

БИОЦИДНЫЕ ГУАНИДИНИЕВЫЕ И ФОСФОНИЕВЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Горбунова М.Н., *Институт технической химии УрО РАН, Пермь*

В обзоре приведены представители фосфониевых и гуанидинсодержащих полимеров, ранее полученные в России и за рубежом. Известно, что введение в полимеры гуанидиниевой и фосфониевой групп придает материалам на их основе высокую антимикробную активность. Перспективными химическими структурами для получения новых биоцидных полимеров являются впервые синтезированные в «ИТХ УрО РАН» уникальные мономеры – 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний и трис(диэтиламино) диаллиламинофосфоний хлориды. На их основе получены новые биоцидные сополимеры, исследованы количественные физико-химические закономерности процессов образования полимеров, определена возможность для регулирования строения, структуры, молекулярных масс и биоцидных свойств. В обзоре представлены полученные полимерные материалы и показан большой потенциал полимерных солей в качестве бактерицидов и антисептиков. Синтезированные сополимеры на основе гуанидиниевой и фосфониевой солей были рассмотрены также в качестве наностабилизирующих матриц для частиц серебра, благодаря присутствию функциональных групп в сополимерах, способствующих эффективной стабилизации наночастиц металлов. Полученные полимерные материалы за счет синергетического усиления биоцидных свойств обладают высокой бактерицидной активностью и имеют большие перспективы при разработке агентов для борьбы с бактериальными биопленками.

Ключевые слова: гуанидиниевая соль, фосфониевые соли, сополимеры, нанокмпозиты, бактерициды

В настоящее время разработка новых антибактериальных средств крайне необходима для борьбы с бактериальными инфекциями – основной глобальной проблемой, угрожающей здоровью человека. Среди них полимерные гуанидиниевые и фосфониевые соли заслуживают особого внимания благодаря своему сильному антибактериальному действию и другим преимуществам, включая низкую устойчивость бактерий к лекарственным препаратам.

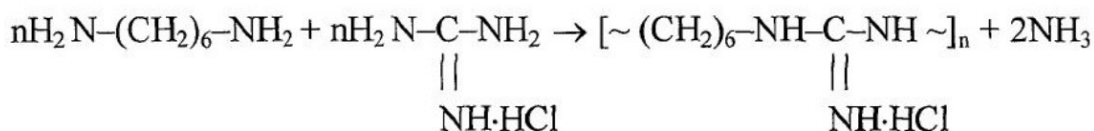
Гуанидинсодержащие полимеры

Гуанидиновые соединения представляют важный класс азотистых оснований, которые широко встречаются в природе и обладают разнообразной биологической активностью. Известно, что гуанидиновая группировка в элементарном звене полимеров является ключевым фармакофором, который обеспечивает выраженные антимикробные, антибактериальные и противогрибковые свойства [1], что позволяет широко использовать такие полимеры и материалы на их основе в качестве биоцидных препаратов [2-31].

Соединения, содержащие гуанидиновую группу, были впервые синтезированы в начале 20-го века [2], а с конца 40-х годов к ним уже наблюдался повышенный интерес.

К тому времени были выявлены высокие антибактериальные свойства соединений, содержащих гуанидиновую группу, что привело к использованию их в качестве основы для создания целого спектра медицинских препаратов и дезинфицирующих средств.

Так, в России был разработан и масштабирован метод получения на основе гексаметилендиамина и гидрохлорида гуанидина мощного полимерного гуанидинового антисептика пролонгированного действия – полигексаметиленгуанидин гидрохлорида [5, 6]:



Авторами [7] представлен синтез гуанидиновых полимеров (полигексаметиленгуанидин гидрохлорида и полигексаметиленбигуанидин гидрохлорида) и выявлена их высокая активность в отношении широкого ряда бактерий и грибов. Взаимодействие некоторых полигексаметиленбигуанидов с клеточной мембраной было исследовано Broxton et al. [8-10]. Были использованы димер с аминными концевыми группами, полидисперсная смесь и высокомолекулярная фракция полигексаметиленбигуанидин гидрохлорида. Анализ антимикробной активности полигексаметиленбигуанидин гидрохлорида показал ее резкое увеличение с ростом длины полимерной цепи.

Японские ученые в работах [11-13] описали синтез полимеров четвертичных аммониевых соединений и бигуанидов и исследовали влияние молекулярной массы полимеров на антимикробную активность. Показано значительно более высокое бактерицидное действие в отношении золотистого стафилококка полимерных бигуанидов по сравнению с мономером и полимерами на основе четвертичных аммониевых соединений.

Были получены гидрохлорид полигексаметиленгуанидина и три его новых аналога, включая гидрохлорид полибутаметиленгуанидина, гидрохлорид полиоктаметиленгуанидина и гидрохлорид поли(м-ксилиленгуанидина), и оценен их потенциал в разработке стерильных поверхностных материалов для контроля внутрибольничных инфекций [14]. Оценена их активность против 370 клинических штаммов. Полиоктаметиленгуанидин гидрохлорид и полигексаметиленгуанидин гидрохлорид продемонстрировали превосходную антимикробную активность против антибиотикорезистентных бактерий, часто вызывающих внутрибольничные инфекции. Полиоктаметиленгуанидин гидрохлорид имел более низкие значения минимальной ингибирующей концентрации (0.5–16 мг/л) против чувствительных и резистентных к антибиотикам клинических штаммов по сравнению с полигексаметиленгуанидин гидрохлоридом (1–64 мг/л) и диглюконатом хлоргексидина (2–64 мг/л).

В работе [15] изложено, как полигексаметиленгуанидин гидрохлорид был протестирован на эффективность против контрольных штаммов *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella choleraesuis*, метициллин-резистентного *S. aureus* и *E. coli*. Было установлено, что полигексаметиленгуанидин гидрохлорид уничтожает метициллин-резистентные *S. aureus* и *E. coli* при концентрациях всего 0.04 и 0.005 масс.%, соответственно, в течение 1.5 мин. Механизм действия полигексаметиленгуанидин гидрохлорида был установлен с помощью

трансмиссионной электронной микроскопии. Основной мишенью полигексаметиленгуанидин гидрохлорида является, по-видимому, клеточная оболочка. Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид проникает в клеточную оболочку, одновременно атакуя клеточную стенку и мембрану. Это приводит к разрыву клеточной оболочки и утечке содержимого цитоплазмы. Согласно работе [16], производные гуанидина быстро притягиваются к отрицательно заряженной поверхности бактериальной клетки, вызывая сильную и специфическую адсорбцию на фосфатсодержащих соединениях. Целостность внешней мембраны нарушается, и полимеры притягиваются к внутренней мембране. Происходит связывание производных гуанидина с фосфолипидами, вызывая полную потерю функции мембраны. Кроме того, наблюдается прямое взаимодействие между полигексаметиленгуанидин гидрохлоридом и компонентами цитоплазмы. Проникновение полигексаметиленгуанидин гидрохлорида внутрь цитоплазмы вызывает также осаждение белков и нуклеиновых кислот, провоцируя коагуляцию цитозоля [16]. Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид может использоваться в качестве дезинфицирующего средства без запаха, цвета, не вызывающего коррозии и безвредного для больничных и бытовых помещений.

Получены модифицированные гуанидиновые полимеры на основе гексаметилендиамина и гуанидингидрохлорида, сшитые эпихлоргидрином. Было установлено, что полученный модифицированный гуанидиновый полимер является эффективным антимикробным агентом с минимальной ингибирующей концентрацией всего 8 ppm [17]. Утечка внутриклеточных компонентов достигает максимума при различном времени контакта для различных концентраций модифицированного гуанидинового полимера, а при определенной концентрации гибель бактерий растет с увеличением времени контакта. Методом атомно-силовой микроскопии подтвержден механизм антимикробного действия полимеров, основанный на деструкции клеточной мембраны бактерии. Бактериальные клетки сохраняют целостную форму после контакта с модифицированным гуанидиновым полимером в течение до 30 минут при низкой концентрации (5 ppm), а при воздействии более высокой концентрации полимера (50 ppm) уже через 1 минуту наблюдается полное разрушение клеточной мембраны.

Разработан метод синтеза значительного ряда солей (фосфат, глюконат, сорбат, фторид, сульфат, нитрат, силикат, ацетат, стеарат, олеат, фумарат, сукцинат, адипинат, себацинат) на основе полимерного гуанидинового антисептика – полигексаметиленгуанидин гидрохлорида [18]. Полигексаметиленгуанидин стеарат и полигексаметиленбигуанидин стеарат обладают хорошей антимикробной активностью в отношении бактерий и грибов (МИК полимеров не превышает 200 мкг мл⁻¹) [7].

В исследовании [19] предложены разработки новых алкилен- и оксиалкиленгуанидиновых антисептиков. Гидрофобные полиэтиленовые звенья, соединяющие гуанидиновые группировки, способствуют абсорбции полигуанидинов на фосфолипидных мембранах клеток, ингибированию ферментов и угнетению дыхательной системы клетки, что приводит к ее гибели. Важно, что при этом синтезированные полимеры остаются нетоксичными для человека.

Гуанидиновая группировка является определяющим структурным элементом многих известных медицинских препаратов и антибактериальных средств. Так, она является активным центром известных лекарственных препаратов, таких как фарингосепт и стрептомицин. Водные и спиртовые растворы производных гуанидина также обладают бактерицидной и фунгицидной активностью [19]. Включение

производных гуанидина в состав полимеров и полимерных композиций позволяет сохранить их уникальные антимикробные свойства. Благодаря своей катионной природе и способности к делокализации положительного заряда, гуанидиновый фрагмент легко связывается с отрицательно заряженными клеточными мембранами, нарушая их проницаемость и вызывая гибель бактерий [20, 21].

Хлоргексидин, полигексаметиленбигуанидин и полигексаметиленгуанидин являются наиболее известными гуанидинсодержащими биоцидными препаратами. Все эти соединения имеют катионную природу, в их составе имеется гуанидиновая или бигуанидиновая группировка, которая обеспечивает выраженный антимикробный эффект за счет разрушения клеточных мембран микроорганизмов. Около четверти от общего объема дезинфицирующих средств, которые применяются для бактерицидной обработки поверхностей в России, производятся на основе производных гуанидина. Это обусловлено пролонгированным антимикробным действием и низкой токсичностью материала.

Georgopoulos et al. получили полимерный гуанидин AKACID Plus, смесь поли(гексаметиленгуанидиний хлорида) и поли[2-(2-этокс)этоксиэтил гуанидиний хлорида] в соотношении 3:1 [22]. Он является новым представителем полимерных антимикробных препаратов катионного типа. AKACID Plus показывает высокую растворимость в воде и сочетает низкую острую токсичность и антипролиферативное действие с широким антимикробным спектром против бактерий, дрожжей и нитевидных грибов. Была проведена оценка активности *in vivo* различных концентраций кремовой формы AKACID Plus на модели экспериментальной кожной инфекции, вызванной метициллин-резистентным *S. aureus*, у морских свинок. Результаты доклинических исследований на морских свинках показали, что крем AKACID Plus 0.5% является эффективным средством для местного лечения кожных инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком.

Новые реакционноспособные гуанидинсодержащие мономеры (акрилат гуанидина и аминогуанидина, метакрилат гуанидина и аминогуанидина, N,N-диаллилгуанидинацетат, N,N-диаллилгуанидинтрифторацетат) и водорастворимые полимерные продукты на их основе, обладающие высокой биоцидной активностью, синтезированы Хашировой С.Ю. с соавторами [23]. Биоцидные гуанидинсодержащие производные на основе полиметакрилатов и поликапролактона также представлены в работах [24-27].

Введение гуанидиновых групп в макромолекулы биополимеров – один из методов синтеза высокоэффективных и безопасных антимикробных полимеров [28, 29]. Уникальная структура гуанидина и наличие высокореакционноспособных аминогрупп способствуют широкой модификации материалов, что приводит к получению различных биоцидных полимеров катионной природы. Путем реакции гидрохлорида полигексаметиленгуанидина с крахмалом синтезирован полимерный гуанидин, потенциал которого показан в качестве потенциальной антимикробной добавки при производстве бумаги [30]. В статье [31] описано, как гуанидиновый полимер был синтезирован посредством двухстадийной поликонденсации с последующим образованием комплексов с хитозаном, в которых хитозан выступал в качестве носителя для антимикробных полимеров и промоутера для образования волоконно-полимерных сетей.

Учитывая вышесказанное, можно сделать вывод, что исходя из своей природы сополимеры на основе впервые синтезированного в «ИТХ УрО РАН» мономера – хлорида 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиния (АГХ) – могут выступать в качестве перспективной основы для синтеза новых биоцидных материалов.

Сополимеры АГХ с винилацетатом (ВА), винилпирролидоном (ВП), N-(n-ацетилфенил)малеимидом (АФМИ), N-(n-карбоксифенил)малеимидом (КФМИ), N-аллилмалеимидом (АМИ) и малеиновой кислотой (МК) были получены методом радикальной сополимеризации в присутствии инициатора динитрила азобисизомасляной кислоты [32-36].

Результаты исследований противомикробной активности сополимеров гуанидиниевой соли представлены в таблице 1.

Таблица 1

Антимикробное действие сополимеров 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний хлорида [32-36]

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл	Наименование вида (штамма) микроорганизма			
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 33	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
АГХ- SO ₂	7.8	15.6	31.2	500
АГХ- ВА	62.5	31.2	62.5	250
АГХ- ВП	250	250	125	500
АГХ- АФМИ	15.6	31.2	62.5	62.5
АГХ- КФМИ	125	125	125	125
АГХ-АМИ	125	62.5	125	62.5
АГХ- МК	31.2	31.2	62.5	125

Можно заметить антибактериальную активность всех сополимеров в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов. Тем не менее, при обработке грамположительных и грамотрицательных бактерий наблюдаются заметные различия. Видно, что грамотрицательные бактерии более устойчивы к действию наших антимикробных веществ по сравнению с грамположительными бактериями. Грамотрицательные бактерии характеризуются наличием внешней мембраны, обеспечивающей защиту от воздействий, которые обычно могут повредить пептидогликановый слой или внутреннюю мембрану [37, 38].

Фосфониевые полимеры

Наличие в полимерах фосфониевой группы также придает им антимикробную активность. Полиглицидилметакрилат, модифицированный соединениями фосфора (трифенилфосфином и трибутилфосфином), обладающий выраженной антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов, был получен Kenawy E.R. et al. [39].

Синтезу полимерных фосфониевых солей посвящен ряд работ Ikeda T. et al. [40-43]. Показано, что функционализация четвертичной фосфониевой солью широкого ряда синтетических полимеров приводит к высокой биоцидной активности последних [44]. Способ получения ионных полимеров, содержащих четвертичную фосфониевую группу, для антибактериального применения представлен в патентах [45, 46].

Синтезирован водорастворимый поли[3-(4-триметилфосфинобутил)тиофенбромид], имеющий фосфониевую группу на конце боковой цепи и избирательно распознающий и разделяющий грамположительные бактерии [47, 48]. Модификация его концевой группы значительно изменяет реакцию бактерий, в частности, вызвав аномальный фиброз у грамотрицательных *E. coli*. Результаты подчеркивают критическую роль молекулярной массы полимера, что позволяет выбрать полимер с короткой полимерной цепью в качестве перспективного кандидата для селективного контроля и разделения бактерий.

В работе [49] представлено, как синтезирован натуральный водорастворимый полисахарид – пуллулан, модифицированный четвертичной фосфониевой солью. Данный природный полимер, содержащий фосфониевую группу, проявил *in vitro* антибактериальную активность против *S. aureus* и *E. coli*, которая обусловлена повреждением клеточных стенок/мембран бактерий за счет электростатических и гидрофобных взаимодействий. Пуллулан, содержащий фосфониевую группу, согласно данной работе, перспективен в качестве нового антибактериального средства для лечения раневых инфекций.

В «ИТХ УрО РАН» методом радикальной сополимеризации в присутствии инициатора динитрила азобисизомасляной кислоты впервые синтезирован фосфониевый мономер, диаллиламинотрис(диэтиламино) фосфоний хлорид (ДААФ-Cl) [50], имеющий большой потенциал для разработки новых антимикробных агентов.

Результаты исследований противомикробной активности показали, что сополимер ДААФ-Cl с диоксидом подавляет рост стафилококка и микрококка в интервале концентраций 7.8-15.6 мкг/мл. Гибель *Bacillus subtilis* отмечена при воздействии концентрации 7.8 мкг/мл, а *Escherichia coli* – 62.5 мкг/мл. Как и в случае гуанидиниевых сополимеров, грамотрицательные бактерии более устойчивы к действию фосфониевого полимера по сравнению с грамположительными бактериями.

Наностабилизирующие матрицы для частиц серебра

Нанотехнология представляет собой хорошую платформу для создания новых антибактериальных средств. С давних пор известно об антимикробной активности серебра и его соединений. Заметные бактерицидные свойства металлического серебра обусловлены его медленным окислением и высвобождением ионов серебра в окружающую среду [51]. Наночастицы серебра, благодаря нанометровому размеру, обладают уникальными свойствами и являются высокоэффективными антимикробными агентами в отношении бактерий, спор и грибов. В связи с этим представляется перспективным использование нанокompозитов серебра в качестве скаффолдов для разработки новых биоцидных агентов.

На антимикробные свойства наночастиц серебра, как выяснилось, заметное влияние оказывает морфология частиц [52]. Так, в случае нанотреугольников полное ингибирование биопленок наблюдается уже при концентрации 1 мкг, в случае

сферических частиц полная остановка роста пленок наблюдается лишь при концентрации 100 мкг, а в случае наностержней даже при концентрации серебра 100 мкг наблюдается рост отдельных колоний.

Исследованию биоцидных полимерных нанокомпозитов серебра в последние годы уделяется большое внимание. В качестве наностабилизирующих полимерных матриц для частиц серебра используются как природные полимеры и их производные (желатин, крахмал, хитозан, целлюлоза, альгинат натрия), так и синтетические полимеры (поливиниловый спирт, поливинилпирролидон) [53-59].

Среди доступных синтетических полимеров широкое применение в биомедицине находят полиуретаны [60]. В работе [61] изложено, как был синтезирован серебряный нанокомпозит на основе функционализованного материала полиэтиленгликоль-полиуретан- TiO_2 и отмечена его высокая антимикробная активность в отношении *B. subtilis* and *E. coli*. Интересным аспектом проделанного исследования является вызванное наличием TiO_2 фотовосстановление нитрата серебра в наночастицы серебра в полимерной матрице.

Для стабилизации частиц серебра используют и другие синтетические полимеры, такие как поли(метилметакрилат) и термопластичные алифатические полиуретаны [62]. Полученные композиционные материалы обладают превосходной противомикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов (*C. albicans*, *Aspergillus niger*, и *Saccharomyces cerevisiae*).

Исследования последних лет также сосредоточены на использовании в качестве полимерных матриц биополимеров из-за их низкой стоимости, биосовместимости и широкой доступности [63]. Синтезированные водорастворимые полимеры полиэтиленгликоля, содержащие реакционноспособные фрагменты катехола, полученные из белков природных мидий, высвобождают серебро непрерывно, в течение, по крайней мере, двух недель в фосфатно-солевом буферном растворе, тем самым препятствуя росту бактерий [64].

Желатиновые гидрогелевые подушечки, наполненные наночастицами серебра, показали высокую эффективность против *S. aureus*, *E. coli* и *P. aeruginosa* [65]. Учитывая почти полное наблюдаемое ингибирование роста бактерий при действии композита, можно говорить о его перспективности для разработки основы антибактериальных перевязок.

Целлюлозные листы были функционализированы нанокомпозитными этилцианоакрилатными оболочками, включающими наночастицы серебра для антимикробной активности [66]. Наблюдалось значительное снижение количества бактериальных колоний *E. coli* после обработки листов целлюлозы серебряным композитом поли(этил-2-цианоакрилата) по сравнению с контрольным необработанным листом. Такое антибактериальное действие можно объяснить эффектом ионов серебра, высвобождаемых наночастицами Ag, диспергированными в оболочке этилцианоакрилатных волокон.

Наночастицы серебра также могут усиливать антибактериальную и антибиопленочную активность традиционных антибиотиков. Например, наблюдалась синергическая активность между покрытыми цитратом наночастицами серебра различного размера и монобактамовым антибиотиком азтреонамом против биопленок *P. aeruginosa* [67]. Gurunathan et al. проанализировали антибактериальную

и антибиопленочную активность антибиотиков или наночастиц серебра, или их комбинаций против *P. aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *S. aureus* и *Streptococcus pneumonia* [68]. Усиление эффективности антибиотиков за счет их комбинации с наночастицами серебра и механизмы наблюдаемого синергизма были описаны в обзоре Wolska et al. [69].

Как видно из представленных в таблице 2 данных, нанокompозиты серебра на основе гуанидиниевых и фосфониевых сополимеров (АГХ- SO_2 , АГХ-ВА, АГХ-ВП и ДААФ-Cl- SO_2) обладают антибактериальной активностью как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [70, 71]. Более того, следует отметить более высокую бактерицидную активность нанокompозитов по сравнению с исходными сополимерами. В данных композиционных материалах мы наблюдаем синергетический эффект, обусловленный наличием в системе двух компонентов с бактерицидным действием: бактерицидный полимер и наночастицы серебра, обладающие антимикробными свойствами.

Таблица 2

Противомикробная активность нанокompозитов серебра [70, 71]

Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мкг/мл	Наименование вида (штамма) микроорганизма			
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 33	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
Ag-АГХ- SO_2	3.9	7.8	125	62.5
Ag-АГХ-ВА	31.2	7.8	15.6	62.5
Ag-АГХ-ВП	31.2	15.6	15.6	125
Ag-ДААФ-Cl- SO_2	7.8	3.9	31.2	31.2

Высокая бактерицидная активность синтезированных нанокompозитов позволяет назвать их многообещающими для изучения влияния данных нанокompозитов на бактериальные биопленки.

Поиск новых антимикробных агентов в отношении бактериальных биопленок в настоящее время вызывает огромный интерес исследователей, так как данный способ существования бактерий создает большие проблемы в медицине и здравоохранении. Образование микробных биопленок, способных колонизировать практически любую ткань и поверхность, повышает вирулентность и патогенность всех возбудителей и способствует развитию более 80% всех инфекций, особенно в случаях, обусловленных применением медицинских инструментов и оборудования (катетеров, линз, протезов). Следует отметить возможность образования биопленок на различных органах и тканях в организме человека и животных, а также на частях растений. Более высокая устойчивость (до 1000 раз) бактерий внутри биопленок к антибиотикам и другим биоцидам затрудняет борьбу с инфекциями, обусловленными различными патогенами. Очевидно, что повышение эффективности лечения невозможно без тестирования бактерицидных агентов на способность проникать в биопленки, действовать на уже сформированные сообщества и угнетать их образование и расселение.

В последние годы пристальное внимание уделено влиянию соединений серебра на биопленки бактерий. Авторами [72] была показана возможность препятствовать

бактериальному пленкообразованию за счет введения соединений серебра в различные материалы. Пионерские исследования по взаимодействию между наночастицами серебра и биопленками бактерий были проведены Fabrega с соавторами [73]. Взаимодействие биопленки *P. putida* (сформированной в течение 24 ч) с серебряными наночастицами (размером 65 ± 30 нм) привело к заметному снижению биомассы биопленки. Авторами [74] была показана высокая эффективность наночастиц серебра в отношении биопленок *P. aeruginosa* PA01.

Наночастицы серебра показали свою активность также в отношении микобактериальных биопленок [75]. Наиболее чувствительна к наночастицам серебра была *M. Smegmatis*, концентрация наночастиц серебра $100 \mu\text{M}$ вызывает разрушение биопленок на 98.7% за 48 часов. Показана возможность на 97.3% разрушить биопленку *M. avium* при концентрации наночастиц серебра $539 \mu\text{M}$ за аналогичное время.

Стабилизированные гидролизрованными пептидами казеина наночастицы серебра диаметром 8 нм значительно ингибируют пленкообразование *E. coli*, *P. aeruginosa* и *Serratia proteamaculans* в концентрациях 4–5, 10 и 10–20 мг/мл соответственно [76]. При использовании стабилизированных крахмалом наночастиц серебра размером 20 нм уже при очень низких концентрациях 1–2 мМ наблюдается ингибирование пленкообразования *P. Aeruginosa* и *S. aureus* на 65 и 88%, соответственно [77]. Связывание наночастиц серебра с β -циклодекстрином улучшает их эффективность в отношении *S. epidermidis* CSF 41498, уменьшает пленкообразование и их цитотоксичность [78].

В работе [79] приведены данные о высоком антимикробном действии биологически синтезированных наночастиц серебра размером 50 нм. Установлено, что при их концентрации 100 нМ возможно практически полностью ингибировать пленкообразование *S. epidermidis* и *P. aeruginosa*. Количественные результаты по действию серебряных наночастиц на пленкообразование устойчивых к метициллину *S. aureus* и *S. epidermidis*, выделенных из ран, были получены Ansari [80].

Исследовано влияние серебряных нанокомпозитов на основе сополимеров АГХ-ВП и АГХ-ВА [81], показана их высокая антибиопленочная активность. В связи с этим возник вопрос: вносит ли гуанидиновая группа сополимера вклад в ингибирование биопленки? На рисунке 1 показано влияние сополимеров и их нанокомпозитов на процесс формирования биопленок *S. epidermidis* 33. Видно, что заметное уменьшение

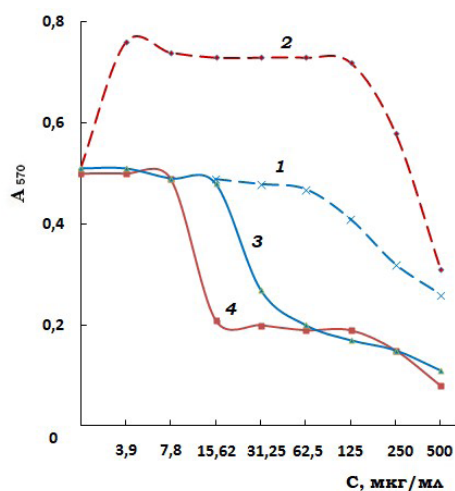


Рис. 1. Влияние сополимеров (1,2) и нанокомпозитов (3,4) на формирование биопленки *S. epidermidis* 33 [81]: АГХ-ВП (1,3); АГХ-ВА (2,4)

бактериальной массы в биопленке наблюдается при концентрации серебряного нанокompозита на основе АГХ-ВА 15.62 мкг/мл, на основе АГХ-ВП 125 мкг/мл. Учитывая тот факт, что сополимеры практически не препятствуют формированию биопленки, можно говорить о значительной роли наночастиц серебра в предотвращении пленкообразования.

При изучении влияния сополимеров и нанокompозитов на уже образованные в течение 24 часов биопленки *S. epidermidis* 33 было установлено, что обработка биопленок сополимером АГХ-ВА в концентрации более 62.5 мкг/мл приводит к разрушению более половины биомассы биопленки, а введение АГХ-ВП в концентрациях выше 250 мкг/мл позволяет почти полностью разрушить сформированную биопленку *S. epidermidis* 33 (Рис. 2). Это указывает на вклад гуанидиновой группы сополимеров в деструкцию биопленок.

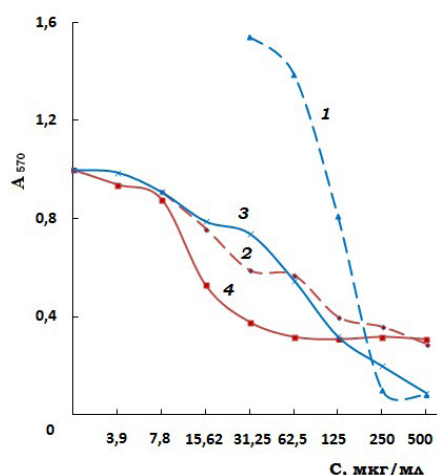


Рис. 2. Влияние сополимеров (1,2) и нанокompозитов (3,4) на сформированную в течение 24 ч биопленку *S. epidermidis* 33 [81]: АГХ-ВП (1,3); АГХ-ВА (2,4)

Аналогичная картина наблюдается в случае фосфониевого сополимера ДААФ-Cl-SO₂. До 30% сформированных в течение 24 ч биопленок *S. epidermidis* 33 могут быть разрушены при использовании фосфониевого сополимера ДААФ-Cl-SO₂ и его серебряного нанокompозита в концентрации 1000 мкг/мл, причем антибиопленочный эффект полисульфона и серебряного нанокompозита одинаков [71]. Это подтверждает заметную роль биоцидных фосфониевых полимеров в разрушении сформировавшихся биопленок *S. epidermidis* 33.

Таким образом, представлен обзор полимерных материалов, содержащих гуанидиновые и фосфониевые группы, и показано их бактерицидное действие в отношении широкого ряда бактерий и грибов. На основе сополимеров гуанидиниевых и фосфониевых солей синтезированы нанокompозиты серебра, обладающие антимикробным действием, в том числе препятствующие формированию биопленок и разрушающие уже сформированные биопленки. Полученные нанокompозиты могут рассматриваться в качестве платформы для разработки новых антимикробных агентов.

Библиографический список

1. Химическая энциклопедия / И.Л. Кнунянц (ред.) – М.: Советская энциклопедия, 1988. – Т. 1.
2. Gilbert, P. Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet / P. Gilbert, L.T. Moore // J Appl Microbiol. – 2005. – V. 99. – P. 703–715.

3. *Menyashev, M.R.* Guanidine Methacrylate and Methacryloyl Guanidine Hydrochloride: Synthesis and Polymerization / M.R. Menyashev, A.I. Martynenko, N.I. Popova, N.A. Kleshcheva, N.A. Sivov // Polym. sci. B. – 2016. – V. 58, № 5. – С. 556-563.
4. *Sivov, N.A.* Biocide and toxicological properties of synthesized guanidine containing polymers and their structure. / N.A. Sivov, S.Y. Khashirova, Yu.A. Malkanduev, M.H. Baidaeva, A.I. Sarbasheva, A.A. Zhansitov, O.A. Taov // Modern tendencies in organic and bioorganic chemistry. Eds. Mikitaev A., Ligidov M. Kh., Zaikov G. E. – New York: Nova Science Publishers, 2008. – Ch. 27. – P. 335-340.
5. *Данилина, Н.И.* Способ получения полимера гексаметиленгуанидина / Н.И. Данилина, П.А. Гембицкий, О.Ю. Кузнецов, Т.В. Воронина // А. с. 1808832 СССР, заявл. 17.08.89; опубл. 15.04.93, Бюл. № 14. – 4 с.
6. *Гембицкий, П.А.* О синтезе поли(алкиленгуанидинов) и поли (алкиленбигуанидинов) / П.А. Гембицкий, Я.А. Корявов, Н.М. Ерусалимский, В.Е. Лиманов, Д.С. Жук // Журнал прикладной химии. – 1975. – Т. 48, № 8. – С. 1833-1836.
7. *Zhang, Y.* Synthesis and antimicrobial activity of polymeric guanidine and biguanidine salts / Y. Zhang, J. Jiang, Y. Chen // Polymer. – 1999. – V. 40. – P. 6189-6198.
8. *Broxton, P.* A study of the antibacterial activity of some polyhexamethylene biguanides towards *Escherichia coli* ATCC 8739 / P. Broxton, P.M. Woodcock, P. Gilbert // J. Appl. Bacteriol. – 1983. – V. 54(3). – P. 345-353.
9. *Broxton, P.* Binding of polyhexamethylene biguanides to the cell envelope of *Escherichia coli* ATCC 8739 / P. Broxton, P.M. Woodcock, P. Gilbert // Microbios. – 1984. – V. 41(163). – P. 15-22.
10. *Broxton, P.* Interaction of some polyhexamethylene biguanides and membrane phospholipids in *Escherichia coli* / P. Broxton, P.M. Woodcock, F. Heatley, P. Gilbert // J. Appl. Bacteriol. – 1984. – V. 57(1). – P. 115-124.
11. *Ikeda, T.* Synthesis and Antibacterial Activities of Polycations with Pendant Biguanide Groups, New Polymeric Biocides / T. Ikeda, H. Yamaguchi, Sh. Tazuke // Antimicrob. Agents Chemother. – 1984. – V. 26. – P. 139-144.
12. *Ikeda, T.* Interaction of polymeric biguanide biocide with phospholipid membranes/ T. Ikeda, A. Ledwith, C.H. Bamford, R.A. Hann // Biochim. Biophys. Acta. – 1984. – V. 769(1). – P.57-66.
13. *Ikeda, T.* Antibacterial Activity of Polycationic Biocides / T. Ikeda // High Performance Biomaterials, M. Szycher, ed., Lancaster: Technomic Pub., 1991. – Ch. 42.
14. *Zhou, Zh.* Extensive in vitro activity of guanidine hydrochloride polymer analogs against antibiotics-resistant clinically isolated strains / Zh. Zhou, D. Wei, Y. Guan, A. Zheng, J.-J. Zhong // Mater. Sci. Engineering C. – 2011. – V. 31(8). – P. 1836–1843.
15. *Oule', M.K.* Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections / M.K. Oule', R. Azinwi, A.-M. Bernier, T. Kablan, A.-M. Maupertuis, S. Mauler, R.K. Nevry, K. Dembe' le', L. Forbes, L. Diop // J. Med. Microbiol. – 2008. – V. 57(12). – P. 1523–1528.
16. *McDonnell, G.* Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance / G. McDonnell, A.D. Russell // Clin. Microbiol. Rev. – 1999. – V. 12. – P. 147–179.
17. *Qian, L.* Modified guanidine polymers: Synthesis and antimicrobial mechanism revealed by AFM / L. Qian, Y. Guan, B. He, H. Xiao // Polymer. – 2008. – V. 49. – P. 2471-2475.
18. *Гембицкий П.А., Воинцева И.И.* Полимерный биоцидный препарат полигексаметиленгуанидин. Запорожье: Полиграф, 1998. – 43 с.
19. *Ефимов, К.М.* Полигуанидины – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия / К.М. Ефимов, П.А. Гембицкий, А.Г. Снежко // Дезинфекционное дело. – 2000. – № 4. – С. 32-36.
20. *Zhang, H.* Synthesis and Application of Guanidine-Based Antibacterial Polymers / H. Zhang, J. Liu, K. Cui, T. Jiang, Zh. Ma // Progress in Chemistry. – 2019. – V. 31(5). – P. 681-689.
21. *Gorbunova, M.N.* Guanidine-containing polymers / M.N. Gorbunova // Encyclopedia of Biomedical Polymers and Polymeric Biomaterials. NY: Taylor&Francis Group, 2015. – P. 3672-3680.

22. *Kratzer, C.* In vivo activity of a novel polymeric guanidine in experimental skin infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / C. Kratzer, S. Tobudic, K. Macfelda, W. Graninger, A. Georgopoulos // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2007. – V. 51(9). – P. 3437–3439.
23. *Хаширова, С. Ю.* Гуанидинсодержащие полимеры и нанокомпозиты на их основе: дисс. докт. хим. наук: 02.00.06 / Хаширова Светлана Юрьевна. – Нальчик, 2009. – 287 с.
24. *Mattheis, C.* Effect of guanidinylation on the properties of poly(2-aminoethylmethacrylate)-based antibacterial materials / C. Mattheis, H. Wang, C. Meister, S. Agarwal // Macromol. Biosci. – 2013 – V. 13. – P. 242–255.
25. *Wang, H.* Oligomeric dual-functional antibacterial polycaprolactone / H. Wang, C.V. Synatschke, A. Raup, V. Jerome, R. Freitag, S. Agarwal // Polym. Chem. – 2014. – V. 5. – P. 2453–2460.
26. *Locock, K.E.S.* Antimicrobial polymethacrylates synthesized as mimics of tryptophan-rich cationic peptides / K.E.S. Locock, T.D. Michl, N. Stevens, J.D. Hayball, K. Vasilev, A. Postma, H.J. Griesser, L. Meagher, M. Haeussler // ACS Macro Lett. – 2014. – V. 3. – P. 319–323.
27. *Gabriel, G.J.* Synthetic mimic of antimicrobial peptide with nonmembrane-disrupting antibacterial properties / G.J. Gabriel, A.E. Madkour, J.M. Dabkowski, C.F. Nelson, K. Nusslein, G.N. Tew // Biomacromolecules. – 2008. – V. 9. – P. 2980–2983.
28. *Тлупова, З.А.* Новые композиционные материалы на основе диальдегидцеллюлозы и гуанидинсодержащих соединений: дисс. канд. хим. наук: 02.00.06 / Тлупова Залина Алексеевна. – Нальчик, 2013. – 139 с.
29. *Ахмедов, О.Р.* Изучение химического взаимодействия модифицированных полисахаридов с гуанидином / О.Р. Ахмедов, Ш.А. Шомуротов, А.С. Тураев // Современные актуальные проблемы естественных наук: материалы Международной научно-практической интернет-конференции. Актобе, Казахстан, 2014. – Т. 1. – С. 98–101.
30. *Qian, L.Y.* Preparation of guanidine derivative polymers as novel functional additives for value-added hygiene paper / L.Y. Qian, Y. Guan, H.N. Xiao // Advanced Materials Research. – 2011. – V. 236-238. – P. 2993-2996.
31. *Qian, L.* Preparation of guanidine polymer and its complex as dual-functional agent for cellulose fibre-based hygiene products / L. Qian, X. Li, Sh. Sun, H. Xiao // Journal of Biobased Materials and Bioenergy – 2011. – V. 5(2). – P. 219-224.
32. *Gorbunova, M.N.* New N-allylated monomers in the synthesis of practical valuable high-molecular-weight compounds / M.N. Gorbunova, A.I. Vorob'eva, A.G. Tolstikov, Yu.B. Monakov // Polymers for Advanced Technologies. – 2009. – V. 20, № 3. – P. 209 – 215.
33. *Горбунова, М.Н.* Сополимеризация 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний хлорида с винилацетатом / М.Н. Горбунова, Т.Е. Ощепкова // Высокомолек. соед. Б. – 2009. – Т. 51, № 9. – С. 1830 – 1835.
34. *Горбунова, М.Н.* Сополимеризация 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний хлорида с N-замещенными малсимидами / М.Н. Горбунова // Высокомолек. соед. Б. – 2010. – Т. 52, № 8. – С. 1515-1522.
35. *Горбунова, М.Н.* Сополимеризация N-винилпирролидона с новыми аллиловыми мономерами / М.Н. Горбунова // Журн. приклад. химии. – 2010. – Т. 83, № 8. – С. 1324-1329.
36. *Горбунова, М.Н.* Сополимеризация 2,2-диаллил-1,1,3,3-тетраэтилгуанидиний хлорида с малеиновой кислотой / М.Н. Горбунова, В.И. Карманов // Высокомолек. соед. Б. – 2011. – Т. 53, № 4. – С. 593-596.
37. *Nikaido, H.* Molecular basis of bacterial outer membrane permeability / H. Nikaido, M. Vaara // Microbiology Review. – 1985. – V. 49. – P. 1-32.
38. *Gilbert, P.* Barrier properties of the Gram-negative cell envelope towards high molecular weight polyhexamethylene biguanides / P. Gilbert, D. Pemberton, D.E. Wilkinson // J. Appl. Bacter. – 1990. – V. 69. – P. 585-592.
39. *Kenawy, E.R.* Biologically active polymers: synthesis and antimicrobial activity of modified glycidyl methacrylate polymers having a quaternary ammonium and phosphonium groups / E.R. Kenawy, F.I. Abdel-Hay, A.R. El-Shanshoury, M.H. El-Newehy // J. Controlled Rel. – 1998. – V. 50. – P. 145-152.

40. Kanazawa, A. Polymeric phosphonium salts as a novel class of cationic biocides. III. Immobilization of phosphonium salts by surface photografting and antibacterial activity of the surface-treated polymer films / A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo // J. Polym. Sci. A. Polym. Chem. – 1993. – V. 31, № 6. – P. 1467-1472.
41. Kanazawa, A. Antibacterial activity of polymeric sulfonium salts / A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo // J. Polym. Sci. A. Polym. Chem. – 1993. – V. 31, № 11. – P. 2873-2876.
42. Kanazawa, A. Polymeric phosphonium salts as a novel class of cationic biocides. IX. Effect of side-chain length between main chain and active group on antibacterial activity / A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo // J. Polym. Sci. A. Polym. Chem. – 1994. – V. 32, № 10. – P. 1997-2001.
43. Kanazawa, A. Polymeric phosphonium salts as a novel class of cationic biocides. II. Effects of counter anion and molecular weight on antibacterial activity of polymeric phosphonium salts / A. Kanazawa, T. Ikeda, T. Endo // J. Polym. Sci. A. Polym. Chem. – 1993. – V. 31, № 6. – P. 1441-1447.
44. Anthierens, T. Poly(butylene adipate) functionalized with quaternary phosphonium groups as potential antimicrobial packaging material / T. Anthierens, L. Billiet, F. Devlieghere, F. Du Prez // Innov. Food. Sci. Emerg. – 2012. – V. 15. – P. 81–85.
45. Preparation of quaternary phosphonium salt ionic polymer for antibacterial plastic / China Petroleum & Chemical Corporation; SINOPEC (Beijing) Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd.// Patent CN 121673452 A. 17.03.2026.
46. Preparation method of quaternary phosphonium salt-based ionic polymer for antibacterial agent / China Petroleum & Chemical Corporation; SINOPEC (Beijing) Research Institute of Chemical Industry Co., Ltd. // Patent CN 121673453 A. 17.03.2026.
47. Ogura, H. Recognition and separation of Gram-positive and Gram-negative bacteria using polythiophene derivatives with phosphonium groups / H. Ogura, R. Kuroda, N. Kanazawa, T. Hayashita, M. Yoshizawa-Fujita, M. Rikukawa, Y. Takeoka // Analytical Methods. – 2026. – V. 18(2). – P. 282-286.
48. Ogura, H. Tuning self-organization of phosphonium-functionalized polythiophenes for selective recognition and separation of gram-positive and gram-negative bacteria / H. Ogura, R. Kuroda, N. Kanazawa, T. Hayashita, M. Yoshizawa-Fujita, M. Rikukawa, Y. Takeoka // Bulletin of the Chemical Society of Japan. – 2026. – V. 99(4). – P. uoag050.
49. Cui, W. Novel antibacterial pullulan derivatives modified with quaternary phosphonium salts for infected wound treatments / W. Cui, Y. Liu, Y. Yue, J. Wang, X. Meng, Zh. Yang, Ch. Gong, J.-L. Yang // International Journal of Biological Macromolecules. – 2024. – V. 282(2). – P. 136893.
50. Gorbunova, M.N. Polysulfones on the base of new dialkylaminophosphonium salts / M.N. Gorbunova, A.I. Vorob'eva // Macromolecular Symposia. – 2010. – V. 298. – P. 160-166.
51. Крутяков, Ю.А. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы / Ю.А. Крутяков, А.А. Кудринский, А.Ю. Оленин, Г.В. Лисичкин // Успехи химии. – 2008. – Т. 77, № 3. – С. 242-269.
52. Pal, S. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli* / S. Pal, Y.K. Tak, J.M. Song // Appl. Environ. Microbiol. – 2007. – V. 73, № 6. – P. 1712 -1720.
53. Bajpai, S.K. Synthesis of polymer stabilized silver and gold nanostructures / S.K. Bajpai, Y.M. Mohan, M. Bajpai, R. Tankhiwale, V.J. Thomas // Nanosci. Nanotechnol. – 2007. – V. 7. – P. 2994–3010.
54. Kong, H. Antibacterial properties of novel poly(methyl methacrylate) nanofiber containing silver nanoparticles / H. Kong, J. Jang // Langmuir. – 2008. – V. 24. – P. 2051–2056.
55. Sharma, V.K. Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities / V.K. Sharma, R.A. Yngard, Y. Lin // Adv. Colloid Interface Sci. – 2009. – V. 145. – P. 83–96.
56. Thomas, V. A new generation of high flex life polyurethane urea for polymer heart valve – studies on in vivo biocompatibility and biodurability / V. Thomas, M. Jayabalan // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2009. – V. 89. – P. 192–205.
57. Vimala, K. Fabrication of porous chitosan films impregnated with silver nanoparticles: a facile approach for superior antibacterial application / K. Vimala, Y.M. Mohan, K.S. Sivudu, K. Varaprasad,

- S. Ravindra, N.N. Reddy, Y. Padma, B. Sreedhar, K. MohanaRaju // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* – 2010. – V. 76. – P. 248–258.
58. *Juby, K.A.* Silver nanoparticle-loaded PVA/gum acacia hydrogel: synthesis, characterization and antibacterial study / K.A. Juby, C. Dwivedi, M. Kumar, S. Kota, H.S. Misra, P.N. Bajaj // *Carbohydr. Polym.* – 2012. – V. 89. – P. 906–913.
59. *Vasilev, K.* Tunable antibacterial coatings that support mammalian cell growth / K. Vasilev, V. Sah, K. Anselme, C. Ndi, M. Mateescu, B. Dollmann, P. Martinek, H. Ys, L. Ploux, H.J. Griesser // *NanoLett.* – 2010. – V. 10. – P. 202–207.
60. *Oertel G.* Polyurethane Handbook: Chemistry, Raw Materials, Processing, Application, Properties / Hanser Gardner Publications, OH, USA, 1994. – 688 p.
61. *Shah, M.S.A.S.* Silver on PEG–PU–TiO₂ polymer nanocomposite films: an excellent system for antibacterial applications / M.S.A.S. Shah, M. Nag, T. Kalagara, S. Singh, S.V. Manorama // *Chem. Mater.* – 2008. – V. 20. – P. 2455–2460.
62. *Melaiye, A.* Silver(I)-imidazole cyclophane gem-diol complexes encapsulated by electrospun tectophilic nanofibers: formation of nanosilver particles and antimicrobial activity / A. Melaiye, Z. Sun, K. Hindi, A. Milsted, D. Ely, D.H. Reneker, C.A. Tessier, W.J. Youngs // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – P. 2285–2291.
63. *Kaplan D.L.* Biopolymers from Renewable Resources / Springer-Verlag Berlin Heidelberg, NY, USA, 1998. – 438 p.
64. *Fullenkamp, D.E.* Mussel-inspired silver-releasing antibacterial hydrogels / D.E. Fullenkamp, J.G. Rivera, Y.K. Gong, K.A. Lau, L. He, R. Varshney, P.B. Messersmith // *Biomaterials.* – 2012. – V. 33. – P. 3783–3791.
65. *Rattanuengsrikul, V.* In vitro efficacy and toxicology evaluation of silver nanoparticle-loaded gelatin hydrogel pads as antibacterial wound dressings / V. Rattanuengsrikul, N. Pimpha, P. Supaphol // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2012. – V. 124. – P. 1668–1682.
66. *Bayer, I.S.* Water-repellent cellulose fiber networks with multifunctional properties / I.S. Bayer, D. Fragouli, A. Attanasio, B. Sorce, G. Bertoni, R. Brescia, R. Di Corato, T. Pellegrino, M. Kalyva, S. Sabella, P. Paolo Pompa, R. Cingolani, A. Athanassiou // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2011. – V. 3(10). – P. 4024–4031.
67. *Habash, M.B.* Synergy of silver nanoparticles and aztreonam against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 biofilms / M.B. Habash, A.J. Park, E.C. Vis, R.J. Harris, C.M. Khursigara // *Antimicrob. Agents chemother.* – 2014. – V. 58. – P. 5818–5830.
68. *Gurunathan, S.* Enhanced antibacterial and anti-biofilm activities of silver nanoparticles against Gram-negative and Gram-positive bacteria / S. Gurunathan, J.W. Han, D.N. Kwon, J.H. Kim // *Nanoscale Res. Lett.* – 2014. – V. 9. – P. 373.
69. *Wolska, K.I.* Synergy between novel antimicrobials and conventional antibiotics or bacteriocins / K.I. Wolska, K. Grześ, A. Kurek // *Pol J Microbiol* – 2012. – V. 61. – P. 95–104.
70. *Gorbunova, M.N.* New biocide guanidine-containing nanocomposites / M.N. Gorbunova, L.M. Lemkina // *J. Nanopart. Research.* – 2014. – V. 16, № 8. – P. 2566.
71. *Gorbunova, M.* Guanidinium and phosphonium scaffolds loaded with silver nanoparticles: synthesis, characterization, *in vitro* assessment of the antibacterial potential and toxicity / M. Gorbunova, L. Lemkina, A. Nechaev // *J. Inorg. Organomet. Polym.* – 2021. – V. 31(5). – P. 2218–2232.
72. *Chopra, I.* The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: A useful development or a cause for concern? / I. Chopra // *J Antimicrob Chemother.* – 2007. – V. 59. – P. 587–590.
73. *Fabrega, J.* Interactions of silver nanoparticles with *Pseudomonas putida* biofilms / J. Fabrega, J.C. Renshaw, J.R. Lead // *Environ. Sci. Technol.* – 2009. – V. 43. – P. 9004–9009.
74. *Park, H.J.* Biofilm-inactivating activity of silver nanoparticles: A comparison with silver ions / H.J. Park, S. Park, J. Roh, S. Kim, K. Choi, J. Yi, J. Kim, J. Yoon // *J Ind Eng Chem.* – 2013. – V. 19. – P. 614–619.

75. *Islam, M.S.* Antimycobacterial efficacy of silver nanoparticles as deposited on porous membrane filters / M.S. Islam, C. Larimer, A. Ojha, I. Nettleship // *Mater Sci Eng. C.* – 2013. – V. 33. – P. 4575–4581.
76. *Radzig, M.A.* Antibacterial effects of silver nanoparticles on gram-negative bacteria: Influence on the growth and biofilms formation, mechanisms of action / M.A. Radzig, V.A. Nadtochenko, O.A. Koksharova, J. Kiwi, V.A. Lipasova, I.A. Khmel // *Colloids Surf B. Biointerfaces.* – 2013. – V. 102. – P. 300–306.
77. *Mohanty, S.* An investigation on the antibacterial, cytotoxic, and antibiofilm efficacy of starch-stabilized silver nanoparticles / S. Mohanty, S. Mishra, P. Jena, B. Jacob, B. Sarkar, A. Sonawane // *Nanomed Nanotechnol.* – 2012. – V. 8. – P. 916–924.
78. *Jaiswal S.* Dual effects of beta-cyclodextrin-stabilised silver nanoparticles: Enhanced biofilm inhibition and reduced cytotoxicity / S. Jaiswal, K. Bhattacharya, P. McHale, B. Duffy // *J Mater Sci. Mater Med.* – 2015. – V. 26, № 21. – P. 52.
79. *Kalishwaralal, K.* Silver nanoparticles impede the biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus epidermidis* / K. Kalishwaralal, S. BarathManiKanth // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2010. – V. 79, № 5. – P. 340–344.
80. *Ansari, M.A.* Anti-biofilm efficacy of silver nanoparticles against MRSA and MRSE isolated from wounds in a tertiary care hospital / M.A. Ansari, H.M. Khan, A.A. Khan, S.S. Cameotra, M.A. Alzohairy // *Indian J Med Microbiol.* – 2015. – V. 33, №11. – P. 101–109.
81. *Gorbunova, M.N.* New guanidine-containing nanocomposites impeding the growth of *Staphylococcus epidermidis* 33 and the biofilm formation / M.N. Gorbunova, L.M. Lemkina // *J. Biomed Mat Research. A.* – 2016. – V. 104, № 3. – P. 630–638.

Благодарности:

Работа выполнена в рамках Государственного задания (тема № 124021400012-1).

Автор благодарит Центр коллективного пользования Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук «Исследование материалов и вещества» за аналитические и спектральные исследования.

Автор благодарит Лемкину Л.М. за проведение биологических экспериментов.

Для цитирования:

Горбунова М.Н. Бицидные гуанидиниевые и фосфониевые полимерные материалы // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2026. – № 3. – С. 102–117. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2026.3.7>

Сведения об авторе:

Горбунова Марина Николаевна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений, Институт технической химии УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН («ИТХ УрО РАН»), 6140068, г. Пермь, ул. Академика Королева, д. 3; e-mail: mngorb@yandex.ru, ORCID: 0000-0003-2639-6069

BIOCIDAL GUANIDINIUM AND PHOSPHONIUM POLYMERIC MATERIALS

Gorbunova M.N.

Institute of Technical Chemistry UB RAS, Perm

This review presents examples of phosphonium- and guanidine-containing polymers that were previously obtained in Russia and abroad. It is known that introducing guanidinium and

phosphonium groups into polymers imparts high antimicrobial activity to the materials based on them. Unique monomers, 2,2-diallyl-1,1,3,3-tetraethylguanidinium and tris(diethylamino) diallylaminophosphonium chlorides, synthesized for the first time at the Institute of Technical Chemistry of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, hold promise for the production of new biocidal polymers. These monomers were used to obtain new biocidal copolymers: quantitative physicochemical mechanisms of polymer formation processes were studied, and the potential for regulating the structure, composition, molecular weights, and biocidal properties was determined. The paper presents the resulting polymeric materials and demonstrates the great potential of polymer salts as bactericides and antiseptics. Synthesized copolymers based on guanidinium and phosphonium salts were also considered as nanostabilizing matrices for silver particles due to the presence of functional groups in the copolymers that contribute to the effective stabilization of metal nanoparticles. The resulting polymeric materials, due to their synergistic enhancement of biocidal properties, exhibit high bactericidal activity and hold great promise for the development of agents to combat bacterial biofilms.

Keywords: *guanidinium salt, phosphonium salts, copolymers, nanocomposites, bactericides*

Поступила в редакцию: 02.06.2026

Принята к публикации: 13.07.2026