наночастиц в условиях различного взаимодействия функциональных групп макромолекул является альтернативным способом контроля размеров наночастиц [110–114]. Публикации последних двух десятилетий демонстрируют возможность получения растворимых металлополимерных нанокомпозитов, которые могут быть в дальнейшем нанесены на поверхность [89, 91, 115–119]. Однако также существуют иллюстративные примеры, которые показывают разработку подходов для получения биоцидных наночастиц непосредственно в полимерных пленках и покрытиях [86, 87, 97, 120–125].

Значительное внимание уделяется возможности использования природных полимеров (таких как глюкоза, крахмал и хитозан) для синтеза нанокомпозитов [89, 115–118], поскольку природные полисахариды могут действовать как “зеленый” стабилизирующий агент для ультрадисперсных частиц. В растворах  $AgNO_3$ , содержащих глюкозу и крахмал в воде, получали гибридные материалы с наночастицами серебра [89], которые могли быть интегрированы в медицинские приложения. В этом случае глюкоза выступала в качестве восстановителя, а крахмал играл роль стабилизирующей матрицы.

В последние десятилетия полимерные системы на основе хитозана широко применяются для синтеза металлополимерных нанокомпозитов благодаря тому, что использование матриц данного полимера с собственной антибактериальной активностью приводит к синергическому биоцидному эффекту для нанокомпозитов [118]. Более того [104], наночастицы серебра, покрытые этим полисахаридом, обеспечивают более эффективное повреждение ДНК и приводят к апо-

птозу клеток. Обнаружено, что полимерные наночастицы серебра, покрытые кватернизованным хитозаном и изученные в качестве биоцида по отношению к *Bacillus subtilis*, проявляли большую антимикробную активность в отношении *Bacillus subtilis* по сравнению с наночастицами серебра, покрытыми эталонным антимикробным поливинилпирролидоном [105]. Показано, что образцы разрушали дыхательную цепь бактериальных клеток и клеточную стенку, а также функцию клеточных мембран.

Нанокompозиты серебро–хитозан можно получать с применением экологических подходов с использованием суспензии хитозана в качестве стабилизатора и восстановителя [115] в отсутствие других химических веществ. Для приготовления чистых нанокompозитов наночастицы серебра с размерами 7–30 нм были получены с использованием  $\gamma$ -излучения в доступных для производства условиях (в присутствии кислорода воздуха), с использованием хитозана в качестве стабилизатора [117]. Синтезированные наночастицы серебра, были стабильны более 3 месяцев и проявляли антимикробную активность в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка. Нанокompозиты могут применяться в противомикробных материалах, включая антимикробную упаковку пищевых продуктов. В растворах хитозана была также продемонстрирована возможность [126] получения стабильных наночастиц меди с антибактериальной активностью в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий.

Также используются широкие возможности для разработки биоцидных рецептур на основе синтетических полимеров [91, 119–121, 125, 127, 128].

Значительное внимание уделяется биоцидным и фунгицидным материалам, полученным введением наночастиц серебра в водорастворимые краски на полимерной основе, которые можно наносить на различные поверхности. Краска для стен на основе наносеребра предотвращала образование плесени внутри зданий и рост водорослей на наружных стенах [129]. Тесты минимальной ингибирующей концентрации количественно показали [91], что наночастицы Ag более эффективны, чем ионы Ag<sup>+</sup>, в отношении представителей грамположительных/грамотрицательных бактерий и сапротрофных грибов. Были подтверждены противогрибковые/антибактериальные эффекты против *Aspergillus niger*, *Penicillium phoeniceum* и *Staphylococcus aureus* на поверхности хлопчатобумажной ткани в водорастворимой краске; рост *Bacillus subtilis* и *Escherichia coli* также был подавлен.

Поливинилтриазол является нетоксичной полимерной матрицей. С использованием поливинилтриазола и его макромолекулярных комплексов

путем химического и радиационно-химического восстановления были получены материалы, содержащие наночастицы серебра и меди [119, 121]. Установлена биоцидная активность для композитов с наночастицами серебра по отношению к штаммам *S. aureus* и *E. coli*.

Для борьбы с биопленочными инфекциями были получены мицеллярные частицы Soluplus® (сополимер поливинилкапролактан–поливинилацетат–полиэтиленгликоль), содержащие наночастицы серебра, [130], которые показали высокую эффективность против штаммов *Staphylococcus epidermidis*.

Существуют многочисленные примеры работ по получению антибактериальных материалов в матрицах полимерных волокон, тканей, покрытий и пленок. Наночастицы серебра были синтезированы в автоклавах методом восстановления ионов под действием горячего пара в полиакрилонитрильных волокнах [131]. Антибактериальные материалы показали высокую эффективность (99%) против бактерий *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* после 20-кратных испытаний на стирку. В пропиламинзамещенных пленках поливинилового спирта химическим и “зеленым” методом (с помощью восстановления ионов крахмалом) были получены наночастицы серебра. Композитный материал [132] продемонстрировал высокую антибактериальную активность и высокие механические характеристики, что с точки зрения авторов работы делает его перспективным в качестве покрытий и медицинских пластырей.

ИПЭК и интерполимерные комплексы широко используются для получения пленок и покрытий композитов с наночастицами меди и серебра, благодаря широкой возможности управления взаимодействием функциональных групп полианионов и поликатионов с поверхностями наночастиц металлов и способности эффективно стабилизировать наночастицы [97, 108, 122, 133, 134].

Композиты с наночастицами серебра были приготовлены в пленках ИПЭК на основе синтетических полимеров (ПАК–ПЭИ) [108, 120, 125, 135], с использованием радиационно-индуцированного восстановления ионов серебра. В комплексах полимеров природного происхождения с различным сочетанием поликатионов (хитозан, катионный крахмал, катионный бета-циклодекстрин) и полианионов (пектин, карбоксиметилцеллюлоза, анионный крахмал) металлополимерные нанокompозиты получали термохимическим восстановлением ионов серебра или восстановлением с помощью аскорбиновой кислоты [122]. Для наночастиц в пленках пектин–полиэтиленмин восстановление ионов серебра проводили с использованием аскорбиновой кислоты, гидразина или борогидрида натрия [123].

Наноконпозиты, имеющие меньший средний размер наночастиц, проявляли более высокую антимикробную активность в отношении штаммов *S. aureus* и *E. coli*. Испытания материалов с наночастицами меди на основе интерполиэлектродлитных комплексов пектина и полиэтиленмина обнаружили высокую антимикробную активность в отношении штаммов *S. aureus* и *E. coli* [86, 87].

Локализация наночастиц на поверхности матрицы обеспечивает доступность металлических наноструктур для реагентов или детектируемых соединений, что является перспективным результатом для разработки систем антибактериальной очистки воды и биоцидных материалов. С этой точки зрения принципиальный интерес вызывает разработка подходов для синтеза структур, в которых металлические наночастицы локализованы вблизи поверхности полимерных пленок. Применение борогидрида натрия в качестве восстановителя, который не может проникнуть глубоко в матрицу из-за электростатического отталкивания, обеспечило условия для преимущественного образования наночастиц серебра вблизи поверхности ионообменного полимерного геля, содержащего сульфогруппы (ионообменная смола Purolite C100E [136]). Композиты с локализацией наночастиц меди на поверхности интерполимерных пленок получали рентгеновским облучением интерполиэлектродлитных комплексов ПАК–ПЭИ–Cu<sup>2+</sup> и интерполимерных комплексов поли(1-винил-1,2,4-триазол)-ПАК–Cu<sup>2+</sup> [120, 121]. Контраст рентгеновского поглощения водно-спиртовой средой и интерполимерными комплексами с ионами меди обеспечивает благоприятные условия для формирования металлических наноструктур в приповерхностном слое пленок.

Чередующаяся адсорбция поликатионов и полианионов является широко используемым методом для получения ультратонких покрытий ИПЭК. Различные сочетания синтетических и природных макромолекул полианионов (полиакриловая кислота, пектин, полистиролсульфоновая кислота, гиалуроновая кислота, гуминовая кислота) и поликатионов (полиэтиленмин, полиаллиамингидрохлорид, полидиаллилдиметиламмоний хлорид, хитозан) были использованы для приготовления металлополимерных комплексов и наноконпозитов в матрицах ИПЭК [86, 97, 122, 124, 125, 134, 137–141]. Однако наиболее подробно были изучены свойства интерполимерного комплекса ПАК–ПЭИ, который способен формировать тройные металлополимерные комплексы с высоким содержанием ионов металлов. Восстановление ионов металлов химическими и радиационно-химическими методами [120, 124, 125] позволило получить интерполиэлектродлит-

ные покрытия, содержащие наночастицы меди и серебра. Для покрытий, содержащих наночастицы серебра, испытания показали наличие антибактериальных свойств по отношению к *E. coli* и *S. Aureus*. Эти свойства сохранялись [124] после пятикратного цикла отстирываний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы продемонстрировал широкие возможности применения полимерных систем для получения биоцидных материалов различных типов. Использование высокомолекулярных соединений обеспечивает получение не только растворимых антибактериальных препаратов, но также биоцидных пленок и покрытий. Рецептуры на основе нетоксичных синтетических или природных полимеров снимают многие ограничения по разработке материалов для пищевых производств или транспорта и хранения продуктов питания. Возрастающее внимание в последние годы уделяется получению биоцидных покрытий для борьбы с бактериальными пленками, поскольку большинство микроорганизмов существует в форме организованных сообществ.

Интенсивно развиваются подходы, направленные как на синтез структур с собственной биоцидной активностью, так и на возможности введения органических или неорганических антибактериальных добавок. Особого внимания заслуживают биоцидные полимерные соединения, к которым в отличие от антибиотиков не вырабатывается устойчивость патогенных бактерий. С этой точки зрения коммерчески доступные ПДАДМАХ и другие катионные полимеры могут служить основой для разработки семейства биоцидных полимерных рецептур. Металлополимерные соединения и наноконпозиты способны контролируемо и постепенно выделять биологически активные вещества в окружающую среду и используются для получения различных типов биоцидных материалов.

В настоящее время большинство исследовательских работ сосредоточено на разработках медицинских препаратов. В то время как получению биоцидных материалов для пищевых производств уделяется значительно меньшее внимание. Как правило, для защиты производственных и складских помещений используются краски на полимерной основе, включающие органические и неорганические биоцидные соединения с ионами и наночастицами металлов. Между тем, покрытия на основе полиэлектролитов представляют перспективную основу для создания биоцидных материалов, поскольку во многих случаях они обладают собственной бактерицидной активностью. Функциональные группы полиэлектролитов и ИПЭК эффективно связывают и

контролируемо выделяют ионы металлов и низкомолекулярные биоциды, стабилизируют неорганические наночастицы. Таким образом, полимерные материалы с ионогенными группами представляются многообещающей основой для разработки антибактериальных систем пролонгированного действия. В отличие от низкомолекулярных соединений применение полимерных матриц открывает широкие возможности для настройки адгезионных взаимодействий с поверхностями разного типа для получения прочных и долговременных покрытий.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект 075-15-2020-775).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kenawy E.R., Worley S.D., Broughton R. // *Biomacromolecules*. 2007. V. 8. № 5. P. 1359.
2. Timofeeva L., Kleshcheva N. // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011. V. 89. № 3. P. 475.
3. Jain A., Duvvuri L.S., Farah S., Beyth N., Domb A.J., Khan W. // *Adv. Healthcare Mater.* 2014. V. 3. № 12. P. 1969.
4. Chen A., Peng H., Blakey I., Whittaker A.K. // *Polym. Revs.* 2017. V. 57. № 2. P. 276.
5. Wei T., Yu Q., Chen H. // *Adv. Healthcare Mater.* 2019. V. 8. № 3.
6. Munoz-Bonilla A., Fernandez-Garcia M. // *Progr. Polym. Sci.* 2012. V. 37. № 2. P. 281.
7. Bordunov S.V., Galtseva O.V., Natalinova N.M., Rogachev A.A., Zhang R.Z. // 12 Int. Scientific Conference on Radiation-Thermal Effects and Processes in Inorganic Materials. Tomsk. *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* 2017. V. 168. № 1. P. 012087.
8. Chung D.W., Papadakis S.E., Yam K.L. // *Int. J. Food Sci. Technol.* 2003. V. 38. № 2. P. 165.
9. Гарасько Е.В., Родионова А.Н., Алексеева О.В., Багровская Н.А., Асафонов А.В. // Успехи современного естествознания. 2015. № 11. С. 20.
10. Yudovin-Farber I., Beyth N., Weiss E.I., Domb A.J. // *J. Nanoparticle Res.* 2010. V. 12. № 2. P. 591.
11. Green J.-B.D., Fulghum T., Nordhaus M.A. // *Chem. Rev.* 2009. V. 109. № 11. P. 5437.
12. Penn R.G. // *Book Antisepsis, Disinfection, and Sterilization: Types, Action, and Resistance // Shock*. 2007. V. 28. № 3. P. 369.
13. Milstone A.M., Passaretti C.L., Perl T.M. // *Clinical Infectious Diseases*. 2008. V. 46. № 2. P. 274.
14. Rai M., Yadav A., Gade A. // *Biotechnol. Adv.* 2009. V. 27. № 1. P. 76.
15. Monteiro D.R., Gorup L.F., Takamiya A.S., Ruvollo A.C., Camargo E.R., Barbosa D.B. // *Int. J. Antimicrobial Agents*. 2009. V. 34. № 2. P. 103.
16. Zilberman M., Elsner J.J. // *J. Controlled Release*. 2008. V. 130. № 3. P. 202.
17. Fisher L.E., Hook A.L., Ashraf W., Yousef A., Barrett D.A., Scurr D.J., Chen X.Y., Smith E.F., Fay M., Parmenter C.D.J., Parkinson R., Bayston R. // *J. Controlled Release*. 2015. V. 202. P. 57.
18. Namivandi-Zangeneh R., Yang Y., Xu S., Wong E.H.H., Boyer C. // *Biomacromolecules*. 2019. V. 21. № 1. P. 262.
19. Farah S., Aviv O., Laout N., Ratner S., Domb A.J. // *J. Controlled Release*. 2015. V. 216. P. 18.
20. Farah S., Aviv O., Daif M., Kunduru K.R., Laout N., Ratner S., Beyth N., Domb A.J. // *J. Polym. Sci., Polym. Chem.* 2016. V. 54. № 5. P. 596.
21. Bankova M., Manolova N., Markova N., Radoucheva T., Dilova K., Rashkov I. // *J. Bioactive Compatible Polymers*. 1997. V. 12. № 4. P. 294.
22. Wang J., Xue J., Dong X., Yu Q., Baker S.N., Wang M., Huang H. // *Int. J. Pharmaceut.* 2020. V. 575. P. 119005.
23. Prudencio A., Stebbins N.D., Johnson M., Song M.J., Langowski B.A., Uhrich K.E. // *J. Bioactive Compatible Polymers*. 2014. V. 29. № 3. P. 208.
24. Kandelbauer A., Widsten P. // *Progr. Org. Coatings*. 2009. V. 65. № 3. P. 305.
25. Chauhan N.P.S., Chaudhary J., Chaudhary P., Hiran B.L. // *Oxidation Communications*. 2012. V. 35. № 4. P. 907.
26. Kim J.H., Park E.-S., Shim J.H., Kim M.-N., Moon W.-S., Chung K.-H., Yoon J.-S. // *J. Agricultural Food Chem.* 2004. V. 52. № 25. P. 7480.
27. Nonaka T., Hua L., Ogata T., Kurihara S. // *J. Appl. Polym. Sci.* 2003. V. 87. № 3. P. 386.
28. Ibach R.E., Rowell R.M. // *Holzforschung*. 2001. V. 55. № 4. P. 358.
29. Ibach R.E., Rowell R.M. // *Holzforschung*. 2001. V. 55. № 4. P. 365.
30. Воинцева И.И., Гембицкий П.А. Полигуанидины-дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы. М.: ЛКМ-пресс, 2009.
31. Ефимов К., Гембицкий П., Снежко А. // *Дезинфекционное дело*. 2000. Т. 4. С. 32.
32. Yang C., Lou W., Zhong G., Lee A., Leong J., Chin W., Ding B., Bao C., Tan J. P.K., Pu Q. // *Acta Biomater.* 2019. V. 94. P. 268.
33. Stefanska J., Pietruczuk-Padzik A., Struga M., Borkowski M., Tyski S. // *Polym. J. Microbiol.* 2013. V. 62. № 4. P. 359.
34. Ramzi A., Oumokhtar B., Filali Mouatassef T., Benboubker M., El Ouali Lalami A. // *BioMed Research International*. 2020. V. 2020. 6509740.
35. Xie X., Cong W., Zhao F., Li H., Xin W., Hou G., Wang C. // *J. Enzyme Inhibition Medicinal Chem.* 2018. V. 33. № 1. P. 98.
36. Soukup O., Benkova M., Dolezal R., Sleha R., Malinak D., Salajkova S., Markova A., Hympanova M., Prchal L., Ryskova L. // *Eur. J. Medicinal Chem.* 2020. V. 206. P. 112584.
37. Leitgeb A.J., Feliciano J.A., Sanchez H.A., Allen R.A., Morrison K.R., Sommers K.J., Carden R.G., Wuest W.M., Minbiole K.P.C. // *ChemMedChem*. 2020. V. 15. № 8. P. 667.
38. Jennings M.C., Minbiole K.P.C., Wuest W.M. // *ACS Infectious Diseases*. 2015. V. 1. № 7. P. 288.

39. Parhamifar L., Andersen H., Wu L.P., Hall A., Hudzech D., Moghimi S.M. // *Nonviral Vectors for Gene Therapy Lipid and Polymer-Based Gene Transfer*. 2014. V. 88. P. 353.
40. Cardenas G., Anaya P., von Plessing C., Rojas C., Sepulveda J. // *J. Mater. Sci.-Materials in Medicine*. 2008. V. 19. № 6. P. 2397.
41. Hu F.X., Neoh K.G., Cen L., Kang E.T. // *Biotechnol. Bioeng.* 2005. V. 89. № 4. P. 474.
42. Cen L., Neoh K.G., Kang E.T. // *Langmuir*. 2003. V. 19. № 24. P. 10295.
43. Gottenbos B., van der Mei H.C., Klatter F., Nieuwenhuis P., Busscher H.J. // *Biomaterials*. 2002. V. 23. № 6. P. 1417.
44. Li H.R., Bao H.Q., Bok K.X., Lee C.Y., Li B., Zin M.T., Kang L.F. // *Biomater. Sci.* 2016. V. 4. № 2. P. 299.
45. Li J., Sha Z., Zhang W., Tao F., Yang P. // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2016. V. 27. № 10. P. 1017.
46. Федорова Л., Цвилова И., Мусин В., Зайдлин Г. // *Дезинфекционное дело*. 2000. № 4. С. 40.
47. Schuller W.H., Price J.A., Moore S.T., Thomas W.M. // *J. Chem. Eng Data*. 1959. V. 4. № 3. P. 273.
48. Wandrey C., Hernández-Barajas J., Hunkeler D. // *Radical Polymerisation Polyelectrolytes* / Ed. by I. Capek. Berlin; Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1999. P. 123.
49. Lian Y.W., Li Z., Liu Z.B., Xie J., Zhao K.S. // *Colloids Surf. A*. 2016. V. 490. P. 343.
50. Sana S.S., Arla S.K., Badineni V., Boya V.K.N. // *Sn Appl. Sci.* 2019. V. 1. № 12.
51. Janietz S., Hahn M., Jaeger W. // *Acta Polymerica*. 1992. V. 43. № 4. P. 230.
52. Волков Л.А., Кунцевич М.Э., Зверев М.П., Егоров К.К., Черкашин М.И., Мусин В.М. // *А.с.* 1311221.
53. Becker L.W., Larson E.H. Pat. 4617362-A USA. 1986.
54. Zhang Y.L., Xu L., Yi M., Zhai M.L., Wang J.R., Ha H.F. // *Eur. Polym. J.* 2006. V. 42. № 11. P. 2959.
55. Abdiyev K.Z., Toktarbay Z., Zhenissova A.Z., Zhursumbaeva M.B., Kainazarova R.N. // *Polymer Science B*. 2015. V. 57. № 3. P. 217.
56. Lezov A.V., Polushina G.E., Lezov A.A., Vlasov P.S., Domnina N.S. // *Polymer Science A*. 2011. V. 53. № 2. P. 93.
57. Lezov A.A., Lezova A.A., Vlasov P.S., Samokhvalova S.A., Rogozhin V.B., Polushina G.E., Tsvetkov N.V. // *J. Polym. Res.* 2019. V. 26. № 4. 97.
58. Dauletov Y., Nuraje N., Abdiyev K., Toktarbay Z., Zhursumbaeva M. // *J. Surfactants Detergents*. 2019. V. 22. № 5. P. 1129.
59. Sanches L.M., Petri D.F.S., Carrasco L.D.D., Carmona-Ribeiro A.M. // *J. Nanobiotechnol.* 2015. V. 13. 58.
60. Larson A.M., Klibanov A.M. // *Ann. Rev. Chem. Biomol. Eng.* 2013. V. 4. P. 171.
61. Klibanov A.M. // *J. Mater. Chem.* 2007. V. 17. № 24. P. 2479.
62. Liu H., Elkin I., Chen J., Klibanov A.M. // *Biomacromolecules*. 2015. V. 16. № 1. P. 351.
63. Chrószcz M., Barszczewska-Rybarek I. // *Polymers*. 2020. V. 12. № 11. P. 2551.
64. Xue J., Wang J., Feng D., Huang H., Wang M. // *Molecules*. 2020. V. 25. № 20. P. 4738.
65. Kopiasz R.J., Tomaszewski W., Kuźmińska A., Chreptowicz K., Mierzejewska J., Ciach T., Jańczewski D. // *Macromol. Bioscience*. 2020. V. 20. № 7. P. 2000063.
66. Chen C.Z., Beck-Tan N.C., Dhurjati P., van Dyk T.K., LaRossa R.A., Cooper S.L. // *Biomacromolecules*. 2000. V. 1. № 3. P. 473.
67. Montefusco-Pereira C.V., Formicola B., Goes A., Re F., Marrano C.A., Mantegazza F., Carvalho-Wodarz C., Fuhrmann G., Caneva E., Nicotra F. // *Eur. J. Pharmaceutics Biopharmaceutics*. 2020. V. 149. P. 12.
68. Çıtak E., Testici H., Gürsoy M., Sevgili E., Dağ H.T., Öztürk B., Karaman M. // *J. Vacuum Sci. Technol. A*. 2020. V. 38. № 4. P. 043203.
69. Howard L., Almousa R., Xie D. // *Emergent Mater.* 2018. V. 33. № 3. P. 340.
70. Yu H.P., Fu Y.C., Li G., Liu Y.X. // *Holzforschung*. 2013. V. 67. № 4. P. 455.
71. Oh J., Kim S.-J., Oh M.-K., Khan A. // *RSC Adv*. 2020. V. 10. № 45. P. 26752.
72. Domb A.J., Beyth N., Farah S. // *MRS Online Proc. Library*. 2013. V. 1569. № 1. P. 97.
73. Xue Y., Xiao H., Zhang Y. // *Int. J. Molec. Sci.* 2015. V. 16. № 2. P. 3626.
74. Izumrudov V.A., Sybachin A.V. // *Polymer Science A*. 2006. V. 48. № 10. P. 1098.
75. Qian L.Y., Dong C., Liang X.T., He B.H., Xiao H.N. // *Holzforschung*. 2014. V. 68. № 1. P. 103.
76. Ortega-Ortiz H., Gutierrez-Rodriguez B., Cadenas-Pliego G., Jimenez L.I. // *Brazilian Archives Biol. Technol.* 2010. V. 53. № 3. P. 623.
77. Klasen H.J. // *Burns*. 2000. V. 26. № 2. P. 117.
78. Matsumura Y., Yoshikata K., Kunisaki S.-i., Tsuchido T. // *Appl. Environment. Microbiol.* 2003. V. 69. № 7. P. 4278.
79. Liao S.Y., Read D.C., Pugh W.J., Furr J.R., Russell A.D. // *Let. Appl. Microbiol.* 1997. V. 25. № 4. P. 279.
80. Russell A.D., Hugo W.B. // *Progr. Medicinal Chem.* 1994. V. 31. P. 351.
81. Volker C., Oetken M., Oehlmann J. // *Revs Environmental Contamination Toxicol.* 2013. V. 223. P. 81.
82. McShan D., Ray P.C., Yu H.T. // *J. Food Drug Analysis*. 2014. V. 22. № 1. P. 116.
83. Wang Z., Xia T., Liu S.J. // *Nanoscale*. 2015. V. 7. № 17. P. 7470.
84. Johnston H.J., Hutchison G., Christensen F.M., Peters S., Hankin S., Stone V. // *Crit. Revs Toxicol.* 2010. V. 40. № 4. P. 328.
85. Buzea C., Pacheco I.I., Robbie K. // *Biointerphases*. 2007. V. 2. № 4. P. 17.
86. Demchenko V., Riabov S., Rybalchenko N., Goncharenko L., Kobylinskyi S., Shtompel V. // *Eur. Polym. J.* 2017. V. 96. P. 326.
87. Demchenko V.L., Shtompel V.I., Riabov S.V., Goncharenko L.A., Kobylinskyi S.M., Iurzhenko M.V. // *Appl. Nanosci.* 2020. V. 10. № 12. P. 5479.
88. Glover R.D., Miller J.M., Hutchison J.E. // *Acs Nano*. 2011. V. 5. № 11. P. 8950.
89. Sharma V.K., Yngard R.A., Lin Y. // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2009. V. 145. № 1–2. P. 83.

90. *Morones J.R., Elechiguerra J.L., Camacho A., Holt K., Kouri J.B., Ramirez J.T., Yacaman M.J.* // *Nanotechnology*. 2005. V. 16. № 10. P. 2346.
91. *Garipov I.T., Khaydarov R.R., Gapurova O.U., Efimova I.L., Evgrafova S.Y.* // *J. Siberian Federal Univ. Biology*. 2019. V. 12. № 3. P. 266.
92. *Malaekeh-Nikouei B., Bazzaz B.S.F., Mirhadi E., Tajani A.S., Khameneh B.* // *J. Drug Delivery Sci. Technol.* 2020. V. 60. P. 15.
93. *Kim J.S., Kuk E., Yu K.N., Kim J.H., Park S.J., Lee H.J., Kim S.H., Park Y.K., Park Y.H., Hwang C.Y., Kim Y.K., Lee Y.S., Jeong D.H., Cho M.H.* // *Nanomedicine-Nanotechnol. Biol. Medicine*. 2007. V. 3. № 1. P. 95.
94. *Beer C., Foldbjerg R., Hayashi Y., Sutherland D.S., Autrup H.* // *Toxicol. Lett.* 2012. V. 208. № 3. P. 286.
95. *Zejin A.A.* // *Polymer Science A*. 2019. V. 61. № 6. P. 754.
96. *Zejin A.B., Mikheikin S.V., Rogacheva V.B., Zansokhova M.F., Sybachin A.V., Yaroslavov A.A.* // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2015. V. 226. P. 17.
97. *Pergushov D.V., Zejin A.A., Zejin A.B., Müller A.H.E.* // *Polyelectrolyte Complexes Dispersed Solid State I*. 2013. P. 173.
98. *Wang L., Lo Porto C., Palumbo F., Modic M., Cvelbar U., Ghoheira R., De Geyter N., De Vrieze M., Kos S., Sersa G., Leys C., Nikiforov A.* // *Mater. Sci. Eng. C*. 2021. V. 119. P. 11.
99. *Kvitek L., Panacek A., Soukupova J., Kolar M., Vecerova R., Pucek R., Holecova M., Zboril R.* // *J. Phys. Chem C*. 2008. V. 112. № 15. P. 5825.
100. *He D., Dorantes-Aranda J.J., Waite T.D.* // *Environment. Sci. Technol.* 2012. V. 46. № 16. P. 8731.
101. *Reidy B., Haase A., Luch A., Dawson K.A., Lynch I.* // *Materials*. 2013. V. 6. № 6. P. 2295.
102. *Li Y.F., Chen C.Y.* // *Small*. 2011. V. 7. № 21. P. 2965.
103. *Gliga A.R., Skoglund S., Wallinder I.O., Fadeel B., Karlsson H.L.* // *Particle Fibre Toxicol.* 2014. V. 11.
104. *Ahamed M., Karns M., Goodson M., Rowe J., Hussain S.M., Schlager J.J., Hong Y.L.* // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2008. V. 233. № 3. P. 404.
105. *Wang J., Sui M., Ma Z., Li H., Yuan B.* // *RSC Adv*. 2019. V. 9. № 44. P. 25667.
106. *Liu W., Wu Y., Wang C., Li H.C., Wang T., Liao C.Y., Cui L., Zhou Q.F., Yan B., Jiang G.B.* // *Nanotoxicology*. 2010. V. 4. № 3. P. 319.
107. *George S., Lin S., Ji Z., Thomas C.R., Li L., Mecklenburg M., Meng H., Wang X., Zhang H., Xia T.* // *ACS Nano*. 2012. V. 6. № 5. P. 3745.
108. *Zejin A.A.* // *Polymer Science C*. 2016. V. 58. № 1. P. 118.
109. *Belloni J.* // *Catalysis Today*. 2006. V. 113. № 3–4. P. 141.
110. *Xia Y., Xiong Y., Lim B., Skrabalak S.E.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009. V. 48. № 1.
111. *Polyelectrolytes and Nanoparticles.* / Ed. by *J. Koetz, S. Kosmella*. Springer, 2007.
112. *Papisov I.M., Litmanovich A.A.* // *Colloids Surf. A*. 1999. V. 151. № 3. P. 399.
113. *Dai J.H., Bruening M.L.* // *Nano Lett.* 2002. V. 2. № 5. P. 497.
114. *Wang T.C., Rubner M.F., Cohen R.E.* // *Langmuir*. 2002. V. 18. № 8. P. 3370.
115. *Twu Y.K., Chen Y.W., Shih C.M.* // *Powder Technol.* 2008. V. 185. № 3. P. 251.
116. *Huang H.Z., Yang X.R.* // *Carbohydr. Res.* 2004. V. 339. № 15. P. 2627.
117. *Yoksan R., Chirachanchai S.* // *Mater. Chem. Phys.* 2009. V. 115. № 1. P. 296.
118. *Preethika R.K., Ramya R., Ganesan M., Nagaraj S., Pandian K.* // *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*. 2016. V. 7. № 4. P. 759.
119. *Prozorova G.F., Pozdnyakov A.S., Kuznetsova N.P., Korzhova S.A., Emel'yanov A.I., Ermakova T.G., Fadeeva T.V., Sosedova L.M.* // *Int. J. Nanomedicine*. 2014. V. 9. P. 1883.
120. *Zejin A.A., Klimov D.I., Zezina E.A., Mkrtychyan K.V., Feldman V.I.* // *Radiat. Phys. Chem.* 2020. V. 169. 108076.
121. *Zezina E.A., Emel'yanov A.I., Pozdnyakov A.S., Prozorova G.F., Abramchuk S.S., Feldman V.I., Zejin A.A.* // *Radiat. Phys. Chem.* 2019. V. 158. P. 115.
122. *Demchenko V., Riabov S., Sinelnikov S., Radchenko O., Kobylinskiy S., Rybalchenko N.* // *Carbohydr. Polymers*. 2020. V. 242. 116431.
123. *Demchenko V., Riabov S., Kobylinskiy S., Goncharenko L., Rybalchenko N., Kruk A., Moskalenko O., Shut M.* // *Scientific Reports*. 2020. V. 10. № 1. 7126.
124. *Klimov D.I., Zezina E.A., Lipik V.C., Abramchuk S.S., Yaroslavov A.A., Feldman V.I., Sybachin A.V., Spiridonov V.V., Zejin A.A.* // *Radiat. Phys. Chem.* 2019. V. 162. P. 23.
125. *Dai J., Bruening M.L.* // *Nano Lett.* 2002. V. 2. № 5. 497.
126. *Manikandan A., Sathiyabama M.* // *J. Nanomedicine Nanotechnol.* 2015. V. 6. № 1. P. 1.
127. *Lee H.J., Jeong S.H.* // *Textile Res. J.* 2004. V. 74. № 5. P. 442.
128. *Lee H.J., Jeong S.H.* // *Textile Res. J.* 2005. V. 75. № 7. P. 551.
129. *Khaydarov R.R., Khaydarov R.A., Estrin Y., Evgrafova S., Scheper T., Endres C., Cho S.Y.* // *Nanomaterials: Risks and Benefits. NATO Science for Peace and Security Series C: Environmental Security*. Heidelberg: Springer Nature. 2009.
130. *Takahashi C., Yamada T., Yagi S., Murai T., Muto S.* // *Mater. Sci. Eng.* 2021. V. 121. P. 111718.
131. *Zhang G., Xiao Y., Yin Q., Yan J., Zang C., Zhang H.* // *Nanoscale Res. Lett.* 2021. V. 16. № 1. 36.
132. *Iqbal M., Zafar H., Mahmood A., Niazi M.B.K., Aslam M.W.* // *Polymers*. 2020. V. 12. № 9. P. 17.
133. *Schacher F.H., Rudolph T., Drechsler M., Müller A.H.E.* // *Nanoscale*. 2011. V. 3. № 1. P. 288.
134. *Bakar A., Guven O., Zejin A.A., Feldman V.I.* // *Radiat. Phys. Chem.* 2014. V. 94. P. 62.
135. *Mkrtychyan K.V., Zejin A.A., Zezina E.A., Abramchuk S.S., Baranova I.A.* // *Russ. Chem. Bull.* 2020. V. 69. № 9. P. 1731.
136. *Bastos-Arrieta J., Muñoz M., Ruiz P., Muraviev D.N.* // *Nanoscale Res. Lett.* 2013. V. 8. № 1. P. 1.
137. *Bruening M.L., Dotzauer D.M., Jain P., Ouyang L., Baker G.L.* // *Langmuir*. 2008. V. 24. № 15. P. 7663.
138. *Liu G., Dotzauer D.M., Bruening M.L.* // *J. Membr. Sci.* 2010. V. 354. № 1–2. P. 198.
139. *Panova I.G., Sybachin A.V., Spiridonov V.V., Kydraliev K., Jorobekova S., Zejin A.B., Yaroslavov A.A.* // *Geoderma*. 2017. V. 307. P. 91.
140. *Panova I., Drobyazko A., Spiridonov V., Sybachin A., Kydraliev K., Jorobekova S., Yaroslavov A.* // *Land Degrad. Development*. 2019. V. 30. № 3. P. 337.
141. *Macanás J., Ouyang L., Bruening M.L., Muñoz M., Remigy J.C., Lahitte J.F.* // *Catalysis Today*. 2010. V. 156. № 3–4. P. 181.