

УДК 579.22+579.26+579.66+661.666

АНТИБИОПЛЕНОЧНОЕ И ПРОБИОПЛЕНОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ НАНОМАТЕРИАЛОВ НА МИКРООРГАНИЗМЫ

© 2024 г. Ю. Г. Максимова^{1, 2, *}, А. С. Зорина¹

¹Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН —

филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН, Пермь, 614081 Россия

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, 614990 Россия

*e-mail: yul_max@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2023 г.

После доработки 12.07.2023 г.

Принята к публикации 03.09.2023 г.

В обзоре обобщена и проанализирована информация, касающаяся влияния наночастиц (НЧ) металлов, оксидов металлов и углерода на биоопленкообразующую способность и зрелые биоопленки микроорганизмов. В качестве механизмов действия НЧ на биоопленки рассматривается воздействие на жизнеспособность единичных микробных клеток, включающее прямое нарушение поверхностных структур клетки и окислительный стресс, связанный с образованием активных форм кислорода (АФК), а также влияние на продукцию экзополимерного матрикса и на систему кворум-сенсинга. Более подробно описано воздействие НЧ серебра, золота, некоторых оксидов металлов и углеродных наноматериалов на микробные биоопленки. Сравняется действие металлических и углеродных НЧ на микробные биоопленки. Отмечается как антибиоопленочное, так и пробиоопленочное действие НЧ в зависимости от их природы, рассматривается перспектива их применения как антимикробных агентов и носителей для получения микробных биоопленок биотехнологического значения.

Ключевые слова: наноматериалы, наночастицы, микробные биоопленки, экзополисахаридный матрикс, кворум-сенсинг, углеродные нанотрубки, окислительный стресс, биокатализатор, микробные топливные элементы

DOI: 10.31857/S0555109924010015, EDN: HDFNBN

В последние десятилетия активно развивается синтез и использование наночастиц (НЧ) в различных отраслях науки, промышленности и народного хозяйства. К наноматериалам относятся металлические и углеродные наночастицы размером менее 100 нм: металлы и их оксиды, углеродные нанотрубки (УНТ), квантовые точки, графен [1, 2].

За счет своих уникальных свойств НЧ нашли широкое применение во многих отраслях промышленности, в том числе в электронике, оптике, робототехнике, химии, медицине и биологии. Малые размеры НЧ, близкие к биомакромолекулам, обеспечивают быструю диффузию, высокую удельную поверхность, реакционную способность в жидкой или газовой фазе. В свою очередь эти качества могут привести к неконтролируемому воздействию на окружающую среду и живые организмы [3, 4]. Соответственно, широкое применение НЧ поднимает вопрос об их влиянии на окружающую среду и биосферу, в том числе на микроорганизмы.

Влияние НЧ на микроорганизмы изучается давно. Основной упор в исследованиях был сделан на использование НЧ в качестве противомикробных агентов, поскольку инфекционные заболевания и резистентность микроорганизмов

к антибиотикам остаются одной из самых серьезных проблем здравоохранения во всем мире. Перспективным направлением исследований является разработка альтернативных стратегий лечения бактериальных заболеваний, среди которых большое внимание уделяется наноразмерным материалам. Такие материалы могут не только сами бороться с бактериями, но и выступать в качестве носителей антибиотиков и природных противомикробных соединений [5–18].

В соответствии с современными представлениями, сложившимися в микробиологии, основной формой существования микроорганизмов являются полимикробные агрегаты, такие как пленки, маты и флоки. Биоопленка — прикрепленное к поверхности мультивидовое сообщество, погруженное в вырабатываемый им полимерный матрикс. Внеклеточный экзополисахаридный матрикс иммобилизует клетки биоопленки, удерживая их в непосредственной близости друг к другу, что обеспечивает межклеточные взаимодействия и формирование синергических связей в микроконсорциуме. Влияние различных веществ, в том числе биоцидов, антибиотиков и антисептиков на клетки микроорганизмов в составе биоопленки, существенно

отличается от их воздействия на одиночные неадгезированные клетки. Внеклеточное полимерное вещество защищает биопленки от высыхания, окислителей, заряженных биоцидов, некоторых антибиотиков и катионов металлов, ультрафиолетового излучения, многих простейших-хищников и иммунной защиты макроорганизма [19]. Следовательно, воздействие наноматериалов на отдельные (планктонные) и находящиеся в составе биопленки клетки будет отличаться.

Биопленки микроорганизмов являются серьезной проблемой в медицине и различных отраслях хозяйственной деятельности человека, так как вызывают персистирующие инфекции, биокоррозию, колонизацию технологического и медицинского оборудования, сокращают сроки хранения пищевых продуктов [20, 21]. НЧ рассматривают как новое средство борьбы с биопленками болезнетворных микроорганизмов [22, 23]. Борьба с микробными обрастаниями заключается в модификации поверхности, например, путем включения НЧ в состав композитных материалов [24]. Однако потенциал использования НЧ в биотехнологии гораздо шире. Так, НЧ могут служить носителями для иммобилизации биокатализаторов на основе

ферментов, отдельных микробных клеток или их биопленок [25–27].

Целью обзора являлось обобщение и анализ научных результатов, касающихся взаимодействия микробных биопленок с металлическими и углеродными НЧ. Рассмотрены общие механизмы воздействия НЧ на микробные биопленки. Мишенью этого воздействия являются: 1) клетки в составе биопленок; 2) выработка полимерного матрикса; 3) система кворум-сенсинга. Рассмотрены примеры воздействия металлических и углеродных НЧ на биопленки микроорганизмов.

МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ НА БИОПЛЕНКИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Наряду с антибиотиками и биоцидами НЧ рассматриваются как антибиопленочные агенты. НЧ способны нарушать целостность биопленки, взаимодействуя непосредственно с микробными клетками, влияя на выработку экзополимеров и на бактериальную коммуникацию — чувство кворума. Принцип воздействия НЧ на микробную клетку зависит от типа НЧ. Так, для металлических НЧ

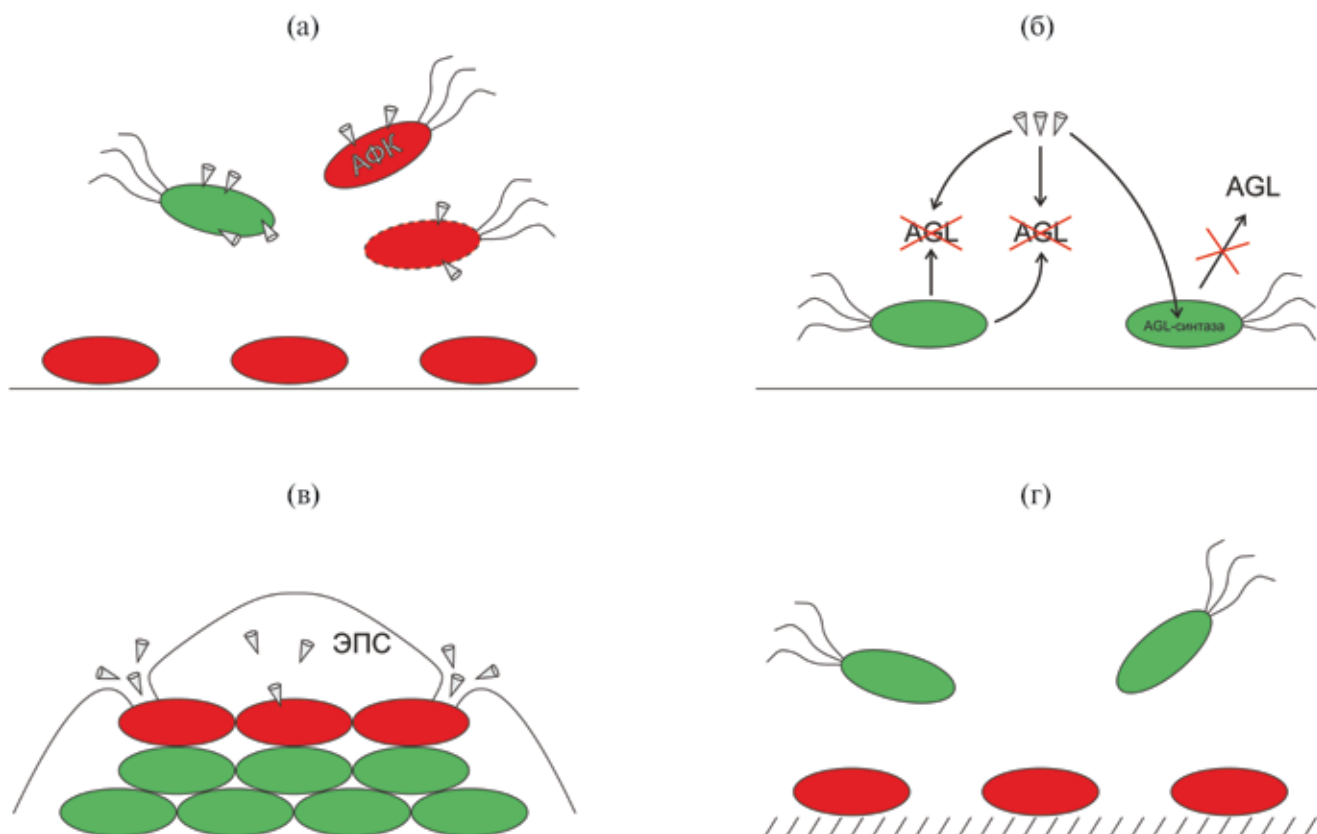


Рис. 1. Антибиопленочное действие НЧ: а — воздействие на индивидуальные клетки, нарушение клеточной мембраны и формирование АФК; б — воздействие на систему QS, сигнальные молекулы и их синтез; в — проникновение НЧ через матрикс биопленки и нарушение жизнеспособности клеток в сформированной биопленке; г — гибель адгезированных клеток на поверхности с НЧ.

выделяют следующие механизмы, вызывающие гибель клеток: (1) связывание с бактериальной клеткой и повреждение клеточной мембраны, проницаемости и дыхательной цепи; (2) токсичность за счет высвобождения свободных ионов металлов с поверхности НЧ; (3) окислительный стресс за счет образования активных форм кислорода (АФК). При этом НЧ металлов влияют на синтез белка, ингибируют ферменты, нарушают работу АТФ-синтазы, ингибируют синтез клеточной стенки, разрушают ДНК и клеточную мембрану [23]. Цитотоксичность связана как с природой НЧ (токсичностью самих металлов и их ионов для клетки), так и с их наноразмерным состоянием. В этом случае возникает вопрос, будут ли эти механизмы распространяться на НЧ углерода.

Следует отметить, что НЧ проявляют антибиопленочную активность как в диспергированном состоянии, так и в составе композитных материалов (рис. 1). Антибиопленочная активность НЧ осуществляется посредством таких механизмов, как: (1) прямое взаимодействие с микробной клеткой, в том числе адсорбция на поверхности клетки, нарушение мембраны клетки, образование АФК, взаимодействие с ДНК и/или белками; (2) ингибирование образования биопленки (влияние на выработку внеклеточного матрикса, межклеточную коммуникацию); (3) запуск как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов хозяина в случае, если речь идет о колонизации макроорганизма [28]. В то же время наноматериалы, особенно углеродные, могут способствовать образованию биопленок. Возможные механизмы пробиопленочного воздействия НЧ показаны на рис. 2.

Биопленкообразование зависит, прежде всего, от жизнеспособности отдельных клеток, адгезирующихся на поверхности раздела фаз и образующих микроколонию, из которых в дальнейшем формируется биопленка. НЧ могут предотвратить колонизацию новых бактериальных клеток на уже существующей биопленке и замедлить развитие новой [29, 30]. Одной из возможных причин ингибирующего воздействия НЧ на образование биопленки может быть активное связывание НЧ с клетками бактерий [31]. Можно выделить три типа взаимодействий между НЧ и бактериями: 1) адсорбция НЧ на поверхности бактерий; 2) токсичность НЧ по отношению к клетке, имеющая неокислительную природу; 3) формирование окислительного стресса.

Воздействие НЧ на поверхностные структуры микробной клетки. Цитоплазматическая мембрана и клеточная стенка бактерий являются защитными барьерами при взаимодействии с окружающей средой, в том числе с такими объектами, как НЧ. Наружная мембрана клеточной стенки грамотрицательных бактерий состоит из липопротеинов, фосфолипидов и липополисахаридов, которые

образуют барьер, позволяющий проникнуть только определенным макромолекулам. Липополисахариды создают отрицательно заряженные области, электростатически притягивающие положительно заряженные НЧ. Адсорбируясь непосредственно на наружной клеточной мембране, НЧ изменяют ее вязкость и способность транспортировать вещества, влияют на ионные каналы [32]. В работе [30] выявлены различные механизмы ингибирования биопленок грамотрицательных и грамположительных бактерий на примере модельных бактерий *Enterobacter cloacae* и *Streptococcus mutans*. Из данных, полученных после анализа кривой роста и изображений со сканирующего электронного и конфокального лазерного сканирующего микроскопа, авторы сделали вывод, что уменьшение биомассы биопленки у *E. cloacae* связано с гибелью ее планктонных клеток вследствие разрушения мембран. Напротив, *S. mutans* обладает многослойным пептидогликаном, устойчивым к действию НЧ, и в этом случае ингибирование образования биопленки, по мнению авторов, обусловлено влиянием НЧ на уровне экспрессии генов.

Клеточная стенка большинства патогенных бактерий состоит из поверхностных белков, обеспечивающих адгезию и колонизацию, а также таких компонентов, как полисахариды и тейхоевая кислота, которые участвуют в защите от организма-хозяина. Эти компоненты представляют собой заряженные макромолекулы, основная функция и расположение которых могут быть нарушены при взаимодействии с группами на поверхности НЧ [33].

Углеродные и металлические НЧ могут оказывать прямое воздействие на жизнеспособность клеток, приводя к нарушению их мембраны и последующей гибели [34–36]. Значительное количество исследовательских работ посвящено воздействию на микроорганизмы НЧ совместно с другими внешними факторами. Так, отмечено снижение жизнеспособности клеток бактерий под воздействием металлических НЧ совместно с УФ-облучением [37–40], высокой температурой, повышенной аэрацией и низким уровнем pH [41]. Действие НЧ на микробные клетки усиливается адсорбированными на их поверхности антибиотиками [5–18, 42]; галогенами и оксидами азота [43, 44], пептидами, ферментами [45–50], фагами [51], эфирными маслами [52].

В ряде исследований взаимодействия НЧ металлов и углерода с микроорганизмами показана высокая антибактериальная активность этих наноматериалов [34, 35, 53–59]. Было обнаружено, что эти эффекты зависят от ряда факторов, которые условно подразделяются на “внутренние” и “внешние”. К “внутренним” факторам авторы относят концентрацию, размер, форму НЧ (например, у треугольной формы активность выше, чем у сферических форм) и их химический состав. НЧ малого размера способны к транслокации через мембрану

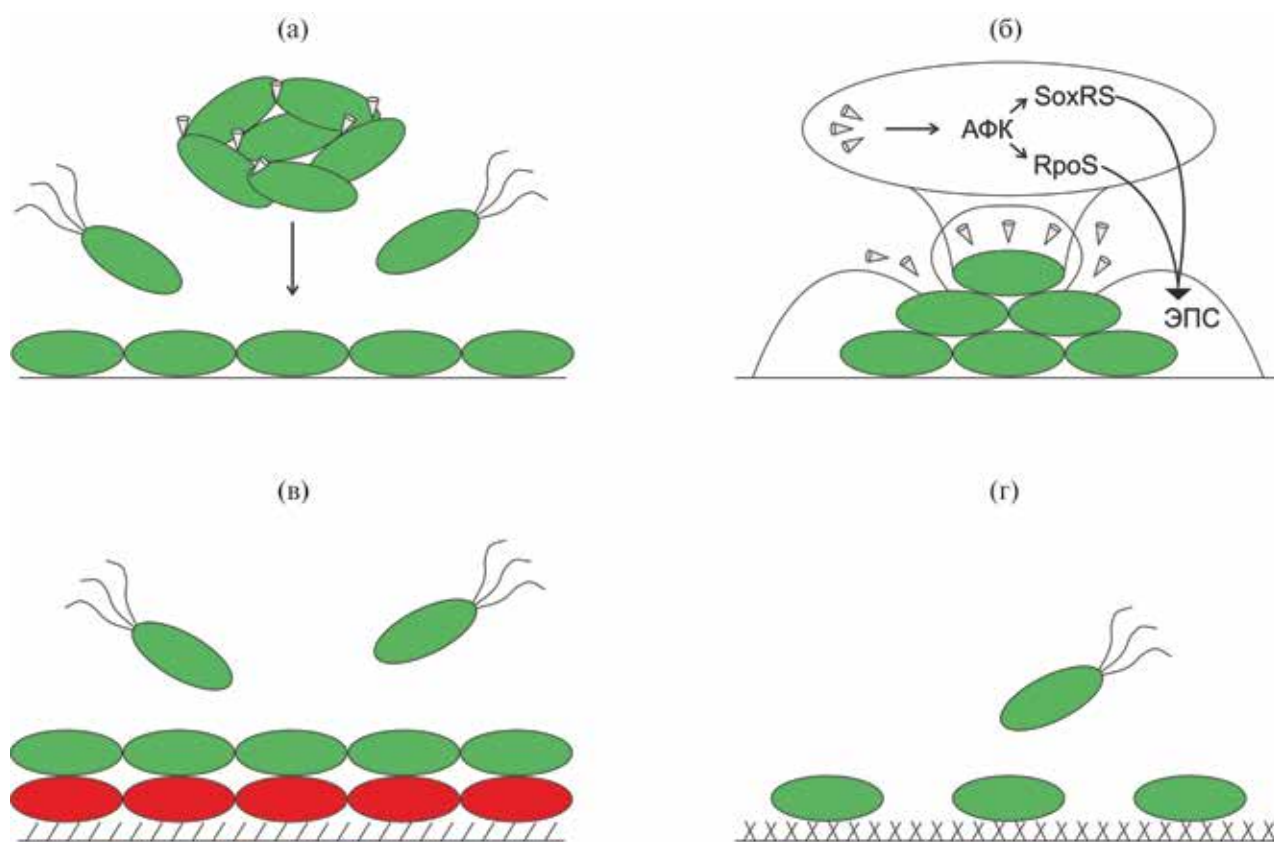


Рис. 2. Пробиопленочное действие НЧ на микроорганизмы: а — агрегация клеток с НЧ и усиление адгезии клеточных агрегатов под действием силы тяжести; б — активация генов RpoS и SoxRS регулона, приводящая к увеличению выработки ЭПС; в — формирование биопленки по принципу “живое на мертвом”; г — увеличение шероховатости, гидрофобности, пористости композитных материалов.

бактериальной клетки [60–62]. Более крупные НЧ (80–100 нм) не могут свободно перемещаться через мембрану, однако все же способны уничтожить бактерии [63–67]. В работе [68] показано, что адсорбция НЧ на поверхности клеток вызывает увеличение натяжения мембраны бактериальных клеток, что приводит к механической деформации мембраны и в конечном итоге к ее разрыву и гибели клеток. К “внешним” факторам авторы относят аэробизм или анаэробизм, pH, вид бактерий, от которого зависит структура клеточной стенки, скорость роста бактериальных клеток, фазу метаболизма и клеточного цикла [69]. Вопрос о разрушении мембраны углеродными НЧ остается спорным. Так, было показано, что повреждение поверхностных структур *E. coli* наблюдается только в присутствии содержащих металлические примеси углеродных наноматериалов низкой степени очистки [70]. Клетки *E. coli* не лизировались даже при обработке 200 мг/л карбоксилированных одностенных УНТ (ОУНТ) [71].

Формирование окислительного стресса под действием НЧ. Бактерицидное действие большинства НЧ связано с повреждением клеточной мембраны и образованием АФК, индуцирующих окислительный стресс. АФК являются естественными

побочными продуктами клеточного окислительного метаболизма и играют важную роль в модуляции выживания и гибели клеток, дифференцировке и клеточной сигнализации. У бактерий АФК образуются в результате аэробного дыхания, а их продукция уравнивается антиоксидантным механизмом защиты клетки, но при дополнительном повреждении избыточное образование АФК приводит к окислению биомолекул — липидных компонентов мембран, ДНК, белков, и, как следствие, к серьезному повреждению клеток [72].

Отмечается, что окислительный стресс — один из преобладающих механизмов воздействия НЧ на бактериальные клетки [73–76]. Известно, что основными регулонами окислительной защиты у *E. coli* являются регулон *oxyR* (ген *katG*), реагирующий на повышение внутриклеточной концентрации пероксида водорода, и регулон *soxRS* (ген *soxS*), экспрессия которого активируется супероксид-анионом. НЧ металлов являются общепризнанными окислителями, однако углеродные наночастицы также могут вызывать окислительный стресс. Первое упоминание об окислительном стрессе как возможном механизме антибактериального действия УНТ встречается в работах С. Канг

с соавт. [76]. Было обнаружено, что несколько генов, входящих в регулоны *soxRS* и *oxyR*, экспрессируются после воздействия на клетки ОУНТ и многостенных УНТ (МУНТ). С. М. Мартин с соавт. показали, что 24-часовое воздействие 100 мг/л ОУНТ и МУНТ приводило к образованию АФК и индуцировало окислительный стресс в клетках патогенных дрожжей *Candida albicans* и бактерий *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* [73]. В работе [77] показано, что функционализированные и немодифицированные УНТ могут проявлять фотореактивность, приводящую к образованию АФК. Карбоксилированные ОУНТ в присутствии кислорода на свету генерировали синглетный кислород, супероксидный анион и гидроксильные радикалы. При этом функционализированные нанотрубки могли выступать в роли доноров электронов или участвовать в переносе электронов от других доноров с помощью НАДН. Окислительный стресс может формироваться как за счет свойств самих углеродных НЧ, так и их способности стимулировать выработку АФК в клетках. В первом случае источниками окислительного стресса являются примеси переходных металлов, используемые в качестве катализаторов при производстве неметаллических НЧ, в том числе ОУНТ. Во втором случае это относительно стабильные свободнорадикальные интермедиаты, присутствующие на поверхности частиц, или окислительно-восстановительные группы, образующиеся в результате функционализации НЧ [4]. Увеличение доли ОУНТ, проявляющих свойства металлов, сопровождалось увеличением степени окисления глутатиона — медиатора окислительно-восстановительного состояния клетки [74]. В работе Максимовой с соавт. [71] были показаны достоверные различия в экспрессии гена *soxS* при воздействии УНТ и отсутствии таковых при экспрессии гена *oxyR*. Функционализированные ОУНТ приводили к продукции АФК в бактериальных клетках, а карбоксилированные и немодифицированные МУНТ снижали действие сильного окислителя параоксиданта на клетки *E. coli*. Прооксидантный или антиоксидантный эффект зависел не столько от функциональной группы, сколько от диаметра УНТ. Известно, что ОУНТ сильнее повреждают бактериальные клетки, чем МУНТ. Было выдвинуто предположение, что окислительный стресс вызывается не самими УНТ, а является следствием повреждения мембран и разобщения дыхательной цепи, что приводит к избытку свободных радикалов в клетке. Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают, что окислительный стресс — один из основных механизмов воздействия НЧ на микробную клетку, и его формирование наблюдается под действием не только металлических, но и некоторых углеродных НЧ.

Следует отметить, что НЧ металлов также могут проявлять антиоксидантное действие. Мохамед с соавт. [78] установили, что НЧ оксида алюминия

могут действовать как поглотители свободных радикалов и защищать клетки от окислительного стресса. Ряд исследований показал, что очищенные МУНТ не генерируют свободные радикалы, но являются эффективными поглотителями АФК. В работе [79] установлено, что МУНТ являются эффективными уловителями гидроксильных радикалов и супероксидных анионов, хотя точный молекулярный механизм этого явления неизвестен.

Взаимодействие НЧ и внеклеточного полимерного матрикса биопленок. Известно, что бактерии иммобилизуются в агрегаты, образуя биопленки посредством синтеза внеклеточного полимерного матрикса, который в большинстве случаев составляет 90% массы биопленки [19]. Внеклеточные полимерные вещества состоят из экзополисахаридов (ЭПС), внеклеточной ДНК и других макромолекулярных компонентов, таких как белки, липиды, биосурфактанты, жгутики и пили. Производство экзополимерного матрикса является одним из ключевых этапов в формировании биопленки. Матрикс не только составляет каркас для бактерий, агрегирующихся в биопленке, но и действует как барьер, защищая клетки от многих противомикробных препаратов [19, 80–82].

Известно, что именно экзополисахаридный матрикс защищает клетки биопленки от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Взаимодействие УНТ с биопленкой начинается на уровне ЭПС, которые образуют высоковязкие водные растворы, мешающие транспорту наночастиц и прямому действию на клетки [83]. Для проникновения в матрицу биопленки важен размер НЧ, при этом химия их поверхности определяет взаимодействие с компонентами матрикса [84].

Известно, что доминирующим механизмом транспорта в биопленках и клеточных агрегатах является диффузия. Таким образом, подвижность и биодоступность НЧ в значительной степени будут зависеть от коэффициентов диффузии в матриксе. В ряде исследований показано, что НЧ способны диффундировать через биопленку, однако скорость диффузии напрямую связана с размером наночастицы [85–90]. Так, диффузия НЧ в биопленке тем выше, чем меньше размер НЧ и плотность биопленки: более крупные наночастицы медленнее диффундируют в биопленке, задерживаясь в порах матрикса и клеточных агрегатах [89]. Небольшие размеры НЧ позволяют им проникать в матрикс биопленки и контактировать с бактериальными клетками, ингибируя дальнейшее развитие биопленки [87, 88, 91].

Ключевым моментом в проникновении и перемещении НЧ внутри матрикса биопленок является наличие в нем каналов. Матрикс состоит в основном из свободной воды, иммобилизованной в порах между каркасом полимерных молекул [92, 93]. Наночастицы перемещаются по водным каналам

матрикса, которые предназначены для движения питательных веществ и продуктов жизнедеятельности клеток, и распространяются по слою ЭПС [94]. Учитывая, что небольшие молекулы и наночастицы часто свободно перемещаются в воде, лимитирующий фактор в их перемещении внутри матрикса напрямую связан со взаимодействием с полимерами.

Наиболее важными взаимодействиями являются электростатические, гидрофобные и стерические. Начальный этап проникновения в матрицу в основном определяется размером НЧ, тогда как взаимодействие с компонентами, входящими в состав матрицы, определяется поверхностными свойствами НЧ (заряд и функциональные группы). Влияние поверхностного заряда на проникновение в биопленку показывает, что положительно заряженные частицы хорошо проникают и взаимодействуют с веществами матрикса, имеющими отрицательный заряд [87]. Гидрофобные НЧ лучше проникают в биопленку, чем гидрофильные. Стерические препятствия со стороны матрицы биопленки не играют большой роли в диффузии НЧ и, следовательно, не влияют на скорость, с которой НЧ диффундируют через биопленку [88]. В то же время такие компоненты матрикса, как белки, полисахариды, нуклеиновые кислоты, липиды и метаболиты, могут адсорбироваться на поверхности НЧ [95].

В целом, образование биопленки рассматривается как адаптивная ответная реакция микроорганизмов на стресс. На уровне экспрессии генов процесс образования биопленок достаточно сложен и зависит от многих факторов. Формирование бактериальной биопленки в основном зависит от двух ключевых регуляторных факторов, а именно от системы *Quorum sensing* (QS) и бис-(3'-5')-циклического димерного гуанозинмонофосфата (с-di-GMP), который является вторичным мессенджером и усиливает выработку внеклеточных полисахаридов [96, 97]. В результате голодания бактериальные клетки снижают количество с-di-GMP за счет активации фосфодиэстеразы, что способствует расселению клеток биопленки [98]. Также известно, что сигма-субъединица РНК-полимеразы RpoS играет большую роль в формировании биопленки. Во время формирования биопленок *E. coli* было показано, что активация гена *rpoS* способствует созреванию биопленки за счет возрастания уровня экспрессии генов, участвующих в адгезии и реакции на стресс, и подавления генов, участвующих в синтезе жгутиков и энергетическом метаболизме [99]. Показано, что в ответ на присутствие карбоксилированных УНТ в среде увеличивалась экспрессия *rpoS* в клетках *E. coli* [71]. При окислительном стрессе у бактерий увеличивалась экспрессия генов, связанных с секрецией ЭПС, ростом биопленки и устойчивостью к антибиотикам [100].

Под воздействием НЧ может происходить разрушение или ингибирование синтеза матрикса биопленок. Так, Али с соавт. [101] показали, что под влиянием НЧ золота клетки *Pseudomonas aeruginosa* не могли колонизировать поверхности из-за их неспособности секретировать матрикс. Количество образующих биопленку клеток уменьшалось с увеличением концентрации НЧ. Авторы работ [102, 103] показали, что функционализация НЧ золота и диоксида кремния ферментом протеиназой К приводила к разрушению матрикса биопленок. Влияние функционализированных НЧ изучали на примере биопленки *P. fluorescens*. Было показано, что НЧ способны провоцировать значительные структурные изменения биопленок, такие как изменение толщины и шероховатости матрикса биопленки. Авторы работы [50] проанализировали влияние НЧ золота, функционализированных N-ацелированным гомосеринлактоном, на синтез ЭПС. Было обнаружено, что НЧ не только подавляют их синтез, что в свою очередь ингибирует образование биопленки, но и эффективно удаляют предварительно сформированные биопленки за счет разрушения уже сформированного матрикса.

Влияние НЧ на систему кворум-сенсинга. Бактерии регулируют проявление различных фенотипов, таких как образование биопленок, синтез токсинов, продукцию ЭПС и факторов вирулентности в зависимости от плотности популяции клеток. Это явление называется чувством кворума (*Quorum sensing*, QS), которое опосредуется химическими веществами — аутоиндукторами. Системы QS в бактериальных популяциях помогают бактериям «общаться» друг с другом посредством производства и обнаружения сигнальных молекул. С помощью молекул QS микроорганизмы в биопленках осуществляют межклеточную коммуникацию [104–106]. Используя межклеточную коммуникацию, бактерии могут определять плотность их локальной популяции и координировать экспрессию генов, реагируя на изменения в окружающей среде и приобретая тем самым конкурентное преимущество [104, 107, 108]. Функции, контролируемые QS, включают прикрепление к поверхности, производство матрикса, синтез биосурфактанта, спорообразование, биолюминесценцию, секрецию соединений, связывающих питательные вещества, секрецию антибиотиков и факторов вирулентности [109, 110].

В систему QS вовлечены различные классы аутоиндукторов, такие как олигопептиды, N-ацилгомосеринлактон (АГЛ) и семейство аутоиндукторов, называемых аутоиндуктором-2 [108, 109, 111]. Когда концентрация аутоиндукторов превышает определенный порог, клетки реагируют, модулируя свои функции. Система QS, по-видимому, участвует во всех фазах формирования биопленки, регулируя плотность популяции и метаболическую активность в зрелой пленке [112].

АГЛ, синтезируемые грамотрицательными бактериями, могут ферментативно разлагаться ацилазой, лактоназой и оксидоредуктазой. Этот процесс ферментативного “тушения кворума” (*Quorum quenching*, QQ) интенсивно изучается для подавления биообрастания при мембранной фильтрации. Имобилизация кворум-тушащих ферментов на поверхности мембраны может быть прямым и эффективным средством против обрастания, для применения которого не требуется изменение конфигурации процесса и дополнительная обработка. Активность и стабильность ферментов QQ являются основными решающими факторами борьбы с биообрастанием. Однако коммерческие мембраны для обработки сточных вод, такие как поливинилденфторид, полисульфон и полиэфирсульфон, не подходят в качестве носителя для иммобилизации ферментов из-за отсутствия функциональных групп, таких как amino- и карбоксильные группы. В этом случае используют нанобиокаталитический подход, комбинируя ферменты и наноматериалы для их иммобилизации. Ацилаза, один из ферментов QQ, была успешно иммобилизована и стабилизирована на мезопористом кремнеземе и карбоксилированных полианилиновых нановолокнах, в результате чего эффективно предотвращалось образование биопленок на поверхности мембраны. Адсорбция фермента на УНТ, его осаждение и ковалентная сшивка глутаровым альдегидом позволили получить вододисперсный нанобиокатализатор на основе УНТ с повышенной нагрузкой фермента и стабильностью [113].

Следует отметить, что НЧ металлов и их оксидов могут влиять на QS, в результате чего подавляют образование биопленки и разрушают уже существующие биопленочные сообщества. Авторы работы [114] показали, что НЧ серебра успешно ингибируют регулируемые QS факторы вирулентности многих бактериальных патогенов. Авторы предполагают, что возможными механизмами воздействия НЧ серебра на систему QS могут быть ингибирование синтеза АГЛ, вмешательство в связывание АГЛ с рецепторными белками, а также антагонизм к регуляторным белкам и нарушение сборки ворсинок, что приводит к снижению биопленкообразования. Удаление аутоиндукторов из непосредственного бактериального окружения препятствует тому, чтобы молекула достигла своего родственного рецептора, тем самым ингибируя взаимодействие сигнал/рецептор и вмешиваясь в нижестоящую регуляцию. В другой работе [115] было показано, что НЧ серебра не только проникают внутрь клетки, нарушая ее физиологические функции, но и связываются с сигнальными молекулами QS, прерывая продукцию QS-опосредованных факторов вирулентности и оказывая антибиопленочный эффект. Авторы предположили, что образование биопленки ингибируется за счет нейтрализации адгезивных веществ, необходимых для

ее образования. Антибиопленочная активность НЧ серебра по отношению к *P. aeruginosa* была вызвана подавлением транскрипционной активности регулонов, кодирующих синтазы LasI и RhII, необходимые для продукции АГЛ, что нарушало образование и нормальное функционирование биопленки [116]. Еще одно исследование, описывающее ослабление АГЛ-опосредованного распознавания кворума под действием НЧ, представлено в работе [117]. Авторы показали нарушение образования биопленок *Listeria monocytogenes*, *P. aeruginosa* PAO1 и *E. coli* под влиянием НЧ цинка. Продукция ЭПС, способствующих первоначальному прикреплению и созреванию биопленки, была значительно снижена, что приводило к значительному снижению биомассы предварительно сформированных биопленок всех протестированных бактериальных патогенов при обработке субингибирующими концентрациями НЧ цинка.

Как показано в работе [118], НЧ оксида титана, функционализированные серебром, ингибировали систему QS, препятствуя проявлению активности АГЛ. Перспективной стратегией ингибирования биопленкообразования является использование НЧ, функционализированных β -циклодекстрином, который способен связывать АГЛ и подавлять бактериальные гены QS [119].

ПРИМЕРЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НАНОЧАСТИЦ МЕТАЛЛОВ И ИХ ОКСИДОВ НА БИОПЛЕНКИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Ингибирующее воздействие ионов металлов на микробные клетки и выработанные ими механизмы защиты достаточно глубоко изучены [120]. Известно, что повреждающее действие ионов металлов на клетку более выражено, чем их нулевалентной формы. Однако НЧ металлов обладают особыми свойствами, большей проникающей и повреждающей способностью по отношению к клеткам. Антимикробные свойства наиболее выражены у НЧ благородных металлов. НЧ оксидов металлов располагаются в следующем порядке убывания антибактериальных и антибиопленочных свойств: $\text{CuO}-\text{ZnO}-\text{MgO}-\text{TiO}_2-\text{Fe}_3\text{O}_4-\text{Al}_2\text{O}_3$ [121]. Примеры влияния НЧ различной природы на биопленки микроорганизмов обобщены в табл. 1.

НЧ серебра. Больше всего работ, изучающих влияние НЧ на жизнеспособность клеток бактерий, посвящено НЧ серебра. Серебро все чаще используется в качестве эффективного антибактериального и противогрибкового средства в медицинских устройствах, например катетерах [122–125], а также в фильтрующих материалах для обеззараживания воды [126]. Механизмы воздействия НЧ серебра в сравнении с ионами этого металла подробно освещены в обзоре [127]. Основным фактором бактерицидности НЧ серебра является увеличение

Таблица 1. Влияние наноматериалов на биопленки микроорганизмов

НЧ	Микроорганизмы	Эффект	Ссылка
НЧ металлов и их оксидов			
Ag	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> O157: H7, <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. pyogenes</i> и <i>Streptococcus</i> sp.	Бактерицидное действие	[122]
	<i>E. coli</i>	Повреждение структуры мембраны, подавление активности мембранных ферментов	[140]
	<i>Enterococcus faecalis</i>	Нарушение структуры и целостности биопленки	[141]
	<i>Aquabacterium citratiphilum</i>	Снижение механической стабильности биопленок	[144]
	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Chromobacterium violaceum</i>	Воздействие на систему QS	[114]
	<i>P. aeruginosa</i>	Связывание с сигнальными молекулами QS	[115]
	<i>P. aeruginosa</i>	Ингибирование образования биопленки, продукции факторов вирулентности (протеазы LasA, эластазы LasB, пиоцианина, пиовердина, пиохелина, рамнолипида, альгината), снижение продукции АГЛ	[116]
	<i>Candida albicans</i> , <i>C. glabrata</i>	Уменьшение количества КОЕ, общей биомассы биопленки, влияние на состав матрикса	[135]
Au	<i>P. aeruginosa</i>	Ингибирование секреции матрикса	[101]
	<i>C. albicans</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , уропатогенные изоляты <i>E. coli</i>	Ингибирование образования биопленки, бактерицидная активность	[147]
	<i>C. albicans</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Ингибирование образования биопленки за счет связывания с клетками бактерий	[31]
ZnO	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>P. aeruginosa</i> PAO1, <i>E. coli</i>	Ингибирование QS, снижение продукции ЭПС	[117]
	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>S. aureus</i>	Повреждение мембран, бактерицидная активность	[148]
	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	Ингибирование формирования биопленки вследствие образования АФК	[72]
	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. faecalis</i>	Бактериостатический эффект	[33]
Cu	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>Shigella flexneri</i>	Генерация АФК, окислительный стресс	[150]
Ag-Cu	Патогенные бактерии, вызывающие маститы коров (<i>S. agalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Salmonella enteritidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>C. albicans</i>)	Разрушение биопленки при концентрации 50 ppm	[169]
Bi	<i>Streptococcus mutans</i>	Подавление биопленкообразования	[152]
TiO ₂	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>	Ингибирование синтеза экзополисахаридов, разрушение зрелых биопленок	[170]
NiO	<i>P. aeruginosa</i>	Ингибирование QS	[155]
Углеродные НЧ			
Восстановленный оксид графена	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	Формирование окислительного стресса	[160]
МУНТ	<i>K. pneumoniae</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. epidermidis</i>	Антиадгезионный эффект за счет нарушения контакта клеток с поверхностью, покрытой вертикально ориентированными МУНТ	[161]
МУНТ	<i>Alcaligenes faecalis</i> 2, <i>Acinetobacter guillouiae</i> 11h, <i>Achromobacter pulmonis</i> ПНОС, <i>Burkholderia dolosa</i>	Пробиопленочный эффект, отсутствие цитотоксического действия	[163]
МУНТ-СООН, МУНТ-ОН	БОС, <i>R. erythropolis</i> ИЛ БИО, <i>R. erythropolis</i> 11–2, <i>R. ruber</i> gt1	Снижение уровня метаболизма клеток в биопленке	[164]
ОУНТ		Отсутствие антибиопленочного и антибактериального действия	[166]
ОУНТ	<i>E. coli</i> K12	Воздействие на биопленки на ранней стадии развития	[83]

внутриклеточной концентрации ионов этого металла и влияние их на процесс трансляции и синтез макромолекул [127, 128].

Показано также, что и сами НЧ серебра могут влиять на жизнеспособность бактерий. Лара с соавт. [122] установили, что минимальные ингибирующие концентрации и минимальные бактерицидные концентрации НЧ серебра для шести бактериальных штаммов (*Staphylococcus aureus*, *E. coli* O157: H7, *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes* и *Streptococcus* sp.) находились в диапазоне от 30 до 100 мМ соответственно, причем НЧ серебра одинаково влияют на жизнеспособность как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [122, 129, 130].

Было предложено несколько механизмов для объяснения ингибирующего действия НЧ серебра на бактерии. Предполагается, что высокое сродство серебра к сере и фосфору является ключевым элементом антимикробного действия. НЧ серебра могут реагировать с серосодержащими аминокислотами внутри или снаружи клеточной мембраны, а также взаимодействовать с фосфатными группами в ДНК, подавляя репликацию ДНК, или реагировать с серосодержащими белками, приводя к ингибированию функций ферментов [122, 131–135]. Такие взаимодействия НЧ с мембраной, ДНК и белками, в свою очередь влияют на жизнеспособность бактериальной клетки. Прикрепление НЧ серебра к серосодержащим белкам клеточных мембран приводит к увеличению проницаемости мембраны, что вызывает гибель бактерий [53, 136–138]. Взаимодействии НЧ серебра с нуклеиновыми кислотами также приводит к нарушению репликации ДНК и в конечном итоге к потере жизнеспособности клеток [139]. Ли с соавт. [140] на примере *E. coli* показали, что НЧ серебра могут не только повреждать структуру бактериальной клеточной мембраны, но также способны подавлять активность некоторых мембранных ферментов, что в конечном итоге приводит к гибели бактерий.

Антибиопленочная эффективность НЧ серебра зависит от способа применения этих наноматериалов. Ву с соавт. [141] продемонстрировали способность геля НЧ серебра устранять остаточные бактериальные биопленки. Авторы показали, что спринцевое орошение биопленок *Enterococcus faecalis* 0.1%-ным раствором НЧ серебра не влияло на разрушение биопленок и жизнеспособность клеток в них. Однако обработка 0.02%-ным гелем НЧ серебра существенно нарушала структуру и целостность биопленки, при этом количество жизнеспособных клеток было минимальным. Сухина с соавт. [142] исследовали влияние препарата НЧ серебра на биопленки 17 клинически значимых штаммов бактерий и установили, что формирование и рост биопленок зависит от концентрации введенных в раствор НЧ. В присутствии НЧ серебра процесс

формирования и роста биопленок значительно снижался, и при добавлении 150 мкг/мл НЧ происходило полное подавление роста бактериальных пленок, а также полное разрушение матрикса уже сформированных биопленок. Шмидт с соавт. [143] показали, что при воздействии НЧ серебра общее содержание белков и углеводов матрикса, а также биомасса биопленок на поверхности значительно снижались. Однако другой коллектив авторов получил противоположные данные. Так, в работе [144] описано, что воздействие НЧ серебра на биопленки *Aquabacterium citratiphilum* не приводило к снижению жизнеспособности клеток и биомассы биопленки, а также не влияло на содержание белков и ЭПС в матриксе биопленок. Авторы показали, что снижение механической стойкости биопленок связано с аккумуляцией НЧ размером 30 нм. Различия в действии НЧ серебра на биопленки связаны с неодинаковой восприимчивостью микроорганизмов [145].

НЧ золота. Большое внимание уделяется в настоящее время наночастицам золота, поскольку они являются нетоксичными, универсальными и при этом широко используются в химии, биологии, технике и медицине. В научной литературе описано два механизма антибактериального действия НЧ золота: первый заключается в изменении мембранного потенциала и ингибировании активности АТФ-синтазы, что приводит к снижению содержания АТФ в клетке и вызывает подавление метаболизма; второй — в ингибировании субъединицы рибосомы для связывания тРНК, что влияет на процесс трансляции белка [146]. Пиктел с соавт. [147] синтезировали НЧ золота различной формы: стержни, звезды, арахисоподобные и сферические пористые частицы, которые обладали мощной антибактериальной активностью против широкого спектра клинических штаммов *C. albicans*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* и уропатогенных изолятов *E. coli*. Авторы подчеркивают, что синтезированные ими НЧ золота обладали замечательной бактерицидной эффективностью при дозах в нанограммах. Кроме того, НЧ золота в форме стержней и арахиса проявляли также антибиопленочные свойства, ингибируя образование биопленки и убивая бактерии в уже сформировавшейся пленке. Интересно, что другой коллектив авторов также синтезировал НЧ золота, которые не обладали значительной токсичностью по отношению к тестируемым патогенам, таким как *C. albicans* и *P. aeruginosa* [30]. Однако при этом синтезированные НЧ значительно ингибировали образование биопленки за счет связывания с клетками бактерий.

НЧ окисляющихся металлов. Металлы, не относящиеся к благородным, окисляются кислородом воздуха, поэтому на микроорганизмы будут действовать НЧ их оксидов. Ряд исследований посвящен изучению влияния НЧ цинка на клетки бактерий [33, 72, 148, 149]. Хуанг с соавт. [148] сообщили

о биоцидном действии НЧ цинка на *Streptococcus agalactiae* и *Staphylococcus aureus*. После контакта с НЧ ZnO клетки бактерий были повреждены, что свидетельствовало о дезорганизации мембран как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. В работе [72] была исследована возможность использования НЧ ZnO в качестве антибиопленочного покрытия. Для этого авторы помещали предметные стекла с нанесенными на поверхность наночастицами цинка в проточную камеру с бактериальными культурами *E. coli* и *S. aureus*. Биопленкообразование при этом было ингибировано в результате образования АФК. Кроме того, авторы показали, что даже непродолжительный контакт клеток с покрытием повышал восприимчивость бактерий к последующей обработке антибиотиками. В работе [33] показано, что наночастицы ZnO обладают широким спектром антибактериального действия на *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *B. subtilis*, *E. faecalis*. Отмечается, что даже 5 мМ (0.004%) коллоидная суспензия наночастиц ZnO может более чем на 95% подавлять рост большинства грамположительных микроорганизмов, протестированных в этом исследовании [33]. Однако результаты другого исследования показали, что НЧ цинка в концентрации 50 мг/л подавляли микробную активность только во внешнем слое (~200 мкм) биопленок, а бактерии, присутствующие в более глубоких слоях, становились еще более физиологически активными [149]. Анализ с помощью сканирующей электронной микроскопии показал, что НЧ цинка адсорбировались на биопленке, но не оказывали неблагоприятного воздействия на целостность зрелой биопленки.

НЧ меди продемонстрировали значительную антибиопленочную активность в отношении зрелых биопленок *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Salmonella typhi* и *Shigella flexneri*. Было обнаружено, что антибактериальная активность НЧ меди, прикрепленных к бактериальным клеткам, обусловлена генерацией АФК, что, в свою очередь провоцирует усиление внутриклеточного окислительного стресса [150]. Антибиопленочная активность НЧ меди отмечена также в работе [151].

Кабрал-Ромеро с соавт. выявили антимикробное действие НЧ висмута, минимальная ингибирующая концентрация которых составила 0.5 мМ [152]. Было показано, что НЧ висмута полностью подавляли биопленкообразование *Streptococcus mutans*. Авторы предположили, что поскольку 69% клеток были инактивированы НЧ висмута, оставшихся живых клеток было недостаточно для образования биопленки. Ким с соавт. сообщили о бактерицидной активности НЧ на основе железа, которая была связана с образованием внутриклеточных оксидантов, образующихся в результате реакции с пероксидом водорода или другими соединениями [153]. При этом авторы наблюдали серьезное нарушение

целостности клеточных мембран и дыхательной активности клеток *E. coli*. Изучено влияние НЧ оксида магния на жизнеспособность *B. subtilis var. niger* и *S. aureus* и показано, что бактерицидное действие НЧ увеличивается с уменьшением их размера [154]. Изучено влияние НЧ церия на *E. coli* [32]. НЧ церия при нейтральном pH заряжены положительно и за счет электростатического притяжения взаимодействуют с наружными мембранами бактерий. Авторы установили, что НЧ CeO₂ могут проявлять цитотоксичность по отношению к *E. coli*, однако при этом необходим прямой пространственный контакт между частицами и клетками. НЧ NiO действовали как антибиопленочный агент против *P. aeruginosa*, ингибируя систему QS [155].

Применение металлических НЧ в биотехнологиях. Полученные многочисленными исследовательскими группами результаты свидетельствуют о том, что нанометаллы, особенно НЧ благородных металлов, обладают, главным образом, антимикробными и антибиопленочными свойствами. НЧ, проявляющие пробиопленочные свойства или интенсифицирующие ферментативные процессы в клетке, могут быть использованы для биотехнологий. Множество различных НЧ, таких как золото, серебро, палладий, никель и оксид никеля, оксид титана, функционализированные НЧ магнетита с альгинатом и хитозаном, оксиды железа были использованы для повышения активности водород-продуцирующих микроорганизмов, что позволило интенсифицировать производство водорода [156]. Показана возможность использования НЧ золота в качестве носителя для иммобилизации бактерий *E. coli* В40 для их последующего применения в качестве возможных рецепторов биосенсора и обнаружения ионов тяжелых металлов [157]. Также Куюкина с соавт. [158] предположили, что функционализация клеточной поверхности родококков с помощью НЧ никеля в сублетальных концентрациях может усилить адгезивные и каталитические свойства бактериальных клеток, однако внесение НЧ металлов с целью повышения биодеградации углеводородов вряд ли можно считать целесообразным и безопасным для окружающей среды.

ВОЗДЕЙСТВИЕ УГЛЕРОДНЫХ НАНОМАТЕРИАЛОВ НА БИОПЛЕНКИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Воздействие углеродных НЧ на микробные биопленки не так очевидно, как металлических. Неоднозначное влияние УНТ на бактериальные клетки отражено в обзоре [159], в котором приводятся примеры антимикробного действия и, наоборот, использования наноматериалов в качестве носителей биотехнологически значимых организмов. В данном обзоре рассмотрены примеры как

антибиопленочного, так и пробиопленочного действия углеродных НЧ.

Оксид графена. Оксид графена и восстановленный оксид графена различно воздействовали на образование биопленок *E. coli* и *S. aureus*. Оксид графена значительно усиливал рост клеток, образование и развитие биопленок даже при концентрации в среде, достигающей 500 мг/л, тогда как восстановленный оксид графена в концентрации 50 мг/л ингибировал рост клеток и образование биопленок. Это отрицательное влияние восстановленного оксида графена ослаблялось в зрелой фазе развития биопленки (24 ч) и исчезало через 48 ч. Авторы предположили, что токсичность восстановленного оксида графена связана с окислительным стрессом, тогда как оксид графена, в свою очередь, снижал уровни АФК в зрелой биопленке. При этом устранению токсичности восстановленного оксида графена в зрелой биопленке способствовали ЭПС [160].

МУНТ. Биопленкообразование *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis* на поверхности с вертикально выровненными МУНТ разной длины изучали в камере с непрерывным потоком жидкости. Было показано, что чем длиннее МУНТ, тем они более гибкие, и их колебания предотвращают бактериальную адгезию. Авторы предположили, что антиадгезионный эффект основан на подвижности МУНТ, исключающей их контакт с бактериальными клетками. Ингибирующее действие на образование биопленки резко возросло с увеличением длины вертикально расположенных МУНТ [161].

Нанотрубки, меченные антителами, в сочетании с инфракрасным светом усиливали уничтожение как планктонных клеток, так и биопленок стрептококков группы А, при этом жизнеспособность клеток не снижалась при воздействии только УНТ или одного инфракрасного света. Этот факт может определить перспективу использования УНТ в лечении бактериальных инфекций мягких тканей [162].

Было изучено воздействие немодифицированных и функционализированных МУНТ на биопленкообразование бактерий разных систематических групп — актинобактерий рода *Rhodococcus* и грам-отрицательных бактерий активного ила. Показано, что немодифицированные МУНТ не ингибируют биопленкообразование бактерий и даже оказывают на них пробиопленочное действие [163]. Функционализация МУНТ обуславливала их про- или антибиопленочное действие, причем гидрофильные и модифицированные группами СООН нанотрубки в большей степени подавляли метаболизм клеток. При этом биопленки грамотрицательных бактерий более подвержены разрушению в присутствии функционализированных МУНТ, а антибиопленочные и пробиопленочные эффекты МУНТ были штаммоспецифичными [164].

ОУНТ. ОУНТ с внешним диаметром 1–2 нм, покрывающие поверхность стеклянных шариков, не препятствовали образованию биопленки *S. mutans* и *P. aeruginosa* [165]. Родригес и Элимелех показали, что ОУНТ на начальной стадии образования биопленки *E. coli* K12 вступали в контакт с бактериальными клетками и подавляли их рост. Бактерии в зрелых биопленках были менее чувствительны к присутствию ОУНТ, так как внеклеточные полимерные вещества, выделяемые биопленкой, смягчают токсические эффекты этих углеродных НЧ. Наконец, ОУНТ, нанесенные на поверхности, значительно подавляли колонизацию и последующее развитие биопленки. Увеличение концентрации ОУНТ приводило к большему ингибированию роста и биопленкообразованию бактерий, тогда как при низких и средних концентрациях мертвые клетки агрегировали с нанотрубками и экранировали их токсический эффект [83]. Показано отсутствие антибактериального и антибиопленочного действия ОУНТ на *Alcaligenes faecalis* 2, *Acinetobacter guillouiae* 11h, *Achromobacter pulmonis* ПНОС, *Burkholderia dolosa* БОС, *Rhodococcus erythropolis* ИЛБИО, *R. erythropolis* 11–2, *R. ruber* gt 1 [166].

Применение углеродных НЧ в биотехнологиях. Для получения массивных биопленок биотехнологически значимых микроорганизмов с целью получения энергии в микробных топливных элементах, получения водорода, в биосенсорах, для биоремедиации важны первые этапы образования биопленок, к которым относится необратимая адгезия. Эффективность адгезии зависит от площади доступной поверхности, объема макропор, в которые могут проникать микробные клетки, и шероховатости поверхности. Чем больше площадь доступной для адгезии клеток поверхности, тем больше клеток может адгезироваться на единицу объема материала; чем больше шероховатость, тем прочнее формируемые связи между клеткой и поверхностью. Удельная площадь и объем пор поверхности, покрытой УНТ, могут быть дополнительно увеличены за счет обработки УНТ химическими или термическими методами. Присутствие УНТ в составе композиционных материалов может улучшить их поверхностные свойства, обеспечивающие адгезию микробных клеток [167].

Наноструктурированные материалы обладают уникальными физическими и химическими качествами, маленьким размером и большой удельной площадью поверхности, в связи с чем они полезны как носители для иммобилизации клеток. Свойства НЧ могут быть улучшены путем их функционализации. Для применения в качестве носителя для иммобилизации биокатализаторов подходят различные типы НЧ, такие как ОУНТ и МУНТ, магнитные НЧ, нановолокна и другие модификации.

Подложки для микробных биопленок широко используются в биореакторах для очистки сточных

вод, метаногенеза, производства пива и т.д. Носители для биопленок могут предотвращать потерю клеток микроорганизмов и защищать клетки от повреждений, вызванных неблагоприятными изменениями в окружающей среде. Такой вспомогательный материал с превосходной биосовместимостью может повысить эффективность биореакторов [168].

Материалы, которые способствуют более высокой степени бактериальной колонизации, могут быть использованы в процессах биоремедиации. При этом они должны обладать следующими качествами: 1) иметь высокопористую структуру, которую легко могут колонизировать микроорганизмы; 2) адсорбировать высокие концентрации токсиканта, не снижая доступность поверхности для микроорганизмов; 3) поддерживать буферную способность биопленки. УНТ являются превосходным адсорбентом и способствуют лучшей колонизации микроорганизмов, быстрее и эффективнее адсорбируют токсичные вещества, чем активные угли [156].

Использование УНТ в составе электродов микробных топливных элементов для получения биопленок электрогенных микроорганизмов подробно описано в обзоре [159].

Большой объем данных, касающийся взаимодействий микроорганизмов с наноматериалами, тем не менее не позволяет на данном этапе сделать однозначных выводов о положительном или отрицательном влиянии НЧ на микробные биопленки. Множество противоречащих друг другу сообщений об антибактериальном действии НЧ указывают на то, что механизмы токсичности НЧ очень сложны и зависят от множества факторов. Среди этих факторов — размер, форма, функционализация, дисперсность, концентрация и многие другие, от чего зависит проявление их свойств и активности. НЧ металлов и углерода значительно различаются по своему действию на микробные клетки и биопленки. Не следует считать одинаковыми механизмы воздействия металлических и углеродных НЧ, однако можно найти и общие черты в их действии, связанные с нанометровым размером. Так, окислительный стресс в клетке генерируется как металлическими, так и некоторыми углеродными НЧ. С другой стороны, нарушение поверхности микробной клетки углеродными НЧ, даже имеющими очень малый диаметр и функционализированными, незначительно. При сравнении НЧ металлов и углерода можно сделать вывод, что если НЧ металлов в большинстве случаев оказывают антимикробное и антибиопленочное действие, то углеродные наноматериалы, несмотря на значительное количество сообщений о проявлении ими антибактериальных свойств, оказывают скорее

пробиопленочный эффект, связанный, в том числе, и с адаптивным ответом микроорганизма на стресс. В связи с этим невозможно однозначно классифицировать НЧ как полезные или вредные для бактерий. Две взаимоисключающие задачи требуют различных решений: 1) борьба с биопленками болезнетворных и вызывающих коррозию и обрастания технологического оборудования микроорганизмов; 2) формирование и поддержание биотехнологически значимых биопленок. Исходя из поставленных задач возможен подбор и модификация наноматериалов, усиление противообрастающих свойств композитов или, наоборот, формирование подходящих подложек для получения полезных для человека микробных биопленок.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Пермского края в рамках научного проекта № 20-44-596002.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh J., Dutta T., Kim K.-H., Rawat M., Samddar P., Kumar P. // *J. Nanobiotechnol.* 2018. V. 16. P. 84. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0408-4>
2. Whitesides G. // *Small.* 2005. V. 1. № 2. P. 172–179. <https://doi.org/10.1002/sml.200400130>
3. Johnston H. J., Hutchison G. R., Christensen F. M., Peters S., Hankin S., Aschberger K., Stone V. // *Nanotoxicology.* 2010. V. 4. № 2. P. 207–246. <https://doi.org/10.3109/17435390903569639>
4. Shvedova A. A., Pietroiusti A., Fadeel B., Kagan V. E. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012. V. 261. № 2. P. 121–133. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.03.023>
5. Devi L. S., Joshi S. R. // *Mycobiology.* 2012. V. 40. № 1. P. 27–34. <https://doi.org/10.5941/MYCO.2012.40.1.027>
6. Burygin G. L. // *Nanoscale Res. Lett.* 2009. V. 4. P. 794–801. <https://doi.org/10.1007/s11671-009-9316-8>
7. Grace N. A., Pandian K. // *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2007. V. 297. № 1–3. P. 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2006.10.024>
8. Saha B., Bhattacharya J., Mukherjee A., Ghosh A., Santra C., Dasgupta A. K., Karmakar P. // *Nanoscale Res. Lett.* 2007. V. 2. № 12. P. 614–622. <https://doi.org/10.1007/s11671-007-9104-2>
9. Rai A., Prabhune A., Perry C. C. // *J. Mater. Chem.* 2010. V. 20. № 32. P. 6789–6798. <https://doi.org/10.1039/C0JM00817F>
10. Shahverdi A. R., Fakhimi A., Shahverdi H. R., Minaian S. // *Nanomed.: Nanotechnol. Biol. Med.* 2007. V. 3. № 2. P. 168–171. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2007.02.001>

11. Zheng K., Setyawati M. I., Lim, T.P., Leong D. T., Xie J. // ACS Nano. 2016. V. 10. № 8. P. 7934–7942. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b03862>
12. Chopra I. // J. Antimicrob. Chemother. 2007. V. 59. № 4. P. 587–590. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm006>
13. Wang S. G., Chen Y. C., Chen Y. C. // Nanomedicine (Lond). 2018. V. 13. № 12. P. 1405–1416. <https://doi.org/10.2217/nmm-2017-0380>
14. Fuller M., Whiley H., Köper I. // SN Appl. Sci. 2020. V. 2. 1022. <https://doi.org/10.1007/s42452-020-2835-8>
15. Wang J., Zhang J., Liu K., He J., Zhang Y., Chen S., Ma G., Cui Y., Wang L., Gao D. // Int. J. Pharm. 2020. V. 580. 119231. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119231>
16. Fan Y., Pauer A. C., Gonzales A. A., Fenniri H. // Int. J. Nanomed. 2019. V. 14. P. 7281–7289. <https://doi.org/10.2147/IJN.S209756>
17. Chavan C., Kamble S., Murthy A. V.R., Kale S. N. // Nanotechnology. 2020. V. 31. № 21. 215604. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ab72b4>
18. Rocca D. M., Silvero M. J., Aiassa V., Becerra M. C. // Photodiagnosis. Photod. Ther. 2020. V. 31. 101811. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101811>
19. Flemming H.-C., Wingender J. // Nature Reviews Microbiology. 2010. V. 8. P. 623–633. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2415>
20. Abdallah M., Benoliel C., Drider D., Dhulster P., Chihib N. E. // Arch. Microbiol. 2014. V. 196. № 7. P. 453–472. <https://doi.org/10.1007/s00203-014-0983-1>
21. Wingender J., Flemming H. C. // Int. J. Hyg. Environ. Health. 2011. V. 214. № 6. P. 417–423. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.05.009>
22. Al-Wrafy F.A., Al-Gheethi A.A., Ponnusamy S. K., Noman E. A., Fattah S. A. Chemosphere. 2022. 288. 132603. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132603>
23. Ozdal M., Gurkok S. // ADMET & DMPK. 2022. V. 10. № 2. P. 115–129. <https://doi.org/10.5599/admet.1172>
24. Teixeira-Santos R., Gomes M., Gomes L. C., Mergulhão F. J. // iScience. 2020. V. 24. № 1. 102001. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.102001>
25. Kumari A., Rajeev R., Benny L., Sudhakar Y. N., Varghese A., Hegde G. // Adv. Colloid Interface Sci. 2021. V. 297. 102542. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102542>
26. Zhao Q., Wang S., Lv Z., Zupanic A., Guo S., Zhao Q., Jiang L., Yu Y. // Biotechnol. Adv. 2022. V. 59. 107982. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2022.107982>
27. Maksimova Yu.G., Nikulin S. M., Osovetskii B. M., Demakov V. A. // Appl. Biochem. Microbiol. 2017. V. 53. № 5. P. 506–512. <https://doi.org/10.1134/S0003683817050118>
28. Pondman K., Le Gac S., Kishore U. // Immunobiology. 2022. V. 228. № 2. 152317. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2022.152317>
29. Musee N., Thwala M., Nota N. // J. Environ. Monit. 2011. V. 13. № 5. P. 1164–1183. <https://doi.org/10.1039/C1EM10023H>
30. Kulshrestha S., Qayyum S., Khan A. U. // Microb. Pathog. 2017. V. 103. P. 167–177. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.12.022>
31. Yu Q., Li J., Zhang Y., Wang Y., Liu L., Li M. // Sci. Rep. 2016. V. 6. P. 26667. <https://doi.org/10.1038/srep26667>
32. Thill A., Zeyons O., Spalla O., Chauvat F., Rose J., Ayffan M., Flank A. M. // Environ. Sci. Technol. 2006. V. 40. № 19. P. 6151–6156. <https://doi.org/10.1021/es060999b>
33. Jones N., Ray B., Ranjit K. T., Manna A. C. // FEMS Microbiol. Lett. 2008. V. 279. № 1. P. 71–76. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.01012.x>
34. Kang S., Pinault M., Pfefferle L. D., Elimelech M. // Langmuir. 2007. V. 23. № 17. P. 8670–8673. <https://doi.org/10.1021/la701067r>
35. Kang S., Herzberg M., Rodrigues D. F., Elimelech M. // Langmuir. 2008. V. 24. № 13. P. 6409–6413. <https://doi.org/10.1021/la800951v>
36. Tao Y., Zhou F., Wang K., Yang D., Sacher E. // Molecules. 2022. V. 27. № 20. 6951. <https://doi.org/10.3390/molecules27206951>
37. Maness P.-C., Smolinski S., Blake D. M., Huang Z., Wolfrum E. J., Jacoby W. A. // Appl. Environ. Microbiol. 1999. V. 65. № 9. P. 4094–4098. <https://doi.org/10.1128/aem.65.9.4094-4098.1999>
38. Chawengkijwanich C., Hayata Y. // Int. J. Food Microbiol. 2008. V. 123. № 3. P. 288–292. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.12.017>
39. Kim B., Kim D., Cho D., Cho S. // Chemosphere. 2003. V. 52. № 1. P. 277–281. [https://doi.org/10.1016/S0045-6535\(03\)00051-1](https://doi.org/10.1016/S0045-6535(03)00051-1)
40. Chorianopoulos N. G., Tsoukleris D. S., Panagou E. Z., Falaras P., Nychas G.-J.E. // Food Microbiol. 2011. V. 28. № 1. P. 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.07.025>
41. Pramanik A., Laha D., Bhattacharya D., Pramanik P., Karmakar P. // Colloids Surf. 2012. V. 96. P. 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.03.021>
42. Chamundeeswari M., Sobhana S. S.L., Jacob J. P., Kumar M. G., Devi M. P., Sastry T. P., Mandal A. B. // Biotechnol. Appl. Biochem. 2010. V. 55. № 1. P. 29–35. <https://doi.org/10.1042/ba20090198>
43. Koper O., Klabunde J., Marchin G., Klabunde K. J., Stoimenov P., Bohra L. // Curr. Microbiol. 2002. V. 44. № 1. P. 49–55. <https://doi.org/10.1007/s00284-001-0073-x>
44. Hetrick E. M., Shin J. H., Paul H. S., Schoenfisch M. H. // Biomaterials. 2009. V. 30. № 14. P. 2782–2789. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.01.052>
45. Wadhvani P., Heidenreich N., Podeyn B., Bürck J., Ulrich A. S. // Biomater. Sci. 2017. V. 5. № 4. P. 817–827. <https://doi.org/10.1039/C7BM00069C>
46. Lee B., Park J., Ryu M., Kim S., Joo M., Yeom J. H., Kim S., Park Y., Lee K., Bae J. // Sci. Rep. 2017. V. 7. 13572. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14127-z>
47. Wang S., Yan C., Zhang X., Shi D., Chi L., Luo G., Deng J. // Biomater. Sci. 2018. V. 6. № 10. P. 2757–2772. <https://doi.org/10.1039/c8bm00807h>
48. Palmieri G., Tatè R., Gogliettino M., Balestrieri M., Rea I., Terracciano M., Proroga Y. T., Capuano F., Anastasio A.,

- De Stefano L.* // *Bioconj. Chem.* 2018. V. 29. № 11. P. 3877–3885.
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.8b00706>
49. *Li W., Geng X., Liu D., Li Z.* // *Int. J. Nanomed.* 2019. V. 14. P. 8047–8058.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S212750>
50. *Vinoj G., Pati R., Sonawane A., Vaseeharan B.* // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014. V. 59. № 2. P. 763–771.
<https://doi.org/10.1128/aac.03047-14>
51. *Peng H., Borg R. E., Dow L. P., Pruitt B. L., Chen I. A.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2020. V. 117. № 4. P. 1951–1961.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1913234117>
52. *Chifriuc C., Grumezescu V., Grumezescu A., Saviuc C., Lazăr V., Andronesu E.* // *Nanoscale Res. Lett.* 2012. V. 7. № 1. P. 209.
<https://doi.org/10.1186/1556-276x-7-209>
53. *Morones J. R., Elechiguerra J. L., Camacho A., Holt K., Kouri J. B., Yacaman M. J.* // *Nanotechnology.* 2005. V. 16. № 10. P. 2346–2353.
<https://doi.org/10.1088/0957-4484/16/10/059>
54. *Pal S., Tak Y. K., Song J. M.* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2007. V. 73. № 6. P. 1712–1720.
<https://doi.org/10.1128/AEM.02218-06>
55. *Cho K. H., Park J. E., Osaka T., Park S. G.* // *Electrochim. Acta.* 2005. V. 51. № 5. P. 956–960.
<https://doi.org/10.1016/j.electacta.2005.04.071>
56. *Baker C., Pradhan A., Pakstis L., Pochan D. J., Shah S. I.* // *J. Nanosci. Nanotechnol.* 2005. V. 5. № 2. P. 244–249.
<https://doi.org/10.1166/jnn.2005.034>
57. *Martínez-Castañón G.A., Niño-Martínez N., Martínez-Gutierrez F., Martínez-Mendoza J.R., Ruiz F.* // *J. Nanoparticle Res.* 2008. V. 10. № 8. P. 1343–1348.
<https://doi.org/10.1007/s11051-008-9428-6>
58. *Huang L.* // *J Inorg Biochem.* 2005. V. 99. № 5. P. 986–993.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.12.022>
59. *Lellouche J., Friedman A., Lellouche J.-P., Gedanken A., Banin E.* // *Nanomed.: Nanotechnol. Biol. Med.* 2012. V. 8. № 5. P. 702–711.
doi.org/10.1016/j.nano.2011.09.002
60. *Ortiz-Benítez E.A., Velázquez-Guadarrama N., Durán Figueroa N. V., Quezada H., De Jesús Olivares-Trejo J.* // *Metallomics.* 2019. V. 11. № 7. P. 1265–1276.
<https://doi.org/10.1039/c9mt00084d>
61. *Zheng K., Setyawati M. I., Leong D. T., Xie J.* // *ACS Nano.* 2017. V. 11. № 7. P. 6904–6910.
<https://doi.org/10.1021/acsnano.7b02035>
62. *Xing X., Ma W., Zhao X., Wang J., Yao L., Jiang X., Wu Z.* // *Langmuir.* 2018. V. 34. № 42. P. 12583–12589.
<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b01700>
63. *Zhou Y., Kong Y., Kundu S., Cirillo J. D., Liang H.* // *J. Nanobiotechnol.* 2012. V. 10. P. 19.
<https://doi.org/10.1186/1477-3155-10-19>
64. *Mubarak Ali D., Thajuddin N., Jeganathan K., Gunasekaran M.* // *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2011. V. 85. № 2. P. 360–365.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.03.009>
65. *Badwaik V. D., Vangala L. M., Pender D. S., Willis C. B., Aguilar Z. P., Gonzalez M. S., Paripelly R., Dakshinamurthy R.* // *Nanoscale Res. Lett.* 2012. V. 7. № 1. P. 623.
<https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-623>
66. *Bankier C., Matharu R. K., Cheong Y. K., Ren G. G., Cloutman-Green E., Ciric L.* // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 16074.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-52473-2>
67. *Shaikh S., Nazam N., Rizvi S. M.D., Ahmad K., Baig M. H., Lee E. J., Choi I.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 10. P. 2468.
<https://doi.org/10.3390/ijms20102468>
68. *Linklater D. P., Baulin V. A., Le Guével X., Fleury J., Hanssen E., Nguyen T. H.P., Juodkazis S., Bryant G., Crawford R. J., Stoodley P., Ivanova E. P.* // *Adv. Mater.* 2020. V. 32. № 52. P. 2005679.
<https://doi.org/10.1002/adma.202005679>
69. *Сампосция Д., Монтанаро Л., Арциола С. Р.* // *Biomaterials.* 2013. V. 34. № 34. P. 8533–8554.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.07.089>
70. *Дерябин Д. Г., Васильченко А. С., Алешина Е. С., Тлягулова А. С., Нукиян А. Н.* // *Российские нанотехнологии.* 2010. Т. 5. № 11–12. С. 103–108.
71. *Maksimova Y., Zorina A., Nesterova L.* // *Microorganisms.* 2023. V. 11. P. 1221.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11051221>
72. *Applerot G., Lrlouche J., Perkas N., Nitzan Y., Gedanken A., Banin E.* // *RSC Adv.* 2012. V. 2. № 6. P. 2314–2321.
<https://doi.org/10.1039/C2RA00602B>
73. *Martín S. M., Barros R., Domi B., Rumbo C., Poddighe M., Aparicio S., Suarez-Diez M., Tamayo-Ramos J.A.* // *Nanomaterials.* 2021. V. 11. № 9. P. 2272.
<https://doi.org/10.3390/nano11092272>
74. *Vecitis C. D., Zodrow K. R., Kang S., Elimelech M.* // *ACS Nano.* 2010. V. 4. № 9. P. 5471–5479.
<https://doi.org/10.1021/nn101558x>
75. *Jackson P., Jacobsen N. R., Baun A., Birkedal R., Kühnel D., Jensen K. A., Vogel U., Wallin H.* // *Chem. Cent. J.* 2013. V. 7. P. 154.
<https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-154>
76. *Kang S., Mauter M. S., Elimelech M.* // *Environ. Sci. Technol.* 2008. V. 42. № 19. P. 7528–7534.
<https://doi.org/10.1021/es8010173>
77. *Chen C.-Y., Jafvert C. T.* // *Carbon.* 2011. V. 49. № 15. P. 5099–5106.
<https://doi.org/10.1016/j.carbon.2011.07.029>
78. *Mohammad G., Mishra V. K., Pandey H. P.* // *Digest J Nanomater Biostruct.* 2008. V. 3. № 4. P. 159–162.
79. *Fenoglio I., Tomatis M., Lison D., Muller J., Fonseca A., Nagy J. B., Fubini B.* // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. V. 40. № 7. P. 1227–1233.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.11.010>
80. *Hall-Stoodley L., Costerton J. W., Stoodley P.* // *Nat. Rev. Microbiol.* 2004. V. 2. № 2. P. 95–108.
<https://doi.org/10.1038/nrmicro821>
81. *Bjarnsholt T.* // *APMIS.* 2013. V. 121. № 136. P. 1–58.
<https://doi.org/10.1111/apm.12099>
82. *Flemming H.-C., Neu T. R., Wozniak D. J.* // *J. Bacteriol.* 2007. V. 189. № 22. P. 7945–7947.
<https://doi.org/10.1128/JB.00858-07>
83. *Rodrigues D. F., Elimelech M.* // *Environ. Sci. Technol.* 2010. V. 44. № 12. P. 4583–4589.
<https://doi.org/10.1021/es1005785>
84. *Lundqvist M., Stigler J., Elia G., Lynch I., Cedervall T., Dawson K. A.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. V. 105. № 38. P. 14265–14270.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0805135105>

85. *Takenaka S., Pitts B., Trivedi H. M., Stewart P. S.* // Appl. Environ. Microbiol. 2009. V. 75. № 6. P. 1750. <https://doi.org/10.1128/AEM.02279-08>
86. *Stewart P. S.* // J. Bacteriol. Res. 2003. V. 185. № 5. P. 1485. <https://doi.org/10.1128/JB.185.5.1485-1491.2003>
87. *Peulen T. O., Wilkinson K. J.* // Environ. Sci. Technol. 2011. V. 45. № 8. P. 3367. <https://doi.org/10.1021/es103450g>
88. *Guiot E., Georges P., Brun A., Fontaine-Aupart M., Bellon-Fontaine M.-N., Briandet R.* // Photochem. Photobiol. 2002. V. 75. № 6. P. 570–578. [https://doi.org/10.1562/0031-8655\(2002\)075<0570:hodimb>2.0.co;2](https://doi.org/10.1562/0031-8655(2002)075<0570:hodimb>2.0.co;2)
89. *Sanabria H., Kubota Y., Waxham M. N.* // Biophys. J. 2007. V. 92. № 1. P. 313–322. <https://doi.org/10.1529/biophysj.106.090498>
90. *Habimana O., Steenkeste K., Fontaine-Aupart M. P., Bellon-Fontaine M.N., Kulakauskas S., Briandet R.* // Appl. Environ. Microbiol. 2011. V. 77. № 1. P. 367–368. <https://doi.org/10.1128/AEM.02163-10>
91. *Neihaya H. Z., Zaman H. H.* // Microb. Pathog. 2018. V. 116. P. 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.01.024>
92. *Neu T. R., Manz B., Volke F., Dynes J. J., Hitchcock A. P., Lawrence J. R.* // FEMS Microbiol. Ecol. 2010. V. 72. № 1. P. 1–21. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2010.00837.x>
93. *Schmitt J., Flemming H.-C.* // Water Sci. Technol. 1999. V. 39. № 7. P. 77–82. [https://doi.org/10.1016/S0273-1223\(99\)00153-5](https://doi.org/10.1016/S0273-1223(99)00153-5)
94. *Ramalingam V., Rajaram R., PremKumar C., Santhanam P., Vinothkumar S., Kaleshkumar Dhi K.* // J. Basic Microbiol. 2013. V. 53. V. 54. № 9. P. 928–936. <https://doi.org/10.1002/jobm.201300514>
95. *Stan M. S., Cinteza O. L., Petrescu L., Mernea M. A., Calborean O., Mihailescu D. F., Sima C., Dinischiotu A.* // Sci. Rep. 2018. V. 8. № 1. P. 5289. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23621-x>
96. *Vandana, Das S.* // Carbohydr Polym. 2022. V. 291. P. 119536. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119536>
97. *Fazeli-Nasab B., Sayyed R. Z., Mojahed L. S., Rahmani A. F., Ghafari M., Antoniusf S., Sukamto.* // Biocatal. Agric. Biotechnol. 2022. V. 42. P. 102337. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2022.102337>
98. *Ghosh S., Saha I., Dey A., Lahiri D., Nag M., Sarkar T., Pati S., Rebezov M., Shariati M. A., Thiruvengadam M., Ray R. R.* // S. Afr. J. Bot. 2021. V. 151. P. 92–106. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.11.039>
99. *Fernández-Gómez P., López M., Prieto M., González-Raurich M., Alvarez-Ordóñez A.* // Food Res. Int. 2020. V. 136. P. 109508. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109508>
100. *Chen M., Cai Y., Li G., Zhao H., An T.* // Appl. Catal. B. 2022. V. 307. P. 121200. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2022.121200>
101. *Ali S. G., Ansari M. A., Alzohairy M. A., Alomary M. N., AlYahya S., Jalal M., Khan H. M., Asiri S. M. M., Ahmad W., Mahdi A. A., El-Sherbeeny A. M., El-Meligy M.* // Antibiotics. 2020. V. 9. № 3. P. 100. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030100>
102. *Habimana O., Zanoni M., Vitale S., O'Neill T., Scholz D., Xu B., Casey E.* // J. Colloid Interface Sci. 2018. V. 526. P. 419–428. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2018.05.014>
103. *Zanoni M., Habimana O., Amadio J., Casey E.* // Biotechnol. Bioeng. 2016. V. 113. № 3. P. 501–512. <https://doi.org/10.1002/bit.25835>
104. *Rutherford S. T., Bassler B. L.* // Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012. V. 2. № 11. a012427. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012427>
105. *Papenfort K., Bassler B. L.* // Nat. Rev. Microbiol. 2016. V. 14. № 9. P. 576–588. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.89>
106. *Kim H.-S., Lee S.-H., Byun Y., Park H.-D.* // Sci. Rep. 2015. V. 5. № 1. P. 8656. <https://doi.org/10.1038/srep08656>
107. *Jayaraman A., Wood T. H.* // Annu. Rev. Biomed Eng. 2008. V. 10. P. 145–167. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.10.061807.160536>
108. *Fuqua C., Greenberg E. P.* // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2002. V. 3. P. 685–695. <https://doi.org/10.1038/nrm907>
109. *Nadell C. D., Xavier J. B., Levin S. A., Foster K. R.* // Plos Biol. 2008. V. 6. № 14. P. 171–179. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060014>
110. *Whiteley M., Diggle S. P., Greenberg E. P.* // Nature. 2017. V. 555. № 7694. P. 313–320. <https://doi.org/10.1038/nature25977>
111. *Raffa R. B., Lannuzo J. R., Levine D. R., Saeid K. K., Schwartz R. C., Sucic N. T., Terleckyj O. D., Young J. M.* // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. V. 312. № 2. P. 417–423. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.075150>
112. *Skandamis P. N., Nychas G.J.* // Appl. Environ. Microbiol. 2012. V. 78. № 16. P. 5473–5482. <https://doi.org/10.1128/AEM.00468-12>
113. *Kim T. H., Lee I., Yeon K.-M., Kim J.* // J. Membr. Sci. 2018. V. 554. P. 357–365. <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2018.03.020>
114. *Qais F. A., Shafiq A., Ahmad I., Husain F. M., Khan R. A., Hassan I.* // Microb. Pathog. 2020. V. 144. P. 104172. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104172>
115. *Ali S. G., Ansari M. A., Khan H. M., Jalal M., Mahdi A. A., Cameotra S. S.* // J. Gen. Microbiol. 2016. V. 57. № 3. P. 193–203. <https://doi.org/10.1002/jobm.201600175>
116. *Singh B. R., Singh B. N., Singh A., Khan W., Naqvi A. H., Singh H. B.* // Sci. Rep. 2015. V. 5. № 1. P. 13719. <https://doi.org/10.1038/srep13719>
117. *Al-Shabib N. A., Husain F. M., Ahmed F., Khan R. A., Ahmad I., Alsharaeh E., Khan M. S., Hussain A., Rehman M. T., Yusuf M., Hassan I., Khan J. M., Ashraf G. M., Alsalmeh A., Al-Ajmi M. F., Tarasov V. V., Aliev G.* // Sci. Rep. 2016. V. 6. № 1. P. 36761. <https://doi.org/10.1038/srep36761>
118. *Naik K., Kowshik M.* // J. Appl. Microbiol. 2014. V. 117. № 4. P. 972–983. <https://doi.org/10.1111/jam.12589>
119. *Miller K. P., Wang L., Chen Y.-P., Pellechia P. J., Benicewicz B. C., Decho A. W.* // Front. Microbiol. 2015. V. 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00189>

120. Пищик В. Н., Воробьев Н. И., Проворов Н. А., Хомяков Ю. В. // Микробиология. 2016. Т. 85. № 3. С. 231–247.
<https://doi.org/10.7868/S0026365616030113>
121. Shkodenko L., Kassirov I., Koshel E. // Microorganisms. 2020. V. 8. P. 1545.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms8101545>
122. Lara H. H., Ayala-Nuñez N.V., Ixtepan-Turrent L., Rodriguez-Padilla C. // World J. Microbiol. Biotechnol. 2010. V. 26. P. 615–621.
<https://doi.org/10.1007/s11274-009-0211-3>
123. Salata O. // J. Nanobiotechnology. 2004. V. 2. P. 3.
<https://doi.org/10.1186/1477-3155-2-3>
124. Crabtree J. H., Burchette R. J., Siddiqi R. A., Huen I. T., Hadnott L. L., Fishman A. // Perit. Dial Int. 2003. V. 23. № 4. P. 368–374.
<https://doi.org/10.1177/089686080302300410>
125. Khare M. D., Bukhari S. S., Swann A., Spiers P., McLaren I., Myers J. // J. Infect. 2007. V. 54. № 2. P. 146–150.
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.03.002>
126. Jain P., Pradeep T. // Biotechnol. Bioeng. 2005. V. 90. № 1. P. 59–63.
<https://doi.org/10.1002/bit.20368>
127. Хина А. Г., Крутяков Ю. А. // Прикл. биохимия микробиология. 2021. Т. 57. № 6. С. 523–535.
128. Крутяков Ю. А., Хина А. Г. // Прикл. биохимия микробиология. 2022. Т. 58. № 5. С. 419–433.
129. Petica A., Gavriliu S., Lungu M., Buruntea N., Panzaru C. // Mater. Sci. Eng. 2008. V. 152. № 1–3. P. 22–27.
<https://doi.org/10.1016/j.mseb.2008.06.021>
130. Kong H., Jang J. // Langmuir. 2008. V. 24. № 5. P. 2051–2056.
<https://doi.org/10.1021/la703085e>
131. Gupta A., Silver S. // Nat. Biotechnol. 1998. V. 16. № 10. P. 888–890.
<https://doi.org/10.1038/nbt1098-888>
132. Matsumura Y., Yoshikata K., Kunisaki S., Tsuchido T. // Appl. Environ. Microbiol. 2003. V. 69. № 7. P. 4278–4281.
<https://doi.org/10.1128/AEM.69.7.4278-4281.2003>
133. Rai M. K., Deshmukh S. D., Ingle A. P., Gade A. K. // J. Appl. Microbiol. 2012. V. 112. № 5. P. 841–852.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05253.x>
134. Markowska K., Grudniak A., Wolska K. // Acta Biochim. Pol. 2013. V. 60. № 4. P. 523–530.
https://doi.org/10.18388/abp.2013_2016
135. Monteiro D., Silva S., Negri M., Gorup L., Camargo R., Oliveira R., Barbosa D., Henriques M. // J. Appl. Microbiol. 2013. V. 114. № 4. P. 1175–1183.
<https://doi.org/10.1111/jam.12102>
136. Lok C. N., Ho C. M., Chen R., He Q. Y., Yu W. Y., Sun H., Tam P. K., Chiu J. F., Che C. M. // J. Proteome Res. 2006. V. 5. № 4. P. 916–924.
<https://doi.org/10.1021/pr0504079>
137. Smetana A. B., Klabunde K. J., Marchin G. R., Sorensen C. M. // Langmuir. 2018. V. 24. № 14. P. 7457–7464.
<https://doi.org/10.1021/la800091y>
138. Sondi I., Salopek-Sondi B. // J Colloid Interface Sci. 2004. V. 275. № 1. P. 177–182.
<https://doi.org/10.1016/j.jcis.2004.02.012>
139. Gogoi S. K., Gopinath P., Paul A., Ramesh A., Ghosh S. S., Chattopadhyay A. // Langmuir 2006. V. 22. № 22. P. 9322–9328.
<https://doi.org/10.1021/la060661v>
140. Li W. R., Xie X. B., Shi Q. S., Zeng H. Y., Ou-Yang Y.S., Chen Y. B. // Appl. Microbiol. Biotechnol. 2010. V. 85. P. 1115–1122.
<https://doi.org/10.1007/s00253-009-2159-5>
141. Wu D., Fan W., Kishen A., Gutmann J. L., Fan B. // J. Endod. 2014. V. 40. № 2. P. 285–290.
<https://doi.org/10.1016/j.joen.2013.08.022>
142. Сухина М. А., Шелыгин Ю. А., Пяядина А. Ю., Фельдман Н. Б., Ананян М. А., Луценко С. В., Фролов С. А. // Колопроктология. 2019. Т. 18. № 3. С. 56–70.
<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-56-70>
143. Schmidt H., Thom M., Madzgalla M., Gerbersdorf S. U., Metreveli G., Manz W. // J. Aquat. Pollut. Toxicol. 2017. V. 1. № 2. P. 9.
144. Grün A. Y., Meier J., Metreveli G., Schaumann G. E., Manz W. // Environ. Sci. Pollut. Res. 2016. V. 23. № 23. P. 24277–24288.
<https://doi.org/10.1007/s11356-016-7691-0>
145. Sheng Z., Liu Y. // Water Res. V. 45. № 18. P. 6039–6050.
<https://doi.org/10.1016/j.watres.2011.08.065>
146. Cui Y., Zhao Y., Tian Y., Zhang W., Lü X., Jiang X. // Biomaterials. 2012. V. 33. № 7. P. 2327–2333.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.11.057>
147. Piktel E., Suprewicz L., Depciuch J., Chmielewska S., Sklodowski K., Daniluk T., Krol G., Kolat-Brodecka P., Bijak P., Pajor-Swierzy A., Fiedoruk K., Parlinska-Wojtan M., Bucki R. // Sci. Rep. 2021. V. 11. P. 12546.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-91847-3>
148. Huang Z., Zheng X., Yan D., Yin G., Liao X., Kang Y., Yao Y., Huang D., Hao B. // Langmuir. 2008. V. 24. № 8. P. 4140–4144.
<https://doi.org/10.1021/la7035949>
149. Hou J., Miao L., Wang C., Wang P., Ao Y., Qian J., Dai S. // J. Hazard. Mater. 2014. V. 276. P. 164–170.
<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.04.048>
150. Applerot G., Lellouche J., Lipovsky A., Nitzan Y., Lubart R., Gedanken A., Banin E. // Small. 2012. V. 8. № 21. P. 3326–3337.
<https://doi.org/10.1002/sml.201200772>
151. Megarajan S., Subramaniyan S. B., Prakash S. A., Kamlekar R., Anbazhagan V. // Microb. Pathog. 2019. V. 127. P. 341–346.
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.025>
152. Cabral-Romero C., Hernandez-Delgadillo R., Velasco-Arias D., Diaz D., Niño-Arevalo K., Garza-Enriquez M., De la Garza-Ramos M. // Int. J. Nanomedicine. 2012. V. 7. P. 2109–2113.
<https://doi.org/10.2147/ijn.s29854>
153. Kim J. Y., Park H.-J., Lee C., Nelson K. L., Sedlak D. L., Yoon J. // Appl. Environ. Microbiol. 2010. V. 76. № 22. P. 7668–7670.
<https://doi.org/10.1128/aem.01009-10>
154. Huang L., Li D.-Q., Lin Y.-J., Wei M., Evans D. G., Duan X. // J. Inorg. Biochem. 2005. V. 153. № 5. P. 986–993.
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2004.12.022>
155. Maruthupandy M., Rajivgandhi G. N., Quero F., Li W.-J. // J. Environ. Chem. Eng. 2020. V. 8. № 6. P. 104533.
<https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104533>

156. *Boshagh F., Rostami K., Moazami N.* // *Int. J. Hydrog. Energy*. 2019. V. 44. № 28. P. 14395–14405. <https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2018.11.199>
157. *Halkare P., Punjabi N., Wangchuk J., Nair A., Kondabagil K., Mukherji S.* // *Sens. Actuators B Chem.* 2018. V. 281. P. 643–651. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.10.119>
158. *Kuyukina M. S., Glebov G. G., Ivshina I. B.* // *Nanomaterials (Basel)*. 2022. V. 12. № 6. P. 951. <https://doi.org/10.3390/nano12060951>
159. *Максимова Ю. Г.* // *Прикл. биохимия и микробиология*. 2019. Т. 55. № 1. С. 3–16. <https://doi.org/10.1134/S0555109919010100>
160. *Guo Z., Xie C., Zhang P., Zhang J., Wang G., He X. et al.* // *Sci. Total Environ.* 2017. V. 580. P. 1300–1308. <https://doi.org/doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.093>
161. *Malek I., Schaber C. F., Heinlein T., Schneider J. J., Gorb S. N., Schmitz R. A.* // *J. Mater. Chem. B*. 2016. V. 4. № 31. P. 5228–5235. <https://doi.org/10.1039/C6TB00942E>
162. *Levi-Polyachenko N., Young C., MacNeill C., Braden A., Argenta L., Reid S.* // *Int. J. Hyperthermia*. 2014. V. 30. № 7. P. 490–501. <https://doi.org/10.3109/02656736.2014.966790>
163. *Максимова Ю. Г., Быкова Я. Е., Зорина А. С., Никulin С. М., Максимов А. Ю.* // *Microbiology*. 2022. V. 91. № 4. P. 454–462. <https://doi.org/10.1134/S0026261722100861>
164. *Максимова Ю. Г., Быкова Я. Е., Максимов А.* // *Microorganisms*. 2022. V. 10. № 8. P. 1627. <https://doi.org/10.3390/microorganisms1008162>
165. *Pantanella F., Berlutti F., Passeri D., Sordi D., Frioni A., Natalizi T. et al.* // *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2011. V. 2011. P. 291513. <https://doi.org/10.1155/2011/291513>
166. *Максимова Ю. Г., Быкова Я. Е.* // *Вестник Пермского университета. Серия Биология*. 2022. № 2. С. 131–136. <https://doi.org/10.17072/1994-9952-2022-2-131-136>
167. *Upadhyayula V. K. K., Gadhamshetty V.* // *Biotechnol. Adv.* 2010. V. 28. № 6. P. 802–816. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.06.006>
168. *Liu Q., Zhang C., Bao Y., Dai G.* // *Appl. Surf. Sci.* 2018. V. 443. P. 255–265. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.02.120>
169. *Lange A., Grzenia A., Wierzbicki M., Strojny-Cieslak B., Kalińska A., Gołębiewski M. et al.* // *Animals*. 2021. V. 11. № 7. P. 1884. <https://doi.org/10.3390/ani11071884>
170. *Altaf M., Zeyad M. T., Hashmi A., Manoharadas S., Hussain S. A., Ali Abuhasile M. S., Almuzainid M. A. M.* // *RSC Adv.* 2021. V. 11. № 31. P. 19248–19257. <https://doi.org/10.1039/D1RA02876F>

Antibiofilm and Probiofilm Effects of Nanomaterials on Microorganisms

© 2024 Yu. G. Maksimova^{a, b, *} and A. S. Zorina^a

^a*Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, 614081 Russia*

^b*Perm State University, Perm, 614990 Russia*

**e-mail: yul_max@mail.ru*

Abstract—The review summarizes and analyzes information regarding the effect of nanoparticles (NPs) of metals, metal oxides and carbon on the biofilm formation and mature biofilms of microorganisms. The viability of individual microbial cells, including direct disruption of cell surface structures and oxidative stress associated with the formation of reactive oxygen species (ROS), as well as the effect on the production of the exopolymer matrix and the quorum sensing system are considered as the mechanisms of NPs action on biofilms. The effects of silver NPs, gold NPs, some metal oxides, and carbon nanomaterials on microbial biofilms have been described in more detail. The effects of metal and carbon NPs on microbial biofilms are compared. Both antibiofilm and probiofilm effects of NPs are noted, depending on their nature, and the prospect of their use as antimicrobial agents and carriers for the production of microbial biofilms of biotechnological significance are considered.

Keywords: nanomaterials, nanoparticles, microbial biofilms, exopolysaccharide matrix, quorum sensing, carbon nanotubes, oxidative stress, biocatalyst, microbial fuel cells