

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ НЕОРГАНИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ СИСТЕМ

А.А. Мелешко¹, А.Г. Афиногенова^{1,2}, Г.Е. Афиногенов¹, А.А. Спиридонова², В.П. Толстой¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Наночастицы металлов и оксидов металлов являются перспективными антибактериальными агентами. Они обладают широкой антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, вирусов, грибов и простейших, а также позволяют избежать развития устойчивости микроорганизмов. В настоящем обзоре кратко отмечены механизмы действия таких наночастиц и основные факторы, влияющие на их антимикробную активность. Особое внимание уделяется современным исследованиям в области разработок нового поколения антимикробных агентов, обладающих усиленным и пролонгированным действием, а также низкой токсичностью. Рассмотрены примеры формирования двойных и тройных наноконструкций на основе оксидов: CuO, ZnO, Fe₃O₄, Ag₂O, MnO₂ и ряда других, в том числе допированных различными металлами/неметаллами, например, Ag, Ce, Cr, Mn, Nd, Co, Sn, Fe, N, F и др. Результаты исследований многокомпонентных систем демонстрируют наличие у них более выраженной антибактериальной активности и синергетического эффекта по сравнению с активностью индивидуальных оксидов. Так, например, тройные наноконструкты ZnO–MnO₂–Cu₂O или ZnO–Ag₂O–Ag₂S показали увеличение зоны ингибирования роста тест-штаммов грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов на 100% по сравнению с ZnO. Такой же удвоенный антибактериальный эффект наблюдали для наночастиц ZnO, допированного церием, или для CuO, допированного цинком. Отмечены работы по созданию наноконструктов на основе наночастиц металлов/оксидов металлов в сочетании с органическими (хитозан, целлюлоза, поливинилпирролидон, биополимеры и др.) или неорганическими материалами со специальной структурой (оксид графена, нанотрубки оксида титана, кремнезем) для достижения долгосрочного и контролируемого высвобождения антибактериальных агентов. Все рассмотренные наноконструкты и их сочетания обладают выраженным пролонгированным антимикробным действием, в том числе в отношении антибиотикорезистентных штаммов, способны предотвращать формирование микробных биопленок на биотических и абиотических поверхностях, обладают низкой токсичностью в отношении эукариотических клеток, в композициях с полимерами (альгинатом натрия, коллагеном, поливинилпирролидоном и др.) демонстрируют противовоспалительные и ранозаживляющие свойства. Использование наноразмерных систем может решить одновременно несколько важных практических задач, таких как сохранение высокой пролонгированной антимикробной активности при одновременном снижении количества используемых соединений, создание новых антимикробных препаратов с низкой токсичностью и уменьшенной экологической нагрузкой на окружающую среду, разработка новых биоцидных материалов, в том числе новых покрытий для эффективной антимикробной защиты изделий медицинского назначения.

Ключевые слова: наночастицы металлов, наночастицы оксидов металлов, наноконструкты, антимикробная активность, антибиотикорезистентность, микробные биопленки, пролонгированное действие.

Адрес для переписки:

Мелешко Александра Александровна
198504, Россия, Санкт-Петербург, Петергоф,
Университетский пр., 26, Институт химии СПбГУ.
Тел.: 8 921 325-67-55. E-mail: Alya_him@mail.ru

Contacts:

Aleksandra A. Meleshko
198504, Russian Federation, St. Petersburg, Petergof,
Universitetskii pr., 26, Institute of Chemistry,
St. Petersburg State University.
Phone: +7 921 325-67-55. E-mail: Alya_him@mail.ru

Библиографическое описание:

Мелешко А.А., Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е., Спиридонова А.А., Толстой В.П. Антибактериальные неорганические агенты: эффективность использования многокомпонентных систем // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 4. С. 639–654. doi: 10.15789/2220-7619-AIA-1512

Citation:

Meleshko A.A., Afinogenova A.G., Afinogenov G.E., Spiridonova A.A., Tolstoy V.P. Antibacterial inorganic agents: efficiency of using multicomponent systems // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 4, pp. 639–654. doi: 10.15789/2220-7619-AIA-1512

© Мелешко А.А. и соавт., 2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-AIA-1512>

ANTIBACTERIAL INORGANIC AGENTS: EFFICIENCY OF USING MULTICOMPONENT SYSTEMSMeleshko A.A.^a, Afinogenova A.G.^{a,b}, Afinogenov G.E.^a, Spiridonova A.A.^b, Tolstoy V.P.^a^a St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation^b St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Metal and metal oxide nanoparticles (NPs) are promising antibacterial agents. They have a broad antimicrobial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria, viruses, and protozoans. The use of NPs reduces the possibility of the microbial resistance development. This review briefly shows the general mechanisms and the main factors of antibacterial activity of NPs. In this article, a comprehensive review of the recent researches in the field of new antimicrobial agents with superior long-term bactericidal activity and low toxicity is provided. The review gives the examples of synthesis of double and triple nanocomposites based on following oxides: CuO, ZnO, Fe₃O₄, Ag₂O, MnO₂, etc. including metal and nonmetal doped nanocomposites (for example with Ag, Ce, Cr, Mn, Nd, Co, Sn, Fe, N, F, etc.). Compared with bactericidal action of individual oxides, the nanocomposites demonstrate superior antibacterial activity and have synergistic effects. For example, the antimicrobial activity of ZnO against both Gram-positive and Gram-negative bacteria was increased by ~100% by formation of triple nanocomposites ZnO–MnO₂–Cu₂O or ZnO–Ag₂O–Ag₂S. Similar effect was showed for Ce-doped ZnO and Zn-doped CuO. The present article also provides the examples of nanocomposites containing NPs and organic (chitosan, cellulose, polyvinylpyrrolidone, biopolymers, etc.) or inorganic materials with special structure (graphene oxide, TiO₂ nanotubes, silica) which demonstrate controlled release and long-term antibacterial activity. All of the considered nanocomposites and their combinations have a pronounced long-term antimicrobial effect including against antibiotic-resistant strains. They are able to prevent the formation of microbial biofilms on biotic and abiotic surfaces, have low toxicity to eukaryotic cells, demonstrate anti-inflammatory and wound-healing properties in compositions with polymers (sodium alginate, collagen, polyvinylpyrrolidone, etc.). The use of nanoscale systems can solve several important practical problems at the same time: saving of long-term antimicrobial activities while reducing the number of compounds, creation of new antimicrobial agents with low toxicity and reduced environmental impact, development of new biocidal materials, including new coatings for effective antimicrobial protection of medical devices.

Key words: metal-based nanoparticles, nanocomposites, antimicrobial activity, antibiotic resistance, microbial biofilms, long-term activity.

Введение

Как известно, антибиотики являются одними из наиболее часто назначаемых препаратов, используемых в медицине. Тем не менее до 50% всех антибиотиков, назначаемых людям, не обладают оптимальной эффективностью. Одной из причин этому является бактериальная устойчивость к данному виду препаратов. Это связано, в частности, с такими факторами, как неизбирательное и чрезмерное употребление антибиотиков, их использование в производстве пищевых продуктов [64].

Появление штаммов грамположительных и грамотрицательных бактерий, устойчивых к антибиотикам и обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), является проблемой общественного здравоохранения и представляет серьезную угрозу для населения [4, 5, 63]. В связи с этим разработка новых антибактериальных агентов относится к приоритетным областям исследований в современной медицине.

Различные металлические наночастицы и наночастицы оксидов металлов являются перспективными кандидатами для новых противомикробных препаратов, так как они обладают широкой антимикробной активностью в отношении бактерий (как грамполо-

жительных, так и грамотрицательных), вирусов, грибов и простейших [12]. Например, разработаны принципиально новые бактерицидные растворы для применения в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, урологии, акушерстве, гинекологии, при ЛОР-заболеваниях, проктологии. Электроимпульсным диспергационно-конденсационным способом получены водные и спиртовые (этиловый спирт) суспензии металлов и их оксидов на основе серебра, диоксида титана, оксида железа, оксида тантала, оксида ванадия, оксида кобальта, диоксида тантала, оксида цинка, оксида меди; суспензия диоксида титана, оксида алюминия и диоксида молибдена. Исследования проводились на микробной культуре зубного налета и смешанной культуре, выделенной из зубодесневых карманов стоматологических пациентов. Все растворы показали высокую пролонгированную в течение 19 дней бактерицидную активность в разведениях от цельного раствора до 1–20 мг/л [6]. Преимущества использования наночастиц металлов и оксидов металлов связано, прежде всего, с тем, что механизм их действия в отношении бактерий отличается от стандартных механизмов действия антибиотиков, что позволяет преодолеть МЛУ [74].

В настоящее время известно множество наночастиц, обладающих антибактериальным действием, например Ag, Cu, Zn, CuO, ZnO, Fe₂O₃ и др. Механизмы их действия подробно описаны в литературе, в данном обзоре будут лишь кратко отмечены основные тенденции их использования для этих целей. Также известно, что антимикробная активность наночастиц зависит от их размера, морфологии, концентрации, поверхностного заряда и других факторов. Эти закономерности будут отмечены в данной статье.

Актуальным вопросом в рассматриваемой области является развитие стратегий по разработке нового поколения антибактериальных агентов. Модификация наночастиц (например, допирование) или создание нанокомпозитов из оксидов металлов рассматриваются в качестве перспективных стратегий по усилению антибактериального эффекта одиночных агентов. Ряд исследователей отмечают существование синергетического эффекта от сочетания разных наночастиц, что приводит к улучшению свойств материала. Разработки последних лет, демонстрирующие усиленный антибактериальный эффект от смесей неорганических наночастиц, рассмотрены в данном обзоре.

Еще одной важной задачей для биомедицинского применения является получение материала с пролонгированным и стабильным антибактериальным действием в сочетании с цитосовместимостью и низкой токсичностью. Решения, позволяющие улучшить биодоступность наночастиц, контролировать высвобождение и снизить их токсичность, рассмотрены в финальной части обзора.

Основные механизмы антибактериального действия неорганических антибактериальных агентов

Механизмы действия антибактериальных металлических/металл-оксидных наночастиц описаны в большом количестве научных источников [12, 13, 45, 63, 69].

Основные стадии такого действия включают следующие процессы (рис. 1):

1) повреждение клеточных мембран бактерий. Отрицательно заряженные бактериальные клеточные стенки привлекают положительно заряженные наночастицы к своей поверхности вследствие электростатических взаимодействий. Положительно заряженные наночастицы устанавливают прочную связь с мембранами, что приводит к разрушению клеточных стенок бактерий и, следовательно, к увеличению их проницаемости;

2) дестабилизация бактериальной клеточной стенки и мембраны. После прилипания к поверхности бактерий наночастицы могут взаимодействовать с клетками по двум различным механизмам. Наночастицы меньшего размера проникают непосредственно в клетку, в то время как более крупные наночастицы остаются вне бактерий. В обоих случаях наночастицы непрерывно выделяют ионы (Ag⁺, Zn²⁺, Cu²⁺). Эти ионы связываются с клеточными мембранными структурами, дестабилизируя мембранный потенциал. Дестабилизация клеточной стенки значительно увеличивает бактериальную про-

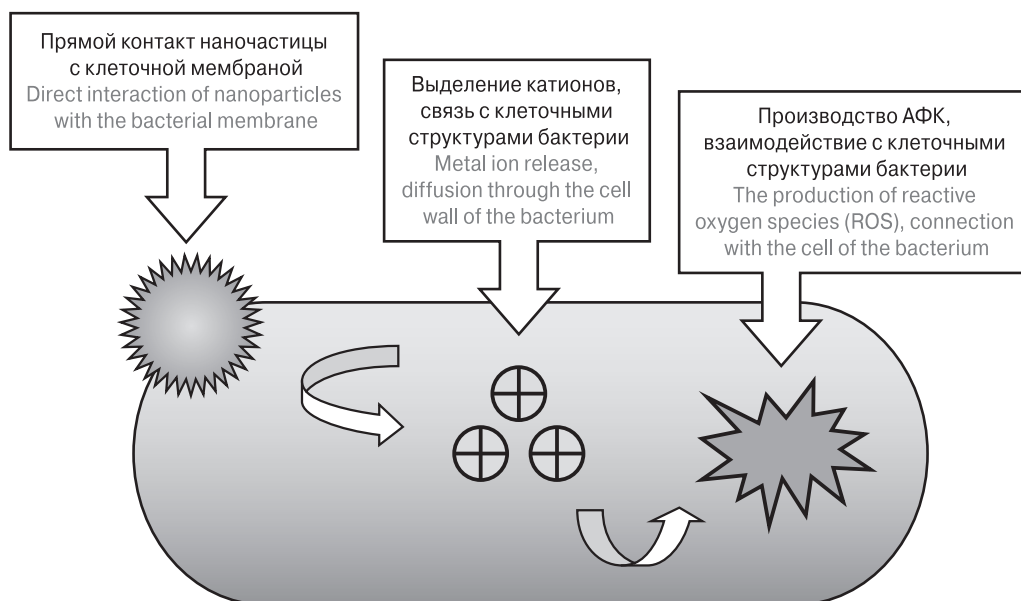


Рисунок 1. Схематичное изображение основных антибактериальных механизмов действия наночастиц металла или оксида металла против бактерий

Figure 1. Schematic illustration of general mechanisms of antibacterial action of metal and metal oxide nanoparticles

нищаемость, позволяя также и более крупным наночастицам проникать в клетку. Оказавшись внутри клетки, наночастицы и ионы взаимодействуют с многочисленными структурами и биомолекулами (белками, липидами и ДНК), что приводит к дисфункции бактериальной клетки;

3) производство активных форм кислорода (АФК). Наночастицы антибактериальных металлов и оксидов металлов хорошо известны своей высокой способностью производить АФК и свободные радикалы, такие как перекись водорода (H_2O_2), супероксид-анион (O_2^-) и гидроксильный радикал ($OH\cdot$), вызывая повреждение почти всех органических биомолекул (аминокислот, углеводов, липидов, нуклеиновых кислот и белков), что в конечном итоге вызывает гибель микробов.

В случае наночастиц оксида металла, например ZnO, фотокаталитические свойства оказывают важное влияние на антибактериальную активность. Фотокатализ полупроводниковых наночастиц обусловлен образованием электронно-дырочных пар, которые генерируют АФК при облучении светом [45].

Факторы, влияющие на антибактериальную активность наночастиц

Доказано, что антибактериальная активность наночастиц металлов и оксидов металлов зависит от нескольких факторов, среди которых размер, форма, концентрация, поверхностный

заряд и др. (рис. 2). Приведем описанные в литературе примеры влияния основных факторов для наночастиц серебра, меди и цинка.

Размер наночастиц. Наночастицы серебра меньшего размера имеют тенденцию усиливать антибактериальные свойства: частицы размером от 1 до 10 нм обладают более эффективными свойствами с точки зрения уничтожения бактерий [24, 34, 60].

Увеличение антибактериальной активности характерно также для наночастиц оксида цинка и оксида меди наименьшего размера [24]. Наночастицы ZnO с меньшим размером (например, 8 нм) при меньшей концентрации показывают более высокий процент ингибирования бактерий по сравнению с наночастицами ZnO с более крупным размером (например, 50–70 нм) при их большей концентрации. Размер наночастиц может оказывать большее влияние на их активность, вероятно, из-за большего накопления наночастиц внутри клеточной мембраны и цитоплазмы микроорганизмов [40, 72]. Другие авторы предполагают, что увеличенная антибактериальная активность может быть связана с тем, что более мелкие наночастицы ZnO высвобождают свои токсичные компоненты (например, АФК, Zn^{2+}) с более высокой скоростью из-за увеличения поверхностно-объемного отношения при уменьшении размера частиц [24, 45].

Форма наночастиц. В литературе встречаются данные по исследованиям, сравнивающим влияние формы и граней наночастиц на антибактериальную активность. Установлено, что кристалли-

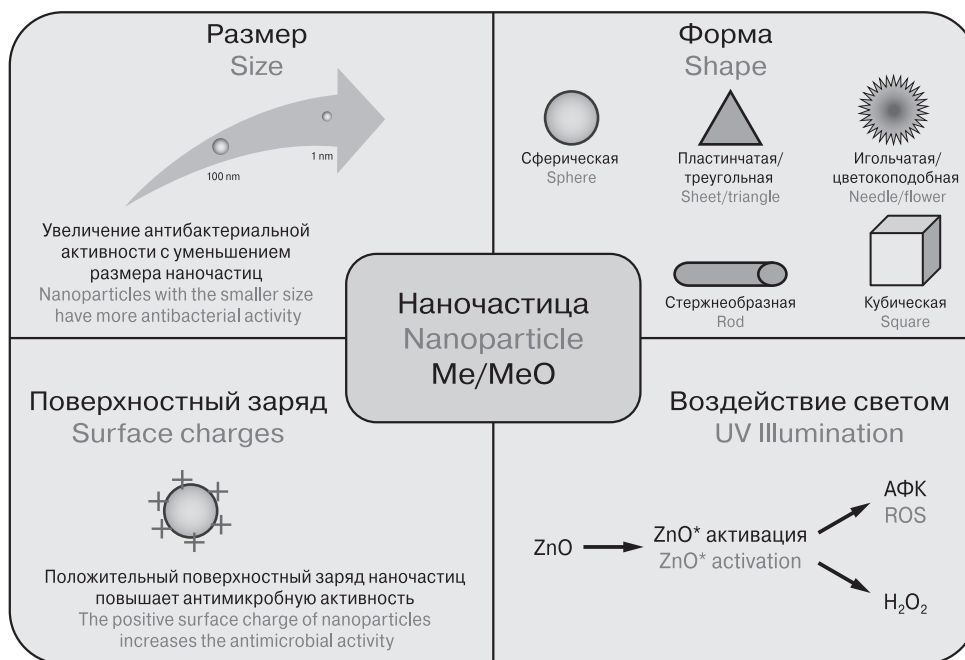


Рисунок 2. Факторы, влияющие на антибактериальные свойства наночастиц
Figure 2. Main factors of antibacterial activity of nanoparticles

ческие частицы с высокой атомной плотностью и гранью (111) обладают большей активностью против бактерий. Например, треугольные нанопластины серебра с гранями (111) имеют более высокую плотность атомов и, соответственно, обладают более высокой реакционной способностью по сравнению с наночастицами сферической и стержнеобразной формы, имеющими грани (100) и (110) и с ионами Ag^+ (в форме AgNO_3). Высокая антимикробная активность наночастиц Ag по сравнению с солями серебра обусловлена большой площадью поверхности наночастиц, что обеспечивает хороший контакт Ag с микроорганизмами [37, 64].

Наночастицы ZnO с высокой атомной плотностью и гранью (111) в форме стержня или проволоки обладают большей антибактериальной активностью, чем частицы сферической формы. Также показано, что форма цветка имеет большую биоцидную активность против *S. aureus* и *E. coli*, чем сферические и палочковидные наночастицы ZnO [45, 72].

Сравнение антибактериальной активности кубических и октаэдрических кристаллов Cu_2O показало, что октаэдрические частицы с гранями кристалла (111) проявляли большую активность, чем кубические частицы с гранью (100) кристаллической плоскости [24].

Поверхностный заряд наночастиц. Антимикробная активность наночастиц также может модулироваться путем контроля их поверхностного заряда. Например, было показано, что наночастицы серебра с положительным поверхностным зарядом обладают повышенной антимикробной активностью [36]. Наночастицы ZnO с положительным поверхностным потенциалом демонстрируют очень высокую антимикробную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, в то время как наночастицы ZnO того же размера, но с отрицательным поверхностным потенциалом, не проявляют какого-либо значительного ингибирования роста микроорганизмов [64].

Стратегии по усилению антибактериального эффекта: легирование наночастиц оксидов металлов и создание нанокompозитов

Наряду с описанными ранее факторами, влияющими на антибактериальную активность наночастиц (размер, морфология и т. д.), усиленный антимикробный эффект может быть достигнут за счет модификации наночастиц легированием (допированием) или созданием нанокompозитов оксидов металлов.

Металл-оксидные нанокompозиты привлекают особое внимание, поскольку они сочета-

ют свойства составляющих их элементов и оказывают более выраженный и синергетический эффект по сравнению с одиночными оксидами [52]. Формирование нанокompозитов или же допирование металлом/неметаллом известных антибактериальных оксидов металлов позволяют снимать существующие ограничения при использовании одиночных оксидов, устранять их существующие недостатки и, соответственно, увеличивать эффективность антибактериального действия [49].

Усиленные антибактериальные свойства допированных наночастиц оксидов металлов или композитов из смесей оксидов металлов связывают со следующими факторами:

- увеличение отношения площади поверхности к объему [21, 49, 52];
- уменьшение размеров наночастиц [49];
- увеличение поверхностных дефектов [23];
- увеличение фотокаталитической активности оксидов металлов за счет уменьшения энергии запрещенной зоны при связывании с оксидом металла с меньшей шириной запрещенной зоны [22] или при легировании [45, 68].

Все эти факторы приводят к большему образованию АФК или большему выделению антибактериальных катионов.

В исследовательских работах по данной тематике преимущественно представлены двойные нанокompозиты ZnO-CuO [30, 37, 49, 56, 57, 66, 71], $\text{Ag}_2\text{O-CuO}$ [65], $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZnO}$ [20] и другие, которые демонстрируют значительное увеличение антибактериальной активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий по сравнению с действием индивидуальных оксидов.

Значительное количество работ [16, 17, 18, 19, 52, 65] описывает повышенную антибактериальную активность композитов на основе оксидов CuO и ZnO , в состав которых входит серебро, а именно композитов $\text{Ag}_2\text{O-CuO}$, Ag-ZnO и Ag-CuO , по сравнению с собственно CuO и ZnO . Этот усиленный эффект в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий связывают, в частности, с усилением фотокаталитической способности полупроводниковых наночастиц при допировании серебром.

Также известно, что наночастицы небольшого размера, в частности серебра, склонны к агрегации, что значительно влияет на их химические и антибактериальные свойства. Поэтому для преодоления этой проблемы используют модификацию поверхности наночастиц: например, это может быть покрытие серебра слоем оксида металла, что обеспечивает увеличение отношения площади поверхности к объему и сохраняет антибактериальную активность наночастицы.

В последние годы активно изучаются тройные наноконпозиты ZnO-MnO₂-Cu₂O, ZnO-Ag₂O-Ag₂S, ZnO-Ag-Mn₂O₃ [28, 35, 70, 83], которые также демонстрируют усиленный антибактериальный эффект.

Недавно продемонстрирована антибактериальная активность наночастиц тройного оксида (Cu-Zn-Fe) против грамотрицательных (*Escherichia coli*) и грамположительных (*Enterococcus faecalis*) бактерий. Основной целью исследования являлось объединение сильной антибактериальной активности наночастиц ZnO, CuO и Fe₂O₃. Комбинация трех оксидов образовала новый наноструктурированный тройной оксид (триоксид Cu-Zn-Fe). Измерение оптической плотности клеток бактерий *E. coli* показало снижение плотности клеток на 55% при воздействии наночастиц ZnO и почти на 85% — при воздействии наночастиц триоксида. У бактерий *E. faecalis* наибольшее падение плотности клеток (около 59%) наблюдали при воздействии наночастиц CuO, а при действии ZnO и триоксида — на 25 и 55% соответственно. Рост бактерий и влияние наночастиц также измеряли с помощью метода диффузии в агар (модификации стандартного диско-диффузионного метода [ДДМ]). Жизнеспособность *E. faecalis* и *E. coli* снижалась на 40 и 38% соответственно в присутствии наночастиц триоксида Cu-Zn-Fe. При этом наночастицы ZnO влияли на снижение жизнеспособности клеток *E. faecalis* и *E. coli* на 22 и 75% соответственно. Наночастицы CuO почти не влияли на *E. coli*, тогда как они снижали жизнеспособность *E. faecalis* на 70%. В целом анализ гибели клеток показал, что уровень влияния наночастиц триоксида на *E. coli* и *E. faecalis* лежит между значениями эффектов наночастиц ZnO и CuO [14].

Более подробное описание примеров антибактериального эффекта наноконпозитов оксидов металлов приведено в таблице 1.

Допирование является широко используемым методом модификации наночастиц [26, 49]. Так, например, в ряде работ показано, что легирующие примеси Ag [17, 18, 19, 52], Ce [21], Cr [23], Mn [68], Nd [32], Co [58], Sn [38], Fe [67], Cu, La [15] играют важную роль в антибактериальной активности ZnO. Допирование наночастиц CuO ионами Mg²⁺, Zn²⁺ и Ce⁴⁺ стимулирует выделение ионов Cu²⁺ и усиливает антибактериальное действие [46].

Авторы работы [32] синтезировали чистые ZnO и наночастицы ZnO, допированные неодимом, и провели микробиологические исследования в отношении штаммов грамотрицательных бактерий *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Испытания методом диффузии в агар подтвердили, что Nd-ZnO обладает более высокой антимикробной активностью, чем собственно

ZnO, зона ингибирования бактерий увеличена с 12 до 14 мм для бактерий *E. coli* и с 9 до 11 мм — для *K. pneumoniae*. В работе [68] также продемонстрирована повышенная антимикробная активность ZnO, легированного марганцем, по сравнению с ZnO, против *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella dysenteriae*, *S. typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *B. subtilis* и *Staphylococcus aureus*. Подобные исследования проведены в [26, 58], где повышенную антибактериальную активность ZnO, допированного кобальтом, сравнивали с ZnO. Допирование повышало эту активность. Причем антибактериальный эффект усиливается в присутствии света. В работе [48] отмечено изменение в морфологии наночастиц при допировании ZnO железом. При допировании и увеличении концентрации железа наночастицы ZnO с морфологией наночеток приобретали форму, похожую на морского ежа. Наряду с изменениями в морфологии, при допировании наблюдали усиленный антимикробный эффект в отношении штаммов грибов *Candida albicans* и *Aspergillus flavus* по сравнению с ZnO. Степень ингибирования этих микроорганизмов после взаимодействия с допированными образцами составила 94 и 81% соответственно, для нелегированных образцов ZnO эти значения составили 60 и 66% соответственно.

Авторы работ [50, 73] получили покрытие из наночастиц CuO, допированных Zn (Zn_{0.12}Cu_{0.88}O), которые служили антибиопленочными и биосовместимыми покрытиями для медицинских катетеров. Несмотря на то что на катетер нанесена относительно низкая концентрация наночастиц CuO, легированных Zn (0,046 мас.%), этого количества достаточно для достижения эффективной антибиопленочной активности против трех распространенных патогенных микроорганизмов мочевыводящих путей: *E. coli*, *S. aureus* и *Proteus mirabilis*. Рост микробных биопленок *E. coli*, *S. aureus* и *P. mirabilis* на катетерах, покрытых допированной оксидной пленкой, был на 91, 92 и 99,5% соответственно ниже, чем в катетерах без покрытия. Антибактериальная/антибиопленочная активность, связанная с наночастицами CuO, допированными Zn, объясняется изменениями в атомном составе моноклинной решетки CuO, что вызывает структурные дефекты, которые, в свою очередь, способствуют образованию более высокой концентрации АФК, что делает допированный наноконпозит гораздо более эффективным в качестве антимикробного/антибиопленочного агента.

Другие примеры работ в этой области рассмотрены в таблице 2.

Недавние исследования показали, что допирование неметаллами (например, C, N, F, S) уменьшает ширину запрещенной зоны в раз-

Таблица 1. Наноконпозиты оксидов металлов и их антибактериальный эффект

Table 1. Antibacterial effect of nanocomposites based on metal oxides

Состав Composition	Средний размер и форма наночастиц Average size and shape of nanoparticles	Метод изготовления Methods of synthesis	Антибактериальный эффект Antibacterial effect	Источник References
ZnO-CuO	От 13 до 40 нм, сферическая и гексагональная 13–40 nm, spherical and hexagonal	Методы соосаждения, сжигания в растворе, пиролиз, гидротермальный Co-precipitation, solution combustion synthesis, pyrolysis, hydrothermal synthesis	Увеличение антибактериальной активности против Грам(+) (<i>S. epidermidis</i>, <i>S. aureus</i>) и Грам(-) (<i>E. coli</i>, <i>P. aeruginosa</i>, <i>P. mirabilis</i>) по сравнению с ZnO Antibacterial activity was increased against Gram-positive bacteria (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i>) and Gram-negative (<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i>) compared with ZnO	[56, 57, 66, 71]
Ag ₂ O-CuO	15–30 нм, нанопластины и наностержни 15–30 nm, nanoplates and nanorods	Осаждение из водных растворов под микроволновым воздействием Microwave-assisted precipitation from aqueous solutions	Активен против Грам(-) (<i>E. coli</i>) Antibacterial activity against Gram-negative bacteria (<i>E. coli</i>)	[65]
Fe ₃ O ₄ -ZnO	27 нм, сферическая 27 nm, spherical	Золь-гель метод Sol-gel method	Улучшенные антимикробные свойства наночастиц против Грам(+) (<i>S. aureus</i>, <i>B. subtilis</i>) и Грам(-) (<i>E. coli</i>) Antimicrobial activity was increased against Gram-positive (<i>S. aureus</i> , <i>B. subtilis</i>) and Gram-negative bacteria (<i>E. coli</i>)	[20]
ZnO-MnO ₂ - Cu ₂ O	До 100 нм, кубическая, сферическая Up to 100 nm, cubic, spherical	Осаждение из растворов центрифугированием Precipitation from aqueous solutions by centrifugation	Увеличение антибактериальной активности по сравнению с ZnO и ZnO- MnO₂ против Грам(+) (<i>S. aureus</i>) и Грам(-) (<i>E. coli</i>) на 100 и 50% соответственно. Измерение зоны ингибирования ДДМ Antimicrobial activity of ZnO and ZnO-MnO ₂ against Gram-positive (<i>S. aureus</i>) and Gram- negative bacteria (<i>E. coli</i>) was increased by ~100% and 50% respectively. Antibacterial activity was measured by agar disc diffusion method	[35]
ZnO-Ag ₂ O- Ag ₂ S	~23 нм, нанопластины ~23 nm, nanoplates	Наночастицы ZnO – сонохимический метод; осаждение Ag₂O – погружение в золь под УФО; осаждение Ag₂S- SILAR метод ZnO NPs were synthesized by the sonochemical method; deposition of Ag ₂ O on ZnO NPs under UV irradiation; deposition of Ag ₂ S by SILAR method	Увеличение антибактериальной активности на 100% против Грам(+) (<i>B. subtilis</i>) и Грам(-) (<i>E. coli</i>) по сравнению с ZnO (увеличение зоны ингибирования с 17 до ~30 мм) Antimicrobial activity of ZnO against Gram- positive (<i>B. subtilis</i>) and Gram-negative bacteria (<i>E. coli</i>) was increased by ~100% (inhibition zone increased from 17 mm to ~30 mm)	[83]
ZnO-Ag- Mn ₂ O ₃	150–200 нм, наностержни 150–200 nm, nanorods	Термическое разложение Thermal decomposition method	Увеличение антибактериальной активности против Грам(+) (<i>S. aureus</i>) (увеличение зоны ингибирования с 13 до 22 мм) и Грам(-) (<i>E. coli</i>) (увеличение зоны ингибирования с 10 до 25 мм) по сравнению с чистым ZnO Antibacterial activity of ZnO against Gram- positive (<i>S. aureus</i>) and Gram-negative bacteria (<i>E. coli</i>) was increased. Inhibition zone increased from 13 to 33 mm and from 10 to 25 mm respectively.	[70]

Окончание таблицы 1. Наноконпозиты оксидов металлов и их антибактериальный эффект

Table 1. Antibacterial effect of nanocomposites based on metal oxides (continued)

Состав Composition	Средний размер и форма наночастиц Average size and shape of nanoparticles	Метод изготовления Methods of synthesis	Антибактериальный эффект Antibacterial effect	Источник References
Триоксид Cu-Zn-Fe Trimetal (Cu-Zn-Fe) oxide	23 нм, сферическая 23 nm, spherical	Осаждение из растворов с использованием кипячения с обратным холодильником и последующим центрифугированием Precipitation from solutions by using reflux and centrifugation	Уровень влияния наночастиц триоксида на <i>E. coli</i> и <i>E. faecalis</i> лежит между значениями эффектов наночастиц ZnO и CuO. Измерение зоны ингибирования ДДМ и оптической плотности клеток Antibacterial effect of Cu-Zn-Fe oxide NPs against <i>E. coli</i> и <i>E. faecalis</i> was between the ZnO and CuO NPs. Antibacterial activity was defined by measure of the inhibition zone by disc diffusion method and optical density	[14]
F-ZnO-CuO	~100 нм, квадратная ~100 nm, nanosquare	Соосаждение Co-precipitation	Увеличение антибактериальной активности против Грам(+) (<i>S. mutans</i>) по сравнению с композитом ZnO-CuO Antibacterial activity of the ZnO-CuO nanocomposite against Gram-positive (<i>S. mutans</i>) bacteria was increased	[53]

личных оксидах металлов, что способствует увеличению антибактериальной активности [31, 53]. Показано, что N-допированный ZnO демонстрирует повышенную биологическую активность в отношении *E. coli* [31]. Авторы работы [61] обнаружили, что F-допированный ZnO эффективен в отношении *S. aureus* и *E. coli* при облучении видимым светом, потому что допирование увеличило выработку АФК.

Пролонгация бактерицидных свойств за счет создания наноконпозитов на базе многокомпонентных оксидов

Одной из существующих проблем использования антимикробных неорганических материалов является быстрое и неконтролируемое высвобождение наночастиц и ионов. Внезапное высвобождение антибактериальных агентов затрудняет долгосрочное применение, увеличивает их цитотоксичность. Ряд исследований в эксперименте *in vivo* показал, что цитотоксические эффекты зависели от размера, концентрации и времени воздействия. Стабильность бактерицидных материалов имеет решающее значение для их клинического применения [27, 43, 44].

Для достижения долгосрочного и контролируемого высвобождения антибактериальных агентов в последние годы активно изучают вопросы разработки наноконпозитов на основе наночастиц металлов/оксидов металлов в сочетании с органическими или неорганическими материалами со специальной структурой.

Благодаря своей уникальной двухмерной слоистой структуре, большой удельной поверх-

ности и хорошей биосовместимости графен широко используется во многих областях, включая биомедицину. Исследования показывают, что загрузка наночастиц серебра в графен или его производные может эффективно предотвращать их агрегацию и улучшать стабильность материалов в физиологических растворах, и, следовательно, позволяет максимально проявлять их антибактериальный эффект [43, 82].

Авторы работы [43] использовали восстановленный оксид графена (rGO), дисульфид молибдена (MoS_2) и нитрат серебра (AgNO_3) для синтеза тройного наноконпозита rGO-MoS₂-Ag. Полученный материал имел структуру «смятого» листа с адсорбированными наночастицами серебра и проявлял улучшенные антибактериальные свойства в отношении бактерий *E. coli* и *S. aureus* по сравнению с одиночными компонентами композита. При этом при погружении наноконпозита в физиологический раствор на несколько дней зафиксирована задержка высвобождения ионов Ag^+ , что свидетельствует о длительном антибактериальном действии rGO-MoS₂-Ag.

Описанный в работе [82] наноконпозит GO-PEG-Ag, состоящий из оксида графена и полиэтиленгликоля (PEG) с загруженными наночастицами серебра, продемонстрировал повышенную антибактериальную активность, стабильность в физиологических средах и меньшую цитотоксичность в отношении эукариотических клеток по сравнению с композитом GO-Ag при равном содержании серебра. Синергетический эффект от трех составляющих наноконпозита GO-PEG-Ag проявляется следующим образом: наночастицы Ag выступают основным антибактериальным компо-

Таблица 2. Антибактериальный эффект допированного оксида ZnO

Table 2. Antibacterial effect of the metal and nonmetal doped ZnO

Легирующая добавка Doping element	Средний размер и форма наночастиц Average size and shape of nanoparticles	Антибактериальный эффект Antibacterial effect	Источник References
Ag	До 100 нм, сферическая Up to 100 nm, spherical	Активен против Грам(+) (<i>S. aureus</i>) и Грам(-) (<i>E. coli</i>) Strong antibacterial effect against Gram-positive (<i>S. aureus</i>) and Gram-negative bacteria (<i>E. coli</i>)	[17, 18, 19, 52]
Ce	До 100 нм, сферическая Up to 100 nm, spherical	Обладает эффективными антибактериальными свойствами против Грам(+) (<i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i>): зона ингибирования увеличена с 0 до 7 мм для обоих типов бактерий и Грам(-) (<i>P. mirabilis</i> , <i>S. Typhi</i>), увеличение зоны ингибирования с 12 до 18 мм и 27 мм соответственно по сравнению с наночастицами ZnO Strong antimicrobial effect against Gram-positive (<i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i>): inhibition zone increased from 0 mm to 7 mm, and Gram-negative bacteria (<i>P. mirabilis</i> , <i>S. Typhi</i>): inhibition zone increased from 11 mm to 18 and 27 mm respectively, compared with ZnO NPs	[21]
Cr	31 нм, пористая структура 31 nm, pore structure	Усиленные антибактериальные свойства против Грам(+) (<i>B. subtilis</i>) и Грам(-) (<i>E. coli</i>) по сравнению с ZnO Strong antimicrobial effect against Gram-positive (<i>B. subtilis</i>) and Gram-negative bacteria (<i>E. coli</i>) compared with ZnO NPs	[23]
Mn	17 нм 17 nm	Обладает эффективными антибактериальными свойствами против Грам(+) и Грам(-) (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. dysenteriae</i> , <i>S. Typhi</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i>) по сравнению с наночастицами ZnO Strong antimicrobial effect against Gram-positive and Gram-negative bacteria (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. dysenteriae</i> , <i>S. Typhi</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i>) compared with ZnO NPs	[68]
Co	25 нм, игольчатые и стержнеобразные зерна 25 nm, needle and seed like	Обладает эффективными антибактериальными свойствами против Грам(+) и Грам(-) (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. dysenteriae</i> , <i>S. Typhi</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i>) по сравнению с наночастицами ZnO Strong antimicrobial effect against Gram-positive and Gram-negative bacteria (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. dysenteriae</i> , <i>S. Typhi</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>S. aureus</i>) compared with ZnO NPs	[26, 51, 58]
Nd	33 нм, наночеток 33 nm, nanoflower	Обладает эффективными антибактериальными свойствами против Грам(-) (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>) по сравнению с наночастицами ZnO (зона ингибирования бактерий была увеличена с 12 до 14 мм для бактерий <i>E. coli</i> и с 9 до 11 мм для <i>K. pneumoniae</i>) Strong antimicrobial effect against Gram-negative bacteria (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>) compared with ZnO NPs (Inhibition zone increased from 12 to 14 mm for <i>E. coli</i> and from 9 to 11 mm for <i>K. pneumoniae</i>)	[32]
Sn	32, 36 нм, наностержни 32, 36 nm, nanorods	Усиленные антибактериальные свойства против <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> по сравнению с ZnO. Зона ингибирования увеличена почти на 37% (с 14 до 22 мм) Strong antimicrobial effect <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> compared with ZnONPs. Inhibition zone increased by ~37% (from 14 to 22 mm)	[38]
Fe	Структура «морского ежа» Urchin-like structure	Усиленный антибактериальный эффект против <i>C. albicans</i> , <i>A. flavus</i> по сравнению с ZnO Strong antimicrobial effect against <i>C. albicans</i> , <i>A. flavus</i> compared with ZnO NPs	[67]
La, Cu	20–35 нм, наностержни 20–35 nm, nanorods	Усиленная антибактериальная эффективность против Грам(+) (<i>S. aureus</i>) и Грам(-) (<i>P. aeruginosa</i>) Strong antimicrobial effect against Gram-positive (<i>S. aureus</i>) and Gram-negative bacteria (<i>P. aeruginosa</i>)	[15]

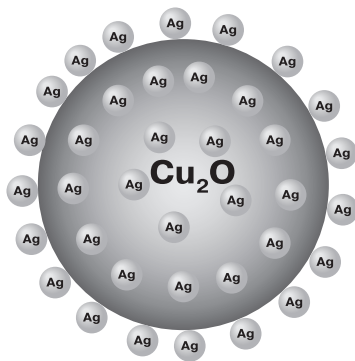


Рисунок 3. Схематичное изображение структуры нанокompозита Cu_2O -Ag

Figure 3. Schematic illustration of the Cu_2O -Ag nanocomposite

нением системы, GO предотвращает агрегацию наночастиц Ag, PEG усиливает дисперсию композита и эффективность контакта между нанокompозитом и микробной клеткой, предотвращает токсическое воздействие комплекса на эукариотическую клетку. Нанокompозит GO-PEG-Ag проявлял длительную антибактериальную эффективность, сохраняя 95% антибактериальной активности после недельного хранения в физиологическом растворе по сравнению с менее чем 35% для композита GO-Ag.

Низкая скорость высвобождения ионов Ag^+ из нанокompозита Ag- Fe_2O_3 -GO продемонстрирована авторами работы [29]. Нанокompозит Ag- Fe_2O_3 -GO показал улучшенные долгосрочные антибактериальные свойства в отношении *E. coli* и *B. subtilis* по сравнению с отдельными наночастицами Ag и Ag- Fe_2O_3 . Бактерицидная активность действия нанокompозита сохранялась до 19 дней. В дополнение к этому по итогам оценки длительности антибактериального действия обнаружено, что наноленты GO содержали рекристаллизованные наночастицы серебра, в то время как на образцах Ag- Fe_2O_3 такого эффекта не наблюдалось. Ионы Ag^+ , высвобождаемые из наночастиц серебра, вероятно, снова восстанавливаются мягкими восстановителями в растворе или с помощью фотохимического процесса, образуя наночастицы Ag на поверхности GO. Это указывает на то, что кроме замедления окисления наночастиц Ag до Ag^+ оксид графена также может служить местом образования наночастиц серебра, что еще больше снижает высвобождение ионов Ag^+ в окружающую среду и способствует пролонгированному антибактериальному действию при сохранении его выраженности.

В работах [62, 78] сообщается о долгосрочном антибактериальном эффекте нанокompозитов на основе восстановленного оксида графена (rGO) и оксида меди (CuO или Cu_2O).

rGO является защитным барьером для оксида меди, снижая скорость выделения ионов меди, а также препятствует агрегации и способствует равномерному диспергированию оксида меди. Синергетический эффект замедленного высвобождения ионов меди, повышенная способность к производству АФК и равномерное диспергирование нанокompозита приводят к выраженной антимикробной активности этого материала против *E. coli* и *S. aureus* по сравнению с собственно оксидом меди после погружения в физиологический раствор. Бактерицидная активность действия нанокompозита сохранялась до 30 дней.

Недавно авторами работ [47, 79] приведены результаты микробиологического теста синтезированного гибрида оксида меди и серебра (Cu_2O -Ag). Композитные микросферы Cu_2O -Ag продемонстрировали необычайную длительную антибактериальную способность против *S. aureus* и *P. aeruginosa* по сравнению с Cu_2O . Бактерицидная активность против этих бактерий сохранялась на уровне около 70 и 80% соответственно, а также была увеличена на 40 и 50% соответственно по сравнению с Cu_2O после погружения в фосфатный буферный раствор (PBS) в течение 14 дней. Микросферы могли сохранять длительное и плавное выделение Cu^{2+} , главным образом благодаря тому, что наночастицы Ag равномерно распределены на поверхности сферического Cu_2O , плотно обертывая его и формируя защитный барьер, таким образом уменьшая возможность контакта Cu_2O с внешним раствором (рис. 3). Кроме того, наночастицы Ag, загруженные на поверхность частиц Cu_2O , образуют большое количество каналов для высвобождения ионов, что приводит к длительному выделению Cu^{2+} . Благодаря синергетическому эффекту наночастиц Ag и Cu_2O также наблюдалась повышенная способность выделения АФК, что усиливало антибактериальный эффект композита по сравнению с чистым оксидом меди.

Ряд авторов изучали контролируемое выделение антибактериальных ионов с применением нанотрубок оксида титана, имеющим полую трубчатую структуру, в качестве наноконтейнеров для хранения антимикробных агентов [54, 75, 80]. Загруженные ионами или наночастицами серебра или же оксида цинка, нанотрубки TiO_2 демонстрировали их длительное устойчивое выделение, а также усиление антибактериальной активности. Благодаря этим свойствам, а также биосовместимости, такие системы рассматривают в качестве перспективного бактерицидного материала для имплантатов.

Многочисленные исследования показали, что включение наночастиц Ag, ZnO, CuO, Fe_2O_3 в ряд полимерных соединений, в том

числе хитозан, целлюлозу, усиливает антимикробные свойства материалов, а также способствует более длительному высвобождению антибактериальных агентов [25, 55, 59, 76]. Среди них, например, наночастицы серебра, закрепленные на биосовместимой нанопрофибриллированной целлюлозе (NFC) [42], мембраны из бактериальной целлюлозы, нагруженные наночастицами меди или оксида цинка [33, 39], гибридное покрытие гидроксиапатит/хитозан/серебро на поверхности титанового имплантата [77], наночастицы Ag-ZnO с триблок-сополимерами PEG-PHBV-PEG [81], полиметилметакрилат/высокомолекулярный поливинилпирролидон/наночастицы серебра [1, 7]. В количественном чашечно-суспензионном тесте показано снижение уровня микробной популяции чувствительного и резистентного к гентамицину изолятов *S. epidermidis* на $3\log_{10}$ в вытяжках из костного цемента с нанокластерами серебра (антисептик повииаргол) на 292 день эксперимента [1], тогда как стандартный костный цемент с гентамицином оказывает антимикробный эффект не более 56 дней [10], что свидетельствует об эффективности наночастиц серебра в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов и о пролонгации этого эффекта в присутствии полимера поливинилпирролидона. Известно, что эффективные антисептики должны снижать уровень микробной популяции не менее чем на $2\log_{10}$ [41]. При дополнительном введении в костный цемент с гентамицином, поливинилпирролидоном, повииарголом еще одного антисептика из группы оксихинолинов, диоксидина, наблюдали усиление указанных эффектов [7].

Разработана и внедрена в клиническую практику лавсановая сетка для герниопластики. Для придания протезу антимикробных свойств на сетку наносили покрытие, представляющее собой металл-полимерный композит, состоящий из высокодисперсного серебра, стабилизированного низкомолекулярным поливинилпирролидоном (антисептиком повииарголом), и поливинилпирролидона высокомолекулярного. Концентрация повииаргола 1% на 1 см^2 сетки способствовала высокой бактерицидной активности протеза для герниопластики в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Особого внимания заслуживают данные о предотвращении формирования микробной биопленки золотистого стафилококка в опытах на морских свинках, которым сетчатый протез размещали подкожно в условиях контаминации штаммом *S. aureus* 209P Оксфорд. На контрольной сетке без нанесения покрытия с наночастицами серебра через

24 часа обнаруживали биопленки стафилококка в количестве 10^3 КОЕ/см², на 3 день — 10^6 КОЕ/см², на 5 день — 10^9 КОЕ/см², что подтверждено методом электронной сканирующей микроскопии. Образцы лавсановой сетки с повииарголом оказались стерильны, при исследовании методом диффузии в агар обладали собственной антимикробной активностью в отношении используемого тест-штамма *S. aureus* [9].

Придание стабильности наноматериалам во многих случаях достигается использованием композитов, когда наночастицы серебра, меди, цинка и их соединений находятся в порах или на поверхности кремнеземных матриц. Для таких целей применяют природные и синтетические кремнеземные материалы. Композиты на основе монтмориллонитов, диатомитов, цеолитов, а также SBA-15, модифицированные серебром, медью и цинком, используются для наполнения полимеров и придания им бактерицидных свойств [3]. Особый интерес вызывают нанокompозиты на основе синтетических и природных полимеров с серебром, медью, оксидом цинка, оксидом меди, селеном, обладающие низкой токсичностью и выраженными антимикробными и ранозаживляющими свойствами [11].

Известны положительные свойства белков и полисахаридов в лечении ран: создание среды для заживления (альгинаты и хитозаны) и образование матрицы для роста новообразованной грануляционной ткани (коллаген), при этом такие полимерные структуры могут использоваться как депо для направленной доставки лекарственных препаратов [8]. Отечественный гидрогель-клей хирургический антисептический «Аргакол» содержит в своем составе альгинат натрия, коллаген и четыре антисептика с различными механизмами антимикробного действия: нанокластеры серебра (повииаргол), гипохлорит натрия, диоксидин (гидроксиметилхиноксалиндиоксид), бензалконий хлорид (четвертично-аммониевое соединение). В количественном чашечно-суспензионном тесте показано, что при экспозиции 60 мин препарат снижает уровень микробной популяции на $4\text{--}5\log_{10}$ в отношении тест-штаммов *S. aureus* ATCC 6538, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 15442, *C. albicans* ATCC 10231. Эффективность антимикробного действия «Аргакола» подтверждена в многочисленных клинических исследованиях, в том числе в отношении антибиотикорезистентных изолятов возбудителей гнойно-септических осложнений, а соотношение биополимеров (альгината натрия и коллагена) в препарате обеспечивает регулируемую скорость высвобождения биологически активных веществ и биодеградации гидрогеля, что способствует ускорению заживления ран [2].

Заключение

Разработка эффективных антибактериальных соединений является одной из приоритетных областей в современной медицине. Вследствие развития резистентности микроорганизмов к антибиотикам, соединения на основе металлических или металл-оксидных наночастиц (серебро, оксид меди, оксид цинка, оксид железа) рассматриваются в качестве перспективных антимикробных материалов, так как, прежде всего, позволяют избежать развития устойчивости микробов.

Работы по созданию материалов на базе металлических и металл-оксидных наночастиц и изучению их антимикробной активности ведутся исследователями во всем мире по нескольким направлениям. Во-первых, известно, что на антибактериальную активность влияет ряд факторов, таких как размер, морфология, концентрация, поверхностный заряд частиц и др. Контролируя эти параметры, можно достигать более эффективного антимикробного воздействия получаемых материалов. Во-вторых, обнаружено, что наночастицы оксидов металлов, допированные различными ионами, или композиты, состоящие из двух/трех оксидов металлов, обладают усиленными антимикробными свойствами по сравнению с их одиночными составляющими. В-третьих, крайне актуальными исследованиями в данной области являются работы, связанные с созданием стабильных антибактериальных систем и устранением проблем, ограничивающих применение неорганических наночастиц в клинической практике.

Быстрый и неконтролируемый выход ионов и наночастиц из комплексов приводит к чрезмерной локальной цитотоксичности в отношении эукариотических клеток вследствие внезапного выделения большого количества антибактериальных агентов и, соответственно, к кратковременному бактерицидному действию материала. Для устранения этих проблем разрабатывают композиты со специальной структурой, в том числе в сочетании со вспомогательными материалами как неорганическими (оксид графена, нанотрубки оксида титана, поливинилпирролидон), так и органическими (хитозан, целлюлоза, коллаген, альгинат натрия и т. д.).

Получение материалов, которые обладают пролонгированным антибактериальным, ранозаживляющим действием и низкой токсичностью, остается актуальной задачей применения в медицине и ветеринарии и является предметом дальнейших исследований в этой области.

Использование наноразмерных систем может решать одновременно несколько важных практических задач, таких как сохранение высокой пролонгированной антимикробной активности при одновременном снижении количества используемых соединений, создание новых технологий производства антимикробных препаратов с низкой токсичностью, уменьшенной экологической нагрузкой на окружающую среду, придание эффективной антимикробной защиты изделиям медицинского назначения, разработка новых биоцидных материалов, в том числе в отношении антибиотикорезистентных микроорганизмов.

Список литературы/References

1. Афиногенова А.Г., Квиникадзе Г.Э., Спиридонова А.А., Афиногенов Г.Е., Линник С.А., Мадай Д.Ю. Микробиологическое обоснование создания композиции на основе костного цемента с пролонгированным антимикробным действием в отношении гентамицин-устойчивых *Staphylococcus epidermidis* // Проблемы медицинской микологии. 2018. Т. 20, № 4. С. 49–54. [Afinogenova A.G., Kvinikadze G.E., Spiridonova A.A., Afinogenov G.E., Linnik S.A., Maday D.Yu. Microbiological evaluation of the compositions based on bone cement with prolonged antimicrobial action against gentamicin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Problemy meditsinskoi mikologii = Problems in Medical Mycology*, vol. 20, no. 4, pp. 49–54. (In Russ.)]
2. Афиногенов Г.Е., Афиногенова А.Г., Мадай Д.Ю., Крылов К.М., Крылов П.К., Биктиниров Е.Е., Мадай О.Д. Современные антисептические гидрогели в лечении инфекционных осложнений ран в хирургии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2016. Т. 175, № 3. С. 26–31. [Afinogenov G. E., Afinogenova A.G., Maday D. Yu., Krylov K.M., Krylov P.K., Biktinirov E.E., Maday O.D. Modern antiseptic hydrogel in treatment of infectious complications of wounds in surgery. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*, 2016, vol. 175, no. 3, pp. 26–31. (In Russ.)]
3. Богатырев В.М., Оранская Е.И., Галабурда М.В., Герашенко И.И., Осолодченко Т.П., Юсыпчук В.И. Кремнеземные нанокompозиты с соединениями серебра, меди, цинка и их антимикробные свойства // Химия, физика и технология поверхностей. 2016. Т. 7, № 1. С. 44–58. [Bogatyrev V.M., Oranska O.I., Galaburda M.V., Gerashchenko I.I., Osolodchenko T.P., Yusypchuk V.I. Silica nanocomposites doped with silver, copper, or zinc compound and their antimicrobial properties. *Khimiya, fizika i tekhnologiya poverkhnostei = Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2016. vol. 7, no. 1, pp. 44–58. (In Russ.)]
4. Егорова С.А., Кулешов К.В., Кафтырева Л.А., Матвеева З.Н. Чувствительность к антибиотикам, механизмы резистентности и филогенетическая структура популяции *S. Typhi*, выделенных в 2005–2018 гг. в Российской Федерации // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 1. С. 99–110. [Egorova S.A., Kuleshov K.V., Kaftyreva L.A., Matveeva Z.N. The antimicrobial susceptibility, resistance mechanisms and phylogenetic structure of *S. Typhi* isolated in 2005–2018 in the Russian Federation. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 99–110. doi: 10.15789/10.15789/2220-7619-ASM-1171 (In Russ.)]
5. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 1, С. 79–84. [Kozlova N.S., Barantsevich N.E., Barantsevich E.P. Sensitivity to antibiotics of *Klebsiella pneumoniae* isolated in a multi-professional station. *Infektsiya i immunitet*. 2018. T. 8, № 1, C. 79–84. (In Russ.)]

- vich N.E., Barantsevich E.P. Susceptibility to antibiotics in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a multidisciplinary medical centre. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 79–84. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84 (In Russ.)
6. Леонтьев В.К., Кузнецов Д.В., Фролов Г.А., Погорельский И.П., Латута Н.В., Карасенков Я.Н. Антибактериальные эффекты наночастиц металлов // Российский стоматологический журнал. 2017. Т. 21, № 6. С. 304–307. [Leont'ev V.K., Kuznetsov D.V., Frolov G.A., Pogorelskiy I.P., Latuta N.V., Krasenkov Ya.N. Antibacterial effects of nanoparticles of metals. *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal*, 2017, vol. 21, no. 6, pp. 304–307. doi: 10.18821/1728-2802-2017-21-6-304-307 (In Russ.)]
 7. Линник С.А., Квиникадзе Г.Э., Кравцов Д.В., Афиногенов Г.Е., Афиногенова А.Г., Спиридонова А.А., Кучеев И.О., Ромашов П.П., Сабаев Д.А., Цололо Я.Б. Обоснование выбора спейсера при лечении поздней перипротезной инфекции области тазобедренного сустава // Профилактическая и клиническая медицина. 2019. Т. 72, № 3. С. 79–84. [Linnik S.A., Kvinikadze G.E., Kravcov D.V., Afinogenov G.E., Afinogenova A.G., Spiridonova A.A., Kucheev I.O., Romashov P.P., Sabaev D.A. Use of spacer to treat the late periprosthetic infection of hip joint. *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina = Preventive and clinical medicine*, 2019, vol. 72, no. 3, pp. 79–84. (In Russ.)]
 8. Постнов В.Н., Наумышева Е.Б., Королев Д.В. Галагудза М.М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов // Биотехносфера. 2013. № 6 (30). С. 16–27. [Postnov V.N., Naumysheva E.B., Korolev D.V. Galagudza M.M. Nanoscale carriers for drug delivery. *Biotehnosfera = Biotechnosphere*, 2013, no. 6 (30), pp. 16–27. (In Russ.)]
 9. Пострелов Н.А., Афиногенов Г.Е., Афиногенова А.Г., Басин Б.Я., Кольцов А.И., Ключев А.Н. Обоснование клинического применения протеза сетчатого для герниопластики с антимикробными свойствами (Герниопротез сетчатый с антимикробными свойствами) // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2009. Т. 168, № 6. С. 21–24. [Postrelov N.A., Afinogenov G.E., Basin B.Ya., Afinogenova A.G., Koltsov A.I., Kluev A.N. Substantiation of clinical application for hernioplasty of reticulate prosthesis with antimicrobial properties. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery*. 2009. vol. 168, no. 6, pp. 21–24. (In Russ.)]
 10. Привольнев В.В., Родин А.В., Каракулина Е.В. Местное применение антибиотиков в лечении инфекций костной ткани // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012. Т. 14, № 2. С. 118–131. [Privolnev V.V., Rodin A.V., Karakulina E.V. Topical use of antimicrobial agents in the treatment of bone infections. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2012, vol. 14, no. 2, pp. 118–131. (In Russ.)]
 11. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Перспективы применения наночастиц металлов для целей регенеративной медицины // Сибирское медицинское обозрение. 2018. Т. 4. С. 31–37. [Shurygina I.A., Shurygin M.G. Perspectives of metal nanoparticles application for the purposes of regenerative medicine. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian Medical Review*, 2018, vol. 4, pp. 31–37. doi: 10.20333/2500136-2018-4-31-37 (In Russ.)]
 12. Abo-zeid Y., Williams G.R. The potential anti-infective applications of metaloxide nanoparticles: a systematic review. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 2019, vol. 12, no. 3, pp. 1–36. doi: 10.1002/wnan.1592
 13. Alavi M., Rai M. Recent advances in antibacterial applications of metal nanoparticles (MNPs) and metal nanocomposites (MNCs) against multidrug resistant (MDR) bacteria. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2019, vol. 17, no. 6, pp. 419–428. doi: 10.1080/14787210.2019.1614914
 14. Alzahrani K.E., Niazy A.A., Alswieleh A.M., Wahab R., El-Toni A.M., Alghamdi H.S. Antibacterial activity of trimetal (CuZnFe) oxide nanoparticles. *Int. J. Nanomedicine*, 2018, vol. 13, pp. 77–87. doi: 10.2147/IJN.S154218
 15. Anitha S., Muthukumar S. Structural, optical and antibacterial investigation of La, Cu dual doped ZnO nanoparticles prepared by co-precipitation method. *Mater. Sci. Eng. C.*, 2019, no. 108: 110387. doi: 10.1016/j.msec.2019.110387
 16. Babu A.T., Antony R. Green synthesis of silver doped nano metal oxides of zinc & copper for antibacterial properties, adsorption, catalytic hydrogenation & photodegradation of aromatics. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2019, vol. 7, no. 1: 102840. doi: 10.1016/j.jece.2018.102840
 17. Bazant P., Kuřitka I., Münster L., Machovsky M., Kozakova Z., Saha P. Hybrid nanostructured Ag/ZnO decorated powder cellulose fillers for medical plastics with enhanced surface antibacterial activity. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2014, vol. 25, no. 11, pp. 2501–2512. doi: 10.1007/s10856-014-5274-5
 18. Bazant P., Kuřitka I., Münster L., Kalina L. Microwave solvothermal decoration of the cellulose surface by nanostructured hybrid Ag/ZnO particles: a joint XPS, XRD and SEM study. *Cellulose*, 2015, vol. 22, no. 2, pp. 1275–1293 doi: 10.1007/s10570-015-0561-y
 19. Bazant P., Münster L., Machovsky M., Sedlak J., Pastorek M., Kozakova Z., Kuřitka I. Wood flour modified by hierarchical Ag/ZnO as potential filler for wood–plastic composites with enhanced surface antibacterial performance. *Ind. Crops. Prod.* 2014, vol. 62, pp. 179–187. doi: 10.1016/j.indcrop.2014.08.028
 20. Bahari A., Roeinfard M., Ramzannezhad A., Khodabakhshi M., Mohseni M. Nanostructured features and antimicrobial properties of Fe₃O₄/ZnO Nanocomposites. *Natl. Acad. Sci. Lett.*, 2018, vol. 42, pp. 9–12. doi: 10.1007/s40009-018-0666-6
 21. Bomila R., Srinivasan S., Venkatesan A., Bharath B., Perinbam K. Structural, optical and antibacterial activity studies of Ce-doped ZnO nanoparticles prepared by wet-chemical method. *Mat. Res. Innov.*, 2018, vol. 22, no. 7, pp. 379–386. doi: 10.1080/14328917.2017.1324379
 22. Bonilla-Gameros L., Chevallier P., Sarkissian A., Mantovani D. Silver-based antibacterial strategies for healthcare-associated infections: processes, challenges, and regulations. An integrated review. *Nanomedicine*, 2020, vol. 24: 102142. doi: 10.1016/j.nano.2019.102142
 23. Choi Y., Kim K.M., Jang Y. Jeong H., Singh V., Rangarajulu S.K. Investigations on the ZnO- and Cr-doped ZnO powders. *Bull. Mater. Sci.*, 2019, vol. 42, no. 150, pp. 1–6. doi: 10.1007/s12034-019-1832-2
 24. Cotton G.C., Lagesse N.R., Parke L., Meledandri C.J. Antibacterial nanoparticles. In: *Comprehensive Nanoscience and Nanotechnology*; 2nd ed. 2019, vol. 3, pp. 65–82. doi: 10.1016/B978-0-12-803581-8.10409-6

25. Dhiman N.K., Agnihotri S., Shukla R. Silver-based polymeric nanocomposites as antimicrobial coatings for biomedical applications. In: *Nanotechnology In Modern Animal Biotechnology*. Eds.: Singh S., Maurya P. Singapore: Springer, 2019, pp. 115–171. doi: 10.1007/978-981-13-6004-6_4
26. Dutta R. K., Sharma P.K., Bhargava R., Kumar N., Pandey A.C. Differential susceptibility of Escherichia coli cells toward transition metal-doped and matrix-embedded ZnO nanoparticles. *J. Phys. Chem. B*, 2010, vol. 114, pp. 5594–5599. doi: 10.1021/jp1004488
27. Ferdous Z., Nemmar A. Health impact of silver nanoparticles: a review of the biodistribution and toxicity following various routes of exposure. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 7: 2375. doi: 10.3390/ijms21072375
28. Gabrielyan L., Trchounian A. Antibacterial activities of transient metals nanoparticles and membranous mechanisms of action. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 2019, vol. 35, no. 162, pp. 1–10. doi: 10.1007/s11274-019-2742-6
29. Gao N., Chen Y., Jiang J. Ag@Fe₂O₃-GO nanocomposites prepared by a phase transfer method with long-term antibacterial property. *Appl. Mater. Interfaces*, 2013, vol. 5, pp. 11307–11314. doi: 10.1021/am403538j
30. Gupta R., Krishna N., Eswar R., Modak J.M., Madras G. Ag and CuO impregnated on Fe doped ZnO for bacterial inactivation under visible light. *Catal. Today*, 2018, vol. 300, pp. 71–80. doi: 10.1016/j.cattod.2017.05.032
31. Gupta R., Rao Eswar N.K., Modak J.M., Madras G. Visible light driven efficient N and Cu co-doped ZnO for photoinactivation of Escherichia coli. *RSC Adv.*, 2016, vol. 89, no. 6, pp. 85675–85687. doi: 10.1039/C6RA16739J
32. Haja Hameed A.S., Karthikeyan C., Ahamed A.P., Thajuddin N., Alharbi N.S., Alharbi S.A., Ravi G. In vitro antibacterial activity of ZnO and Nd doped ZnO nanoparticles against ESBL producing Escherichia coli and Klebsiella pneumonia. *Sci. Rep.*, 2016, vol. 6, pp. 24312–24323. doi: 10.1038/srep24312
33. He W., Huang X., Zheng Y., Sun Y., Xie Y., Wang Y., Yue L. In situ synthesis of bacterial cellulose/copper nanoparticles composite membranes with longterm antibacterial property. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2018, vol. 29, no. 17, pp. 2137–2153. doi: 10.1080/09205063.2018.1528518
34. Helmlinger J., Sengstock C., Groß-Heitfeld C., Mayer C., Schildhauer T.A., Köller M., Epple M. Silver nanoparticles with different size and shape: equal cytotoxicity, but different antibacterial effects. *RSC Adv.*, 2016, vol. 6, pp. 18490–18501. doi: 10.1039/c5ra27836h
35. Hoseinpour V., Ghaemi N. Novel ZnO-MnO₂-Cu₂O triple nanocomposite: Facile synthesis, characterization, antibacterial activity and visible light photocatalytic performance for dyes degradation — a comparative study. *Mater. Res. Express.*, 2018, vol. 5: 085012. doi: 10.1088/2053-1591/aad2c6
36. Hu C., Wang L.-L., Lin Y.-Q., Liang H.-M., Zhou S.-Y., Zheng F., Feng X.-L., Rui Y.-Y., Shao L.-Q. Nanoparticles for the treatment of oral biofilms: current state, mechanisms, influencing factors, and prospects. *Adv. Healthcare Mater.*, 2019, vol. 8, no. 24: 1901301. doi: 10.1002/adhm.201901301
37. Jan T., Azmat S., Mansoor Q., Waqas H.M., Adil M., Ilyas S.Z., Ahmad I., Ismail M. Superior antibacterial activity of ZnO-CuO nanocomposite synthesized by a chemical Co-precipitation approach. *Microb. Pathog.*, 2019, vol. 134: 103579. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103579
38. Jan T., Iqbal J., Ismail M., Zakaullah M., Naqvi S.H., Badshah N. Sn doping induced enhancement in the activity of ZnO nanostructures against antibiotic resistant S. aureus bacteria. *Int. J. Nanomedicine*, 2013, vol. 8, pp. 3679–3687. doi: 10.2147/IJN.S45439
39. Jebel F.S., Almasi H. Morphological, physical, antimicrobial and release properties of ZnO nanoparticles-loaded bacterial cellulose films. *Carbohydr. Polym.*, 2016, vol. 149, pp. 8–19. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.04.089
40. Jones N., Ray B., Ranjit K.T., Manna A.C. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2008, vol. 279, pp. 71–77. doi: 10.1111/j.1574-6968.2007.01012.x
41. Kramer A. Octenidine, Chlorhexidine, Iodine and Iodophores. *Preprint: Georg Thieme Verlag KG*, 2008. 85 p.
42. Li J., Kang L., Wang B., Chen K., Tian X., Ge Z., Zeng J., Xu J., Gao W. Controlled release and long-term antibacterial activity of dialdehyde nanofibrillated cellulose/silver nanoparticle composites. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 1146–1158. doi: 10.1021/acssuschemeng.8b04799
43. Li J., Zheng J., Yu Y., Su Z., Zhang L., Chen X. Facile synthesis of rGO-MoS₂-Ag nanocomposites with long-term antimicrobial activities. *Nanotechnology*, 2019, vol. 31, no. 12, pp. 1–27. doi: 10.1088/1361-6528/ab5ba7
44. Liao C., Li Y., Tjong S.C. Bactericidal and cytotoxic properties of silver nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 2: 449. doi: 10.3390/ijms20020449
45. Liu J., Wang Y., Ma J., Peng Y., Wang A. A review on bidirectional analogies between the photocatalysis and antibacterial properties of ZnO. *J. Alloys Compd.*, 2019, vol. 783, pp. 898–918. doi: 10.1016/j.jallcom.2018.12.330
46. Lv Y., Li L., Yin P., Lei T. Synthesis and evaluation of the structural and antibacterial properties of doped copper oxide. *Dalton Trans.*, 2020, vol. 15, no. 49, pp. 4699–4709. doi: 10.1039/D0DT00201A
47. Ma C., Yang Z., Wang W., Hao X., Zhang M., Zhu S., Chen S. Fabrication of Ag-Cu₂O/PANI nanocomposites for visible-light photocatalysis triggering super antibacterial activity. *J. Mater. Chem. C Mater.*, 2020, vol. 8, pp. 2888–2898. doi: 10.1039/C9TC05891E
48. Ma J., Hui A., Liu J., Bao Y. Controllable synthesis of highly efficient antimicrobial agent-Fe doped sea urchin-like ZnO nanoparticles. *Mater. Lett.*, 2015, vol. 158, no. 1, pp. 420–423. doi: 10.1016/j.matlet.2015.06.037
49. Mahamuni-Badiger P.P., Patil P.M., Badiger M. V., Patel P. R., Thorat Gadgil B.S., Pandit A., Bohara R. A. Biofilm formation to inhibition: Role of zinc oxide-based nanoparticles. *Mater. Sci. Eng. C*, 2020, vol. 108: 110319. doi: 10.1016/j.msec.2019.110319
50. Malka E., Perelshtein I., Lipovsky A., Shalom Y., Naparstek L., Perkash N., Patick T., Lubart R., Nitzan Y., Banin E., Gedanken A. Eradication of multi-drug resistant bacteria by a novel Zn-doped CuO nanocomposite. *Small*, 2013, vol. 9, no. 23, pp. 1–8. doi: 10.1002/sml.201301081
51. Manikandan A.S., Renukadevi K.B., Ravichandran K., Rajkumar P.V., Boubaker K. Enhanced photocatalytic, antibacterial and magnetic properties of ZnO nanopowders through lattice compatible cobalt doping. *J. Mater. Sci. Mater. in Elect.*, 2016, vol. 27, no. 11, pp. 11890–11901. doi: 10.1007/s10854-016-5334-3

52. Matai I., Sachdev A., Dubey P., Kumar S.U., Bhushan B., Gopinath P. Antibacterial activity and mechanism of Ag–ZnO nanocomposite on *S. aureus* and GFP-expressing antibiotic resistant *E. coli*. *Colloids Surf. B. Biointerfaces*, 2014, vol. 115, no. 1, pp. 359–367. doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.12.005.
53. Matsuda Y., Okuyama K., Yamamoto H., Fujita M., Abe S., Sato T., Yamada N., Koka M., Sano H., Hayashi M., Sidhu S.K., Saito T. Antibacterial effect of a fluoride-containing ZnO/CuO nanocomposite. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2019, vol. 458, no. 1, pp. 184–188. doi: 10.1016/j.nimb.2019.06.039
54. Mirjalili A., Zamanian A., Hadavi M.M. TiO₂ Nanotubes-polydopamine-silver composites for long-term antibacterial properties: preparation and characterization. *Biomed. Eng. Appl. Basis Commun.*, 2019, vol. 31, no. 3, pp. 1950023-1–1950023-9. doi: 10.4015/S1016237219500236
55. Mizwari Z.M., Oladipo A.A., Yilmaz E. Chitosan/metal oxide nanocomposites: synthesis, characterization, and antibacterial activity. *Int. J. Polym. Mater.*, 2020, pp. 1–9. doi: 10.1080/00914037.2020.1725753
56. Nagendra G.K., Shivaraj B.W., Manjunatha C., Ayeesha Siddiqua S.A., Suchithra V. Study of structural features and antibacterial property of ZnO/CuO nanocomposites derived from solution combustion synthesis. *IOP Conf. Series: Mater. Sci. Eng.*, 2019, vol. 577: 012111. doi: 10.1088/1757-899X/577/1/012111
57. Nahum Y., Israeli R., Mircus G., Perelshtein I., Ehrenberg M., Gutfreund S., Gedanken A., Bahar I. Antibacterial and physical properties of a novel sonochemical-assisted Zn-CuO contact lens nanocoating. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2019, vol. 257, pp. 95–100. doi: 10.1007/s00417-018-4172-9
58. Nair M.G., Nirmala M., Rekha K., Anukaliani A. Structural, optical, photo catalytic and antibacterial activity of ZnO and Co doped ZnO nanoparticles. *Mater. Lett.*, 2011, vol. 65, no. 12, pp. 1797–1800. doi: 10.1016/j.matlet.2011.03.079
59. Nastyshyn S., Raczowska J., Stetsyshyn Y., Orzechowska B., Bernasik A., Shymborska Y., Brzywczy-Włoch M., Gosiewski T., Lishchynskiy O., Ohar H., Ochońska D., Awiśka K., Budkowski A. Non-cytotoxic, temperature-responsive and antibacterial PEOGMA based nanocomposite coatings with silver nanoparticles. *RSC Adv.*, 2020, vol. 10, pp. 10155–10166. doi: 10.1039/c9ra10874b
60. Pal S., Kyung Tak Y., Myong Song J. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2007, vol. 73, no. 6, pp. 1712–1720. doi: 10.1128/AEM.02218-06
61. Podporska-Carroll J., Myles A., Quilty B., McCormack D., Fagan R., Hinder S.J., Dionysiou D.D., Pillai S.C. Antibacterial properties of F-doped ZnO visible light antibacterial properties of F-doped ZnO visible light photocatalyst. *J. Hazard. Mater.*, 2017, vol. 324, pp. 39–47. doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.12.038
62. Pourbeyram S., Bayrami R., Dadkhah H. Green synthesis and characterization of ultrafine copper oxide reduced graphene oxide (CuO/rGO) nanocomposite. *Colloids Surf. A.*, 2017, vol. 529, pp. 73–79. doi: 10.1016/j.colsurfa.2017.05.077
63. Raghunath A., Perumal E. Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: a promise for the future. *Raghunath. Int. J. Antimicrob. Agents.*, 2017, vol. 49, no. 2, pp. 137–152. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.011
64. Rai M., Kon K., Gade A., Ingle A., Ingle A., Nagaonkar D., Paralikar P., Silva S.S. Antibiotic resistance mechanisms and new antimicrobial approaches. Chapter 6. Antibiotic resistance: can nanoparticles tackle the problem? Eds.: Kon K., Rai M. *Elsevier*, 2016. 414 p. doi: 10.1016/B978-0-12-803642-6.00001-0
65. Rajabi A., Ghazali M.J., Mahmoudi E., Azizkhani S., Sulaiman N.H., Mohammad A.W., Mustafah N.M., Ohnmar H., Naicker A.S. Development and antibacterial application of nanocomposites: Effects of molar ratio on Ag₂O-CuO nanocomposite synthesised via the microwaveassisted route. *Ceram. Int.*, 2018, vol. 44, no. 17, pp. 21591–21598. doi: 10.1016/j.ceramint.2018.08.239
66. Rajith Kumar C.R., Virupaxappa Betageri S., Nagaraju G., Pujar G.H., Onkarappa H.S., Latha M.S. One-pot green synthesis of ZnO-CuO nanocomposite and their enhanced photocatalytic and antibacterial activity. *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.*, 2020, vol. 11: 015009. doi: 10.1088/2043-6254/ab6c60
67. Ravichandran K., Rathi R., Baneto M., Karthika K., Rajkumar P.V., Sakthivel B., Damodaran R. Effect of Fe+F doping on the antibacterial activity of ZnO powder. *Ceram. Int.*, 2015, vol. 4, no. 3, pp. 3390–3395. doi: 10.1016/j.ceramint.2014.10.121
68. Rekha K., Nirmala M., Nair M.G., Anukaliani A. Structural, optical, photocatalytic and antibacterial activity of zinc oxide and manganese doped zinc oxide nanoparticles. *Physica B Condens. Mater.*, 2010, vol. 405, no. 15, pp. 3180–3185. doi: 10.1016/j.physb.2010.04.042
69. Sánchez-López E., Gomes D., Esteruelas G., Bonilla L., Lopez-Machado A. L., Galindo R., Cano A., Espina M., Ettcheto M., Camins A., Silva A.M., Durazzo A., Santini A., Garcia M. L., Souto E.B. Metal-based nanoparticles as antimicrobial agents: an overview. *Nanomaterials*, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 292–331. doi: 10.3390/nano10020292
70. Saravanan R., Khan M.M., Gupta V.K., Mosquera E., Gracia F., Narayanan V., Stephen A. ZnO/Ag/Mn₂O₃ nanocomposite for visible light-induced industrial textile effluent degradation, uric acid and ascorbic acid sensing and antimicrobial activities. *RSC Adv.*, 2015, vol. 5, pp. 34645–34651. doi: 10.1039/C5RA02557E
71. Saravanakkumar D., Sivaranjani S., Kaviyarasu K., Ayeshamariam A., Ravikumar B., Pandiarajan S., Veeralakshmi C., Jayachandran M., Maaza M. Synthesis and characterization of ZnO-CuO nanocomposites powder by modified perfume spray pyrolysis method and its antimicrobial investigation. *J. Semicond.*, 2018, vol. 39, no. 3, pp. 033001-1-7. doi: 10.1088/1674-4926/39/3/03300
72. Sirelkhatim A., Mahmud S., Seeni A., Mohamad Kaus N.H., Chuo Ann L., Mohd Bakhori S.K., Hasan H., Mohamad D. Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism. *Nano-Micro Lett.*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 219–242. doi: 10.1007/s40820-015-0040-x
73. Shalom Y., Perelshtein I., Perkas N., Gedanken A., Banin E. Catheters coated with Zn-doped CuO nanoparticles delay the onset of catheter-associated urinary tract infections. *Nano Res.*, 2016, vol. 10, pp. 520–533. doi: 10.1007/s12274-016-1310-8
74. Vallet-Regí M., González B., Izquierdo-Barba I. Nanomaterials as promising alternative in the infection treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 15: 3806. doi: 10.3390/ijms20153806
75. Wei L., Wang H., Wang Z., Yu M., Chen S. Preparation and long-term antibacterial activity of TiO₂ nanotubes loaded with Ag nanoparticles and Ag ions. *RSC Adv.*, 2015, vol. 5, pp. 74347–74351. doi: 10.1039/c5ra12404b.

76. Wiesenmueller S., Cierniak P., Juebner M., Koerner E., Hegemann D., Bender K.M.-C. Tailored antimicrobial activity and long-term cytocompatibility of plasma polymer silver nanocomposites. *J. Biomater. Appl.*, 2018, vol. 33, no. 3, pp. 327–339. doi: 10.1177/0885328218793488
77. Xie K., Zhou K., Guo Y., Wang L., Li G., Zhao S., Liu X., Li J., Jiang W., Wu S., Hao Y. Long-term prevention of bacterial infection and enhanced osteoinductivity of a hybrid coating with selective silver toxicity. *Adv. Healthc. Mater.*, 2019, vol. 8, no. 5, pp. e1801465. doi: 10.1002/adhm.201801465.
78. Yang Z., Hao X., Chen S., Ma Z., Wang W., Wang C., Yue L., Sun H., Shao Q., Murugadoss V., Guo Z. Long-term antibacterial stable reduced graphene oxide nanocomposites loaded with cuprous oxide nanoparticles. *J. Colloid. Interface Sci.*, 2018, vol. 533, pp. 13–23. doi: 10.1016/j.jcis.2018.08.053
79. Yang Z., Ma C., Wang W., Zhang M., Hao X., Chen S. Fabrication of Cu₂O-Ag nanocomposites with enhanced durability and bactericidal activity. *J. Colloid. Interface Sci.*, 2019, vol. 557, pp. 156–167. doi: 10.1016/j.jcis.2019.09.015
80. Yao S., Feng X., Lu J., Zheng Y., Wang X., Volinsky A.A., Wang L.N. Antibacterial activity and inflammation inhibition of ZnO nanoparticles embedded TiO₂ nanotubes. *Nanotechnology*, 2018, vol. 29, no. 24, pp. 1–29. doi: 10.1088/1361-6528/aabac1
81. Zhong Q., Long H., Hu W., Shi L., Zan F., Xiao M., Tan S., Ke Y., Wu G., Chen H. Dual-function antibacterial micelle via self-assembling block copolymers with various antibacterial nanoparticles. *ACS Omega*, 2020, vol. 5, no. 15, pp. 8523–8533. doi: 10.1021/acsomega.9b04086
82. Zhao R., Lv M., Li Y., Sun M., Kong W., Wang L., Song S., Fan C., Jia L., Qiu S., Sun Y., Song H., Hao R. Stable nanocomposite based on pegylated and silver nanoparticles loaded graphene oxide for long-term antibacterial activity. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, 2017, vol. 9, pp. 15328–1534. doi: 10.1021/acsomega.7b03987
83. Zoha S., Ahmad M., Abbas Zaidi S.J., Naeem Ashiq M., Ahmad W., Park T.J., Basit M.A. ZnO-based mutable Ag₂S/Ag₂O multilayered architectures for organic dye degradation and inhibition of *E. coli* and *B. subtilis*. *J. Photochem. Photobiol. A: Chemistry*, 2020, vol. 394, pp. 112472–112482. doi: 10.1016/j.jphotochem.2020.112472

Авторы:

Мелешко А.А., к.т.н., научный сотрудник Института химии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия;
Афиногорова А.Г., д.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель испытательного лабораторного центра ФБУН НИИЭМ имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;
Афиногенов Г.Е., д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия;
Спиридонова А.А., аспирант ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;
Толстой В.П., д.х.н., старший научный сотрудник, профессор Института химии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Meleshko A.A., PhD (Technical Sciences), Researcher, Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation;
Afinogenova A.G., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Head of Laboratory Testing Centre, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Professor of Surgical Dentistry Department, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation;
Afinogenov G.E., PhD, MD (Medicine), Professor, Professor of Surgical Dentistry Department, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation;
Spiridonova A.A., PhD Student, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation;
Tolstoy V.P., PhD, MD (Chemistry), Senior Researcher, Professor of the Institute of Chemistry, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 16.06.2020
Принята к печати 28.09.2020

Received 16.06.2020
Accepted 28.09.2020