

УДК 541.64:547.9

БИОЦИДНЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ РЕЦЕПТУРЫ И ПОКРЫТИЯ¹

© 2021 г. В. М. Мисин^a, А. А. Зезин^{b,c,*}, Д. И. Климов^c,
А. В. Сыбачин^b, А. А. Ярославов^b

^a Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук
119334 Москва, ул. Косыгина, 4, Россия

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

^c 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].

¹ 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. Антибактериальный 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, иницирующее 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 иницируют 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 антибактериальными 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/см².

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 мономерные 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 бислойных 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(диэтиламиноэтилметакрилата) 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 γ -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⁺, 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 полиэтиленимина 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–Cu²⁺ и интерполимерных комплексов поли(1-винил-1,2,4-триазол)-ПАК–Cu²⁺ [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 (полиэтиленимин, 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., Dağı 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.