



УДК 57.083;544.165

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МЕТОДЫ РАЗРУШЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ И ОКСИДОВ МЕТАЛЛОВ

© 2026 г. П. А. Демина*, **, ***, А. Н. Генералова*,#

* ФГБУН ГНЦ “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова”
РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

** НИЦ “Курчатовский институт”, Курчатовский комплекс кристаллографии и фотоники,
Россия, 123182 Москва, пл. Академика Курчатова, 1

*** Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского,
Россия, 119435 Москва, Абрикосовский пер., 2

Поступила в редакцию 01.10.2025 г.

После доработки 15.10.2025 г.

Принята к публикации 17.10.2025 г.

В настоящее время одну из наиболее серьезных угроз здоровью населения представляет распространение бактерий, обладающих множественной устойчивостью к лекарственным препаратам. Ситуацию осложняет способность свободных бактерий формировать бактериальные биопленки, что значительно увеличивает выживаемость бактерий при антибиотикотерапии. В связи с этим поиск инновационных подходов для преодоления антибиотикорезистентности становится крайне актуальной задачей. В последние годы наночастицы металлов и оксидов металлов продемонстрировали возможности для эффективной и продолжительной антибактериальной активности и предотвращения формирования биопленок. Антибактериальная активность наночастиц связана со взаимодействием с клеточной стенкой, высвобождением ионов металлов и генерацией активных форм кислорода, которые влияют как на клеточные мембраны, так и на внутриклеточные структуры. Уникальные оптические, магнитные и термические свойства наночастиц можно легко настраивать и создавать мультифункциональные наноконструкции посредством биофункционализации, включения антибиотиков, биоактивных молекул, фотосенсибилизаторов и проч. Такой подход позволяет получить синергетический эффект от всех компонентов и значительно снизить/предотвратить формирование бактериальных биопленок.

Ключевые слова: наночастицы металлов/оксидов металлов, бактериальные биопленки, активные формы кислорода, резистентность, антибактериальная активность

DOI: 10.7868/S1998286026020047

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	179
2. ФОРМИРОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК И ИХ СВОЙСТВА	180
3. МЕХАНИЗМ РАЗРУШЕНИЯ БИОПЛЕНКИ ПРИ УЧАСТИИ НАНОЧАСТИЦ	182
3.1. Механизм дезактивации одиночных бактерий наночастицами металлов и оксидов металлов	182
3.1.1. Разрушение клеточной стенки бактерий, связанное с физико-химическими свойствами наночастиц	183
3.1.2. Активность свободных ионов металлов, высвобождающихся из наночастиц	184
3.1.3. Окислительный стресс, связанный с генерацией АФК	185

Сокращения: EPS (extracellular polymeric substances) – внеклеточные полимерные вещества; QS (quorum sensing) – чувство кворума; АФДТ – антибактериальная фотодинамическая терапия; АФК – активных форм кислорода; АФТТ – антибактериальная фототермическая терапия; НЧ – наночастицы.

Автор для связи: (тел.: +7 (916) 610-99-40; эл. почта: a-generalova@yandex.ru).

3.2. Роль наночастиц в подавлении роста бактериальной биопленки	186
4. ПРИМЕРЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЕНОК	189
4.1. Ag-НЧ	189
4.2. ZnO-НЧ	190
4.3. Cu/CuO-НЧ	191
4.4. НЧ оксида железа	192
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	193
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	195

1. ВВЕДЕНИЕ

Рост числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий и их способность формировать биопленки определяет необходимость разработки новых альтернативных стратегий и инновационных подходов, которые позволят проводить эффективное лечение бактериальных инфекций. Значительный потенциал для решения этих задач имеет нанобиотехнология, обладающая целым арсеналом средств для создания антибактериальных агентов, механизм действия которых отличен от механизма действия антибиотиков [1]. В частности, большое внимание привлекают наночастицы (НЧ), продемонстрировавшие перспективность применения в биомедицинских целях, включая доставку лекарственных препаратов, пассивное и адресное маркирование целевой области, терапию, детекцию биоспецифических взаимодействий и т.д. Это обусловлено такими свойствами НЧ, как большая площадь поверхности, широкий выбор прекурсоров для их синтеза, разнообразие форм и размеров с возможностью контроля их узкого распределения, специфическая морфология, функциональность, а также способность присоединять биологически активные молекулы и формировать гибридную структуру. Поэтому наблюдается растущий интерес к получению НЧ с универсальной антибактериальной активностью, против которых патогены еще не смогли выработать резистентность [2, 3].

Особенно перспективны НЧ на основе металлов и оксидов металлов, которые имеют все вышеперечисленные преимущества НЧ. Кроме того, такие НЧ биосовместимы, могут обладать оптическими, электрическими, магнитными, термическими и другими физико-химическими свойствами, определяющими их фотокаталитическую, фотодинамическую и фототермическую активность. Свойства таких НЧ можно настраивать в процессе синтеза, а также модифицировать и функционализировать поверхность в зависимости от поставленных задач [4]. Среди антимикробных

наноматериалов металл-содержащие НЧ продемонстрировали способность оказывать значительное влияние на лечение, уход за пациентами и стали предметом обширных исследований [1]. Следует также отметить, что НЧ на основе металлов имеют сложный механизм антибактериальной активности, что затрудняет развитие у бактерий устойчивости к действию НЧ. Антибактериальные механизмы антибиотиков в основном включают повреждение белков, ДНК, фолиевой кислоты и других биологических молекул, что подавляет размножение бактерий. Однако действие антибиотиков реализуется специфично и по одному механизму, поэтому они обычно активны по отношению к ограниченному числу видов бактерий [5]. Кроме того, бактерии постоянно мутируют и развивают механизмы, которые защищают их от воздействия антибактериальных препаратов, что вызывает, в частности, антибиотикорезистентность. В отличие от антибиотиков, металл-содержащие НЧ обычно оказывают бактерицидное воздействие благодаря нескольким антибактериальным механизмам. НЧ могут одновременно разрушать как клеточные стенки, так и внутриклеточные мишени за счет взаимодействий при физическом контакте, высвобождения ионов металлов и образования активных форм кислорода (АФК) [6].

Помимо устойчивости к действию антибиотиков, бактерии для повышения выживаемости могут формировать пространственно-организованные структуры, называемые биопленками. По оценкам специалистов, с образованием таких пленок связано ~60% хронических инфекций [7]. Биопленки представляют собой колонию бактерий, которая находится в сформированном ими матриксе из внеклеточных полимерных веществ (extracellular polymeric substances, EPS). Биопленка может реагировать на потенциальную опасность и изменения окружающей среды. Это позволяет бактериям в биопленке существовать в условиях, неблагоприятных для планктонных бактерий, а также на медицинских устройствах, в том числе

катетерах, протезах, имплантатах и т.д. Такие пленки могут формироваться как на биологической, так и на инертной поверхности. Целый ряд хронических инфекций, таких как муковисцидоз, хронические раны, язвы и т.д., связаны с образованием биопленок [8]. Устойчивость биопленок к антибактериальным препаратам может быть в 1000 раз выше, чем у свободных (планктонных) бактерий [9]. Одна из причин – влияние матрикса EPS, который значительно затрудняет доставку антибиотиков к бактериям, особенно в глубине биопленки, и только верхние слои микроорганизмов биопленки подвергаются летальной дозе. Поэтому разработка инновационных противомикробных стратегий, которые потенциально могут преодолеть антибиотикорезистентность, представляет собой актуальную задачу [10].

Один из подходов связан с использованием НЧ на основе металлов и оксидов металлов, которые помимо антибактериальной активности в отношении планктонных бактерий способны адсорбироваться на поверхности биопленки, затем эффективно диффундировать в объем (матрикс) и воздействовать на бактерии в колонии. Взаимодействие между НЧ и компонентами биопленки – как внутри матрикса, так и на поверхности бактерий – во многом зависит от физико-химических характеристик НЧ (размер, форма, поверхностный заряд, гидрофобность, функциональные группы и т.д.). На это взаимодействие также оказывают влияние и свойства матрикса, такие как вязкость, плотность, текучесть [11]. В последнее десятилетие наблюдается неуклонный рост числа исследований, посвященных использованию НЧ металлов и оксидов металлов для разрушения и предотвращения образования биопленок [12, 13]. Однако пока полностью не выяснены точная роль, степень и механизм каждого взаимодействия, поскольку они происходят в динамичной физиологической среде, в которой одно конкретное взаимодействие может вызвать ряд побочных эффектов [14].

В данном обзоре рассмотрены НЧ металлов и оксидов металлов в качестве антибактериальных агентов, имеющих большой потенциал в инактивации роста бактериальных биопленок. Подробный анализ литературы позволил описать механизм их действия как в отношении планктонных бактерий, так и их организованных структур в виде биопленок. Представлены основные преимущества применения металл-содержащих НЧ для разрушения биопленок по сравнению с антибиотиками. Рассмотрены примеры НЧ металлов и оксидов металлов, обладающих значимой ак-

тивностью в подавлении роста биопленок, к которым, согласно литературным данным, относятся Ag-, ZnO-, Cu/CuO-НЧ и НЧ оксида железа [12].

2. ФОРМИРОВАНИЕ И СВОЙСТВА БАКТЕРИАЛЬНЫХ БИОПЛЕНОК

Для повышения выживаемости в неблагоприятных условиях планктонные бактерии способны объединяться в колонии и формировать биопленки, т.е. пространственно-организованные, связанные с поверхностью структуры, удерживаемые матриксом EPS, состоящим из самопроизвольно продуцируемых внеклеточных полимерных веществ. В состав EPS входят такие экзополимеры, как полисахариды, белки, липиды и нуклеиновые кислоты. Полисахариды в составе матрикса крайне разнообразны не только по моносакхаридным составляющим, но также по гликозидным связям, разветвленности, заместителям и заряду. Они выполняют ряд важнейших функций: отвечают за адгезию бактерий к поверхности и друг к другу, определяют структуру биопленки, влияют на стабильность биопленок и их защиту от внешней среды [15]. Белки, входящие в состав матрикса EPS, представлены ферментами, отвечающими за метаболизм бактерий и модуляцию матрикса EPS за счет реструктуризации полисахаридов, а также амилоидными фибриллами, ответственными за гомеостаз биопленок [16]. Еще один наиболее часто встречающийся компонент биопленки – внеклеточная ДНК, основные биологические функции которой заключаются в формировании биопленки на ранних этапах, переносе генов и репарации поврежденной ДНК, а также депонировании углерода, азота и фосфора [17]. Состав EPS, как правило, зависит от различных факторов окружающей среды (рН, температуры, доступности питательных веществ), штамма бактерий, возраста сформированной биопленки [18] и может адаптироваться в ответ на изменение внешних условий. Например, в ответ на водный стресс увеличивается доля высокогидратированных полимеров, выполняющих функции гидрогеля, удерживающего воду, обеспечивая поддержание водного статуса [19].

EPS отвечает за механическую прочность биопленки, поддерживая при этом ее высокую пластичность. Присутствие воды в матриксе EPS связано с наличием развитой системы каналов и пор, обеспечивающих транспорт питательных веществ и кислорода. Эта пористая структура пропускает низкомолекулярные соединения, но задерживает крупные молекулы, белки и частицы среды. Высокая вязкость EPS ограничивает диффузию низкомолекулярных соединений вглубь матрицы, что

приводит к инаktivации антибиотика до того, как он успеет распространиться и оказать действие в биопленке. Пространственная структура биопленки зависит от градиента кислорода, pH и субстрата в виде гетерогенной локальной микросреды, содержащей различные типы клеток, включая медленно-растущие, а также проявляющие свойство персистенции. Клетки-персистеры – часть популяции бактерий, которые способны переживать действие антибиотика во временном состоянии замедленного метаболизма, а затем восстанавливать рост в благоприятной среде. Такие субпопуляции встречаются у различных бактерий, например, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Gardnerella vaginalis*.

Жесткая структура полисахаридов матрикса способствует сближению бактерий, увеличивая вероятность клеточных взаимодействий [19], что позволяет координировать поведение патогенных клеток и выполнять сложные функции в составе группы. Этот феномен известен как система quorum sensing (QS) – чувство кворума [20]. Она выступает важнейшим регуляторным механизмом коллективного поведения бактериальных сообществ, реагирующим на плотность клеток путем продуцирования диффундирующих аутоиндукторов. Это сигнальные молекулы, позволяющие биопленке адаптироваться к изменяющимся условиям и координировать экспрессию генов. В результате реализуется возможность горизонтального переноса генов [21], который, вероятно, высту-

пает одной из основных причин устойчивости к антибиотикам [22]. Как правило, аутоиндукторы у грамотрицательных и грамположительных бактерий различаются и обычно это ацилгомосериновые лактоны и олигопептиды соответственно [23].

Формирование и рост биопленки представляют собой непрерывный динамический процесс, чаще всего описываемый несколькими стадиями (рис. 1). Эти стадии включают первоначальную адгезию планктонных бактерий к поверхности, формирование полимерного матрикса EPS и микроколоний, рост и созревание биопленки, завершающиеся фрагментацией и выходом бактерий в окружающую среду [24].

На первом этапе формирования биопленки происходит адгезия планктонных бактерий к поверхности. Белковые и углеводные структуры, такие как пили, жгутики, фимбрии и гликокаликс, на бактериальной стенке облегчают прикрепление и формирование пленки. Это изменяет свойства поверхности, увеличивает вероятность прикрепления свободноплавающих бактерий и способствует росту биопленки [25]. Перенос бактерий на поверхность осуществляется благодаря их подвижности, броуновскому движению, гравитации, диффузии, конвективному переносу и т.д. Этот первый этап присоединения обратим, хотя тенденция притяжения к поверхности может преодолеть отталкивание, что приведет к необратимой адгезии [24].

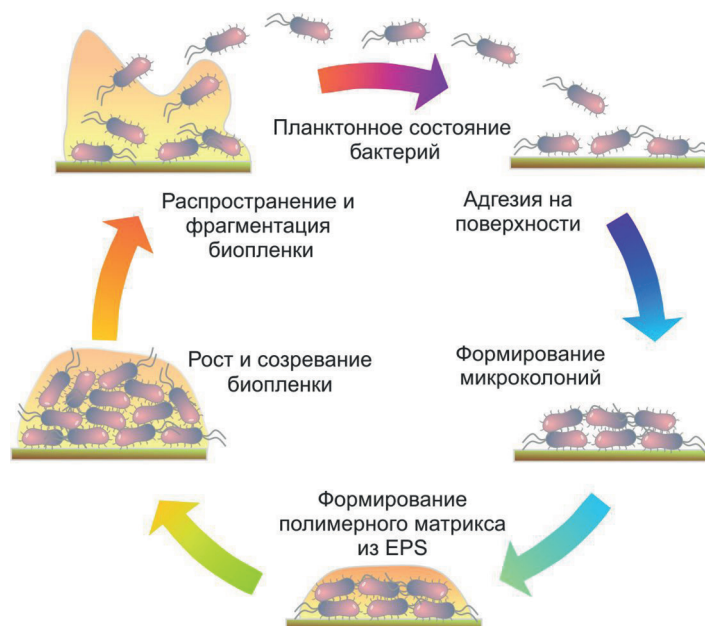


Рис. 1. Жизненный цикл бактериальной биопленки. Планктонные бактерии первоначально адгезируют к поверхности, формируют микроколонии, секретируют полимерный матрикс EPS. Рост и развитие биопленки завершается фрагментацией и выходом бактерий в окружающую среду.

На следующем этапе адгезия становится необратимой, поскольку бактерии изменяют паттерны экспрессии генов, переходя от планктонной формы к форме существования в биопленке, и наступает этап созревания биопленки. Как правило, это выражается активным производством матрикса EPS [26], что приводит к увеличению размера биопленки и формированию трехмерной структуры. В этой структуре образуются каналы, по которым осуществляется транспорт питательных веществ, сигнальных молекул, происходит удаление продуктов жизнедеятельности [27]. Бактерии активно размножаются и при достижении высокой плотности начинают взаимодействовать, регулируя численность и коллективное поведение посредством бактериальной сигнализации QS [20]. Кроме того, QS не только контролирует весь процесс образования биопленки, но и стимулирует бактерии продуцировать EPS. Биопленка приобретает структуру большей толщины с “морщинистой” поверхностью, где клетки сближаются благодаря латеральному давлению. Это давление ослабляется за счет накопления мертвых клеток, что способствует вертикальному росту пленки. После образования первой структуры бактерии того же или другого вида, присутствующие в окружающей среде, также могут включаться в построение биопленки. Это приводит к превращению структуры из пленочной в грибовидную или другую трехмерную структуру биопленки [28].

На заключительном этапе происходит фрагментация биопленки и выход одиночных бактерий в окружающую среду с их последующей адгезией на новой поверхности. Так завершается жизненный цикл биопленки, что чаще всего вызвано недостатком питательных веществ, растворенного кислорода или накоплением метаболитов и токсичных веществ. Переход бактерий в планктонное состояние может быть вызван также механическим стрессом, ферментативным расщеплением EPS, производством поверхностно-активных веществ, снижением экспрессии генов, связанных с подвижностью и адгезией бактерий [24].

В целом формирование и развитие биопленки занимает ~2–4 дня. При этом бактерии приобретают устойчивость к действию антибиотиков и способны избегать иммунного ответа, что может приводить к различным осложнениям: нарушению процесса ранозаживления, риску развития хронических инфекций [29, 30]. Поскольку разработка новых классов антибиотиков происходит медленно, а их длительное применение может вызывать множественную лекарственную устойчивость, поиск новых веществ, способных разрушать биопленку, представляется острой необходимостью.

3. МЕХАНИЗМ РАЗРУШЕНИЯ БИОПЛЕНКИ ПРИ УЧАСТИИ НАНОЧАСТИЦ

Взаимодействие между НЧ и бактериальными биопленками регулируется физико-химическими свойствами как НЧ, так и биопленки [31]. Эти свойства определяют степень проникновения НЧ, специфику их взаимодействия с матриксом биопленки и непосредственно с бактериями, а в некоторых случаях и механизм токсичности. Пока до конца не понятны роль, влияние и механизм каждого взаимодействия, приводящего к разрушению бактериальной биопленки. В настоящее время предложены основные концепции антибактериальной активности НЧ по отношению к биопленкам, которые будут рассмотрены далее.

3.1. Механизм дезактивации одиночных бактерий наночастицами металлов и оксидов металлов

Разрушение биопленок с помощью НЧ непосредственно связано с антибактериальной активностью НЧ, которую они проявляют в отношении планктонных бактерий. Поэтому прежде всего будут рассмотрены механизмы, благодаря которым происходит гибель одиночных бактерий, если подвижность НЧ позволила преодолеть EPS и подойти к их поверхности. Антибактериальную активность НЧ определяют как физико-химические, коллоидные, поверхностные свойства, так и тип бактерий. Активность НЧ во многом зависит от структуры клеточной стенки бактерий, которая принципиально отличается у грамположительных и грамотрицательных бактерий. Грамположительные бактерии помимо цитоплазматической мембраны имеют значительно более толстый слой пептидогликана (20–80 нм) в клеточных стенках, чем грамотрицательные бактерии (~8 нм). К тому же грамотрицательные бактерии содержат дополнительную внешнюю мембрану, состоящую из липополисахаридов, и мембранный слой, называемый периплазмой, который расположен между внешним слоем и цитоплазматической мембраной [13, 32].

Взаимодействие НЧ и бактерий непосредственно связано с размером НЧ, который больше размера молекул, но меньше размера бактерий, с большим отношением площади поверхности к объему и, следовательно, большим количеством поверхностных молекул/атомов. Кроме того, целый ряд свойств НЧ на основе металлов и оксидов металлов отвечает за антибактериальную активность. К ним относятся следующие свойства:

1) высвобождение ионов металла (Me^{n+}) из НЧ, которое может происходить как снаружи, так и внутри клеток; 2) специфические физические и структурные свойства НЧ, такие как дефекты поверхности и кристаллов, морфология поверхности, форма и т.д.; 3) возможность активации НЧ внешними стимулами, такими как УФ-свет, магнитное поле и др. [1].

Эти свойства лежат в основе антибактериальной активности НЧ на основе металлов, но точный механизм действия до конца пока не изучен. На сегодняшний день выделяют три основных механизма, схематически представленных на рис. 2: 1) разрушение клеточной стенки бактерий, связанное с физико-химическими свойствами НЧ [33]; 2) действие свободных ионов металлов, высвобождающихся из НЧ [34]; 3) окислительный стресс, связанный с генерацией АФК внутри или снаружи клетки [35]. Эти механизмы будут более подробно рассмотрены далее.

3.1.1. Разрушение клеточной стенки бактерий, связанное с физико-химическими свойствами наночастиц

При исследовании антибактериальной активности металл-содержащих НЧ первоначально полагали, что основной антибактериальный механизм связан с высвобождением ионов, а роль самих НЧ незначительна. В настоящее время

представлен целый ряд работ (например, [33, 36, 37]), которые подчеркивают важность физико-химических свойств НЧ, таких как состав, размер, форма, заряд, поверхностные свойства.

Эти свойства, прежде всего, определяют взаимодействие НЧ с клеточной стенкой бактерий, которая выступает в качестве первого барьера против любых внешних воздействий, поддерживает стабильность внутренней среды, обеспечивает транспорт питательных веществ и высвобождение метаболитов, а также содержит специфические рецепторы. НЧ могут повреждать целостность клеточной мембраны и влиять на ее функцию при взаимодействии [38]. НЧ малого размера способны не только взаимодействовать, но и проникать через стенки бактериальных клеток, вызывая необратимые повреждения [33]. НЧ адсорбируются на поверхности клетки, что приводит к деполаризации клеточной стенки, т.е. типичный для нее отрицательный заряд уменьшается, что облегчает проникновение НЧ в клетку [39]. Кроме того, адсорбция НЧ приводит к образованию пор в клеточной стенке, которые облегчают проникновение ионов и усложняют регуляцию транспорта в клетке [40]. Полагают, что физический контакт с НЧ может быть более пагубным для грамотрицательных бактерий, поскольку толстый слой пептидогликана в клеточной стенке грамположительных бактерий может защитить их от повреждений [41].

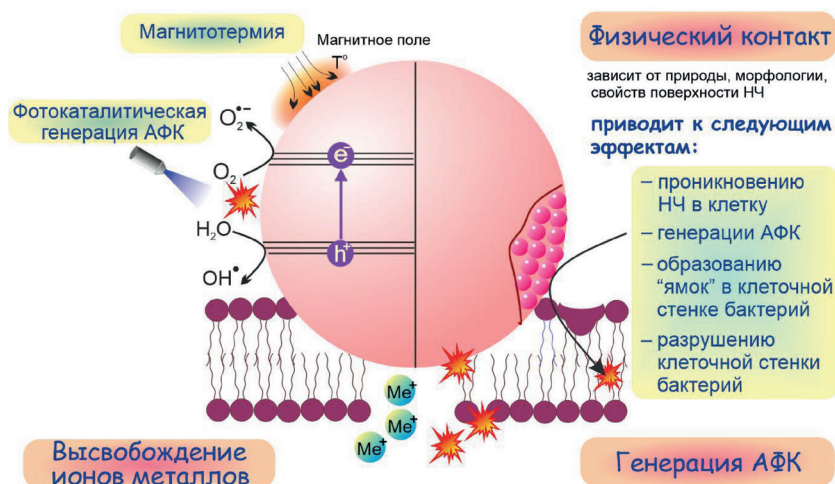


Рис. 2. Свойства НЧ металлов и оксидов металлов, определяющие их антибактериальное действие: высвобождение ионов металла (Me^{n+}) из НЧ. Этот процесс может происходить как вне, так и внутри клеток. Взаимодействие НЧ со стенкой бактерий, зависящее от физико-химических свойств НЧ, таких как дефекты поверхности и кристаллов, морфология поверхности, форма, размер и т.д., приводит к нарушению целостности клеточной стенки и образованию АФК, вызывает перекисное окисление липидов и денатурацию белков, что приводит к повреждению мембран и, как следствие, к разрушению внутриклеточных компонентов. Активация НЧ внешними стимулами: облучение УФ-светом запускает фотокалитическую генерацию АФК; воздействие магнитного поля позволяет проводить магнитотермию. Эти процессы приводят к гибели бактериальных клеток.

Грамположительные и грамотрицательные бактерии имеют отрицательно заряженную поверхность, которая влияет на взаимодействие с НЧ и высвобождаемыми ионами. В этой связи заряд НЧ – один из важных факторов, определяющих антибактериальную активность. Положительно заряженные НЧ более эффективны, поскольку они могут электростатически взаимодействовать с клеточной стенкой бактерий, что увеличивает ее повреждение и, соответственно, повышает антимикробную активность [37].

Повреждение клеточной стенки при контакте с НЧ может вызвать окислительный стресс и привести к гибели клетки. В работе [39] авторы показали, что после обработки грамположительных бактерий НЧ, а именно Ag-НЧ, происходит лизис клеток. Процесс лизиса сопровождается разделением клеточной мембраны и внутренней среды, компоненты которой (преимущественно вода с ионами) высвобождаются из цитоплазмы и накапливаются около лизированных клеток. Однако высокая концентрация потерянных ионов может серьезно нарушить мембранный транспорт бактерий. Этот дисбаланс ионов и стабильности мембраны приводит к нарушению процессов в клетке и, в итоге, к ее гибели [42].

НЧ могут иметь не только сферическую форму, но и форму трубок, пластин, стержней, листов, звезд, кубиков, пирамид и др. Полагают, что наиболее значительной антибактериальной активностью обладают наностержни и нанокубики, что, вероятно, связано с экспонированными в среду кристаллографическими плоскостями. Кроме того, наличие углов, ребер, дефектов усиливает механические повреждения клеток и увеличивает площадь поверхности, что способствует адсорбции и взаимодействию со стенкой бактерий, а также повышает генерацию АФК [41, 43].

Следует отметить тот факт, что взаимодействие НЧ с клеточной стенкой может значительно влиять на антибактериальную активность, даже если они не проникают в клетку. В ряде исследований показано, что НЧ могут уничтожать бактерии при агрегации на поверхности клетки или в периплазматическом пространстве [41, 44]. Агрегация приводит к нарушению гладкости и толщины клеточной стенки, что ведет к гибели бактерии. Агрегация НЧ может происходить либо в среде, либо на поверхности клетки после адсорбции. С другой стороны, агрегация НЧ может быть серьезным препятствием, прежде всего, связанным со стерическими затруднениями при взаимодействии с бактериальной клеточной стенкой, что снижает биоцидный эффект [1]. Следовательно,

необходимое условие – коллоидная стабильность НЧ в дисперсионной среде, которую можно поддерживать с помощью молекул-стабилизаторов, отвечающих также за морфологию поверхности НЧ [45, 46].

3.1.2. Активность свободных ионов металлов, высвобождающихся из наночастиц

Антибактериальная активность НЧ также связана с высвобождением ионов. Этот механизм считается преобладающим, поскольку бактерии имеют жесткие клеточные стенки, что затрудняет адсорбцию коллоидных частиц, но позволяет проникать ионам. Цитотоксичность ионов металлов проявляется благодаря их взаимодействию с сульфгидрильными группами мембранных и цитозольных белков и ферментов микроорганизмов, что подавляет основные биологические функции. Ионы металлов также могут вызывать повреждение ДНК, что связано с их высоким сродством к фосфатам в молекуле ДНК. Это приводит к мутации или гибели микроорганизма [47].

Свободные ионы металлов (например, в виде раствора соли), добавленные к бактериальным культурам, обычно распределяются по всему объему без определенной локализации. В то же время, благодаря адсорбции НЧ и их взаимодействию с клеточной стенкой бактерии, НЧ обеспечивают непрерывное высвобождение и высокую концентрацию ионов вблизи клеточной мембраны. Это приводит к более сильному биоцидному эффекту [34]. Форма НЧ также влияет на проникновение ионов в соответствии с закономерностями, описанным в п. 3.1.1. Кроме того, в случае НЧ малого размера относительно большая площадь поверхности по сравнению с более крупными НЧ способствует ускоренному растворению и образованию ионов в более высокой концентрации, которые могут повреждать и инактивировать основные биомолекулы [48].

На высвобождение ионов, помимо размера и формы, могут влиять и другие факторы, такие как свойства окружающей среды, механизмы защиты бактерий и физико-химические свойства НЧ. Стоит отметить, что высвобождение ионов из каждого типа НЧ зависит от конкретных условий, используемых в эксперименте. Например, было показано, что растворимость ZnO-НЧ в культуральных средах выше, чем в физиологическом растворе, воде или PBS. Это, вероятно, связано с образованием осадков, в отличие от лабильных комплексов цинка в культуральной среде, что значительно снижает концентрацию ионов Zn^{2+} и уменьшает антимикробную активность в этих

растворах [37]. Кроме того, высвобождение ионов из НЧ также может зависеть, например, от поверхностных функциональных групп, pH, ионной силы, концентрации растворенного кислорода, температуры, присутствия органических и неорганических соединений. Поэтому водные дисперсии НЧ металлов и оксидов металлов следует рассматривать как динамическую систему, способную к высвобождению ионов в зависимости от физико-химических свойств НЧ и бактериальной питательной среды [1].

3.1.3. Окислительный стресс, связанный с генерацией АФК

Разнообразие химического состава НЧ, окислительные свойства и участие в окислительно-восстановительных реакциях определяют их способность вызывать окислительный стресс. Это лежит в основе еще одного важного механизма антибактериальной активности НЧ [36]. Окислительный стресс рассматривается как состояние, при котором существует дисбаланс между выработкой оксидантов и наличием антиоксидантов. Этот дисбаланс может нарушить окислительно-восстановительные сигнальные и контрольные процессы внутри клеток, что станет причиной гибели клетки. К сильным оксидантам относятся АФК, которые могут как повреждать клетки, так и предотвращать их гибель при генерации АФК за счет активации внутриклеточных защитных механизмов [49]. НЧ могут проявлять свойства сильных оксидантов благодаря возможности выработки АФК [36].

АФК представляют собой частично восстановленные формы кислорода, к которым относятся супероксидный анион-радикал ($O_2^{\bullet-}$), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал ($HO^{\bullet}$), пероксидный радикал ($ROO^{\bullet}$), синглетный кислород (1O_2), а также органические пероксиды ($ROOH$) [50]. АФК благодаря своему многоцелевому действию подавляют антиоксидантную защиту патогенов и не дают развиваться механизмам резистентности [51]. Антибактериальная активность АФК, продуцируемых НЧ, разнообразна, при этом различные эффекты могут проявляться как по отдельности, так и в комбинации; к ним относятся нарушение целостности клеточной мембраны, генерация АФК внутри или вне клетки, генерация АФК ионами металлов, высвобождаемыми из НЧ вне клетки или после попадания в клетку [8].

Эти эффекты связаны с каталитической активностью НЧ, которая подобна активности, проявляемой ферментами, и с фотоиндуцируемой актив-

ностью. Это основные механизмы, определяющие образование АФК.

Каталитическая активность НЧ на основе металлов приводит к увеличению генерации АФК в бактериальной клетке, запуская транскрипцию генов, участвующих в защите клетки от АФК, к нарушению производства и утилизации АТФ в бактериях. Это обусловлено, прежде всего, активностью высвобождающихся ионов, которая подобна оксидазной или пероксидазной активности. В этом случае эффект от ионов может быть получен без светового или ультразвукового возбуждения. Непосредственно НЧ также обладают такой активностью [8]. Различные виды каталитической активности будут рассмотрены более детально далее.

Пероксидазная активность НЧ и, прежде всего ионов, связана с катализом разложения пероксида водорода (H_2O_2) до гидроксильного радикала $HO^{\bullet}$, который выступает наиболее реакционноспособной формой свободных радикалов, образующихся в присутствии кислорода. Гидроксильные радикалы могут быстро окислять углеводы, белки, фосфолипиды, ДНК, а также инактивировать ферменты. При этом уменьшается концентрация H_2O_2 , которая необходима для гомеостаза бактерий [52]. Большинство высвобожденных ионов металлов демонстрируют токсичность благодаря свободным радикалам, образующимся при протекании реакции Габера–Вейса (рис. 3). В этой реакции супероксидный анион-радикал реагирует с H_2O_2 в присутствии ионов переходных металлов, таких как железо или медь, с образованием гидроксильных радикалов. Кроме того, ионы металлов в восстановленном состоянии могут реагировать с H_2O_2 с образованием гидроксильных радикалов по реакции Фентона (рис. 3). Окислительно-восстановительный потенциал Me^{n+1}/Me^{n+} , специфичный для каждого типа НЧ, – это важная термодинамическая характеристика, регулирующая генерацию АФК [36].

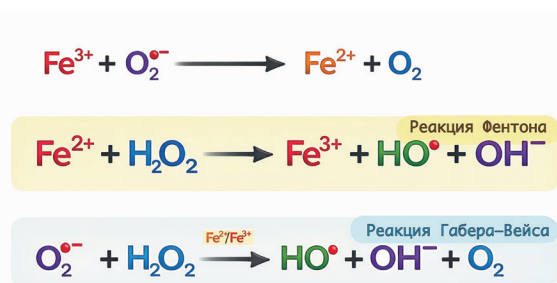


Рис. 3. Схема реакций генерации гидроксильных радикалов.

Оксидазная активность НЧ и прежде всего ионов связана с окислением органических молекул с образованием АФК даже в отсутствие окислителей, таких как H_2O_2 . НЧ на основе металлов/оксидов металлов (например, НЧ с ионами церия) могут имитировать свойства антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и холинацетилтрансфераза. Изменение окислительно-восстановительного состояния церия на поверхности НЧ – инструмент для настройки реакционноспособности НЧ по отношению к биологически значимым АФК. Например, церий-содержащие НЧ могут окислять различные субстраты при кислом pH без какого-либо окислителя, а при физиологическом значении pH такие НЧ проявляют антиоксидантную активность [53].

НЧ, состоящие из металлов в нейтральном состоянии, также могут проявлять антибактериальную активность, которая связана с генерацией АФК в присутствии растворенного кислорода. Таким образом, НЧ могут напрямую повреждать бактерии без высвобождения ионов, что, соответственно, повышает общую продукцию АФК (ионы + НЧ), которым не сможет противостоять антиоксидантная защита клеток [1]. АФК, генерируемые НЧ, могут повреждать клеточные мембраны и проникать через них, окислять мембранные липиды, поражать различные внутриклеточные компоненты [4]. Эффект от АФК может быть различным для грамположительных и грамотрицательных бактерий. Например, большая толщина клеточной стенки грамположительных бактерий защищает мембранные липиды от окисления АФК. Кроме того, вклад каждого вида АФК различен. Некоторые АФК, такие как гидроксил-анион-радикалы, имея отрицательный заряд, не способны проникать через отрицательно заряженную клеточную мембрану. Однако клеточная мембрана может пропускать незаряженный H_2O_2 , который способен вызывать гибель бактерий [54].

В этом контексте модификация поверхности НЧ имеет решающее значение. Для этого используют модификаторы, которые могут нести различные функции: выполнять роль стабилизатора, гидрофилизующего агента для создания водных дисперсий НЧ, а также придавать поверхности функциональность, например, путем введения функциональных групп, придания стимул-чувствительных свойств и т.д. Модификаторы определяют такие характеристики НЧ, как химические свойства поверхности, морфологию, заряд и коллоидную ста-

бильность, которые влияют на их взаимодействие с бактериальной клеточной стенкой и способствуют образованию АФК [41].

Другой механизм генерации АФК – фотоиндуцируемая активация, происходящая при облучении светом (рис. 2) [8]. Роль НЧ с таким механизмом образования АФК аналогична роли фотосенсибилизаторов при фотодинамической терапии. Фотосенсибилизаторы обычно активируются видимым или ультрафиолетовым светом, что сопровождается их переходом из основного триплетного состояния в кратковременное синглетное возбужденное состояние. Затем они переходят в триплетное возбужденное состояние и реагируют с субстратами посредством переноса электронов или отщепления водорода с образованием свободных радикалов или ион-радикалов. Этот путь известен как механизм I типа и реализуется в основном в мембранах бактериальных клеток, при котором происходит отщепление водорода от ненасыщенных фосфолипидов с последующим образованием липидных пероксидов. В результате происходит разрушение целостности клеточной мембраны и увеличение количества ионов, проникающих в клетку. Другой путь генерации АФК, механизм II типа, реализуется через переход кислорода из основного (триплетного) в возбужденное (синглетное, $^1\text{O}_2$) состояние посредством передачи энергии от активированного фотосенсибилизатора. $^1\text{O}_2$ может окислять важные клеточные компоненты, включая мембраны, белки, ферменты и ДНК, демонстрируя высокую антибактериальную активность НЧ [55, 56].

В последнее десятилетие активно изучался механизм антибактериальной фотоактивности различных НЧ против грамположительных и грамотрицательных бактерий. Однако нет единого мнения о том, какой механизм наиболее эффективен – I типа, включая $\text{OH}^\bullet$, или II типа, связанный с $^1\text{O}_2$ [55, 56].

3.2. Роль наночастиц в подавлении роста бактериальной биопленки

Уникальные свойства НЧ металлов и оксидов металлов обеспечивают их эффективное проникновение и диффузию в матрикс EPS, что сопровождается взаимодействием с основными компонентами биопленки, включая полисахариды, белки и внеклеточную ДНК. Это может приводить к ингибированию QS за счет инактивации аутоиндукторов, участвующих в системе бактериальной коммуникации [57]. Способность НЧ высвобож-

дать ионы, генерировать АФК также влияет на их транспорт в матриксе EPS и позволяет им достигать бактериальных клеток, где могут быть реализованы их антибактериальные механизмы (рис. 4). Пока не до конца изучены роль, влияние и механизм каждого взаимодействия, приводящего к разрушению биопленки, однако предложены основные концепции антибактериальной активности НЧ, которые будут рассмотрены далее.

Эффективность действия НЧ по отношению к биопленкам связана со способностью достигать границы раздела, прикрепляться к поверхности и затем диффундировать в матрицу биопленки [14]. Доставка НЧ к полимерному матриксу биопленки определяется биологическими и физико-химическими свойствами НЧ, которые, в свою очередь, зависят от локального окружения [58]. После прикрепления к поверхности биопленки подвижность НЧ определяется вязкостью матрикса EPS, плотностью клеток, сопротивлением внешнему массопереносу, физико-химическим взаимодействиям НЧ с компонентами EPS, свойствами пор в EPS. При этом вклад каждого параметра довольно сложно оценить, поскольку любое взаимодействие происходит в динамических условиях и может вызывать ряд побочных явлений [14].

Для разрушения биопленок необходимо, чтобы НЧ мигрировали в объем матрикса и подходили к поверхности бактерий. Следует учитывать, что проникновение НЧ в матрикс в основном зависит от их размера [58], а взаимодействие с компонентами EPS определяется свойствами поверхности НЧ (зарядом, морфологией, функциональными группами). НЧ, попадая в матрикс EPS, контактируют с его компонентами (белками, полисахаридами, нуклеиновыми кислотами, липидами и метаболитами), которые адсорбируются на поверхности, формируя так называемую “корону”, что существенно влияет на взаимодействие НЧ с био-

пленкой [59]. Механизмы образования “короны” еще полностью не выяснены, но ряд исследований показал, что ее формирование и состав определяются как свойствами НЧ (размер, форма, поверхностный заряд, морфология, функционализация), так и свойствами биологической среды (концентрация и состав, ионная сила, pH и др.) [60]. Следует отметить, что всестороннее исследование свойств “короны” на поверхности НЧ в биопленках практически отсутствует [60], что связано с очень сложной структурой биопленки и механизмами взаимодействия НЧ с ее компонентами.

Несмотря на сложную структуру бактериальных биопленок [19], можно выделить несколько общих положений об основных физико-химических факторах, которые определяют взаимодействие НЧ–биопленка. На начальном этапе проникновения НЧ в объем биопленки решающее значение имеет их размер. Оптимальным считается использование НЧ, размер которых меньше размера заполненных водой каналов в биопленках. При этом коэффициент диффузии, зависящий от плотности матрикса EPS, уменьшается с увеличением размера НЧ до 50 нм, а дальнейший рост размера приводит практически к прекращению диффузии [58]. Размер НЧ <20 нм обеспечивает не только эффективное проникновение и интернализацию в каналы, но и усиливает антимикробную активность [61]. Малый размер НЧ способствует избирательному разрушению бактериальных клеток, поскольку позволяет вводить их в большой концентрации, что повышает давление на бактериальные клетки. Важно, что повышение давления может влиять только на бактериальные клетки небольшого размера, не оказывая воздействия на крупные клетки, в том числе клетки человека [61, 62].

Свойства поверхности НЧ определяют характер взаимодействия с матриксом EPS, которое преимущественно основано на действии электростатических и гидрофобных сил, а также стер-

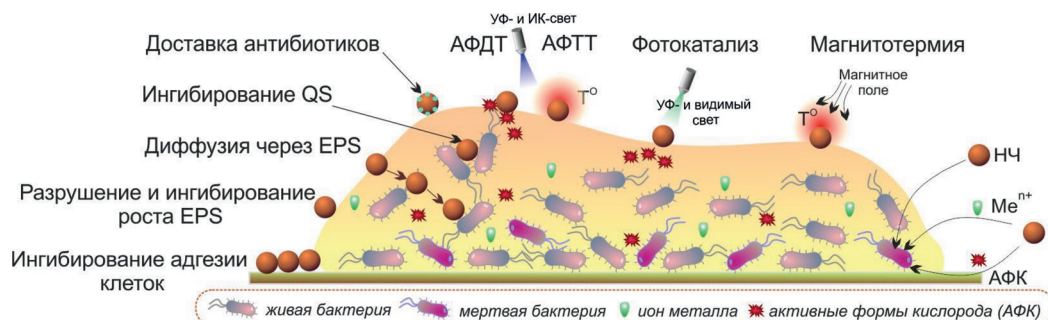


Рис. 4. Механизм действия НЧ на бактериальные биопленки. АФДТ – антибактериальная фотодинамическая терапия, АФТТ – антибактериальная фототермическая терапия.

ческих факторов, но возможно ковалентное и биоспецифическое связывание [63]. В целом электростатические взаимодействия определяют первый этап адгезии НЧ к поверхности и последующую когезию с матриксом EPS [64]. Гидрофобные взаимодействия играют важную роль в формировании биопленки [19, 65]. Стерический эффект отвечает за коллоидную стабильность НЧ и предотвращает их агрегацию даже в средах с высокой ионной силой, что крайне важно при исследовании взаимодействия НЧ–биопленка [65]. Кроме того, компоненты EPS могут связываться с НЧ и повышать их коллоидную стабильность по сравнению с НЧ в буферном растворе [66]. Следует отметить, что обычно наблюдается комбинированное действие сил, поэтому в такой сложной системе, как биопленка, очень сложно установить вклад каждого фактора.

Показано, например, что положительно заряженные НЧ способны взаимодействовать с компонентами матрикса EPS (полисахаридами, белками, уроновыми кислотами, ДНК), которые, как правило, обладают отрицательным зарядом, а также с отрицательно заряженной клеточной стенкой бактерий [64]. Гидрофильность НЧ также влияет на характер взаимодействия с матриксом. Rotello et al. продемонстрировали взаимодействие гидрофильных НЧ только с матриксом EPS при отсутствии локализации в бактериях, тогда как гидрофобные НЧ были солокализованы в бактериях [67].

На основе НЧ могут быть созданы multifunctionальные наноконструкции, проникающие в биопленку и содержащие лекарственный препарат, в частности антибиотик. НЧ металлов и оксидов металлов могут достаточно глубоко диффундировать в биопленку и доставлять лекарство непосредственно к бактериям, что повышает антибактериальный эффект по сравнению со свободными лекарствами [68]. Кроме того, включение в состав наноконструкций лекарства защищает его от деградации, ферментативной инактивации, связывания с матриксом биопленки или другими компонентами [69]. С другой стороны, лекарства могут способствовать более активному высвобождению ионов металлов. Создание наноконструкций НЧ с антибиотиками предлагается в качестве стратегии преодоления бактериальной резистентности. Такие наноконструкции могут обеспечить синергетический эффект и тем самым снизить эффективную дозу антибиотика, уменьшить токсичность для клеток человека [70].

НЧ могут выступать сами как фотосенсибилизаторы и одновременно служить носителями для

них. В качестве носителей НЧ обеспечивают фотосенсибилизаторам эффективное проникновение и контролируемое высвобождение в биопленке, высокий уровень генерации АФК и позволяют избежать агрегации [8]. Эти особенности НЧ лежат в основе антибактериальной фотодинамической терапии (АФДТ) [71] и фототермической терапии (АФТТ), которые в настоящее время привлекают большое внимание и признаны эффективной альтернативой для лечения биопленочных инфекций [72]. Например, АФТТ способствует проникновению антибактериальных препаратов в биопленку и замедляет прогрессирование устойчивости к антибиотикам. При облучении светом ближнего ИК-диапазона спектра происходит уменьшение биопленки на ~90%, что свидетельствует о терапевтической эффективности локального антимикробного воздействия и гипертермии [73]. Однако высокие дозы облучения и концентрации фотосенсибилизатора, используемые для удаления биопленок с помощью АФДТ и АФТТ, могут вызывать серьезное повреждение тканей и воспаление [74]. Решением этой проблемы может быть использование комбинированной терапии [75].

Большой интерес привлекает магнитная гипертермия при использовании магнитных НЧ, таких как НЧ оксида железа. Природа этих НЧ позволяет генерировать тепловую энергию при воздействии переменного магнитного поля. Локальный нагрев, вызываемый НЧ, значительно превышает нагрев среды, а связанные с нагревом “горячие точки” способствуют отслоению биопленки. Например, умеренная магнитная гипертермия при участии НЧ повышает чувствительность биопленок *S. aureus* к традиционным антибиотикам [76].

Поверхность медицинских изделий, особенно тех, которые вводятся в организм, таких как катетеры, имплантаты и протезы, – одна из критических зон, где возможно формирование бактериальных биопленок. Борьба с образованием биопленок на медицинских изделиях и разрушение биопленок – важное направление в профилактике инфекций. В этом контексте ключевая стратегия, основанная на применении НЧ, направлена на разработку покрытий, содержащих НЧ, которые предотвращают адгезию бактерий и/или при контакте уничтожают бактерии. Для снижения адгезии предпочтительно использовать НЧ с отрицательным z-потенциалом, чтобы минимизировать их взаимодействие с отрицательно заряженными бактериями, даже если сами НЧ не обладают антимикробной активностью. Основная роль НЧ состоит в создании шероховатой поверхности, что препятствует контакту с относительно жесткими бактериями и обес-

печивает антибактериальную защиту (рис. 4). В этом случае эффективность антибактериального действия НЧ определяют как размер, так и свойства поверхности, которые можно настраивать с помощью биофункционализации. Это многосторонний подход, позволяющий вводить на поверхность НЧ функциональные группы, регулировать гидрофобно-гидрофильные свойства, заряд, применять технологию последовательного осаждения электролитов, вводить оптические и магнитные метки, придавать стимул-чувствительные свойства и проч. [14]. Следует также отметить, что НЧ, иммобилизованные на поверхности медицинских изделий, могут высвобождаться и приводить к эффектам, описанным выше для дисперсий НЧ.

Таким образом, взаимодействие НЧ с биопленкой зависит от множества факторов, влияние которых зачастую трудно определить. Сложности усугубляются взаимодействием НЧ с биологическими компонентами, что может вызывать труднопредсказуемые химические, физические или биологические превращения [77]. Несмотря на эти проблемы, контролируемые физико-химические свойства НЧ позволяют им проникать как в стенки бактерий, так и в слой биопленки, что приводит к необратимому повреждению клеточных компонентов. Поверхностные свойства НЧ могут оказывать ингибирующее действие на гомеостаз биопленки, а также обеспечивать возможность включения различных лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, и функциональных молекул [4].

Далее в обзоре будут рассмотрены примеры НЧ металлов и оксидов металлов, которые обладают существенной активностью в подавлении роста бактериальных биопленок. В настоящее время есть сообщения о такой активности только для ограниченного числа НЧ, к которым относятся Ag, Au, ZnO, TiO₂, Cu/CuO, Fe₃O₄ и наноконструкции на их основе [12], несмотря на постоянный рост числа публикаций о различных типах металлосодержащих НЧ.

4. ПРИМЕРЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НАНОЧАСТИЦ В ОТНОШЕНИИ БИОПЛЕНОК

НЧ имеют большой потенциал для борьбы с бактериальными биопленками без развития резистентности бактерий, поскольку каждый тип НЧ имеет свои особенности реализации базовых механизмов антибактериального действия. На конкретных примерах применения НЧ будут представлены различные механизмы ингибирования роста биопленок.

4.1. Ag-НЧ

Использование серебра в качестве антибактериального средства хорошо известно и имеет долгую историю, но наноразмерное серебро (Ag-НЧ) стали активно внедрять в практику только в последние 20 лет благодаря развитию такой области, как нанотехнология. В настоящее время среди антимикробных наночастиц Ag-НЧ наиболее хорошо изучены и широко используются в различных медицинских изделиях и товарах повседневного спроса [1]. В литературе можно найти большое количество сообщений об антимикробной активности Ag-НЧ в отношении целого ряда микроорганизмов, включая *E. coli*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella mobilis*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* и др. [31, 78, 79].

Однако механизм действия Ag-НЧ до конца не выяснен. До недавнего времени считали, что основной механизм токсичности связан с антимикробным действием ионов серебра [80]. На сегодняшний день широко распространено мнение, что все три механизма, представленные в подразделе 3.1, определяют антибактериальную активность Ag-НЧ [1].

Особый интерес представляет способность Ag-НЧ препятствовать образованию биопленки и вызывать ее разрушение. Одна из серьезных проблем – образование биопленки на биомедицинских устройствах и имплантируемых изделиях. Например, очень высок риск инфекционных осложнений у пациентов с катетерами, установленными на длительное время. Roe et al. [81] продемонстрировали *in vitro* и *in vivo*, что благодаря равномерному высвобождению Ag-НЧ в месте имплантации удалось предотвратить на поверхности катетера образование биопленки *E. coli*, *Enterococcus* spp., *S. aureus*, *Staphylococcus* spp., *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Taglietti et al. [82] показали возможность создания монослоя Ag-НЧ на силанизированной стеклянной поверхности, который предотвращал образование биопленки бактерий *S. aureus*. Следует отметить, что Ag-НЧ, закрепленные на поверхности, практически не проявляли токсического эффекта по отношению к эукариотическим клеткам. Большой потенциал имеют медицинские полимерные материалы, в которых Ag-НЧ находятся не только на поверхности, но и включены в объем. Такой подход позволяет избежать дезактивации НЧ и воздействия гидродинамических сил в токе крови. Введение Ag-НЧ в силиконовую матрицу подавляло образование биопленок *S. epidermidis*. Антибактериальная эффективность матрицы сохранялась даже

после нескольких циклов промывки, что обеспечивало возможность его повторного использования [83].

Активность Ag-НЧ по отношению к биопленкам, согласно данным Hussain et al. [84], определяется тем, что Ag-НЧ могут снижать продуцирование экзополисахаридов на 79 и 84% для грамотрицательных и грамположительных бактерий соответственно. Вероятно, это связано с ингибированием бактериального QS и подвижности. Снижение синтеза экзополисахаридов также может быть вызвано деструкцией белков при взаимодействии остатков цистеина с ионами серебра, высвобождаемыми из Ag-НЧ [85]. Ag-НЧ могут напрямую получать доступ к бактериям через водные каналы, которые проходят через биопленку и служат для транспорта питательных веществ в биопленке [86].

Кроме того, Ag-НЧ могут усиливать действие антибиотиков при их совместном использовании в виде наноконструкций НЧ/антибиотик; в литературе есть сообщения о повышении антибактериальной активности хлорамфеникола, канамицина, эритромицина и ампициллина против грамположительных и грамотрицательных бактерий [87, 88].

Однако Ag-НЧ могут не проявлять активности по отношению к биопленкам некоторых бактерий, например, таких как *Vibrio cholerae* и энтеротоксигенная *E. coli* [89]. Полагают, что устойчивость биопленки к Ag-НЧ обусловлена компонентами матрицы EPS, содержащими аминокислотными, сульфгидрильными или карбоксильными группами, которые взаимодействуют с Ag^+ , что ограничивает их диффузию. Это взаимодействие обеспечивает защиту бактерий в биопленке. Кроме того, антибактериальная эффективность Ag-НЧ может быть снижена за счет их агрегации [62]. Поверхностная функционализация Ag-НЧ другими металлами, полимерами или антибиотиками может помочь усилить их активность в отношении биопленок, предотвратить агрегацию и снизить цитотоксичность [90].

4.2. ZnO-НЧ

ZnO-НЧ – второй класс наночастиц на основе металлов, обладающих существенной активностью по отношению к бактериальным биопленкам [91]. ZnO представляет собой биосовместимый полупроводниковый материал. Наночастицы на основе этого материала обладают высокой фотокаталитической активностью, которая превосходит активность TiO_2 [92].

На сегодняшний день антибактериальная активность ZnO-НЧ базируется на основных механизмах, представленных в подразделе 3.1. Первый механизм, который связан с адсорбцией и физическим контактом ZnO-НЧ с клеткой, зависит от размера, формы, морфологии и концентрации наночастиц [93]. Другой предложенный антибактериальный механизм ZnO-НЧ включает их частичное растворение и высвобождение ионов цинка [94]. Zn^{2+} имеет сильное сродство к сульфгидрильным группам, что позволяет ему связываться с этими группами и окислять их. Это может ингибировать активность гликолитических ферментов и, следовательно, влиять на гликолитический путь метаболизма, что в итоге приводит к гибели клетки [93]. Несмотря на то что возможность растворения ZnO-НЧ вызывает споры, ряд исследователей [95, 96] полагают, что основная антибактериальная токсичность ZnO-НЧ преимущественно связана с их растворимостью и высвобождением Zn^{2+} . С другой стороны, есть мнение, что вклад ионов цинка незначителен, поскольку ZnO-НЧ имеют низкую растворимость и, соответственно, дают низкую концентрацию высвобождаемых ионов [93, 97]. Концентрация высвобождаемых ионов Zn^{2+} зависит как от физико-химических свойств НЧ, включая пористость, концентрацию, размер и морфологию, так и от свойств окружающей среды, включая pH, присутствие других химических веществ, УФ-излучение и время воздействия [93].

Основной механизм генерации АФК связан с фотокаталитическими свойствами ZnO-НЧ при облучении УФ-светом. Эти свойства можно контролировать, изменяя условия воздействия света, продолжительность освещения, тип среды и концентрацию наночастиц. При облучении в аэробных водных средах происходит поглощение фотонов ZnO-НЧ, что приводит к переносу электронов из валентной зоны в зону проводимости, оставляя положительно заряженную дырку в валентной зоне. Положительно заряженные дырки (h^+) действуют как окислители для гидроксильных ионов, при этом образуется наиболее важный окислитель – реакционноспособный гидроксильный радикал ($OH^\bullet$). Свободные электроны в зоне проводимости могут восстанавливать кислород, адсорбированный на ZnO-НЧ, до супероксидного анион-радикала ($O_2^{\bullet-}$). Эти АФК могут реагировать между собой с образованием H_2O_2 , гидроксильных и гидропероксидных радикалов, а также взаимодействовать с органическими веществами (рис. 2). АФК могут проникать в бактериальные клетки посредством диффузии, повреждая их клеточные мембраны и внутренние структуры, тем самым подавляя рост бактерий [98].

Активность ZnO-НЧ против образования биопленки продемонстрировали Applerot et al. [99], которые покрыли стеклянную поверхность наночастицами, что защитило ее от образования биопленки в течение 10 дней. Eshed et al. [100] показали, что на зубах, покрытых ZnO-НЧ, значительно хуже формировалась биопленка (~85%) по сравнению с контролем (необработанными зубами). Продолжительность защиты ZnO-НЧ от образования биопленки *Enterococcus faecalis* может достигать 90 дней, что обнаружили Shrestha et al. [101]. Эффективное действие ZnO-НЧ на бактериальную биопленку связано, вероятно, с их способностью снижать адгезию клеток к поверхности. Высвобождаемые ионы цинка ингибируют ферментативную активность белка DapE, который участвует в синтезе пептидогликана, что ограничивает образование биопленки на начальной стадии. Этот ингибирующий эффект ZnO-НЧ был показан для биопленок *Streptococcus pneumonia* [102], *Rothia dentocariosa* и *Rhodotorula mucilaginosa* [103]. Следует отметить, что ZnO-НЧ могут оказывать противоположное воздействие на биопленки в зависимости от штамма и условий роста бактерий. Salem et al. [89] продемонстрировали снижение образования биопленки *E. coli* при обработке ZnO-НЧ, но для биопленки *V. cholerae* был отмечен ее рост.

Значительной активностью в отношении биопленок характеризуются ZnO-НЧ, синтезированные с использованием методов “зеленой химии”. Asif et al. [104] продемонстрировали эффективное разрушение бактериальных биопленок штаммов бактерий со множественной устойчивостью к антибиотикам, таких как *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, под действием ZnO-НЧ, полученных с использованием клеточного экстракта цианобактерии *Gleocapsa gelatinosa*. Добавление экстракта листьев растения *Saraca asoca* позволило синтезировать ZnO-НЧ, которые обладали концентрационно-зависимой активностью против биопленки, образуемой *B. subtilis* [105].

4.3. Cu/CuO-НЧ

НЧ на основе меди привлекают большое внимание благодаря антибактериальным свойствам, при этом они недороги и доступны, что делает их перспективными кандидатами на роль альтернативы антибиотикам. Кроме того, НЧ меди обладают локальным плазмонным поверхностным резонансом, характерным для благородных металлов [106]. НЧ на основе меди продемонстрировали существенную антибактериальную ак-

тивность в отношении *S. aureus* (включая метициллин-резистентный *S. aureus*), *B. subtilis*, *Proteus vulgaris*, *E. coli*. Один из недостатков Cu-НЧ – их склонность к окислению на воздухе с образованием оксида меди, хотя такие НЧ также имеют потенциал для использования в качестве агентов, разрушающих биопленки [107]. Rodhe et al. [108] показали, что Cu-НЧ обладают более высокой активностью по сравнению с CuO-НЧ. Это, вероятно, связано с различиями в химических реакциях, происходящих на поверхности НЧ, как в растворе, так и при контакте с поверхностью клеток, включая образование АФК. Эти различия обусловлены природой наночастиц: Cu-НЧ имеют металлическое ядро, покрытое тонким слоем спонтанно образующегося оксида CuO; в отличие от них, CuO-НЧ представляют собой однородную матрицу без специального поверхностного слоя [109].

Cu-НЧ. Антибактериальный эффект Cu-НЧ связан с высвобождением ионов меди, которые могут взаимодействовать с клеточной мембраной, повреждая ее целостность, и вызывать перекисное окисление липидов. Кроме того, ионы Cu могут взаимодействовать с ДНК после проникновения в клетку и нарушать биохимические процессы [106]. Ионы Cu могут продуцировать АФК и формировать хелатные комплексы с биомолекулами, что приводит к дезактивации их функций. Растворение Cu-НЧ коррелирует с такими факторами, как размер частиц, площадь поверхности, химический состав, pH, температура и свойства покрытия поверхности [110].

Полагают также, что Cu-НЧ малого размера способны проникать через клеточную мембрану, задействуя ионные каналы и транспортные белки [111]. Cu-НЧ могут эффективно уничтожать различные виды бактерий за счет образования связи с фосфорными и сульфгидрильными группами. Эти НЧ могут напрямую взаимодействовать с органеллами и белками, участвующими в окислительно-восстановительных процессах, стимулируя выработку АФК в клетках.

Cu-НЧ способны разрушать биопленки бактерий. Например, Lewis et al. [112] показали, что данные НЧ подавляли рост биопленки *P. aeruginosa* на 94%. Этот эффект наблюдался при минимальной концентрации Cu-НЧ, что снижало риск токсического эффекта. Стоит отметить, что экономически выгодные Cu-НЧ при низких концентрациях более эффективно предотвращали рост бактериальной биопленки, чем Ag-НЧ. Cu-НЧ обладают большим потенциалом для использования в составе покрытия хирургических инструментов и медицинских имплантатов для предот-

вращения образования бактериальных биопленок, поскольку могут значительно снижать адгезию бактерий на поверхности [109].

CuO-НЧ. CuO-НЧ проявляют значительную антибактериальную активность по отношению к различным бактериям [113]. Например, Mahapatra et al. [114] показали, что CuO-НЧ могут вызывать гибель таких бактерий, как *K. pneumoniae*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella* spp. и *P. aeruginosa*, проникая через клеточную мембрану и взаимодействуя с клеточными ферментами. В то же время CuO-НЧ оказались нетоксичными для некоторых клеток человека (например, для линии раковых клеток HeLa).

Точный механизм антибактериальной активности CuO-НЧ еще до конца не изучен [115]. Существующая в настоящее время теория объясняет токсический эффект CuO-НЧ при контакте с клеточными стенками в первую очередь физическим повреждением стенки и высвобождением ионов меди, которые известны своей окислительно-восстановительной активностью [116]. Это приводит к выработке внутриклеточных АФК и повреждению клеточных мембран, что вызывает гибель клеток. Ivask et al. [96] показали, что CuO-НЧ преимущественно индуцируют АФК за счет высвобождения ионов Cu, а непосредственно НЧ в этом процессе не участвуют.

Такие свойства CuO-НЧ, как абсорбция, адсорбция, способность к проникновению через клеточную мембрану, генерация АФК, доступность, представляют особый интерес и делают эти НЧ перспективными для разрушения бактериальных биопленок. Agarwala et al. [117] продемонстрировали дозозависимую активность CuO-НЧ в отношении биопленок из мультирезистентных штаммов *S. aureus* и *E. coli*. Эта активность была выше, чем у Fe_2O_3 -НЧ, что подтверждает эффективность действия CuO-НЧ. Есть мнение, что данный эффект преимущественно обусловлен повреждением матрикса EPS бактериальной биопленки, что позволяет НЧ подойти к бактериям. В результате ионы меди могут проникать через клеточную стенку и связываться с ДНК, разрушая ее посредством повторяющихся циклических окислительно-восстановительных реакций, приводящих к образованию АФК. Однако не исключено, что в некоторых микроорганизмах окислительное повреждение может происходить посредством реакции Фентона (рис. 3).

4.4. НЧ оксида железа

НЧ оксида железа благодаря своим уникальным свойствам широко используются в различных

областях, в том числе в биомедицине, где они вносят значительный вклад в диагностику и лечение заболеваний. Особое внимание привлекает суперпарамагнетизм НЧ оксида железа, который в сочетании с биосовместимостью и возможностью контролировать размер и форму НЧ делает их перспективными агентами для уничтожения бактерий с помощью внешнего магнитного поля. Это повышает терапевтический эффект лечения, особенно по сравнению с традиционными антибиотиками [118]. Существует > 14 различных форм оксида железа, среди которых НЧ (диаметр < 20 нм) магнетита (Fe_3O_4) и гематита (Fe_2O_3) обладают суперпарамагнитными свойствами.

Антибактериальная активность НЧ оксида железа, как и у большинства НЧ, прежде всего зависит от взаимодействия с клеточной стенкой бактерий, на которое преимущественно влияют физико-химические свойства НЧ. Адсорбция на поверхности бактериальной клетки обусловлена электростатическими и гидрофобными взаимодействиями, образованием водородных связей, а также наноразмерным эффектом. Полагают, что ключевой фактор – это наноразмер, что позволяет НЧ накапливаться на поверхности в более высоких концентрациях и легко проникать через стенку клетки [119]. Другой механизм антибактериальной активности НЧ оксида железа связан с высвобождением ионов железа. Этот процесс определяется растворимостью НЧ, зависящей от размера, типа кристаллической решетки, pH и температуры раствора. В частности, чем меньше размер, тем выше растворимость и, соответственно, концентрация ионов железа [118]. Наиболее важный антибактериальный механизм НЧ оксида железа связан с генерацией АФК, которая может быть вызвана как самими НЧ, так и высвобождающимися ионами. В биологической среде на поверхности НЧ активно сорбируются O_2 и H_2O , что приводит к образованию $\text{O}_2^{\bullet-}$, $\text{HO}^{\bullet}$ и HO^+ посредством реакций Фентона и Габера–Вейса (рис. 3) [120]. Следует отметить, что антибактериальная активность НЧ оксида железа относительно невысокая. Например, Fe_2O_3 -НЧ менее эффективно подавляют рост бактерий *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *B. subtilis* по сравнению с ZnO- и CuO-НЧ [121].

НЧ оксида железа способны подавлять образование бактериальной биопленки. Показано, что такие НЧ подавляют рост биопленки *S. aureus* и *P. aeruginosa* [122], гентамицин-резистентных стафилококков [123], *E. faecalis* [124]. НЧ оксида железа имеют большой потенциал для создания покрытий, предотвращающих образование био-

пленки в медицинских имплантируемых устройствах. Vilcu et al. [125] продемонстрировали снижение начальной адгезии *S. aureus* и *K. pneumoniae* и бактерицидный эффект НЧ оксида железа при их включении в покрытие из эфирных масел на поверхности катетера. Однако обработка биопленки этими НЧ на более поздних стадиях не привела к значительному подавлению ее роста.

Важно отметить, что НЧ оксида железа могут не проявлять антибактериальные свойства, а даже стимулировать рост числа бактерий за счет высокой растворимости НЧ и высвобождения большого количества биогенных ионов железа. Например, НЧ гематита $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ с размером <90 нм усиливали рост бактерий *P. aeruginosa* и образование биопленки [126].

Особый интерес представляет способность НЧ оксида железа нагреваться под действием переменного магнитного поля, что делает их весьма перспективными для лечения гипертермией. Это свойство НЧ может служить развитию антибактериальной магнитной термотерапии, вызывающей локальное повышение температуры, которое снижает жизнеспособность бактерий, разрушающих биопленку, разрушает ее матрикс и запускает иммунный ответ [127]. Продemonстрирована значительная инактивация *P. aeruginosa* посредством локального нагрева НЧ оксида железа переменным током [128], а также магнитная термотерапия для подавления *S. aureus* [129]. Этот подход может способствовать лечению хронических раневых инфекций, осложненных наличием мультирезистентных и пленкообразующих бактерий.

Сочетанное действие магнитной гипертермии и АФДТ, при котором возможно получить синергетический эффект от повышенной температуры, деградации матрикса биопленки и роста уровня АФК, способствует эффективному разрушению бактериальных биопленок. Однако такие системы на основе НЧ оксида железа пока представлены в литературе только в виде отдельных примеров [130]. Li et al. [131] создали мезопористые Fe_3O_4 -НЧ, содержащие фотосенсибилизатор IR-820, которые объединяли свойства агентов для АФДТ и магнитной терапии. Магнитная природа этих НЧ позволила генерировать тепловую энергию в переменном магнитном поле, что вызывало высвобождение IR-820. При облучении НЧ ближним ИК-светом IR-820 продуцировал АФК, что в сочетании с нагревом приводило как к эффективному разрушению биопленки, так и к гибели одиночных бактерий. Антибактериальная активность этих наночастиц была протестирована как *in vitro*, так и *in vivo* с использованием моделей

инфицированных ран и подкожных абсцессов у крыс. Эта стратегия предлагает передовой подход к разрушению биопленки благодаря синергетическому действию магнитной терапии и АФДТ.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время быстрое распространение бактерий, устойчивых к антибиотикам, затрудняет разработку новых препаратов. Необходимы инновационные стратегии лечения инфекций, которые позволили бы преодолеть устойчивость бактерий к противомикробным средствам. В последние годы НЧ металлов и оксидов металлов демонстрируют большой потенциал для использования в качестве эффективных антибактериальных агентов пролонгированного действия, способных, кроме того, предотвращать формирование биопленок. НЧ проявляют антибактериальную активность благодаря трем ключевым факторам: физическому взаимодействию с клеточной стенкой, высвобождению ионов металлов и генерации АФК, которые влияют как на клеточные мембраны, так и на внутриклеточные структуры. Уникальные оптические, магнитные и термические свойства НЧ можно легко настраивать и создавать мультифункциональные наноконструкции с использованием биофункционализации посредством включения лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, биоактивных молекул, фотосенсибилизаторов и проч. Такой подход позволяет получить синергетический эффект от всех компонентов и значительно снизить/предотвратить формирование бактериальных биопленок. В отличие от антибиотиков с единым механизмом действия, эффективность НЧ определяется разнообразием путей воздействия на бактерии, поскольку бактерии не способны одновременно вырабатывать устойчивость ко всем факторам.

Однако механизм антибактериальной активности НЧ пока до конца не изучен и необходимы дальнейшие исследования. Это связано с тем, что антибактериальные свойства НЧ во многом определяются их физико-химическими характеристиками, оценка вклада каждой из которых затруднена из-за их сложных взаимосвязей, влияющих на реакционную способность и токсичность. Размер, форма, морфология поверхности, гидрофобность и кристаллическая структура НЧ играют решающую роль в эффективном взаимодействии с бактериями и бактериальными биопленками, но они также могут влиять на токсичность и приводить к потенциально опасным эффектам. Это требует стандартизации методов син-

теза, что позволило бы на стадии получения оценивать потенциальные риски применения НЧ [34].

Биосовместимость, биобезопасность и токсичность НЧ, а также их воздействие на здоровье человека и окружающую среду – важные факторы, которые необходимо учитывать при рассмотрении возможности их использования в медицине. НЧ, обладающие антибактериальной активностью, могут быть токсичны для клеток человека, состоящих из сходных с бактериями биомолекул (липидов, белков и ДНК), хотя металлы проявляют более выраженное токсическое действие в отношении прокариотических, чем эукариотических клеток. Разработка новых подходов, направленных на преодоление токсичности НЧ металлов и оксидов металлов, находится в центре современных исследований.

Среди таких подходов следует выделить внедрение методов “зеленой” химии, которая подразумевает разработку экологически чистых способов получения НЧ [108]. “Зеленый” синтез с использованием разнообразных биологических агентов, таких как экстракты растений, бактерий и грибов, позволяет получать НЧ без образования токсичных побочных продуктов. Синтезы НЧ с участием растительного сырья – предпочтительные методы, поскольку они не требуют трудоемких и сложных процессов, необходимых для поддержания микробной культуры. Экстракты растений, выступающие в качестве восстановителей в процессе синтеза, содержат биологически активные компоненты, такие как алкалоиды, флавоноиды, терпеноиды, аминокислоты, танины, сапонины, фенолы и др., которые могут повышать коллоидную и химическую стабильность НЧ. Кроме того, эти компоненты могут функционализировать поверхность НЧ и придавать ей уникальные биоцидные свойства, усиливая антибактериальную активность.

Высокая частота, значимость и сложность персистирующих инфекций, связанных с формированием биопленок, требуют дальнейших исследований для их выявления, лечения и разработки новых терапевтических средств. НЧ обладают большим потенциалом в борьбе с биопленками, т.к. способны их разрушать, вызывать гибель бактерий, которые их формируют, а также предотвращать образование биопленок на медицинских изделиях. Для полноценной реализации преимуществ НЧ необходима разработка методов модификации НЧ, которые обеспечат их эффективное проникновение, диффузию через матрикс EPS биопленки и специфическое взаимодействие с ее компонентами, а также доставку лекарственных препаратов, что в итоге будет способствовать разрушению биопленки. Этого можно

достичь, например, путем создания наноконструкций, которые сочетают в себе две или более активности в одной НЧ: антибактериальную активность НЧ, дополнительные модальности, ответственные, например, за магнито- и фототермические эффекты, антибиотики и биологически активные молекулы, активируемые, к примеру, ближним ИК-светом.

Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию активности НЧ *in vitro* как по отношению к планктонным бактериям, так и к биопленкам, сообщения об экспериментах *in vivo* пока можно найти только в единичных работах. Следует расширить исследования *in vivo*, чтобы найти баланс между необходимой концентрацией НЧ для достижения желаемой активности и минимизацией токсичности и иммунного ответа, а также оценить системную токсичность, биораспределение, фармакодинамику, фармакокинетику, воздействие на ткани и органы, воспаление, аллергические реакции и т.д. Следует учитывать, что условия *in vivo* и внутриклеточная среда могут влиять на свойства НЧ, в первую очередь, за счет взаимодействия с белками. Эти взаимодействия могут приводить к дестабилизации и агрегации НЧ, усиливая их отрицательное воздействие на организм.

Дальнейшие исследования также должны быть направлены на расширение знаний о взаимодействии бактерий как с биологической, так и с инертной поверхностью, и изучение роли этих взаимодействий в формировании биопленки. Это может быть достигнуто с помощью современных методов визуализации и компьютерного моделирования, в том числе с привлечением искусственного интеллекта.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания НИЦ “Курчатовский институт”.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования. Информированное согласие не требовалось.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концептуализация, написание статьи, анализ данных, администрирование проекта – АНГ; написание статьи, анализ данных – ПАД. Все авторы дали одобрение на окончательный вариант рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ivask A., George S., Bondarenko O., Kahru A. // In: Nano-Antimicrobials / Eds. N. Cioffi, M. Rai. Springer, Berlin, Heidelberg, 2012. P. 253–290. https://doi.org/10.1007/978-3-642-24428-5_9
2. Guo Z., Jiang H., Song A., Liu X., Wang X. // Adv. Colloid Interface Sci. 2024. V. 332. P. 103265. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2024.103265>
3. Draviana H.T., Fitriannisa I., Khafid M., Krisnawati D.I., Widodo, Lai C.-H., Fan Y.-J., Kuo T.-R. // J. Nano-biotechnol. 2023. V. 21. P. 428. <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02208-3>
4. Gold K., Slay B., Knackstedt M., Gaharwar A.K. // Adv. Ther. 2018. V. 1. P. 1700033. <https://doi.org/10.1002/adtp.201700033>
5. Stokes J.M., Lopatkin A.J., Lobritz M.A., Collins J.J. // Cell Metab. 2019. V. 30. P. 251–259. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.009>
6. Dizaj S.M., Lotfipour F., Barzegar-Jalali M., Zarintan M.H., Adibkia K. // Mater. Sci. Eng C. 2014. V. 44. P. 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.08.031>
7. Magiorakos A.-P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., Giske C.G., Harbarth S., Hindler J.F., Kahlmeter G., Olsson-Liljequist B., Paterson D.L., Rice L.B., Stelling J., Struelens M.J., Vatopoulos A., Weber J.T., Monnet D.L. // Clin. Microbiol. Infect. 2012. V. 18. P. 268–281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
8. Xie W., Zhang S., Pan F., Chen S., Zhong L., Wang J., Pei X. // J. Mater. Res. 2021. V. 36. P. 822–845. <https://doi.org/10.1557/s43578-021-00134-4>
9. Li X., Chen D., Xie S. // Adv. Colloid Interface Sci. 2021. V. 294. P. 102475. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102475>
10. Stewart P.S., Costerton J.W. // Lancet. 2001. V. 358. P. 135–138. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)05321-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)05321-1)
11. Robino L., Scavone P. // Future Microbiol. 2020. V. 15. P. 377–379. <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0327>
12. Moradi F., Ghaedi A., Fooladfar Z., Bazrgar A. // Heliyon. 2023. V. 9. P. e22105. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22105>
13. Generalova A.N., Dushina A.O. // Adv. Colloid Interface Sci. 2025. V. 345. P. 103626. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2025.103626>
14. Fulaz S., Vitale S., Quinn L., Casey E. // Trends Microbiol. 2019. V. 27. P. 915–926. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.07.004>
15. Limoli D.H., Jones C.J., Wozniak D.J. // Microbiol. Spectr. 2015. V. 3. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014>
16. Flemming H.-C., van Hullebusch E.D., Neu T.R., Nielsen P.H., Seviour T., Stoodley P., Wingender J., Wuertz S. // Nat. Rev. Microbiol. 2023. V. 21. P. 70–86. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00791-0>
17. Ibanez de Aldecoa A.L., Zafra O., González-Pastor J.E. // Front. Microbiol. 2017. V. 8. P. 1390. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01390>
18. Abdallah M., Benoliel C., Drider D., Dhulster P., Chihib N.-E. // Arch. Microbiol. 2014. V. 196. P. 453–472. <https://doi.org/10.1007/s00203-014-0983-1>
19. Flemming H.-C., Wingender J., Szewzyk U., Steinberg P., Rice S.A., Kjelleberg S. // Nat. Rev. Microbiol. 2016. V. 14. P. 563–575. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
20. Waters C.M., Bassler B.L. // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2005. V. 21. P. 319–346. <https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.012704.131001>
21. Fux C.A., Costerton J.W., Stewart P.S., Stoodley P. // Trends Microbiol. 2005. V. 13. P. 34–40. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.11.010>
22. Li B., Qiu Y., Zhang J., Huang X., Shi H., Yin H. // Environ. Sci. Technol. 2018. V. 52. P. 11132–11141. <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b03281>
23. Rabin N., Zheng Y., Opoku-Temeng C., Du Y., Bonsu E., Sintim H.O. // Future Med. Chem. 2015. V. 7. P. 493–512. <https://doi.org/10.4155/fmc.15.6>
24. Sahli C., Moya S.E., Lomas J.S., Gravier-Pelletier C., Briandet R., Hémadi M. // Theranostics. 2022. V. 12. P. 2383–2405. <https://doi.org/10.7150/thno.67296>
25. Perni S., Preedy E.C., Prokopovich P. // Adv. Colloid Interface Sci. 2014. V. 206. P. 265–274. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2013.11.008>
26. Dufrêne Y.F., Boonaert C.J.-P., Rouxhet P.G. // Colloids Surfaces B Biointerfaces. 1996. V. 7. P. 113–128. [https://doi.org/10.1016/0927-7765\(96\)01288-X](https://doi.org/10.1016/0927-7765(96)01288-X)
27. Yin R., Cheng J., Wang J., Li P., Lin J. // Front. Microbiol. 2022. V. 13. P. 955286. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.955286>
28. Li P., Yin R., Cheng J., Lin J. // Int. J. Mol. Sci. 2023. V. 24. P. 11680. <https://doi.org/10.3390/ijms241411680>
29. Machineni L. // J. Biosci. 2020. V. 45. P. 25. <https://doi.org/10.1007/s12038-020-9990-3>
30. Kostakioti M., Hadjifrangiskou M., Hultgren S.J. // Cold Spring Harb. Perspect Med. 2013. V. 3. P. a010306. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a010306>
31. Zhang Y., Peng H., Huang W., Zhou Y., Yan D. // J. Colloid Interface Sci. 2008. V. 325. P. 371–376. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2008.05.063>
32. Page M.G.P. // Handb. Exp. Pharmacol. 2012. P. 67–86. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28951-4_5
33. Simon-Deckers A., Loo S., Mayne-L'hermite M., Herlin-Boime N., Menguy N., Reynaud C., Gouget B., Carrière M. // Environ. Sci. Technol. 2009. V. 43. P. 8423–8429. <https://doi.org/10.1021/es9016975>

34. McQuillan J.S., Infante H.G., Stokes E., Shaw A.M. // *Nanotoxicology*. 2012. V. 6. P. 857–866.
<https://doi.org/10.3109/17435390.2011.626532>
35. Ruparelia J.P., Chatterjee A.K., Duttgupta S.P., Mukherji S. // *Acta Biomater*. 2008. V. 4. P. 707–716.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.11.006>
36. Garcés M., Cáceres L., Chiappetta D., Magnani N., Evelson P. // *New J. Chem*. 2021. V. 45. P. 14328–14344.
<https://doi.org/10.1039/D1NJ01415C>
37. Ivask A., Elbadawy A., Kaweeteerawat C., Boren D., Fischer H., Ji Z., Chang C.H., Liu R., Tolaymat T., Telesca D., Zink J.L., Cohen Y., Holden P.A., Godwin H.A. // *ACS Nano*. 2014. V. 8. P. 374–386.
<https://doi.org/10.1021/nn4044047>
38. Beyth N., Hourri-Haddad Y., Domb A., Khan W., Hazan R. // *Evid. Based Complement Alternat. Med*. 2015. V. 2015. P. 246012.
<https://doi.org/10.1155/2015/246012>
39. El Badawy A.M., Silva R.G., Morris B., Scheckel K.G., Suidan M.T., Tolaymat T.M. // *Environ. Sci. Technol*. 2011. V. 45. P. 283–287.
<https://doi.org/10.1021/es1034188>
40. Pal S., Tak Y.K., Song J.M. // *Appl. Environ. Microbiol*. 2007. V. 73. P. 1712–1720.
<https://doi.org/10.1128/AEM.02218-06>
41. Slavin Y.N., Asnis J., Häfeli U.O., Bach H. // *J. Nanobiotechnol*. 2017. V. 15. P. 65.
<https://doi.org/10.1186/s12951-017-0308-z>
42. Pelgrift R.Y., Friedman A.J. // *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2013. V. 65. P. 1803–1815.
<https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.011>
43. Wang L., He H., Yu Y., Sun L., Liu S., Zhang C., He L. // *J. Inorg. Biochem*. 2014. V. 135. P. 45–53.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.02.016>
44. Pan X., Wang Y., Chen Z., Pan D., Cheng Y., Liu Z., Lin Z., Guan X. // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2013. V. 5. P. 1137–1142.
<https://doi.org/10.1021/am302910q>
45. Negrescu A.M., Killian M.S., Raghu S.N.V., Schmuiki P., Mazare A., Cimpean A. // *J. Funct. Biomater*. 2022. V. 13. P. 274.
<https://doi.org/10.3390/jfb13040274>
46. Generalova A.N., Oleinikov V.A., Khaydukov E.V. // *Adv. Colloid Interface Sci*. 2021. V. 297. P. 102543.
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102543>
47. Correa M.G., Martinez F.B., Vidal C.P., Streitt C., Escrig J., de Dicastillo C.L. // *Beilstein J. Nanotechnol*. 2020. V. 11. P. 1450–1469.
<https://doi.org/10.3762/bjnano.11.129>
48. Banerjee D., Shivapriya P.M., Gautam P.K., Misra K., Sahoo A.K., Samanta S.K. // *Proc. Natl. Acad. Sci., India, Sect. B Biol. Sci*. 2020. V. 90. P. 243–259.
<https://doi.org/10.1007/s40011-018-01065-7>
49. Nathan C., Cunningham-Bussel A. // *Nat. Rev. Immunol*. 2013. V. 13. P. 349–361.
<https://doi.org/10.1038/nri3423>
50. Ai J., Biazar E., Jafarpour M., Montazeri M., Majdi A., Aminifard S., Zafari M., Akbari H.R., Rad H.G. // *Int. J. Nanomedicine*. 2011. V. 6. P. 1117–1127.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S16603>
51. Li H., Zhou X., Huang Y., Liao B., Cheng L., Ren B. // *Front. Microbiol*. 2020. V. 11. P. 622534.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.622534>
52. Lipinski B. // *Oxid. Med. Cell Longev*. 2011. V. 2011. P. 809696.
<https://doi.org/10.1155/2011/809696>
53. Lord M.S., Berret J.F., Singh S., Vinu A., Karakoti A.S. // *Small*. 2021. V. 17. P. e2102342.
<https://doi.org/10.1002/sml.202102342>
54. Padmavathy N., Vijayaraghavan R. // *Sci. Technol. Adv. Mater*. 2008. V. 9. P. 35004.
<https://doi.org/10.1088/1468-6996/9/3/035004>
55. Huang L., Xuan Y., Koide Y., Zhiyentayev T., Tanaka M., Hamblin M.R. // *Lasers Surg. Med*. 2012. V. 44. P. 490–499.
<https://doi.org/10.1002/lsm.22045>
56. Jia Q., Song Q., Li P., Huang W. // *Adv. Healthc. Mater*. 2019. V. 8. P. e1900608.
<https://doi.org/10.1002/adhm.201900608>
57. Makvandi P., Wang C., Zare E.N., Borzacchiello A., Niu L., Tay F.R. // *Adv. Funct. Mater*. 2020. V. 30. P. 1910021.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201910021>
58. Peulen T.-O., Wilkinson K.J. // *Environ. Sci. Technol*. 2011. V. 45. P. 3367–3373.
<https://doi.org/10.1021/es103450g>
59. Ikuma K., Decho A.W., Lau B.L.T. // *Front. Microbiol*. 2015. V. 6. P. 591.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00591>
60. Docter D., Westmeier D., Markiewicz M., Stolte S., Knauer S.K., Stauber R.H. // *Chem. Soc. Rev*. 2015. V. 44. P. 6094–6121.
<https://doi.org/10.1039/C5CS00217F>
61. Lellouche J., Friedman A., Lellouche J.-P., Gedanken A., Banin E. // *Nanomedicine*. 2012. V. 8. P. 702–711.
<https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.09.002>
62. Liu T., Cui Q., Wu Q., Li X., Song K., Ge D., Guan S. // *J. Phys. Chem. B*. 2019. V. 123. P. 8686–8696.
<https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b07732>
63. Huangfu X., Xu Y., Liu C., He Q., Ma J., Ma C., Huang R. // *Chemosphere*. 2019. V. 219. P. 766–783.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.12.044>
64. Regiel-Futyra A., Dąbrowski J.M., Mazuryk O., Śpiwak K., Kyzioł A., Pucelik B., Brindell M., Stochel G. // *Coord Chem Rev*. 2017. V. 351. P. 76–117.
<https://doi.org/10.1016/j.ccr.2017.05.005>
65. Renner L.D., Weibel D.B. // *MRS Bull*. 2011. V. 36. P. 347–355.
<https://doi.org/10.1557/mrs.2011.65>
66. Adeleye A.S., Conway J.R., Perez T., Rutten P., Keller A.A. // *Environ. Sci. Technol*. 2014. V. 48. P. 12561–12568.
<https://doi.org/10.1021/es5033426>
67. Li X., Yeh Y.-C., Giri K., Mout R., Landis R.F., Prakash Y.S., Rotello V.M. // *Chem. Commun*. 2015. V. 51. P. 282–285.
<https://doi.org/10.1039/C4CC07737G>
68. Li C., Zhang X., Huang X., Wang X., Liao G., Chen Z. // *Int. J. Nanomedicine*. 2013. V. 8. P. 1285–1292.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S41695>

69. Forier K., Raemdonck K., De Smedt S.C., Demeester J., Coenye T., Braeckmans K. // *J. Control Release*. 2014. V. 190. P. 607–623.
<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.055>
70. Deng H., McShan D., Zhang Y., Sinha S.S., Arslan Z., Ray P.C., Yu H. // *Environ. Sci. Technol.* 2016. V. 50. P. 8840–8848.
<https://doi.org/10.1021/acs.est.6b00998>
71. Dushina A.O., Stepanov M.E., Arzhanov A.I., Khaydukov E.V., Generalova A.N. // *St. Petersburg State Polytech. Univ. J. Phys. Math.* 2024. V. 17. P. 301–305.
<https://doi.org/10.18721/JPM.173.261>
72. Xu M., Li L., Hu Q. // *Biomater. Sci.* 2021. V. 9. P. 1995–2008.
<https://doi.org/10.1039/D0BM02057E>
73. García A., González B., Harvey C., Izquierdo-Barba I., Vallet-Regí M. // *Microporous Mesoporous Mater.* 2021. V. 328. P. 111489.
<https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2021.111489>
74. Cai X., Tian J., Zhu J., Chen J., Li L., Yang C., Chen J., Chen D. // *Chem. Eng. J.* 2021. V. 426. P. 131919.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.131919>
75. Li H., Gong M., Xiao J., Hai L., Luo Y., He L., Wang Z., Deng L., He D. // *Chem. Eng. J.* 2022. V. 429. P. 132600.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.132600>
76. Alumutairi L., Yu B., Filka M., Nayfach J., Kim M.-H. // *Int. J. Hyperthermia*. 2020. V. 37. P. 66–75.
<https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1707886>
77. Lowry G.V., Gregory K.B., Apte S.C., Lead J.R. // *Environ. Sci. Technol.* 2012. V. 46. P. 6893–6899.
<https://doi.org/10.1021/es300839e>
78. Kim K.-J., Sung W.S., Suh B.K., Moon S.-K., Choi J.-S., Kim J.G., Lee D.G. // *Biomater.* 2009. V. 22. P. 235–242.
<https://doi.org/10.1007/s10534-008-9159-2>
79. Sondi I., Salopek-Sondi B. // *J. Colloid Interface Sci.* 2004. V. 275. P. 177–182.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.02.012>
80. Hwang E.T., Lee J.H., Chae Y.J., Kim Y.S., Kim B.C., Sang B.-I., Gu M.B. // *Small*. 2008. V. 4. P. 746–750.
<https://doi.org/10.1002/sml.200700954>
81. Roe D., Karandikar B., Bonn-Savage N., Gibbins B., Rouillet J.-B. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2008. V. 61. P. 869–876.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkn034>
82. Taglietti A., Arciola C.R., D'Agostino A., Dacarro G., Montanaro L., Campoccia D., Cucca L., Vercellino M., Poggi A., Pallavicini P., Visai L. // *Biomaterials*. 2014. V. 35. P. 1779–1788.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.047>
83. Furno F., Morley K.S., Wong B., Sharp B.L., Arnold P.L., Howdle S.M., Bayston R., Brown P.D., Winship P.D., Reid H.J. // *J. Antimicrob. Chemother.* 2004. V. 54. P. 1019–1024.
<https://doi.org/10.1093/jac/dkh478>
84. Hussain A., Alajmi M.F., Khan M.A., Pervez S.A., Ahmed F., Amir S., Husain F.M., Khan M.S., Shaik G.M., Hassan I., Khan R.A., Rehman M.T. // *Front. Microbiol.* 2019. V. 10. P. 8.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00008>
85. Rajivgandhi G.N., Ramachandran G., Maruthupandy M., Manoharan N., Alharbi N.S., Kadai-kunnan S., Khaled J.M., Almanaa T.N., Li W.-J. // *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Aspects*. 2020. V. 600. P. 124830.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124830>
86. Ansari M.A., Khan H.M., Khan A.A., Cameotra S.S., Pal R. // *Appl. Nanosci.* 2014. V. 4. P. 859–868.
<https://doi.org/10.1007/s13204-013-0266-1>
87. Habash M.B., Park A.J., Vis E.C., Harris R.J., Khursigara C.M. // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. V. 58. P. 5818–5830.
<https://doi.org/10.1128/AAC.03170-14>
88. Thomas R., Nair A.P., Kr S., Mathew J., Ek R. // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2014. V. 173. P. 449–460.
<https://doi.org/10.1007/s12010-014-0852-z>
89. Salem W., Leitner D.R., Zingl F.G., Schratte G., Prassl R., Goessler W., Reidl J., Schild S. // *Int. J. Med. Microbiol.* 2015. V. 305. P. 85–95.
<https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.11.005>
90. Al-Wrafy F.A., Al-Gheethi A.A., Ponnusamy S.K., Noman E.A., Fattah S.A. // *Chemosphere*. 2022. V. 288. P. 132603.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132603>
91. Qayyum S., Khan A.U. // *MedChemComm.* 2016. V. 7. P. 1479–1498.
<https://doi.org/10.1039/C6MD00124F>
92. Halbus A.F., Horozov T.S., Paunov V.N. // *Adv. Colloid Interface Sci.* 2017. V. 249. P. 134–148.
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.05.012>
93. Xie J., Li H., Zhang T., Song B., Wang X., Gu Z. // *Nanomater.* 2023. V. 13. P. 1500.
<https://doi.org/10.3390/nano13091500>
94. Sirelkhatim A., Mahmud S., Seeni A., Kaus N.H.M., Ann L.C., Bakhori S.K.M., Hasan H., Mohamad D. // *Nanomicro Lett.* 2015. V. 7. P. 219–242.
<https://doi.org/10.1007/s40820-015-0040-x>
95. Adams L.K., Lyon D.Y., Alvarez P.J.J. // *Water Res.* 2006. V. 40. P. 3527–3532.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2006.08.004>
96. Ivask A., Bondarenko O., Jephthina N., Kahru A. // *Anal. Bioanal. Chem.* 2010. V. 398. P. 701–716.
<https://doi.org/10.1007/s00216-010-3962-7>
97. Jiang W., Mashayekhi H., Xing B. // *Environ. Pollut.* 2009. V. 157. P. 1619–1625.
<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2008.12.025>
98. Zhang Y., Ram M.K., Stefanakos E.K., Goswami D.Y. // *J. Nanomater.* 2012. V. 2012. P. 624520.
<https://doi.org/10.1155/2012/624520>
99. Apperlot G., Lellouche J., Perkas N., Nitzan Y., Gedanken A., Banin E. // *RSC Adv.* 2012. V. 2. P. 2314–2321.
<https://doi.org/10.1039/C2RA00602B>
100. Eshed M., Lellouche J., Matalon S., Gedanken A., Banin E. // *Langmuir*. 2012. V. 28. P. 12288–12295.
<https://doi.org/10.1021/la301432a>
101. Shrestha A., Shi Z., Neoh K.G., Kishen A. // *J. Endod.* 2010. V. 36. P. 1030–1035.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2010.02.008>

102. *Bhattacharyya P., Agarwal B., Goswami M., Maiti D., Baruah S., Tribedi P.* // *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2018. V. 111. P. 89–99.
<https://doi.org/10.1007/s10482-017-0930-7>
103. *Khan S.T., Ahamed M., Musarrat J., Al-Khed-hairy A.A.* // *Eur. J. Oral Sci.* 2014. V. 122. P. 397–403.
<https://doi.org/10.1111/eos.12152>
104. *Asif N., Fatima S., Siddiqui T., Fatma T.* // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2022. V. 74. P. 127069.
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127069>
105. *Agrawal A., Sharma R., Sharma A., Gurjar K.C., Kumar S., Chatterjee S., Pandey H., Awasthi K., Awasthi A.* // *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2023. V. 30. P. 86328–86337.
<https://doi.org/10.1007/s11356-023-28524-7>
106. *Crisan M.C., Teodora M., Lucian M.* // *Appl. Sci.* 2022. V. 12. P. 141.
<https://doi.org/10.3390/app12010141>
107. *Edis Z., Haj Bloukh S., Ashames A., Ibrahim M.* // In: *Chemistry for a Clean and Healthy Planet. ICPAC 2018* / Eds. Ramasami P., Gupta Bhowon M., Jhaumeer Lallou S., Li Kam Wah H. Springer, Cham, 2019. P. 401–428.
https://doi.org/10.1007/978-3-030-20283-5_24
108. *Rodhe Y., Skoglund S., Odnevall Wallinder I., Potáková Z., Möller L.* // *Toxicol. Vit.* 2015. V. 29. P. 1711–1719.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.05.020>
109. *Midander K., Cronholm P., Karlsson H.L., Elihn K., Möller L., Leygraf C., Wallinder I.O.* // *Small*. 2009. V. 5. P. 389–399.
<https://doi.org/10.1002/smll.200801220>
110. *Fernando S.S.N., Gunasekara T., Holton J.* // *Sri Lankan J. Infect. Dis.* 2018. V. 8. P. 2–11.
<https://doi.org/10.4038/sljid.v8i1.8167>
111. *Chang Y.-N., Zhang M., Xia L., Zhang J., Xing G.* // *Materials (Basel)*. 2012. V. 5. P. 2850–2871.
<https://doi.org/10.3390/ma5122850>
112. *Lewis Oscar F., Mubarak Ali D., Nithya C., Priyanka R., Gopinath V., Alharbi N.S., Thajuddin N.* // *Biofouling*. 2015. V. 31. P. 379–391.
<https://doi.org/10.1080/08927014.2015.1048686>
113. *Verma N., Kumar N.* // *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2019. V. 5. P. 1170–1188.
<https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.8b01092>
114. *Mahapatra O., Bhagat M., Gopalakrishnan C., Arunachalam K.D.* // *J. Exp. Nanosci.* 2008. V. 3. P. 185–193.
<https://doi.org/10.1080/17458080802395460>
115. *Maliki M., Ifijen I.H., Ikhuoria E.U., Jonathan E.M., Onaiwu G.E., Archibong U.D., Ighodaro A.* // *Int. Nano Lett.* 2022. V. 12. P. 379–398.
<https://doi.org/10.1007/s40089-022-00380-2>
116. *Kimura T., Nishioka H.* // *Mutat. Res.* 1997. V. 389. P. 237–242.
[https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(96\)00153-2](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(96)00153-2)
117. *Agarwala M., Choudhury B., Yadav R.N.S.* // *Indian J. Microbiol.* 2014. V. 54. P. 365–368.
<https://doi.org/10.1007/s12088-014-0462-z>
118. *Dinali R., Ebrahiminezhad A., Manley-Harris M., Ghasemi Y., Berenjian A.* // *Crit. Rev. Microbiol.* 2017. V. 43. P. 493–507.
<https://doi.org/10.1080/1040841X.2016.1267708>
119. *Li Y.-G., Gao H.-S., Li W.-L., Xing J.-M., Liu H.-Z.* // *Bioresour. Technol.* 2009. V. 100. P. 5092–5096.
<https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.05.064>
120. *Kessler A., Hedberg J., Blomberg E., Odnevall I.* // *Nanomaterials*. 2022. V. 12. P. 1922.
<https://doi.org/10.3390/nano12111922>
121. *Shoudho K.N., Uddin S., Rumon M.M.H., Shakil M.S.* // *ACS Omega*. 2024. V. 9. P. 33303–33334.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.4c02822>
122. *Sathyanarayanan M.B., Balachandranath R., Genji Srinivasulu Y., Kannaiyan S.K., Subbiahdoss G.* // *ISRN Microbiol.* 2013. V. 2013. P. 272086.
<https://doi.org/10.1155/2013/272086>
123. *Subbiahdoss G., Sharifi S., Grijpma D.W., Laurent S., van der Mei H.C., Mahmoudi M., Busscher H.J.* // *Acta Biomater.* 2012. V. 8. P. 2047–2055.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.03.002>
124. *Chifiriuc M.C., Grumezescu A.M., Andronesu E., Ficai A., Cotar A.I., Grumezescu V., Bezirtzoglou E., Lazar V., Radulescu R.* // *Anaerobe*. 2013. V. 22. P. 14–19.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.04.013>
125. *Bilcu M., Grumezescu A.M., Oprea A.E., Popescu R.C., Mogoşanu G.D., Hristu R., Stanciu G.A., Mihailescu D.F., Lazar V., Bezirtzoglou E., Chifiriuc M.C.* // *Molecules*. 2014. V. 19. P. 17943–17956.
<https://doi.org/10.3390/molecules191117943>
126. *Borchering J., Baltrusaitis J., Chen H., Stebounova L., Wu C.-M., Rubasinghege G., Mudunkotuwa I.A., Caraballo J.C., Zabner J., Grassian V.H., Comellas A.P.* // *Environ. Sci. Nano*. 2014. V. 1. P. 123–132.
<https://doi.org/10.1039/C3EN00029J>
127. *Shabatina T.I., Vernaya O.I., Melnikov M.Y.* // *Molecules*. 2023. V. 28. P. 1603.
<https://doi.org/10.3390/molecules28041603>
128. *Park H., Park H.-J., Kim J.A., Lee S.H., Kim J.H., Yoon J., Park T.H.* // *J. Microbiol. Methods*. 2011. V. 84. P. 41–45.
<https://doi.org/10.1016/j.mimet.2010.10.010>
129. *Kim M.-H., Yamayoshi I., Mathew S., Lin H., Nayfach J., Simon S.I.* // *Ann. Biomed. Eng.* 2013. V. 41. P. 598–609.
<https://doi.org/10.1007/s10439-012-0698-x>
130. *Di Corato R., Béalle G., Kolosnjaj-Tabi J., Espinosa A., Clément O., Silva A.K.A., Ménager C., Wilhelm C.* // *ACS Nano*. 2015. V. 9. P. 2904–2916.
<https://doi.org/10.1021/nn506949t>
131. *Li Y., Xue S., Min H.S., Chen C., Lu L., Chen Z., Shan H., Yin F., Yu X.* // *Adv. Healthc. Mater.* 2025. V. 14. P. 2500964.
<https://doi.org/10.1002/adhm.202500964>

Alternative Methods for Bacterial Biofilms Elimination Using Metal/Metal Oxide Nanoparticles

P. A. Demina*, **, *** and A. N. Generalova*, #

Phone: +7 (916) 610-99-40; e-mail: a-generalova@yandex.ru

* Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

** National Research Center “Kurchatov Institute”, pl. Academician Kurchatova 1, Moscow, 123182 Russia

*** Petrovsky National Research Center of Surgery, Abrikosovskiy per. 2, Moscow, 119435 Russia

Currently, one of the most serious threats to public health is the spread of multidrug-resistant bacteria. This situation is further complicated by the ability of plankton bacteria to form bacterial biofilms, which significantly increases bacterial survival during antibiotic therapy. Therefore, the search for innovative approaches to overcoming antibiotic resistance has become a highly pressing issue. In recent years, metal and metal oxide nanoparticles have demonstrated the potential for effective and prolonged antibacterial activity and the prevention of biofilm formation. The nanoparticles antibacterial activity is associated with interactions with the bacterial wall, the release of metal ions, and the generation of reactive oxygen species, which affect both cell membranes and intracellular structures. The unique optical, magnetic, and thermal properties of nanoparticles can be easily tuned, allowing for the creation of multifunctional nanoconstructions through biofunctionalization, incorporation of antibiotics, bioactive molecules, photosensitizers, and other components. This approach allows for a synergistic effect from all components and significantly reduces/prevents the formation of bacterial biofilms.

Keywords: metal/metal oxide nanoparticles, bacterial biofilms, reactive oxygen species, resistance, anti-bacterial activity