

УДК 577.21

АНТИГРИБНЫЕ ПОВЕРХНОСТИ (ОБЗОР)

© 2022 г. С. Ю. Филиппович¹, *, Г. П. Бачурина¹

¹Институт биохимии им. Баха, Федеральный исследовательский центр
“Фундаментальные основы биотехнологии” Российской академии наук, Москва, 119071 Россия

*e-mail: syf55@yandex.ru

Поступила в редакцию 28.03.2022 г.

После доработки 15.04.2022 г.

Принята к публикации 26.04.2022 г.

В обзоре приводятся данные последних лет о различных типах противогрибковых поверхностей (наноструктурированных, функционализированных, с измененной смачиваемостью), применяемых в медицине, пищевой промышленности и других сферах. Особое внимание уделено функционализации поверхностей такими фунгицидами как амфотерицин В, анидулафунгин, флуконазол, зирам и каспофунгин, а также разработке биоразлагаемых пищевых пленок на основе хитозана, гидроксипропилметилцеллюлозы, альгината и желатина, содержащих нетоксичные противогрибковые соединения.

Ключевые слова: функционализированные поверхности, фунгициды, амфотерицин В, флуконазол, хитозан, альгинат

DOI: 10.31857/S0555109922050075

Как известно, царство грибов представлено эукариотическими организмами, обладающими уникальными свойствами. Согласно последним данным, на Земле существует около 4 млн видов грибов. Большинство видов грибов могут быть патогенами, эндофитами, сапробионтами или эпифитами для широкого круга хозяев как в наземных, так и в водных средах обитания [1]. Повсеместное распространение грибов обусловлено высокими адаптационными способностями к окружающим условиям и возможностью роста и размножения в разнообразных условиях на различных поверхностях. В связи с этим разработка поверхностей, которые уменьшают или предотвращают колонизацию грибов с последующим образованием биопленки может быть полезна во многих областях. Так, в медицинской практике создание разного типа фунгицидных поверхностей предотвращает загрязнение грибами медицинского оборудования, защитной одежды в больницах, хирургических инструментов и имплантатов, причем следует учесть, в последнем случае инфицирование грибами может быть причиной их отторжения [2]. Разработка фунгицидных покрытий стала особенно актуальной в последнее время, так как наблюдается рост заболеваний, вызываемых грибами, при этом отдельной проблемой является распространение резистентных к используемым антигрибным средствам патогенных штаммов грибов. В кораблестроении грибы могут принимать участие в образовании

био пленок на поверхности, индуцируя их образование. В строительстве производство фотоактивного цемента предотвращает образование грибных наростов [3]. Важным направлением в пищевой промышленности является разработка упаковочного материала для предотвращения заражения грибами и увеличения сроков хранения продуктов [4, 5]. Антигрибные покрытия применяются и в быту при кондиционировании воздуха [6].

В настоящее время выделяют 4 больших класса антимикробных поверхностей, различающихся рельефом (“patterned”), химическими свойствами (“functionalized”), комбинацией физических и химических особенностей (супергидрофильные и супергидрофобные) и переключаемой способностью убивать и высвобождать микробы (“умные” поверхности) [7]. Все они, за исключением последнего класса, применяются для борьбы с грибами. Поверхности и реагенты, входящие в их состав, могут обладать как фунгицидным (убивающим клетки), так и фунгистатическим (ингибирующим адгезию, рост и образование репродуктивных структур грибов) действием.

Клетки грибов способны прикрепляться к поверхности за счет сил Ван-дер-Ваальса, гидрофобных и электростатических взаимодействий. В благоприятных условиях грибные споры после прикрепления к поверхности образуют трубку прорастания, затем гифы и формируют биопленку. Через некоторое время такая биопленка становится многослойной и происходит выделение

внеклеточного матрикса (ВМ). ВМ участвует во взаимодействии клеток с поверхностью и между собой, а также в развитии трехмерной структуры биопленок. Он может использоваться в качестве защитного слоя от антимикробных агентов и способен усиливать силы сцепления как в биопленке, так и с поверхностью. Значительная часть патогенных микроорганизмов способна образовывать биопленки, что многократно повышает устойчивость патогенов к лекарственным препаратам по сравнению с планктонными аналогами. Причиной грибных инфекций человека могут быть представители родов *Candida*, *Aspergillus*, *Trichophyton*, *Blastomyces*, *Saccharomyces*, *Histoplasma* и *Cryptococcus* [8].

Одними из преобладающих внутрибольничных грибковых возбудителей являются грибы, принадлежащие к роду *Candida* [9]. Установлено, что целостность биопленки у *Candida albicans* зависит от таких соединений, входящих в состав ВМ, как β -1,3 глюкан, хитин, белок и ДНК [10]. Поверхностный заряд и смачиваемость определяют степень взаимодействия клетки с поверхностью. Клеточный заряд многих грибов зависит от наличия маннопротеинов, обнаруженных на клеточной стенке. Маннопротеины связаны с β -глюканами через фосфатные группы, которые создают отрицательный заряд на поверхности клеточной стенки грибов [11]. Другим фактором, влияющим на прикрепление грибов, таких как *C. albicans*, к поверхности, является гидрофобность клеточной поверхности. Известно, что организмы, клетки которых содержат миколиновую кислоту, более гидрофобны, причем с увеличением длины цепи миколиновой кислоты увеличивается гидрофобность клеток [12].

Нанорельефные поверхности. Нанотопографические особенности некоторых поверхностей у растений, насекомых и амфибий приводят к проявлению у них биоцидных свойств, выявляемых в процессе адгезии микроорганизмов.

Было изучено фунгицидное действие наноструктурированных поверхностей (НСП), полученных из крыльев различных цикад [13]. Определяющими свойствами во взаимодействии *Saccharomyces cerevisiae* с этими покрытиями являются сила адгезии клетка-субстрат и жесткость клеточной стенки дрожжей. Показано, что более сильная адгезия между дрожжами и НСП приводит к разрывам клеток и снижению жизнеспособности. Выявлена взаимосвязь между смертью клеток и геометрией наноструктуры поверхностей.

Американские исследователи [14] использовали биомиметическое (по аналогии с крылом цикады) полимерное нанопиллярное покрытие, полученное методом спин-коатинга с последующей нанопечатной литографией для ингибирования роста грибов *Aspergillus fumigatus* и *Fusarium oxysporum*. Полимером служил полиметилметакрилат.

Споры грибов отделялись от нановыступов через 8 ч у *F. oxysporum* и 16 ч у *A. fumigatus*. Кроме того, по данным сканирующей электронной микроскопии (SEM) многие споры на нанопиллярных поверхностях оказались проколотыми, в то время как споры на плоских поверхностях оставались сферическими и неповрежденными. Авторы провели сравнение воздействия поверхностей с различной нанопиллярной периодичностью — 200, 300 и 500 нм. Покрытия с наибольшей периодичностью обладали максимальным фунгицидным действием.

Функционализированные поверхности. Химически активные функционализированные поверхности обычно содержат поликатионы, обеспечивающие эффективную биоцидную активность через прямой контакт с микроорганизмами. Примером такой поверхности может служить ткань (хлопок, шерсть, полиэстер, нейлон), содержащая ковалентно связанный N-алкилированный 750-кДа полиэтиленмин (PEI), которая в результате такой модификации стала обладать фунгицидными свойствами как против модельного гриба *S. cerevisiae*, так и против патогенного гриба *C. albicans* [15]. Другим примером покрытия на основе PEI может служить антимикробная краска на основе четвертичных солей аммония, которую использовали для защиты поливинилхлорида, нейлона, резины и алюминия [16]. Данная краска обладала высокой растворимостью в различных органических растворителях, включая дихлорметан, хлороформ и смеси хлороформ : диметилсульфоксид (1 : 1). На полученной поверхности было отмечено полное ингибирование роста лекарственно-устойчивых штаммов *Candida* spp. Гош с соавт. [17] разработали катионное полимерное покрытие способное убивать как клетки грибов, так и бактерии, и вирус гриппа. Авторы использовали для синтеза покрытия 2 молекулы — эфир и амид на основе бензофенона, которые могут сшиваться на поверхностях под действием УФ-облучения. После облучения бензофенон может отрывать атом водорода от соседней алифатической группы —C—H— с образованием новой связи C—C. Несмотря на то, что данный способ является простым и одноэтапным, он позволяет получить ковалентное сопряжение с поверхностью. Хлопчатобумажная подложка с этим покрытием эффективна против роста патогенных штаммов *C. albicans* ATCC10231, *C. albicans* AB226 и *C. albicans* AB399 (последние два устойчивы к флуконазолу).

Модификация поверхности необязательно должна быть ковалентно-связанной. Такой является нековалентная иммобилизация водонерастворимых и органорастворимых катионных полимеров на покрытии [18]. Водонерастворимые и органорастворимые производные PEI получали путем метилирования PEI по Эшвайлеру-Кларку и последующей кватернизации N-метило-

вых PEI с алкилбромидами. Была проведена оценка антигрибной активности всех разветвленных и линейных катионных полимеров в отношении патогенных грибов — *Candida* spp. и *Cryptococcus* spp. Поверхности, покрытые этими полимерами, полностью подавляют рост всех протестированных видов грибов, причем линейные полимеры были более активны по сравнению с разветвленными. Полученные катионные гидрофобные полимеры обладали не только фунгистатическим, но и фунгицидным действием. По результатам использования флуоресцентного метода с красителями SYTO 9 и йодидом пропидия авторы заключили, что катионные полимеры взаимодействуют с клеточной мембраной грибов, нарушая ее целостность, что, вероятно, и приводит к гибели клеток. Применение таких покрытий может помочь в уменьшении распространения внебольничных и внутрибольничных инфекций.

Известно, что импрегнирование TiO_2 -пленок ионами цинка и меди способно усилить их противомикробное действие. Ли с соавт. [19] выявили фунгицидные свойства нанокристаллических мезопорowych TiO_2 -пленок модифицированных $[\text{M}(\text{NH}_3)_4]^{2+}$ ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Zn}$). Бамбук, покрытый данной пленкой, не поражается *Trichoderma viride* и *Penicillium citrinum* при инкубации в темноте и 85% влажности в течение 4 недель.

Поверхности, полученные с использованием суспензии частиц $\text{Ca}(\text{OH})_2$, смешанной с наночастицами окислов металлов TiO_2 или ZnO , обладают фунгицидными свойствами [20]. Данные поверхности могут применяться для защиты и реставрации памятников из известняка. Они были протестированы в темноте и при имитации естественных фотопериодических циклов против заражения грибами *Penicillium oxalicum* и *Aspergillus niger*. При этом покрытие $\text{Ca}(\text{OH})_2$ – ZnO было более эффективно как в темноте, так и при освещении, а поверхность $\text{Ca}(\text{OH})_2$ – TiO_2 действовала лишь при фотоэкспозиции. Методами рентгеновской дифракции и SEM было показано, что распределение минеральных зерен и пористость покрытий сказываются на их противогрибковой активности.

Химическая модификация поверхности может также осуществляться путем включения в нее специфического фунгицида. Одним из наиболее распространенных препаратов такого рода является макролидный полиеновый антибиотик — амфотерицин В (AmB), применяемый для лечения широкого спектра грибковых инфекций. К недостаткам AmB следует отнести его побочные действия на организм человека, прежде всего нефротоксичность, а также низкая водорастворимость. После связывания этого соединения с эргостеролом клеточных мембран грибов происходит их деполяризация, сопровождающаяся увеличением

проницаемости, что приводит к выходу одновалентных ионов и последующей гибели клеток. Вриенс с соавт. [21] исследовали кинетику накопления радикалов супероксида и активных форм азота (АФА) при действии AmB на *S. cerevisiae*. Авторы обнаружили усиление фунгицидного действия AmB за счет ингибирования NO-зависимого пути. Действие ингибитора NO-синтазы, метилового эфира N-нитро-L-аргинина (L-NAME), приводило к увеличению и ускорению индуцированного AmB накопления супероксид-радикалов и снижению пролиферативной способности клеток гриба. Донор NO — S-нитрозоглутатион, оказывал противоположное действие. Это указывает на потенциальную роль образования АФА в обеспечении толерантности к AmB у дрожжей. L-NAME может увеличивать фунгицидный эффект AmB, что может свидетельствовать о действии АФА через эргостерол-зависимый путь.

В результате двухстадийного синтеза, состоящего из включения донора NO, S-нитрозо-N-ацетилпенициллина (SNAP), в полидиметилсилоксан (PDMS) и последующей ковалентной иммобилизации AmB, был образован SNAP-AmB-PDMS полимер [22]. При помощи использования смеси 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида и N-гидроксисукцинимиды удалось иммобилизовать AmB (361.70 ± 12.72 мкг/см²) на PDMS. Изображения SEM подтверждают, что добавление AmB и SNAP существенно не изменяет морфологию поверхности PDMS. Комбинация ингибитора активации тромбоцитов, NO, с иммобилизованным фунгицидом, AmB, привела к созданию поверхности, которая наряду с фунгицидными и бактерицидными свойствами обладала антитромботическим действием, что особенно важно при применении имплантатов. Данный материал был эффективен в отношении гриба *C. albicans* и бактерий *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Известно, что для успешной борьбы с грибами требуются поверхности, выделяющие NO в более высоких концентрациях по сравнению с теми, которые необходимы для подавления бактерий [23, 24]. Синтезированная поверхность обладала стабильным выходом NO, составляющим 0.31 моль · см^{−2} · мин^{−1} к 10 сут инкубации, но при этом не оказывала цитотоксического действия на фибробласты человека [22].

Наноструктурированные покрытия на основе гексагонального нитрида бора (h-BN), содержащие многочисленные нанолиты, насыщенные AmB (100 мкг/см²), оказались эффективны против различных штаммов *Neurospora crassa* — дикого типа wt-987 и мутантов по азотному метаболизму — nit-2 и nit-6 [25].

Родригес и Хенрикс [26] установили, что липосомальная композиция AmB (LAmB) более эффективна для уничтожения биопленок 4 видов

рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*) и менее токсична для млекопитающих по сравнению с дезоксихолатом AmB. Другая группа португальских исследователей [27] получила поверхность, включающую LAmB, используя покрытие, содержащее адгезив, аналогичный адгезиву мидий. Подложкой служил PDMS, покрытый тонкой липкой пленкой полидофамина (PDA) с иммобилизованным LAmB. Разработанный метод нанесения покрытия позволил получить поверхность PDMS-PDA-LAmB, способную предотвращать прикрепление *C. albicans* и убивать клетки грибов без проявления токсичности по отношению к клеткам млекопитающих.

Показано, что AmB может быть ковалентно иммобилизован при помощи аминокислотных групп на поверхности кремниевых наночастиц [28]. Противогрибковая активность конъюгатов наночастиц сохранялась при их иммобилизации на поверхности с использованием адгезива PDA. Полученные конъюгаты обладали большим фунгистатическим и фунгицидным действием по сравнению с наночастицами серебра размером 10 нм против нескольких штаммов *Candida* sp., причем такая поверхность могла использоваться по крайней мере пятикратно без потери активности. Авторы полагают, что противогрибковые наночастицы могут обеспечивать более длительную эффективность AmB.

Салданха с соавт. [29] разработали наноконструкцию, состоящую из AmB, нанесенного на поверхность магнетита, предварительно покрытого двойным слоем лауриновой кислоты. Такой комплекс был эффективен против патогенного гриба *Paracoccidioides brasiliensis* Pb18. AmB, конъюгированный с магнитными наночастицами, не был токсичен по отношению к клеткам мочевыводящих путей человека и обнаруживал низкую цитотоксичность по отношению к перитонеальным макрофагам.

Шу с соавт. [30] изучили свойства AmB-конъюгированных полипептидных гидрогелей для борьбы с грибными инфекциями. Пептидные гидрогели — мягкий наноматериал с уникальными физико-химическими свойствами. Они образуются в результате самосборки аминокислот в водном растворе. Гидрогелаторы связываются друг с другом только через нековалентные взаимодействия. Авторы использовали 3 типа соединений: 2-нафталин уксусную кислоту (Nap), напроксен (Npx) и дексаметазон (Dex), а также полипептидную последовательность (Phe-Phe-Asp-Lys-Tyr, FFDKY) и синтезировали Nap-FFDK(AmB)Y, Npx-FFDK(AmB)Y и DexFFDK(AmB)Y гели. С помощью криоэлектронной и сканирующей электронной микроскопии показано, что гидрогели состоят из нановолокон шириной 20–50 нм. Гидрогели Nap-FFDK(AmB)Y и Npx-FFDK(AmB)Y случайным образом собираются в дендритные кластеры,

в то время как гидрогели DexFFDK(AmB)Y напоминают по виду водные растения или перьевые структуры. Эти морфологические различия гидрогелей указывают на то, что разные головные группы (Nap-, Npx- и Dex-) на N-концах гидрогелаторов способны влиять на их самосборку. Фунгистатическую и фунгицидную активности AmB, Dex, гидрогелей-носителей и AmB-конъюгированных гидрогелей оценивали по действию на *C. albicans* по величинам минимальной ингибиторной концентрации (MIC) и минимальной биоцидной концентрации (MBC). AmB проявляет противогрибковую активность со значением MIC 0.00406 мг/мл и значением MBC 0.130 мг/мл. Nap-FFDK(AmB)Y, NpxFFDK(AmB)Y и Dex-FFDK(AmB)Y гидрогели характеризуются значениями MIC равными 0.0107, 0.0437 и 0.0401 мг/мл и значениями MBC 0.171, 0.349 и 0.643 мг/мл соответственно. Высвобождение антибиотика *in vitro* предполагает, что гидрогели, конъюгированные с AmB, могут быть использованы в качестве носителей с контролируемым высвобождением противогрибкового агента.

Помимо AmB, функционализация поверхностей может проводиться с применением других фунгицидов — флуконазола или анидулафунгина [31–33]. Для предотвращения протезно-суставных инфекций, вызываемых различными видами рода *Candida*, разработано золь-гелевое покрытие, содержащее фунгициды [31, 32]. Показано, что данный тип органополисилоксановой поверхности, содержащей 3-метакрилоксипропилтриметоксисилан и 2-тетраметилортосиликат с добавлением трис(триметилсилил)фосфита, обладает повышенной адгезией по отношению к металлическим поверхностям и приводит к увеличению пролиферации остеобластов [33]. Известно, что патогены *C. albicans* и *C. parapsilosis* способны образовывать биопленку на поверхности имплантата, вызывая воспаление [31]. Золь-гель покрытие с анидулафунгином обладало большей ингибирующей рост *C. albicans* активностью, тогда как поверхность с флуконазолом более эффективно предотвращала образование биопленки *C. parapsilosis*. Эффективность данного типа золь-геля, нагруженного анидулафунгином, была продемонстрирована *in vivo* для предотвращения протезно-суставных инфекций, вызванных *C. albicans*, с использованием мышинной модели [32]. Освобождение фунгицида из полисилоксановой сетки было пропорционально деградации покрытия, при этом кинетика деградации покрытий с флуконазолом отличалась от таковой с анидулафунгином и зависела от выбранных прекурсоров и их молярного соотношения, а также молекулярной массы и концентрации фунгицида [34].

Еще один фунгицид, используемый для изменения химического состава поверхности, — диметилдитиокарбамат цинка (зирам). Хитозан, полу-

Таблица 1. Функционализация поверхностей фунгицидами

Фунгицид	Состав поверхности	Гриб-мишень	Ссылки
AmB	SNAP-AmB-PDMS	<i>C. albicans</i>	[22]
LAmB	PDMS-PDA-LAmB	<i>C. albicans</i>	[27]
AmB	AmB- аминосодержащие силаны-, кремниевые наночастицы	<i>Candida</i> sp.	[28]
AmB	Кремний-h-BN- AmB	<i>N. crassa</i>	[25]
AmB	Магнетит- лауриновая кислота- AmB	<i>P. brasiliensis</i>	[29]
AmB	AmB- полипептидные гидрогели	<i>C. albicans</i>	[30]
Анидулафунгин	Золь-гелевый органополисилоксан-анидулафунгин	<i>C. albicans</i>	[31, 32]
Флуконазол	Золь-гелевый органополисилоксан-флуконазол	<i>C. parapsilosis</i>	[31]
Зирам	Хитозан креветки-зирам	<i>F. oxysporum</i>	[35]
Каспофунгин	Плазменный полимер пропионового альдегида-каспофунгин	<i>C. albicans</i>	[39]

ченный из креветок использовали в качестве покрытия для семян фасоли *Phaseolus vulgaris* L. методом погружения [35]. Созданное хитозан-зирамовое покрытие не влияло на прорастание семян, при этом наблюдали постепенное высвобождение фунгицида на поверхности и его ингибирующее воздействие на рост мицелия *Fusarium oxysporum*. Необходимо учитывать, что хитозановые пленки обладают собственной биологической активностью и могут проявлять противогрибковые свойства; при этом введение в их состав полифенолов растительного происхождения, обладающих антиоксидантными свойствами, способно улучшить функциональные свойства пленок [36–38].

Грейссер с соавт. [39] иммобилизовали на поверхности фунгицидный липопептид каспофунгин, используя плазменно-полимерную прослойку. Предполагают, что его боковая цепь жирных кислот взаимодействует с фосфолипидами клеточной мембраны и ингибирует ферменты синтеза β -1,3-глюкана, приводя к лизису клетки гриба. Плазменную полимеризацию пропаналя использовали для осаждения 20 нм-межфазного слоя, альдегидные группы которого образовывали ковалентные связи с аминогруппами каспофунгина. Образованный поверхностный слой был способен обеспечить долговременную защиту от образования биопленки *C. albicans*. Учитывая отсутствие цитотоксичности для фибробластов человека, данный метод покрытия можно считать перспективным для различных биомедицинских устройств.

Результаты по функционализации поверхностей фунгицидами суммированы в табл. 1.

Функционализация поверхностей может осуществляться также за счет физического взаимодействия, основанного на образовании локального тепла фототермическим агентом. Действие тепла и света определенной длины волны способно приводить к гибели гриба. Например, после облучения ближним ультрафиолетовым светом нанопокровы из PDA (толщина – 20–30 нм), по-

лученного путем самополимеризации дофамина, выделяется значительное количество тепла, которое за считанные минуты приводит к эффективному уничтожению гриба *C. albicans* [40].

Поверхности с измененной смачиваемостью (superwetable) – супергидрофобные и супергидрофильные. Смачиваемость поверхности влияет на возможность образования на ней биопленки. Для супергидрофобной поверхности краевой угол смачивания воды (WCA) должен быть выше 150° (капли воды просто скатываются с поверхности), а для супергидрофильной поверхности он равен или меньше 5° (вода образует на покрытии тончайшую антиадгезивную пленку) [7]. Супергидрофобные поверхности способны значительно уменьшать адгезию микроорганизмов. Кроме того, учитывая важность воды для развития биологических форм жизни, удаление ее с поверхности также должно остановить рост грибов. Корейские исследователи [6] показали, что специально разработанная алюминиевая поверхность может препятствовать прилипанию и распространению 3 распространенных, переносимых по воздуху грибов, *Penicillium implicatum*, *Cladosporium cladosporioides* и *Aspergillus fumigatus*. Необработанный алюминий является слабогидрофобным, однако после анодизации в 0.3 М щавелевой кислоте с последующим покрытием (гептадекафтор-1,1,2,2-тетрагидродецил)трихлорсианом он становится супергидрофобным (WCA 169°). При сравнении супергидрофильного, слабогидрофобного, гидрофобного и супергидрофобного покрытия на испарителе системы кондиционирования только последний тип поверхности обладал противогрибковым действием.

Другой тип тонкой супергидрофобной поверхности, аналогичной той, которая наблюдается на листьях лотоса, был разработан для покрытия лучшего наполнителя текстильных изделий – гусяного пуха [41]. Тонкие пленки были получены с использованием кремнийорганических прекур-

соров, гексаметилдисилоксана (HMDSO) и гексаметилдисилазана (HMDSN), путем плазмохимического газофазного осаждения. После плазменной обработки поверхность гусиного пуха стала супергидрофобной (WCA до 161°) и обнаружилась очень высокую устойчивость к грибам *Aspergillus flavus*, *A. niger* и *A. fumigatus*.

Для увеличения эффективности действия гидрофобных поверхностей против грибных клеток их покрывают наночастицами, содержащими металлы или оксиды металлов. Изменение нанорельефа поверхности может приводить к смерти находящихся на ней микроорганизмов. Введение нанопигментов, полученных копреципитацией ZnO в структуру белого цементного композита, является примером такого действия [3]. На фотографиях, полученных методом автоэмиссионной сканирующей электронной микроскопии, ZnO-иглы выглядят в виде пучков цветов, в которых один цветок состоит из большого количества игольчатых лепестков, выходящих из центра. Длина игл — 100–300 нм. Данные иглы ZnO в различной концентрации (0–15%) использовали в качестве наполнителя белого цемента. Добавление ZnO в цемент увеличивает гидрофобность композитного материала, изменяя WCA от 46.9 в контроле до 88.0° в присутствии 15% ZnO-игл. В условиях повышенной влажности на поверхности цементных конструкций может наблюдаться рост грибов, многие из которых вредят здоровью человека. На примере модельного гриба *A. niger* показано, что фунгицидное действие композитов цемент-ZnO возрастает дозо-зависимым образом при внесении до 15% ZnO и усиливается при солнечном освещении. Возрастание фунгицидной активности может быть связано с увеличением гидрофобности ZnO-композита и высокой окислительной способностью ZnO, генерирующего активные формы кислорода (АФК), индуцирующие окислительный стресс в грибных клетках. Избыточное производство этих АФК приводит к необратимому повреждению мембран, митохондрий и ДНК.

Применение нанотехнологии может изменить гидрофобность покрытия. Гамез-Эспиноза с соавт. [42] получили золь-гелевое покрытие, модифицированное наночастицами серебра, синтезированными из AgNO_3 и водного экстракта таннина из схинопсиса (*Schinopsis balansae*), для защиты акриловых красок от грибковых поражений. Показано, что WCA возрастает до $84.2 \pm 0.5^\circ$ при использовании золь-гель покрытия с добавлением Ag-наночастиц поверх краски по сравнению с $76.6 \pm 0.7^\circ$ в контроле без наночастиц. Данный тип покрытия полностью ингибировал образование пленки грибов *A. niger* MN371276, *Penicillium commune* MN371392, *Cladosporium sphaerospermum* MN371394 и *Lasiodiplodia theobromae* MN371283 в течение 30 сут. Предполагают, что фунгицидное действие может быть вызвано комбинированным действием Ag-наночастиц в (3-аминопро-

пил)триэтоксисилановой матрице, которые взаимодействуют с некоторыми ферментами грибной клетки и аминокислотами силана, что изменяет гидрофобные характеристики покрытия. При помощи золь-гель процесса также были получены противогрибковые покрытия с добавками диоксида кремния и ацетата серебра, которые оказались эффективны против *Chaetomium globosum* и *Alternaria alternata* [43].

Применение наночастиц Ag, стабилизированных галловыми кислотами (ГК), для аэрозольного покрытия кожи, полученной методом хромового дубления, также сопровождалось увеличением WCA до 123.2° , что явно выше, чем 96.3° для необработанной кожи [44]. ГК, экстрагированные из растений, были выбраны в качестве стабилизатора для синтеза наночастиц Ag *in situ* из-за наличия у них карбоксильных и катехиновых групп. После распыления таких наночастиц происходила их химическая иммобилизация на коллагеновых волокнах кожи за счет поперечного сшивания хромом (III). При этом наблюдали изменение поверхностного ζ -потенциала с положительного заряда ($+6.8 \pm 1.8$ mV) на отрицательный (-6.4 ± 0.9 mV), что сопровождалось изменением поверхности в сторону приобретения высокой антиадгезивной способности в отношении широкого спектра микробов благодаря двойному гидрофобному и электростатическому отталкиванию. Химический тип иммобилизации наночастиц обеспечивал кожу длительными фунгицидными свойствами, при этом эффективность против клеток *C. albicans* составила 99%. Данный тип покрытия перспективен для изготовления кожи для обуви, предназначенной для лиц, страдающих диабетом.

Супергидрофильные поверхности также, как и супергидрофобные препятствуют прикреплению к ним микроорганизмов. Комбинация PDA и наночастиц Ag на подложке из нержавеющей стали позволила получить микро/наноструктурную поверхность, супергидрофильные свойства которой были увеличены после модификации метоксиполиэтиленгликоль-тиолом (WCA около 0°) [45]. Такая поверхность оказалась высокоэффективной против гриба *Penicillium* F2-1. Бицидные свойства концентрированных ионов серебра в сочетании с антиадгезионными свойствами слоя связанной воды и стерическими препятствиями, которые формирует полиэтиленгликоль, привели к усилению фунгицидной активности покрытия в атмосфере 90% влажности.

Учитывая также высокую эффективность наночастиц Ag против *A. niger*, *A. fumigatus*, *Fusarium solani* [46], *A. flavus*, *Aspergillus nomius*, *Aspergillus parasiticus* [47], *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *Candida dubliniensis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida auris* [48, 49], *Paecilomyces variotii*, *Penicillium pinophilum*, *Chaetomium globosum*, *Trich-*

oderma virens, *Yarrowia lipolytica* и *Aspergillus brasiliensis* [50] представляется перспективным их включение в состав фунгицидных поверхностей. При этом необходимо принимать во внимание размер, концентрацию и окислительно-восстановительный потенциал наночастиц, а также состав поверхности и специфические видовые особенности грибных клеток. С использованием ТЕМ на примере *P. variotii* и *P. pinophilum* обнаружено, что наночастицы Ag размером 20 нм мигрировали в клетки с последующей агрегацией в более крупные частицы (50–100 нм) внутри клеток. [50]. Вместе с тем, наночастицы были способны накапливаться в клеточной стенке *A. brasiliensis* без какой-либо агрегации. У *S. cerevisiae* наибольшую чувствительность к наночастицам Ag проявляли гены, участвующие в транскрипции и процессинге РНК, клеточном дыхании, эндоцитозе и везикулярном транспорте [51]. Возможными механизмами биоцидного действия наночастиц Ag являются образование АФК, а также повреждение РНК, ДНК и белков, что приводит к снижению транскрипции, уменьшению эндоцитоза и дыхания [46, 50–54].

Пищевые пленки с противогрибковым эффектом.

Использование пищевой пленки на основе природных полимеров является хорошей альтернативой оказывающим негативное воздействие на окружающую среду и здоровье человека синтетическим покрытиям [55]. Такие покрытия не только защищают пищевые продукты, но и обладают такими уникальными свойствами, как биоразлагаемость, биосовместимость и отсутствие токсичности. Актуально включение в их состав нетоксичных противогрибковых соединений, которые могут контролировать грибковое поражение, являющееся одной из основных причин потерь фруктов, овощей и других продуктов при хранении.

Полисахариды наиболее часто используются в качестве компонентов пищевых пленок благодаря их высокой стабильности, особенно в условиях высокой относительной влажности [56].

Хитозан. В последнее время наблюдается увеличение количества публикаций о применении покрытий из хитозана или хитозана в сочетании с другими биополимерами с фунгицидным и бактерицидным действием на различных пищевых продуктах в качестве метода консервирования [57]. Хитозан, полученный путем деацетилирования хитина, способен образовывать пленки. Популярность этого природного линейного полимера связана с его нетоксичностью и способностью к биodeградации. При этом качество покрытия, его противогрибковая активность зависит от источника хитозана, степени его деацетилирования [58], молекулярной массы и вязкости, а также микроструктуры пищевого продукта и взаимодействия с материалом покрытия. Предполагают,

что этот полимер при значениях pH ниже pKa связывается с отрицательно заряженными карбоксильными группами липополисахаридов и пептидогликана на поверхности клеточной стенки, проникает в клетку гриба и вызывает перфорации в клеточных мембранах, ядре и внутриклеточных структурах, приводя к их разрыву и лизису [57, 59]. Действие хитозана часто проявляется в отношении грибов, содержащих значительное количество полиненасыщенных жирных кислот [60].

Для улучшения химических и физических характеристик хитозановых пленок можно использовать различные биоактивные функциональные добавки, что является перспективным методом увеличения срока хранения пищевых продуктов [61, 62]. Включение эфирных масел значительно повышает противогрибковую эффективность хитозановых пленок и покрытий *in vitro* [63]. Такие пищевые пленки значительно ингибировали рост грибов по сравнению с контрольными. Гуэрра с соавт. [64] успешно применили в качестве добавки эфирные масла из *Mentha piperita* L. или *Mentha × villosa* Huds. Полученное покрытие оказалось эффективным против заражения томатов черри грибами *A. niger*, *Botrytis cinerea*, *Penicillium expansum* и *Rhizopus stolonifer* при их хранении при комнатной и пониженной температурах. Покрытие, образованное хитозаном и эфирными маслами *Mentha*, применили для борьбы с антракнозом, вызываемым *Colletotrichum gloeosporioides* и *Colletotrichum brevisporum* на плодах папайи [65]. О сходном действии пленок на основе хитозана с добавлением эфирных масел *Zataria multiflora* или *Cinnamomum zeylanicum*, вызывающих ингибирование роста мицелия *B. cinerea* в картофельно-декстрозном агаре и на искусственно зараженной клубнике, сообщили Мохаммеда с соавт. [66]. Алоуи с соавт. выявили 87–90%-ное ингибирование прорастания конидий *A. flavus* на финиках при помощи покрытия, состоящего из хитозана и камеди рожкового дерева в сочетании с различными эфирными маслами цитрусовых [67]. Бразильские авторы [68] описали эффективность комбинации хитозана и эфирного масла из *Symbopogon citratus* для ингибирования роста гриба *Paramyothecium roridum*, вызывающего гниль дыни. Пакистанские исследователи [69] установили, что гелевое покрытие из хитозана в комбинации с алоэ вера задерживает послеуборочное разложение манго. Компоненты алоэ вера эффективны против гриба *C. gloeosporioides* [70].

Усилителем противогрибного действия хитозановых покрытий является лактопероксидазная система, генерирующая гипотиацианит (OSCN[–]) и гипотиоцианат (HOSCN), которые проникая в клетку, взаимодействуют с SH-группами различных белков [71], приводя к ингибированию роста гриба. Мохамед с соавт. [71] изучили действие такого пищевого покрытия для защиты плодов

манго от грибов *Phomopsis* sp. RP257 и *Pestalotiopsis* sp. Действие такого типа поверхности было видоспецифичным. В условиях *in vivo* покрытие 1.0- или 1.5%-ным хитозаном с или без ферментной системы приводило к 100%-ному ингибированию роста *Pestalotiopsis* sp. Вместе с тем, однокомпонентное покрытие с 1.0- или 1.5%-ным хитозаном вызывало 60%-ное подавление роста *Phomopsis* sp. RP257, но при добавлении в него лактопероксидазной системы наблюдали полное ингибирование роста этого гриба.

Установлено, что антагонистические дрожжи *Candida saitoana*, выделенные с поверхности плодов, в сочетании с химически модифицированным хитозаном могут ингибировать рост ряда патогенов на различных фруктах [72]. Показано, что действие комбинации этих дрожжей с гликольхитозаном в покрытии (“биоактивное покрытие”) было сравнимо или превосходило действие синтетических фунгицидов в борьбе с гниением яблок и цитрусовых. Данное покрытие было эффективно против таких возбудителей как *B. cinerea*, *P. expansum*, *Diplodia natalensis*, *Phomopsis citri*, *Penicillium italicum* и *Geotrichum candidum*.

Для усиления противогрибного действия хитозановых покрытий применяются нанотехнологии. Мело с соавт. [73] сравнили эффективность хитозана, представленного в виде геля, наночастиц или нанокомпозита против фитопатогенных грибов *B. cinerea*, *R. stolonifer* и *A. niger*, поражающих клубнику. В работе использовали коммерческий хитозан из мицелия *A. niger*. Наночастицы хитозана были получены методом ионного гелеобразования, имели средний размер 331.1 нм и ζ -потенциал +34 мВ. Наиболее эффективным покрытием на основе хитозана против фитопатогенных грибов *in vivo* оказался гель, обогащенный наночастицами (нанокомпозит), который ингибировал рост патогенов даже в низких концентрациях. Алотайби с соавт. [74] создали покрытие для защиты финиковых плодов от токсикогенных грибов *A. flavus*, *A. ochraceus* и *Fusarium moniliforme*. В его состав вошли хитозан *A. niger*, наночастицы хитозана размером от 35 до 65 нм, экстракт кожуры граната (ЭКГ) и их композиты. Наибольший эффект был достигнут при применении пищевой пленки, содержащей нанохитозан + ЭКГ.

Альгинат. Одним из наиболее изученных материалов для пленочного покрытия является природный полисахарид, который получают из морских бурых и красных водорослей, — альгинат. Он устойчив, биосовместим, биоразлагаем и, кроме того, обладает низкой токсичностью. Наир с соавт. [75] показали, что нанесение покрытий на основе 2% альгината с добавлением 1% ЭКГ на стручковый перец привело к ингибированию роста грибкового патогена *C. gloeosporioides*. Это ингибирование достигалось за счет присутствия пуникалагина,

основного фенола, присутствующего в ЭКГ. Альгинатная пищевая пленка с добавлением экстракта ревеня успешно защищала плоды персиков от гниения, вызванного *P. expansum* [76]. Ксу с соавт. [77] добавили циклолипопептиды (ЦЛП) из *Bacillus subtilis* в альгинатное противогрибковое легко смываемое покрытие для сохранения ягод черники. Амфифильные ЦЛП обладают фунгицидными свойствами за счет присутствия в них сурфактинов, итуринов и фенгицинов [78]. Противогрибковые свойства пленки тестировали диск-диффузионным методом против *A. niger*, гриба наиболее часто поражающего чернику [77]. ЦЛП характеризуется наличием гидрофильной пептидной петли, связанной с гидрофобной цепью жирной кислоты [79]. Это обеспечивает встраивание ЦЛП в липидный слой клеточной мембраны гриба. Для увеличения механической прочности альгинатного покрытия пленки пропитывали 5%-ным CaCl_2 [77]. Взаимодействие ионов и водородных связей между ЦЛП и альгинатом натрия стабилизировало сеть покрывающей пленки. Добавление 3% ЦЛП снизило паропроницаемость пленки до 398.1 г/м²/сут и содержание гриба до 2.5×10^3 КОЕ/г в конце хранения.

Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ). Для борьбы с грибковыми поражениями при хранении фруктов и овощей разработаны пищевые пленки сложного состава. Милло и др. [80] показали высокую эффективность ГПМЦ-покрытий, содержащих пчелиный воск и бензоат натрия, для защиты гранатов от поражения *B. cinerea* и *Penicillium* spp. при упаковке в модифицированной атмосфере. Многие GRAS (generally recognized as safe) соли могут служить заменой синтетическим фунгицидам. Противогрибная активность ГПМЦ-липидных покрытий, дополненных бензоатом натрия или бикарбонатом калия, была показана для помидор черри [81–83] и слив [84]. Пищевая ГПМЦ-пленка, содержащая пчелиный воск и GRAS, уменьшала степень грибкового поражения при искусственной инокуляции *Lasiodiplodia theobromae* на мандаринах [85].

Примеры пищевых пленок на полисахаридной основе с добавлением противогрибных агентов приведены в табл. 2.

Микро- и наноэмульсии на основе полисахарида. В последнее время широкое применение получили микро- (размер капель 20–1000 нм) и наноэмульсии (размер капель 5–100 нм) в качестве носителей активных соединений в покрытиях на основе полисахаридов [86]. Основное различие между микроэмульсиями и наноэмульсиями заключается в их стабильности: микроэмульсии термодинамически стабильны, а наноэмульсии нет. Для улучшения стабильности эмульсионной системы необходимо наличие сурфактанта или эмульсификатора. Введение в такие эмульсии добавок с противогриб-

Таблица 2. Примеры пищевых пленок на полисахаридной основе с добавлением противогрибковых агентов

Основа	Добавка	Патоген	Объект	Ссылки
Хитозан	Эфирные масла <i>M. piperita</i> L. или <i>M. × villosa</i> Huds.	<i>A. niger</i> , <i>B. cinerea</i> , <i>P. expansum</i> и <i>R. stolonife</i>	Томаты черри	[64]
Хитозан	Эфирные масла <i>Z. multiflora</i> или <i>C. zeylanicum</i>	<i>B. cinerea</i>	Земляника	[66]
Хитозан	Эфирное масло <i>C. citratus</i>	<i>P. roridum</i>	Дыня	[68]
Хитозан + камедь рожкового дерева	Эфирные масла <i>Citrus bergamia</i> и <i>Citrus aurantium</i>	<i>A. flavus</i>	Финики	[67]
Хитозан	алоэ вера	<i>C. gloeosporioides</i>	Манго	[69, 70]
Хитозан	Лактопероксидазная система	<i>Phomopsis</i> sp. RP257 и <i>Pestalotiopsis</i> sp.	Манго	[71]
Гликоль-хитозан	<i>Candida saitoana</i>	<i>B. cinerea</i> , <i>P. expansum</i> , <i>D. natalensis</i> , <i>P. citri</i> , <i>P. italicum</i> , <i>G. candidum</i>	Яблоки, апельсины, лимоны	[72]
Альгинат	Экстракт кожуры граната	<i>C. gloeosporioides</i>	Стручковый перец	[75]
Альгинат	Экстракт ревеня	<i>P. expansum</i>	Персики	[76]
Альгинат	ЦП из <i>B. subtilis</i>	<i>A. niger</i>	Черника	[77]
ГПМЦ	Пчелиный воск и бензоат натрия	<i>B. cinerea</i> и <i>Penicillium</i> spp.	Гранаты	[80]
ГПМЦ	Бензоат натрия или бикарбонат калия	<i>B. cinerea</i> , <i>A. alternate</i> , <i>Monilinia fructicola</i>	Томаты черри, сливы	[81–83] [84]
ГПМЦ	Пчелиный воск и GRAS	<i>Lasiodiplodia theobromae</i>	Мандарины	[85]

ными, антибактериальными и антиоксидантными свойствами улучшает качества свеженарезанных фруктов и овощей. Так, Робледо с соавт. [87] оценили противогрибное действие наноэмульсий тимола, включенных в покрытия из белка киноа и хитозана, на помидорах черри. Нанесение этих покрытий на томаты, инокулированные *B. cinerea*, выявило уменьшение грибного роста после 7 сут хранения при 5°C. Ковальчик с соавт. [88] разработали покрытие для предотвращения заражения груш на основе карбоксиметилцеллюлозы, канделильского воска и эмульсии сорбата калия и Tween 40. Эффективность эмульгированных пленок зависела от скорости роста грибных патогенов — ингибирование роста *A. alternata* и *B. cinerea* со временем усиливалось, а у быстрорастущих грибов (*Rhizopus nigricans* и *Monilinia fructigena*) отмечена противоположная тенденция. Вместе с тем, такой тип пищевой пленки оказался неэффективным для консервации, так как изменение газопроницаемости приводило к потере качества плодов.

Помимо полисахаридных покрытий, перспективным биоразлагаемым кандидатом для производ-

ства пищевых пленок/покрытий является желатин [89]. Он представляет собой частично гидролизованный белок коллагена и других нерастворимых белков, его главные компоненты — аминокислоты Pro, Hup и Gly. Как и в случае хитозана, добавление ментолового масла к желатиновому покрытию способно улучшить его химические и физические характеристики [90]. Оно снижает паропроницаемость пленок, предотвращая потерю воды при хранении фруктов и овощей. При этом при выборе состава пленки следует учитывать баланс между физико-химическими и противогрибными свойствами. Авторы обнаружили, что 0.38% является наиболее перспективной концентрацией для ментолового масла, добавленного при приготовлении желатинового покрытия, которое используют для защиты продуктов от *B. cinerea* и *R. stolonifer*.

* *

Разнообразие как типов поверхностей, обладающих противогрибной активностью, так и обла-

стей их применения чрезвычайно велико. Разработка таких поверхностей стала особенно актуальной в последнее время в медицине, так как отмечен рост заболеваний, вызванных грибами, причем наиболее это заметно у людей с пониженным иммунитетом и пациентов больниц. Прогнозируется, что частота внутрибольничных инфекций, вызываемых грибами, будет продолжать расти в ближайшие десятилетия. Кроме того, биомедицинские устройства, которые обеспечивают жизненно важное лечение пациента, колонизируются патогенными микроорганизмами, в том числе и грибами. Другим направлением, где необходимы противогрибковые поверхности, безусловно является пищевая отрасль. Из-за увеличивающегося загрязнения окружающей среды во всем мире и растущего потребительского спроса на безопасные продукты питания, растет интерес к разработке пищевых пленок, содержащих нетоксичные соединения, обладающие противогрибным действием. Съедобные пленки становятся здоровой альтернативой классической пищевой упаковке. Надо отметить, что ранее основные усилия исследователей были направлены на борьбу с бактериями, а стратегия борьбы с грибами разработана в гораздо меньшей степени. Применение фунгицидных агентов нетоксичных для человека по сравнению с бактерицидными осложняется тем, что грибы принадлежат к эукариотам и имеют некоторое сходство клеточных структур и метаболических процессов с клетками млекопитающих.

Основное направление современной стратегии получения высокоэффективных противогрибных поверхностей основано на модификации их наноструктурных и химических свойств, смачиваемости для ингибирования адгезии, роста и размножения клеток грибов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wanasinghe D.N., Mortimer P.E., Bezerra J.D.P.* // Front. Microbiol. 2022. V. 12. Article 827725. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.827725>
2. *Giles C., Lamont-Friedrich S.J., Michl T.D., Griesser H.J., Coad B.R.* // Biotechnol. Adv. 2018. V. 36. № 1. P. 264–280.
3. *Singh V.P., Sandeep K., Kushwaha H.S., Powar S., Vaish R.* // Constr. Build. Mater. 2018. V. 158. P. 285–294.
4. *Sun X., Wu Q., Picha D.H., Ferguson M.H., Ndukwe I.E., Azadi P.* // Carbohydr. Polym. 2021. V. 259. Article 117764. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.117764>
5. *Zhang W., Rhim J-W.* // Food Control. 2022. V. 133. Article 108670. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108670>
6. *Kim Y., Hwang W.* // Mater. Lett. 2015. V. 161. P. 234–239.
7. *Mahanta U., Khandelwal M., Deshpande A.S.* // J. Mater. Sci. 2021. V. 56. № 32. P. 17915–17941.
8. *Velasco-Medel M.A., Camacho-Cruz L.A., Lugo-González J.C., Bucio E.* // Med. Devices Sens. 2020. V. 4. <https://doi.org/10.1002/mds3.10134>
9. *Perlroth J., Choi B., Spellberg B.* // Med. Mycol. 2007. V. 45. P. 321–346.
10. *The Fungal Kingdom.* / Eds. J. Heitman, B.J. Howlett, P.W. Crous, E.H. Stukenbrock, T.Y. James, N.A.R. Gow. American Society for Microbiology. 2017. <https://doi.org/10.1128/9781555819583>
11. *Lipke P.N., Ovalle R.* // J. Bacteriol. 1998. V. 180. P. 3735–3740.
12. *Krasowska A., Sigler K.* // Front. Cell Infect. Microbiol. 2014. V. 4. P. 1–7.
13. *Nowlin K., Boseman A., Covell A., LaJeunesse D.* // J. R. Soc. Interface. 2015. V. 12. Article 20140999. <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0999>
14. *Rosenzweig R., Marshall M., Parivar A., Van Ly K., Pearlman E., Yee A.F.* // ACS Appl. Bio. Mater. 2019. V. 2. P. 3159–3163.
15. *Lin J., Qiu S., Lewis K., Klivanov A.M.* // Biotechnol. Bioeng. 2003. V. 83. P. 168–172.
16. *Ghosh S., Jolly L., Haldar J.* // MRS Commun. 2021. V. 9. P. 1–9.
17. *Ghosh S., Mukherjee R., Basak D., Haldar J.* // ACS Appl. Mater. Interfaces 2020. V. 12. № 25. P. 27853–27865.
18. *Hoque J., Akkapeddi P., Yadav V., Goutham B., Manjunath C.B., Uppu D.S.S.M. et al.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2015. V. 7. P. 1804–1815.
19. *Li J., Wu Z., Su M., He S., Chen Y., Qin D.* // Vacuum. 2020. V. 176. Article 109346. <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2020.109346>
20. *Gómez-Ortiz N., De la Rosa-García S., Gonzalez-Gómez W., Soria-Castro M., Quintana P., Oskam G., Ortega-Morales B.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2013. V. 5. № 5. P. 1556–1565.
21. *Vriens K., Kumar P.T., Struyfs C., Cools T.L., Spince-maille P., Kokalj T. et al.* // Oxid. Med. Cell. Longev. 2017. V. 2017. Article ID 4064628. <https://doi.org/10.1155/2017/4064628>
22. *Devine R., Douglass M., Ashcraft M., Tayag N., Handa H.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2021. V. 13. № 17. P. 19613–19624.
23. *Stasko N., McHale K., Hollenbach S.J., Martin M., Doxey R.* // Antimicrob. Agents Chemother. 2018. V. 62. № 7. Article e01026–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01026-17>
24. *Филиппович С.Ю., Бачурина Г.П.* // Прикл. биохимия и микробиология. 2021. Т. 57. № 6. С. 536–548.
25. *Gudz K.Y., Permyakova E.S., Matveev A.T., Bondarev A.V., Manakhov A., Sidorenko D. et al.* // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2020. V. 12. № 38. P. 42485–42496.
26. *Rodrigues C., Henriques M.* // Pathogens. 2017. V. 6. P. 62. <https://doi.org/10.3390/pathogens6040062>
27. *Alves D., Vaz A.T., Grainha T., Rodrigues C.F., Pereira M.O.* // Front. Chem. 2019. <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00431>
28. *Paulo C.S.O., Vidal M., Ferreira L.S.* // Biomacromolecules. 2010. V. 11. № 10. P. 2810–2817.

29. Saldanha C.A., Garcia M.P., Iocca D.C., Rebelo L.G., Souza A.C.O., Bocca A.L. et al. // PLoS Negl. Trop. Dis. 2016. V. 10. P. 6. Article e0004754. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004754>
30. Shu C., Li T., Yang W., Li D., Ji S., Ding L. // R. Soc. Open Sci. 2018. V. 5. Article 171814. <https://doi.org/10.1098/rsos.171814>
31. Romera D., Toirac B., Aguilera-Correa J.-J., García-Casas A., Mediero A., Jiménez-Morales A. et al. // Materials (Basel). 2020. V. 13. P. 3144.
32. Garlito-Díaz H., Esteban J., Mediero A., Carias-Cálix R.A., Toirac B., Mulero F. et al. // Antibiotics (Basel). 2021. V. 10. № 6. P. 711. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060711>
33. Garcia-Casas A., Aguilera-Correa J., Mediero A., Esteban J., Jimenez-Morales A. // Colloids Surf. B. Biointerfaces. 2019. V. 181. P. 973–980.
34. Toirac B., Garcia-Casas A., Cifuentes S., Aguilera-Correa J.J., Esteban J., Mediero A. et al. // Prog. Org. Coat. 2020. V. 146. Article 105681. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2020.105681>
35. Ruiz de la Cruz G., Mancilla C.L.A., Godínez-Garrido N.A., Osornio-Flores N.M., Castillo J.A.T. // Inter-ciencia. 2017. V. 42. № 5. P. 307–312.
36. Lunkov A.P., Ilyina A.V., Varlamov V.P. // Appl. Biochem. Microbiol. 2018. V. 54. P. 449–458.
37. Liu Y., Sun Z., Xiu L., Huang J., Zhou F. // J. Food Biochem. 2018. V. 42. № 6. P. 26–58.
38. Riaz A., Aadil R.M., Amoussa A.M.O., Bashari M., Abid M., Hashim M.M. // J. Food Process. Preserv. 2021. V. 45. № 1. Article e15018. <https://doi.org/10.1111/jfpp.15018>
39. Griesser S.S., Jasieniak M., Coad B.R., Griesser H.J. // Biointerphases. 2015. V. 10. Article 04A307. <https://doi.org/10.1116/1.4933108>
40. Lei W., Ren K., Chen T., Li B., Chang H., Ji J. // Adv. Mater. Interfaces. 2016. V. 3. P. 1–6.
41. Kapica R., Markiewicz J., Tyczkowska-Sieroń E., Fronczak M., Balcerzak J., Sielski J. et al. // Coatings. 2020. V. 10. № 9. P. 904.
42. Gámez-Espinosa E., Deyá C., Cabello M., Bellotti N. // Nano-Struct. Nano-Objects. 2021. V. 27. Article 100770. <https://doi.org/10.1016/j.nanoso.2021.100770>
43. Arreche R., Bellotti N., Deyá C., Vázquez P. // Prog. Org. Coat. 2017. V. 108. P. 36–43.
44. Xia Q., Yang L., Hu K., Li K., Xiang J., Liu G., Wang Y. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2019. V. 11. № 2. P. 2352–2363.
45. Qian H., Yang J., Lou Y., Rahman O., Li Z., Ding X. et al. // Appl. Surf. Sci. 2019. V. 465. P. 267–278.
46. Khan T., Yasmin A., Townley H.E. // Colloids Surf. B. 2020. V. 194. Article 111156. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111156>
47. Bocate K.P., Reis G.F., de Souza P.C., Junior A.G.O., Durán N., Nakazato G. et al. // Int. J. Food Microbiol. 2019. V. 291. P. 79–86.
48. Jalal M., Ansari M., Alzohairy M., Ali S., Khan H., Almatroudi A., Raees K. // Nanomaterials. 2018. V. 8. № 8. P. 586.
49. Gudž K.Y., Antipina L.Yu., Permyakova E.S., Kovalskii A.M., Konopatsky A.S., Filippovich S.Yu. et al. // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2021. V. 13. № 20. P. 23452–23468.
50. Żarowska B., Koźlecki T., Piegza M., Jaros-Koźlecka K., Robak M. // Polish J. Microbiol. 2019. V. 68. P. 515–525.
51. Galván Márquez I., Ghiyasvand M., Massarsky A., Babu M., Samanfar B., Omid K. et al. // PLoS One. 2018. V. 13. № 3. Article e0193111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193111>
52. Macro Micro, Nano-Biosensors. / Eds. M. Rai, A. Reshetilov, Y. Plekhanova, A.P. Ingle, Springer Nature Switzerland AG, 2021. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-55490-3>
53. Шемякин И.Г., Фирстова В.В., Фурсова Н.К., Абавев И.В., Филиппович С.Ю., Игнатов С.Г. и др. // Биохимия. 2020. Т. 85. № 11. С. 1615–1632.
54. Калмантаева О.В., Фирстова В.В., Грищенко Н.С., Рудницкая Т.И., Потапов В.Д., Игнатов С.Г. // Прикл. биохимия и микробиология. 2020. Т. 56. № 2. С. 190–197.
55. Iñiguez-Moreno M., Ragazzo-Sánchez J.A., Calderón-Santoyo M. // Polymers. 2021. V. 13. P. 3271.
56. Marín A., Atarés L., Chiralt A. // Biocontrol Sci. Technol. 2017. V. 27. № 10. P. 1220–1241.
57. Salgado-Cruz M.P., Salgado-Cruz J., García-Hernández A.B., Calderón-Domínguez G., Gómez-Viquez H., Oliver-Espinoza R. et al. // Membranes. 2021. V. 11. P. 421.
58. Zhang Y., Zhang X., Ding R., Zhang J., Liu J. // Carbohydr. Polym. 2011. V. 83. P. 813–817.
59. Kabanov V.L., Novinyuk L.V. // Food Systems. 2020. V. 3. № 1. P. 10–15.
60. Palma-Guerrero J., Lopez-Jimenez J.A., Pérez-Berná A.J., Huang I.-C., Jansson H.-B., Salinas J. et al. // Mol. Microbiol. 2010. V. 75. № 4. P. 1021–1032.
61. Nair M.S., Tomar M., Punia S., Kukula-Koch W., Kumar M. // Int. J. Biol. Macromol. 2020. V. 164. P. 304–332.
62. Punia Bangar S.P., Chaudhary V., Thakur N., Kajla P., Kumar M., Trif M. // Foods. 2021. V. 26. № 10. P. 2282.
63. Yuan G., Chen X., Li D. // Food Res. Int. 2016. V. 89. № 1. P. 117–128.
64. Guerra I.C.D., de Oliveira P.D.L., de Souza Pontes A.L., Lúcio A.S.S.C., Tavares J.F., Barbosa-Filho J.M. et al. // Int. J. Food Microbiol. 2015. V. 214. P. 168–178.
65. Braga S.P., Lundgren G.A., Macedo S.A., Tavares J.F., Vieira W.A. et al. // Int. J. Biol. Macromol. 2019. V. 139. P. 631–639.
66. Mohammadi A., Hashemi M., Hosseini S.M. // J. Food Sci. Technol. 2015. V. 52. № 11. P. 7441–7448.
67. Aloui H., Khwaldia K., Licciardello F., Mazzaglia A., Muratore G., Hamdi M., et al. // Int. J. Food Microbiol. 2014. V. 170. P. 21–28.
68. El-Mohamedy R.S., El-Gamal N.G., Bakeer A.R.T. // Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci. 2015. V. 4. P. 629–643.
69. Shah S., Hashmi M.S. // Hortic. Environ. Biotechnol. 2020. V. 61. P. 279–289.
70. Raksha B., Pooja S., Babu S. // J. Plant Sci. 2014. V. 2. P. 102–107.

71. Mohamed C., Elise N.G., Etienne T.V., Loiseau G., Montet D. // J. Food Saf. 2020. V. 40. № 3. Article e12785. <https://doi.org/10.1111/jfs.12785>
72. El-Ghaouth A., Smilanick J.L., Brown G.E., Ippolito A., Wisniewski M., Wilson C.L. // Plant Dis. 2000. V. 84. P. 243–248.
73. Melo N.F.C.B., de Lima M.A.B., Stamford T.L.M., Galembeck A., Flores M.A., Takaki G.M.D.C. et al. // Int. J. Food Sci. Technol. 2020. V. 55. P. 3381–3391.
74. Alotaibi M.A., Tayel A.A., Zidan N.S., El Rabey H.A. // J. Sci. Food Agric. 2019. V. 99. P. 4338–4343.
75. Nair M.S., Saxena A., Kaur C. // Food Bioprocess Technol. 2018. V. 11. № 7. P. 1317–1327.
76. Li X.Y., Du X.L., Liu Y., Tong L.J., Wang Q., Li J.L. // Scientia Hort. 2019. V. 257. Article 108685. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2019.108685>
77. Xu L., Zhang B., Qin Y., Li F., Yang S., Lu P. et al. // Int. J. Biol. Macromol. 2020. V. 143. P. 602–609.
78. Zhang B., Li Y., Zhang Y., Qiao H., He J., Yuan Q. et al. // Food Chem. 2019. V. 286. P. 541–549.
79. Yi Y., Wang K., Zhou G., Lu H., Zhang J. // J. Henan Univ. Technol. (Natural Science Edition). 2018. V. 39. P. 127–134.
80. Di Millo B., Martínez-Blay V., Pérez-Gago M.B., Argente-Sanchis M., Grimal A., Baraldi E. et al. // Coatings. 2021. V. 11. P. 308.
81. Fagundes C., Pérez-Gago M.B., Monteiro A.R., Palou L. // Int. J. Food Microbiol. 2013. V. 166. P. 391–398.
82. Fagundes C., Palou L., Monteiro A.R., Pérez-Gago M.B. // Sci. Hortic. 2015. V. 193. P. 249–257.
83. Rodsamran P., Sothornvit R., Palou L., Pérez-Gago M.B. // Acta Hort. 2018. V. 1194. P. 241–247.
84. Karaca H., Pérez-Gago M.B., Taberner V., Palou L. // Int. J. Food Microbiol. 2014 V. 179. P. 72–79.
85. Guimarães J.E.R., de la Fuente B., Pérez-Gago M.B., Andradas C., Carbó R., Mattiuz B.-H. et al. // Int. J. Food Microbiol. 2019. V. 301. P. 9–18.
86. Ramos M., Mellinas C., Solaberrieta I., Garrigós M.C., Jiménez A. // Foods. 2021. V. 10. P. 665.
87. Robledo N., Vera P., López L., Yazdani-Pedram M., Tapia C., Abugoch L. // Food Chem. 2018. V. 246. P. 211–219.
88. Kowalczyk D., Kordowska-Wiater M., Zięba E., Baraniak B. // Sci. Hortic. (Amsterdam). 2017. V. 218. P. 326–333.
89. Avramescu S.M., Butean C., Popa C.V., Ortan A., Moraru I., Temocico G. // Coatings. 2020. V. 10. №7. P. 687.
90. Scartazzini L., Tosati J.V., Cortez D.H.C., Rossi M.J., Flores S.H., Hubinger M.D. et al. // J. Food Sci. Technol. 2019. V. 56. P. 4045–4056.

Antifungal Surfaces

S. Yu. Filippovich^{a,*} and G. P. Bachurina^a

^a *Bach Institute of Biochemistry, Federal Research Center Fundamentals of Biotechnology,
Russian Academy of Sciences, Moscow, 119071 Russia*

^{*}*e-mail: syf55@yandex.ru*

The review presents recent data about various types of antifungal surfaces (nanostructured, functionalized, and with modified wettability) used in medicine, the food industry, and other areas. Particular attention is paid to the functionalization of surfaces with fungicides such as amphotericin B, anidulafungin, fluconazole, ziram and caspofungin, as well as the development of biodegradable edible films based on chitosan, hydroxypropyl methylcellulose and alginate containing non-toxic antifungal compounds.

Keywords: functionalized surfaces, amphotericin B, anidulafungin, fluconazole, chitosan, alginate