

УДК 641.64:577.15.04

DOI: 10.15372/ChUR2021326

Полимерные материалы с антибактериальной активностью: проблемы выбора низкомолекулярных антибактериальных агентов

В. Н. СИЛЬНИКОВ¹, Л. С. КОРОЛЕВА¹, Е. О. КРИВКИНА², Л. С. БАРБАРАШ²¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск (Россия)

E-mail: silnik@niboch.nsc.ru

²Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово (Россия)

(Поступила 06.10.20; после доработки 12.11.20)

Аннотация

Представлен краткий обзор низкомолекулярных соединений, применяемых для придания полимерным материалам антибактериальных свойств. Рассмотрены основные способы введения этих соединений в структуру полимеров. Проанализированы перспективы применения различных антибактериальных агентов с точки зрения создания материалов, способных воздействовать на антибиотикоустойчивые штаммы микроорганизмов.

Ключевые слова: полимерные материалы, модификация поверхности, антибактериальные пептиды, четвертичные аммониевые соли, амфифилы

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальные инфекции представляют собой одну из глобальных проблем, стоящих сегодня перед общественным здравоохранением. Патогенная микробная адгезия к поверхностям с последующим ростом и колонизацией клеток приводит к образованию биопленки с высокой устойчивостью к антибиотикам и защитным механизмам хозяина [1, 2]. В случае медицинских устройств, таких как имплантаты, катетеры, протезы и повязки, поверхностное микробное заражение может вызвать серьезную инфекцию. В этом случае лучшим и часто единственным выходом является замена импланта, что создает неудобства и увеличивает риск для пациента, вплоть до отказа от имплантации.

Возбудители инфекций, связанных с контаминацией имплантируемых устройств, не уникальны и представляют, как правило, возбудителей, типичных для данной области инфекций. В табл. 1 [3] представлены некоторые виды имплантов и характерные для них патогены, образующие биопленки. Однако обычные подходы, включающие профилактическое и системное введение антибиотиков или даже их комбинации, не позволяют адекватно лечить инфекции, связанные с биопленками [4]. С одной стороны, это связано с невозможностью установить достаточную концентрацию антибиотика в месте формирования биопленки [5], а с другой, как отмечалось выше, – чувствительность возбудителей в виде биопленки к антибиотикам значительно меньше, нежели чув-

ТАБЛИЦА 1

Контаминируемые поверхности и биофилмообразующие патогены

Контаминируемые поверхности	Биофилмообразующие патогены
Контактные линзы	Грамположительные кокки, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Мочевые катетеры	<i>Escherichia coli</i> и другие энтеробактерии
Эндотрахеальные устройства	Смешанная бактериальная и грибковая флора
Венозные катетеры	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Искусственные сердечные клапаны	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Сосудистые импланты	Грамположительные кокки
Ортопедические импланты	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>

ствительность у бактерий, находящихся в свободной форме.

Данный факт связан как с наличием матрикса, через который антибиотик дополнительно должен проникнуть, так и с тем, что значительная часть бактерий в биопленке находятся в неактивной форме, в то время как антибиотики в большинстве своем нацелены на бактерии, находящиеся в активной фазе жизненного цикла [6, 7]. Кроме того, для определения антибактериальной активности антибиотиков используют неассоциированные микроорганизмы. Таким образом, установленные минимальные подавляющие концентрации и рекомендованные на их основе дозы препаратов могут быть совершенно неадекватными для борьбы с возбудителями, находящимися в биопленке [8].

Выходом из сложившейся ситуации может быть подход, заключающийся во введении антибактериального препарата непосредственно в структуру полимера. Данный подход решает проблему локальной доставки препарата, а также обеспечивает воздействие препарата на микроорганизмы до момента формирования ими биопленок.

В настоящем обзоре рассмотрены основные типы низкомолекулярных соединений, используемые для модификации полимерных материалов с целью придания им антибактериальных свойств.

ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АНТИБИОТИКИ

На данный момент антибиотики являются наиболее широко применяемыми антибактериальными препаратами. Однако их повсеместное использование в медицине и ветеринарии привело к тому, что практически ко всем антибиотикам в настоящее время обнаружены резистентные штаммы микроорганизмов. Положение усугубляется появлением бактерий, обладаю-

щих множественной лекарственной устойчивостью. Пока известен единственный антибиотик теиксобактин, для которого не обнаружено резистентных микроорганизмов [9]. Однако данный антибиотик активен только в отношении грамположительных бактерий [10]. Кроме того, после его широкого внедрения в медицинскую практику, по-видимому, следует ожидать появление резистентности у бактерий и к этому антибиотику [11]. Тем не менее антибиотики остаются наиболее привлекательными низкомолекулярными соединениями при создании полимерных материалов с антибактериальными свойствами.

Для создания таких материалов применяют различные подходы. Антибиотик: 1) присоединяют по функциональным группам, находящимся на поверхности полимера; 2) вводят в структуру мономера с последующей полимеризацией; 3) вводят в полимерную цепь в качестве сомономера; 4) включают в структуру полимера за счет нековалентных взаимодействий. Все вышесказанное применимо и к другим антибактериальным агентам, которые будут рассмотрены далее.

В значительной степени выбор стратегии синтеза антибактериальных полимерных материалов определяется поставленными задачами. Так, модификация поверхности практически не влияет на механические свойства полимера, что принципиально важно при создании медицинских изделий. Напротив, при создании лекарственных препаратов с пролонгированным действием принципиальное значение имеет удельное содержание антибиотика в полимере и скорость его высвобождения, в то время как механические свойства несущественны. Следует также учитывать, что молекулы антибиотика, ковалентно присоединенного к поверхности полимера, не могут взаимодействовать с мишенями, находящимися внутри бактерий. Следовательно, антибиотик должен быть присоединен к поверхности через лабильные группы, расщепляемые

под действием каких-либо внешних факторов и в то же время обеспечивающие длительность этого процесса.

Наибольшее число описанных в литературе материалов с антибактериальным действием были получены путем присоединения антибиотиков к функциональным группам полимера на его поверхности. Хотя этот подход обеспечивает существенно меньшую плотность препарата, он широко применяется при модификации полимеров антибиотиками бета-лактамного и фторхинолонового рядов, содержащих в своей структуре карбоксильную и аминогруппы. Активация карбоксильной группы антибиотика может быть использована для присоединения к полимерам, содержащим на поверхности свободные аминоры или гидроксильные группы с образованием амидных или сложноэфирных связей соответственно [12–15]. Активация карбоксильной группы, находящейся на поверхности полимера, может быть использована для присоединения антибиотика непосредственно через его аминогруппу, с образованием амидной связи [16]. В ряде случаев, когда в качестве реакционных центров в антибиотике и на поверхности полимера выступают однотипные группы, используют промежуточные линкерные группы [17]. Из-за структурных особенностей (наличие большого числа различных реакционноспособных групп) другие классы антибиотиков для прямой модификации поверхности полимера применяются значительно реже. Таким примером может служить моди-

фикация биodeградируемых полимеров на основе декстрана и полиглутаминовой кислоты стрептомицином [18].

Стратегия, где при синтезе полимера используют мономеры, уже содержащие молекулу антибиотика, обеспечивает высокую плотность антибактериального агента на поверхности, что нашло широкое применение при создании макромолекулярных носителей лекарственного препарата пролонгированного действия. Химические аспекты синтеза таких модифицированных полимеров на примере производных фторхинолонов представлены в недавнем обзоре [19].

Как уже отмечалось выше, наличие в структуре антибиотика большого числа функциональных групп в значительной степени затрудняет или даже делает невозможным применение антибиотика в составе мономера и его использование для постсинтетической модификации поверхности. В этом случае возможен подход, при котором антибиотик входит непосредственно в цепь полимера [20]. Так, при взаимодействии гентамицина с N,N' -бисметиленакриламидом образуется разветвленный полимер (схема 1) [21].

Данный полимер продемонстрировал высокую противоопухолевую и антибактериальную активность, однако является ли данная активность следствием деградирования полимера с высвобождением активных низкомолекулярных фрагментов либо взаимодействия с поликатионной поверхностью полимера, остается не вполне ясным.

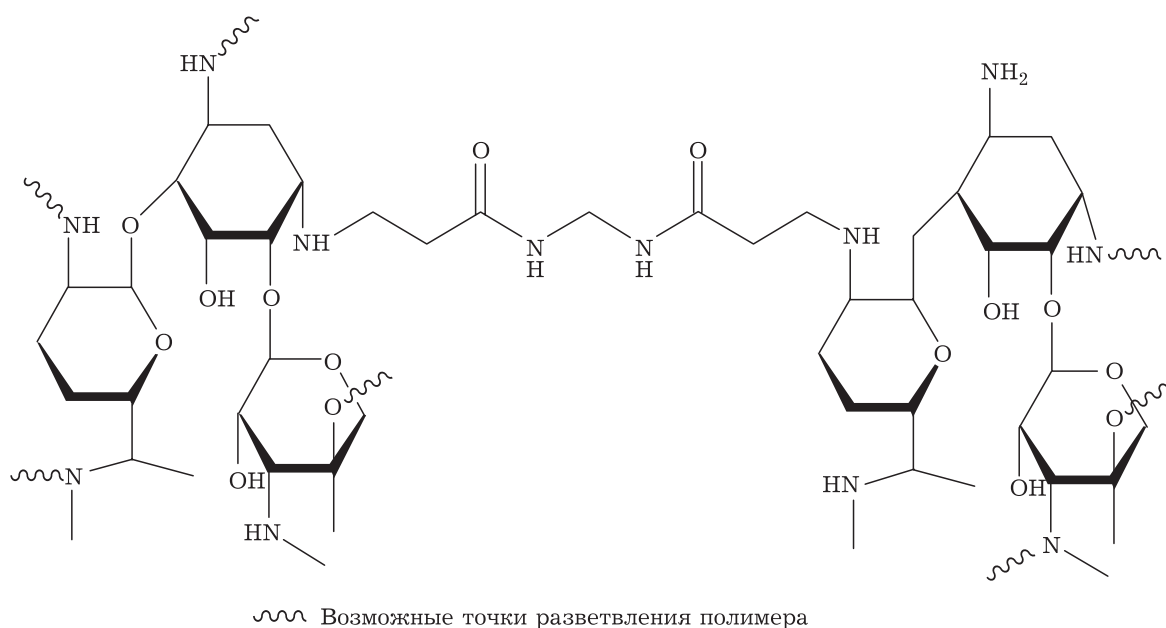


Схема 1. Структура разветвленного полимера на основе гентамицина.

В последнее десятилетие для доставки и пролонгированного высвобождения лекарственных препаратов широкое распространение получили гидрогели – трехмерные полимерные сети, получаемые из водорастворимых или биодеградируемых природных или синтетических полимеров, в которых антибактериальный агент связан с полимерной матрицей посредством нековалентных взаимодействий [22]. Получен ряд гидрогелей, содержащих антибиотики фторхинолонового ряда (ципрофлоксацин [23–25], левофлоксацин [26, 27],) гентамицин [28, 29], ванкомицин [30, 31], ряд антибиотиков β -лактамного ряда (цефалоспорины [32], цефазолин [33]). Для уменьшения риска выработки резистентности предлагается использовать в структуре одного гидрогеля несколько антибактериальных агентов (ципрофлоксацин, миноциклин, метронидазол) [34], (ципрофлоксацин, клиндамицин, метронидазол) [35] с различными механизмами действия.

ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ КАТИОННЫЕ ГРУППЫ

В 2009 г. Мацузаки сформулировал основные требования, которым должен удовлетворять полимер, чтобы проявлять эффективную антимикробную активность [36]. Эти требования основывались на анализе структуры бактериальной мембраны и механизмов, участвующих в разрушении этой мембраны: 1) структура полимера должна обеспечивать достаточный контакт с микроорганизмами; 2) полимер должен иметь достаточное количество катионных групп, чтобы могла произойти адгезия микроорганизма; 3) полимер также должен содержать гидрофобные фрагменты.

Сегодня общеизвестно, что мембраны бактериальных клеток (как грамположительных, так и грамотрицательных) образованы фосфолипидами и тейхоевыми кислотами с отрицательным суммарным поверхностным зарядом. Следовательно, полимеры, несущие положительно заряженные функциональные группы, в принципе способны лучше взаимодействовать со стенкой бактериальной клетки по сравнению с полимерами с нейтрально или отрицательно заряженной поверхностью [36].

Действительно, полимеры, содержащие на поверхности четвертичные соли аммония (ЧСА), например хлорид поливинилбензиламмония, продемонстрировали высокую антибактериальную активность [37]. Третичные аминогруппы, под-

вергающиеся протонированию в физиологических условиях, будучи введенными в структуру полимера, также придают последнему антибактериальные свойства. Синтезирован широкий спектр полимеров, содержащих третичные аминогруппы, на основе полистирола [38] и диметиламиноэтилметакрилата [39], обладающих высокой антибактериальной активностью. Аммониевые группы в структуре полимера могут быть заменены на положительно заряженные фосфониевые группы [40–42]. В обзорах [43, 44] представлен широкий ряд полимеров, содержащих разнообразные амино-, аммониевые и фосфониевые группы, рассматриваются основные методы синтеза, а также обсуждается возможный механизм антибактериальной активности таких полимеров. Положительно заряженные группы при контакте с бактериями, по-видимому, повреждают бактериальную мембрану, предотвращая рост и в итоге приводя к гибели бактерии. Однако катионные группы, иммобилизованные на поверхности, не обладают степенями свободы ЧСА в растворе, их взаимодействие с оболочками бактериальных клеток и липидными мембранами должно существенно отличаться от механизма повреждения бактериальных стенок молекулами ЧСА в растворе [45].

В случае любых полимерных материалов, содержащих катионные группы, мертвые бактерии задерживаются на поверхности за счет электростатического взаимодействия, в результате чего антибактериальная активность полимеров снижается. Ведутся работы, направленные на конструирование полимеров, способных инактивировать бактерии, очищать поверхность и восстанавливать антибактериальную активность [46, 47]. Считается, что наличие цвиттеррионных групп препятствует адгезии бактериальных клеток на поверхности и, соответственно, полимеры, содержащие такие группы, не должны обладать антибактериальной активностью [48, 49]. Тем не менее описан ряд цвиттеррионных полимеров, содержащих на поверхности остатки бетаина и сульфогруппы (схема 2, а), которые продемонстрировали высокую антибактериальную активность в отношении *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [50].

Возможность применения различных катионных и анионных групп открывает широкие перспективы к конструированию антибактериальных препаратов, обладающих заданными биологическими [51–53] и физическими [54, 55] свойствами, необходимыми при создании тех или иных медицинских устройств и имплантов.

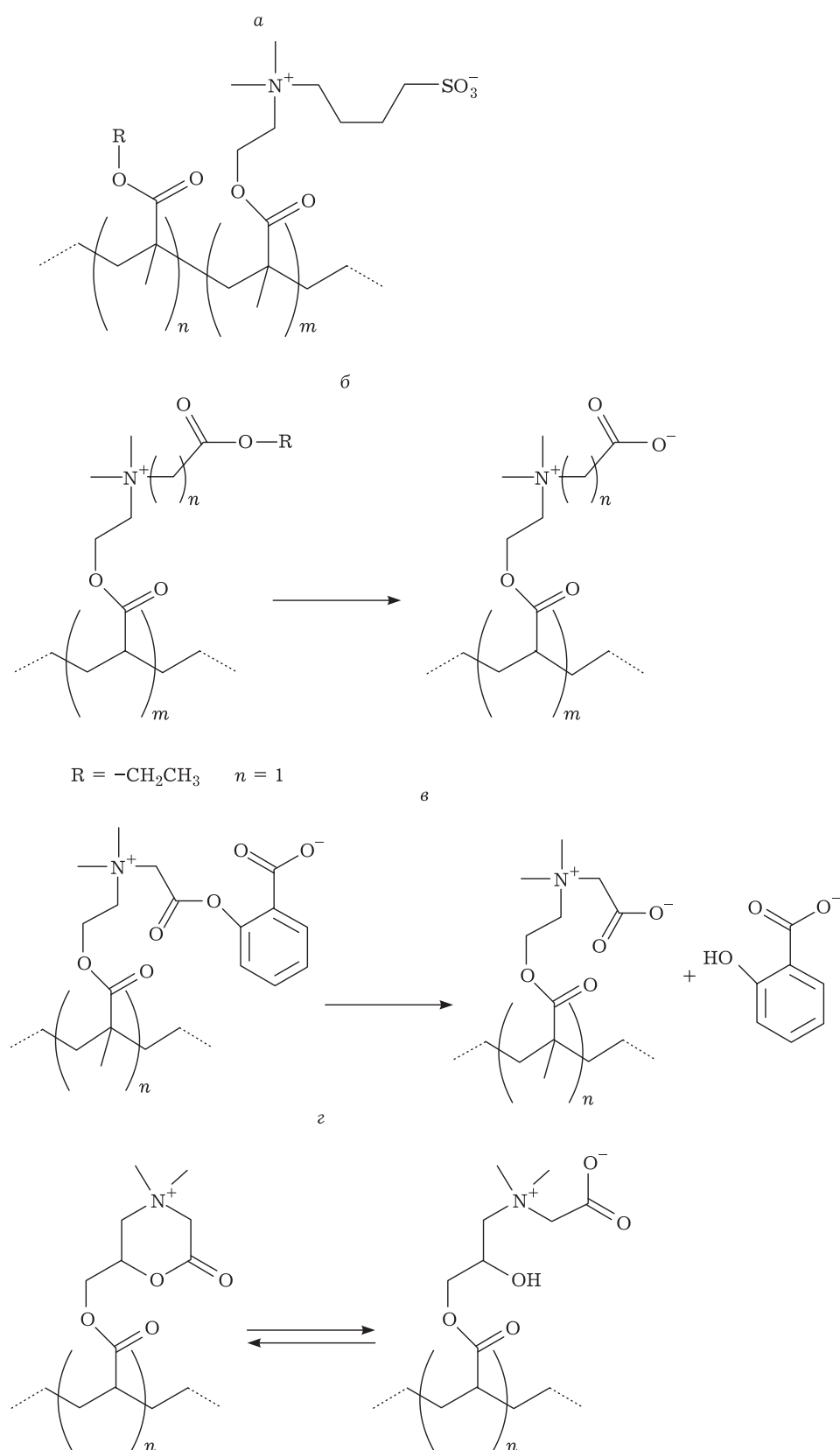


Схема 2. Структура полимера: а – содержащего цвиттерионные группы и показавшего антибактериальную активность в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов; б – с “замаскированной” цвиттерионной группой; в – с цвиттерионными группами с отщепляемым низкомолекулярным антибактериальным агентом; г – с обратимо “включаемой” цвиттерионной группой.

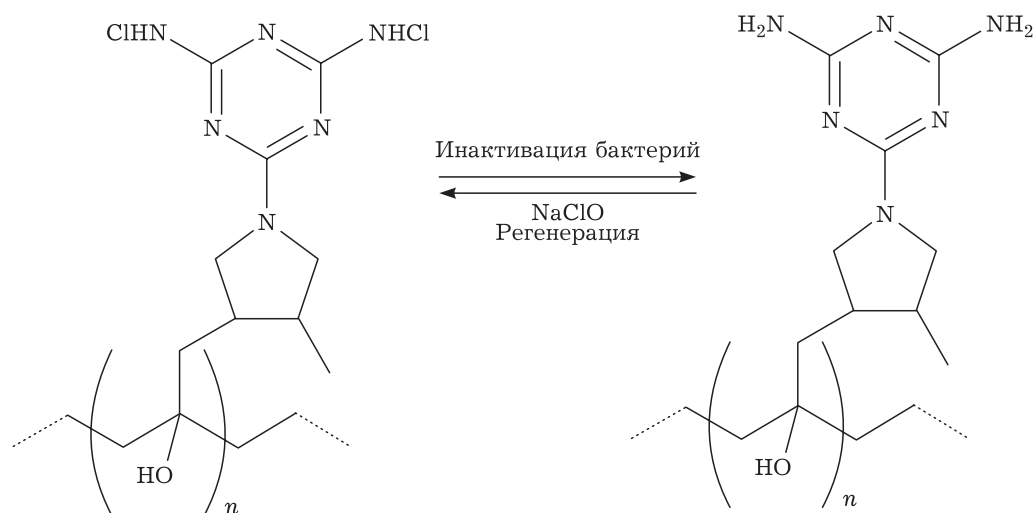


Схема 3. Структура полимера с регенерируемыми хлораминогруппами.

В работе [56] предложен полимер, в исходном состоянии содержащий четвертичные аммониевые группы (см. схему 2, б), которые инактивируют бактериальные клетки, вступающие в прямой контакт с поверхностью. Однако в отличие от постоянно заряженных катионных полимеров, сложноэфирные группы в этом соединении легко подвергаются гидролизу с образованием полимера с цвиттерионными группами, вследствие чего происходит самоочищение поверхности. Меняя структурные параметры (R и n , см. схему 2, б) можно изменять скорость перехода поверхности из одного состояния в другое.

Оригинальный подход к конструированию цвиттерионных полимеров с антибактериальными свойствами продемонстрирован в работе [57], где отщепляемая группа (салициловая кислота) сама обладает антибактериальной активностью (см. схему 2, в).

Предложенная стратегия может быть легко распространена на другие анионные антибиотики, такие как налидиксовая кислота или пенициллин, что позволяет создавать материалы, препятствующие образованию биопленок и в то же время подавляющие рост бактерий, не контактирующих с поверхностью непосредственно.

В работе [58] цвиттерионная группа “замаскирована” в виде внутримолекулярного циклического сложного эфира (см. схему 2, г). При этом циклический эфир легко можно регенерировать обработкой уксусной (20 ч) или трифторуксусной (1 ч) кислотой при комнатной температуре. Способность к регенерации может оказаться полезной в случае применения полимера в медицинских изделиях многократного использования.

Принципиально другой тип регенерируемой поверхности с антибактериальной активностью основан на полимерах, содержащих в качестве антибактериального агента галогенамины [59]. Пример структуры полимера, содержащего хлораминогруппы, обладающего высокой антибактериальной активностью, представлен на схеме 3 [60].

В обзоре [61] представлены полимеры, содержащие различные галогенаминогруппы, методы их синтеза и области возможного применения.

ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПЕПТИДОВ

На волне роста устойчивости бактерий и острой нехватки новых антибиотиков все большее внимание привлекают антимикробные пептиды (АМП) – важный инструмент для борьбы как с бактериальными биопленками, так и со штаммами, устойчивыми к антибиотикам [62]. О взрывном характере роста интереса к АМП может свидетельствовать тот факт, что количество уникальных последовательностей АМП, собранных в базе данных с открытым доступом DRAMP [63], содержащей общие, патентные и клинические антимикробные пептиды, увеличилось с 4,5 тыс. в 2016 г. [64] до более чем 14 тыс. к середине 2019 г. [65]. К началу сентября 2020 г. DRAMP содержит информацию о 5877 статьях, 14 739 патентах и 76 клинических испытаний АМП.

Считается, что в основе механизма действия большинства антимикробных пептидов первым шагом является нарушение целостности бактериальной мембраны [66], однако АМП, по анало-

гии с антибиотиками, могут блокировать некоторые ферменты, нарушать функции РНК и ДНК, повреждать мембраны субклеточных компартментов [67–72]. Разрушение бактериальной стенки делает менее вероятным развитие устойчивости патогенов к АМП, чем к традиционным антибиотикам. Тем не менее обнаружен ряд механизмов, приводящих к устойчивости патогенов к АМП [73–77], в том числе за счет снижения общего отрицательного заряда поверхности [78] бактерий, что делает их не только устойчивыми к катионным АМП, но и к ЧСА.

Несмотря на активный интерес к АМП, в литературе встречается лишь небольшое число публикаций, посвященных синтезу полимерных поверхностей, содержащих ковалентно связанные АМП. Неспособность иммобилизованных АМП достигать своих клеточных мишеней в ряде случаев является причиной потери их антибактериальной активности [79], что, вероятно, является одним из сдерживающих факторов широкого применения АМП.

Тем не менее есть ряд примеров успешной иммобилизации АМП на поверхности. Так, синтетический пептид мелимин (TLISWIKNKRKQRPVSRRRRRRGGRRR) был ковалентно присоединен к гидрогелю этафилкон А путем активации свободных карбоксильных групп полимера водорастворимым карбодиимидом с последующей обработкой раствором пептида. Такой способ модификации не позволяет получить полимер с однозначно присоединенным пептидом, поскольку в структуре пептида содержится несколько свободных амино- и гидроксильных групп (три аминокислоты лизина и N-концевая аминокислота пептида, гидроксильные группы серина и треонина), способных реагировать с активированной карбоксильной группой в полимере. Ковалентно присоединенный пептид продемонстрировал меньшую антибактериальную активность в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и *S. aureus* в сравнении с пептидом, адсорбированным на поверхности полимера нековалентно [80]. Синтетические пептиды RK1 (RWKRWWRRKK) и RK2 (RKKRWWRRKK) были присоединены к полимеру, содержащему на поверхности полиглицидиловый эфир. Данные пептиды также имеют несколько функциональных групп в различных частях молекулы (аминогруппы лизина), по которым возможно ее присоединение к поверхности. И хотя пептиды значительно короче, а значит менее структурированы, чем в предыдущем примере, авторы также отмечают

меньшую антибактериальную активность в отношении *E. coli*, *S. aureus* и *Candida albicans* пептидов, мобилизованных на поверхности, в сравнении с нативными [81]. По-видимому, снижение антимикробной активности происходит вследствие изменения структуры и/или ориентации пептида при его иммобилизации на поверхность [82, 83]. Для однозначного присоединения АМП к поверхности был использован пептид E14LKK (LKKLLKLLKLLKL) с полностью защищенными аминокислотными остатками лизина. Присоединение было осуществлено через ацилирование карбоксильными группами полимера N-концевой аминокислоты пептида [84]. Примером другого типа селективного присоединения могут служить работы, в которых использовались деблокированные пептиды H-SKRWWKWRW-NH₂ (все аминокислоты – D-энантиомеры) [85] и CWWLSRIWRR [86], содержащие в своей структуре на N-конце единственный остаток цистеина. Селективность присоединения обеспечивалась наличием на поверхности полимера активированных двойных связей, избирательно взаимодействующих с SH-группой цистеина. В приведенных выше примерах [81, 84–86] для снижения влияния поверхности на ориентацию пептида в качестве промежуточной линкерной группы были использованы молекулы полиэтиленгликоля различной длины.

Другим важным сдерживающим фактором широкого применения АМП для создания полимеров с антибактериальными свойствами является его невысокая стабильность к действию различных протеаз и пептидаз. Для придания устойчивости к протеолитическим ферментам в структуре АМП природные аминокислоты частично или полностью заменяются на их D-энантиомеры либо неприродные или модифицированные природные аминокислоты [87, 88]. Однако такая модификация существенно увеличивает стоимость АМП, что дополнительно снижает привлекательность таких соединений [89].

КАТИОННЫЕ АМФИФИЛЫ

Альтернативой рассмотренным выше группам соединений, обладающих антибактериальной активностью, могут служить катионные амфилилы (КА) – молекулы с одной или несколькими положительно заряженными группами и липофильными фрагментами [90, 91]. Данные соединения являются синтетическими аналогами катионных природных АМП, также способны вызывать нарушение трансмембранного по-

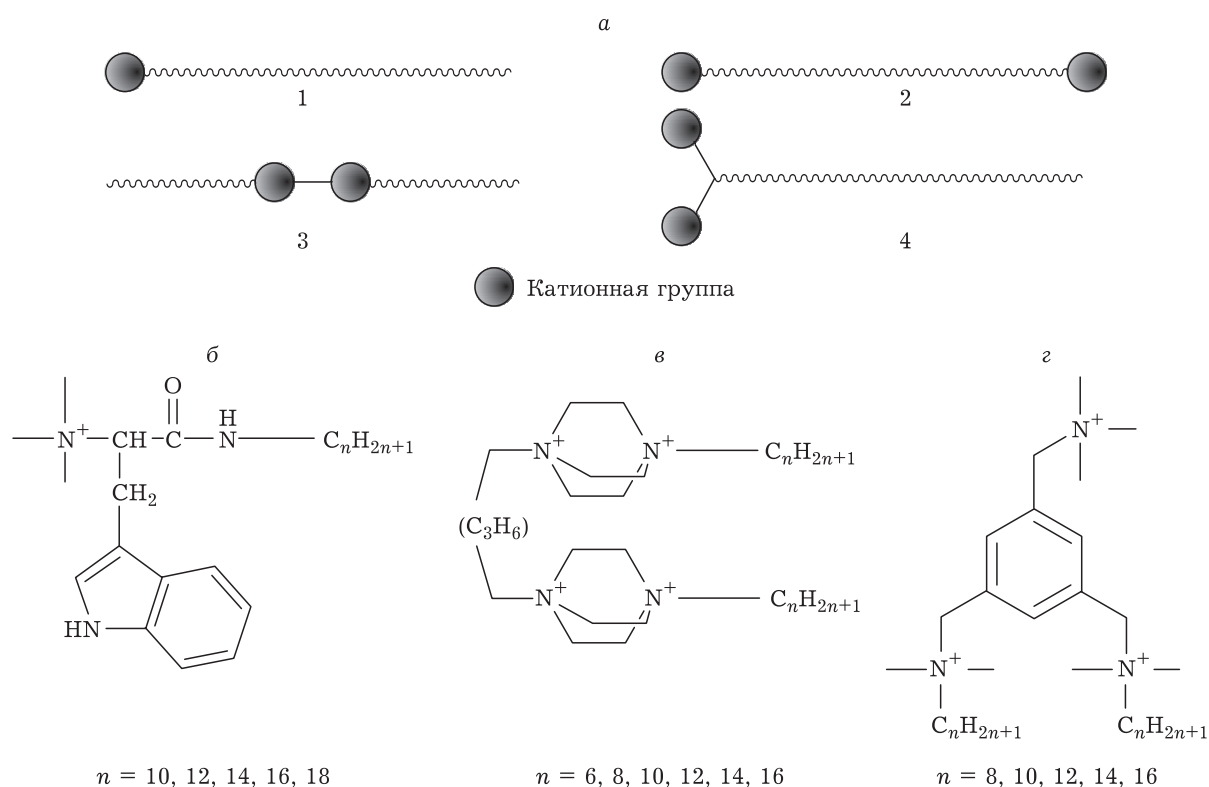


Схема 4. а – основные виды катионных амфифилов; б–г – примеры амфифильных соединений с различной топологией, показавших высокую антибактериальную активность.

тенциала, утечку цитоплазматического содержимого и, в итоге, гибель клеток [92]. В то же время данные соединения являются ЧСА, и полимерные материалы с привитыми ЧСА можно рассматривать как частный случай КА, иммобилизованных на поверхность [41, 43, 93].

При синтезе полимерных материалов, содержащих в качестве антимикробных агентов КА, в зависимости от строения последних, могут быть использованы синтетические подходы, применяемые при синтезе полимеров, модифицированных антибиотиками, АМП или ЧСА. Исключение составляют полимерные материалы, в которых катионные и гидрофобные фрагменты КА входят в состав различных мономерных звеньев [94, 95].

Антимикробная активность КА сильно зависит от его строения. Основные структурные разновидности КА представлены на схеме 4, а. Гидрофобный фрагмент обычно состоит из одной или нескольких линейных насыщенных углеводородных цепей, но он также может содержать ответвления, точки ненасыщенности или кольца. Рядом исследователей была продемонстрирована взаимосвязь между длиной гидрофобной цепи амфифила (см. схему 4, б) и его антибактериальной активностью, причем оптимальная эффективность обычно обнаруживается при не-

которой промежуточной длине цепи, выше и ниже которой активность снижается. Для грамположительных бактерий оптимальная длина алкильной цепи составляет 12–14 атомов углерода, в то время как для грамотрицательных бактерий максимальная активность достигается для соединений с длиной цепи 14–16 атомов углерода. Соединения с длиной *n*-алкильной цепи менее 4 или более 18 атомов углерода практически неактивны [96, 97]. Следует отметить, что данный эффект наблюдается для соединений с различной топологией, независимо от числа катионных групп и алкильных остатков. Так, КА с топологией, представленной на схеме 4, б (одна алкильная цепь), показывает наибольшую активность в отношении грамположительных (*Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus*, *S. aureus*) и грамотрицательных (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella aerogenes*) микроорганизмов при длине алкильного остатка 12–14 атомов углерода [98]. Схожие результаты были получены для КА с топологией, представленной на схеме 4, в, г, для которых максимальная активность в отношении грамположительных (*B. subtilis*, *S. aureus*) и грамотрицательных (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Salmonella enterica*) микроорганизмов проявлялась при длине каждого алкиль-

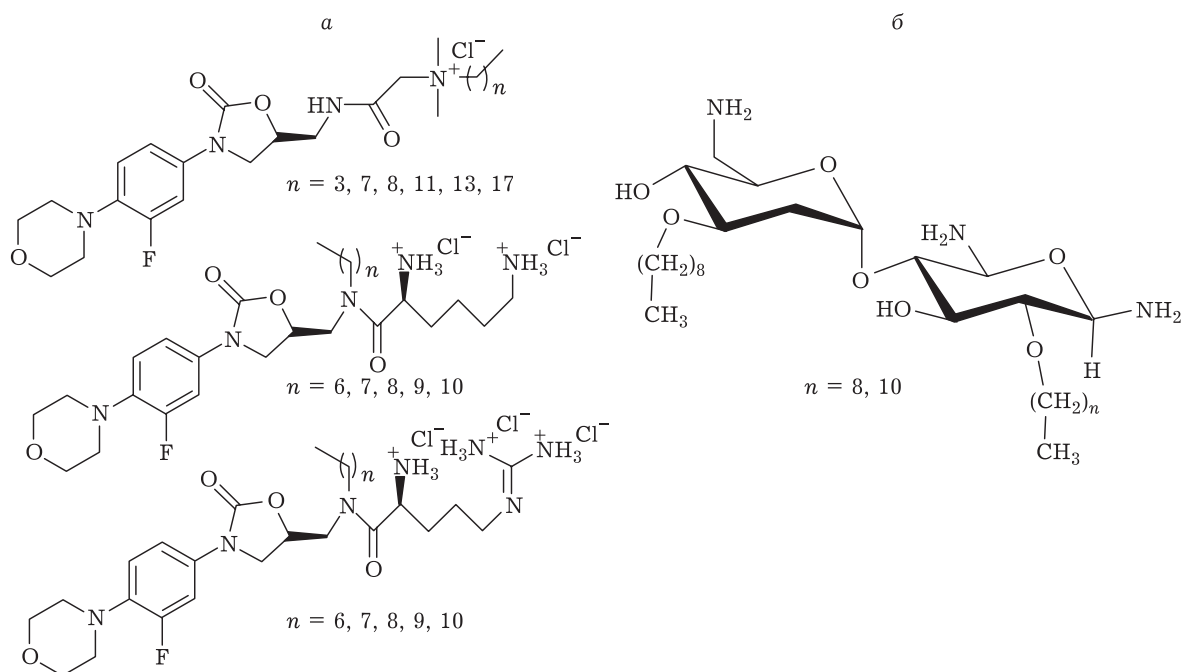


Схема 5. Катионные амфифилы, содержащие антибиотик линезолид (а) и неамин (б).

ного остатка 10–12 атомов углерода [99, 100]. Наличие разветвленных липофильных цепей, а также включение в них ненасыщенных связей приводит к снижению антибактериальной активности [101].

Гидрофильная (катионная) группа большинства классов КА представляет собой аминогруппу (с рН-зависимым зарядом) или четвертичную аммониевую группу (с рН-независимым положительным зарядом). Ряд исследований продемонстрировал влияние на антибактериальную активность строения катионной группы [102], количества катионных групп [103, 104] и расстояния между ними [105].

Как уже отмечалось выше, у бактерий затруднена выработка резистентности к соединениям, чья антибактериальная активность обусловлена разрушением клеточной стенки микроорганизмов. Тем не менее существуют механизмы выработки резистентности у бактерий к катионным АМП и ЧСА, в основном за счет включения положительно заряженных молекул в клеточную мембрану [106, 107]. Одним из подходов к уменьшению вероятности выработки устойчивости является комбинация нескольких антибактериальных препаратов с различными механизмами действия, например, АМП с антибиотиками [108]. Разнообразная архитектура катионных амфифилов позволяет реализовать данный подход в одной молекуле. Так, в работе [109] описан синтез и антибактериальная ак-

тивность амфифилов (схема 5, а), в структуры которых включен антибиотик линезолид, предотвращающий инициацию синтеза белка [110]. Описаны синтез и антибактериальная активность ряда амфифилов на основе аминогликозидных антибиотиков (неомицин, канамицин, амиксин), в которых катионная часть амфифила является составной частью антибиотика (см. схему 5, б) [111–113]. Также были получены гибридные структуры, включающие фрагмент КА и производные халконов (α, β -ненасыщенных кетонов), природных и синтетических соединений, обладающих антибактериальной активностью с широким спектром бактериальных мишеней [114], а также других низкомолекулярных соединений, потенциально обладающих антибактериальной активностью [115]. Описаны синтетические амфифилы, содержащие в своей структуре группы, сами по себе не обладающие антибактериальной активностью (пирен, 1,4-диабидцикло[2.2.2]октан), однако в составе амфифила способные блокировать синтез ДНК [116] или разрушать бактериальную РНК [117]. Широкий выбор структурных элементов в сравнении с АМП позволяет создавать КА с улучшенными фармакокинетическими параметрами за счет введения в структуру амфифила расщепляемых в физиологических условиях связей [118].

Отсутствие жесткой привязки к структуре используемых аминокислот и разнообразие син-

тетических аналогов антимикробных пептидов в сочетании с относительно простыми методами синтеза позволяют создавать соединения, обладающие высокой антибактериальной активностью и низкой цитотоксичностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое применение имплантов в медицине обострило проблему борьбы с бактериальными биопленками и, как следствие, усилило потребность в полимерных материалах с антибактериальными свойствами. В сочетании с общими проблемами снижения эффективности антибактериальных препаратов, в связи с появлением бактерий с множественной лекарственной устойчивостью, становится крайне актуальным создание новых материалов, обладающих высокой антибактериальной активностью и низкой вероятностью индуцирования лекарственной устойчивости. Мембрано-активные соединения (четвертичные соли аммония, антимикробные пептиды, катионные амфифилы) частично решают данную проблему. Наиболее привлекательными соединениями являются катионные амфифилы. Большинство этих соединений обладают высокой эффективностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий (в том числе к штаммам, устойчивым к антибиотикам), наряду с хорошей селективностью в отношении клеток млекопитающих. Возможность получения амфифилов, разрушающих бактериальные мембраны и в то же время имеющих другие бактериальные мишени, в значительной степени снижает вероятность возникновения резистентности к таким соединениям. Высокая стабильность данных соединений, в том числе в физиологических жидкостях, в сочетании с низкой стоимостью их синтеза делает катионные амфифилы наиболее перспективными кандидатами на роль низкомолекулярных модификаторов полимерных материалов с антибактериальными свойствами.

Работа выполнена в рамках гранта РФФ № 20-15-00075 “Разработка биodeградируемого сосудистого протеза малого диаметра с атромбогенным и противомикробным покрытием”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Aslam S., Darouiche R. O. Role of antibiofilm-antimicrobial agents in controlling device-related infections // *Int. J. Artif. Organs*. 2010. Vol. 34. P. 752–758.
- Geipel U. Pathogenic organisms in hip joint infections // *Int. J. Med. Sci*. 2009. Vol. 6. P. 234–240.
- Pintucci J. P., Corno S., Garotta M. Biofilms and infections of the upper respiratory tract // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2010. Vol. 14. P. 683–690.
- Stewart P. S., Costerton J. W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms // *Lancet*. 2001. Vol. 358. P. 135–138.
- Zhao L., Chu P. K., Zhang Y., Wu Z. Antibacterial coatings on titanium implants // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater*. 2009. Vol. 91. P. 470–480.
- Gordon C. A., Hodges N., Marriott C. Use of slime dispersants to promote antibiotic penetration through the extracellular polysaccharide of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* // *Antimicrob. Agents Chemother*. 1991. Vol. 35. P. 1258–1260.
- Desrosiers M., Bendaiah Z., Barbeau J. Effectiveness of topical antibiotics on *Staphylococcus aureus* biofilm *in vitro* // *Am. J. Rhinol*. 2007. Vol. 21. P. 149–153.
- Keays T., Ferris W., Vandemheen K. L., Chan F., Yeung S. W., Mah T. F., Ramotar K., Saginur R., Aaron S. D. A retrospective analysis of biofilm antibiotic susceptibility testing: A better predictor of clinical response in cystic fibrosis exacerbations // *J. Cyst. Fibros*. 2009. Vol. 8. P. 122–127.
- Karas J. A., Chen F., Schneider-Futschik E. K., Kang Z., Hussein M., Swarbrick J., Hoyer D., Giltrap A. M., Payne R. J., Li J., Velkov T. Synthesis and structure-activity relationships of teixobactin // *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2020. Vol. 1459. P. 86–105.
- Marshall H. New antibiotic discovered for gram-positive bacteria // *Lancet Respir. Med*. 2015. Vol. 3. P. 104.
- Arias C. A., Murray B. E. A new antibiotic and the evolution of resistance // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372. P. 1168–1170.
- Yang H., Lopina S. T. Penicillin V-conjugated PEG-PAMAM star polymers // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed*. 2003. Vol. 14. P. 1043–1056.
- Chen J., Su F. Y., Das D., Srinivasan S., Son H. N., Lee B., Radella F., Whittington D., Monroe-Jones T., West T. E., Convertine A. J., Skerrett S. J., Stayton P. S., Ratner D. M. Glycan targeted polymeric antibiotic prodrugs for alveolar macrophage infections // *Biomaterials*. 2019. Vol. 195. P. 38–50.
- Sobczak M. Synthesis and characterization of polyester conjugates of ciprofloxacin // *Eur. J. Med. Chem*. 2010. Vol. 45. P. 3844–3849.
- Sobczak M., Nalecz-Jawecki G., Kolodziejcki W. L., Gos P., Zoltowska K. Synthesis and study of controlled release of ofloxacin from polyester conjugates // *Int. J. Pharm*. 2010. Vol. 402. P. 37–43.
- Ustariz-Peyret C., Coudane J., Vert M., Kaltsatos V., Boisramene B. Labile conjugation of a hydrophilic drug to PLA oligomers to modify a drug delivery system: Cephadrin in a PLAGA matrix // *J. Microencapsul*. 2000. Vol. 17. P. 615–624.
- Woo G. L. Y., Yang M. L., Yin H. Q., Jaffer F., Mittelman M. W., Santerre J. P. Biological characterization of a novel biodegradable antimicrobial polymer synthesized with fluoroquinolones // *J. Biomed. Mater. Res*. 2002. Vol. 59. P. 35–45.
- Coessens V., Schacht E., Domurado D. Synthesis of polyglutamine and dextran conjugates of streptomycin with an acid-sensitive drug-carrier linkage // *J. Control. Release*. 1996. Vol. 38. P. 141–150.
- Mulas K., Stefanowicz Z., Oledzka E. Current state of the polymeric delivery systems of fluoroquinolones – A review // *J. Control. Release*. 2019. Vol. 294. P. 195–215.
- Sobczak M., Nurzyńska K., Kolodziejcki W. Seeking polymeric prodrugs of norfloxacin. Part 2. Synthesis and structural analysis of polyurethane conjugates // *Molecules*. 2010. Vol. 15. P. 842–856.

- 21 Chen M., Hu M., Wang D., Wang G., Zhu X., Yan D., Sun J. Multifunctional hyperbranched glycoconjugated polymers based on natural aminoglycosides // *Bioconjug. Chem.* 2012. Vol. 23. P. 1189–1199.
- 22 Ng V. W., Chan J. M., Sardon H., Ono R. J., Garcia J. M., Yang Y. Y., Hedrick J. L. Antimicrobial hydrogels: A new weapon in the arsenal against multidrug-resistant infections // *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2014. Vol. 78. P. 46–62.
- 23 Manju S., Antony M., Sreenivasan K. Synthesis and evaluation of a hydrogel that binds glucose and releases ciprofloxacin // *J. Sci. Mater.* 2010. Vol. 45. P. 4006–4012.
- 24 Marchesan S., Qu Y., Waddington L. J., Easton C. D., Glat-tauer V., Lithgow T. J., McLean K. M., Forsythe J. S., Hart-ley P. G. Self-assembly of ciprofloxacin and a tripeptide into an antimicrobial nanostructured hydrogel // *Biomaterials.* 2013. Vol. 34. P. 3678–3687.
- 25 Zhou X. H., Wei D. X., Ye H. M., Zhang X., Meng X., Zhou Q. Development of poly(vinyl alcohol) porous scaffold with high strength and well ciprofloxacin release efficiency // *Mater. Sci. Eng. C: Mater. Biol. Appl.* 2016. Vol. 67. P. 326–335.
- 26 Montanari E., D'Arrigo G., Di Meo C., Virga A., Coviello T., Passariello C., Matricardi P. Chasing bacteria within the cells using levofloxacin-loaded hyaluronic acid nanohydrogels // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2014. Vol. 87. P. 518–523.
- 27 Lu C., Xiao Y., Liu Y., Sun F., Qiu Y., Mu H., Duan J. Hyal-uronic acid-based levofloxacin nanomicelles for nitric oxide-triggered drug delivery to treat bacterial infections // *Carbohydr. Polym.* 2020. Vol. 229. P. 115479.
- 28 Nnamani P. O., Kenekukwu F. C., Dibua E. U., Ogbon-na C. C., Monemeh U. L., Attama A. A. Transdermal mic-rogels of gentamicin // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2013. Vol. 84. P. 345–354.
- 29 Dorati R., De Trizio A., Genta I., Merelli A., Modena T., Conti B. Gentamicin-loaded thermosetting hydrogel and moldable composite scaffold: Formulation study and bio-logic evaluation // *J. Pharm. Sci.* 2017. Vol. 106. P. 1596–1607.
- 30 Zhao Y., Zhang X., Wang Y., Wu Z., An J., Lu Z., Mei L., Li C. *In situ* cross-linked polysaccharide hydrogel as extra-cellular matrix mimics for antibiotics delivery // *Carbo-hydr. Polym.* 2014. Vol. 105. P. 63–69.
- 31 Gustafson C. T., Boakye-Agyeman F., Brinkman C. L., Reid J. M., Patel R., Bajzer Z., Dadsetan M., Yaszemski M. J. Controlled delivery of vancomycin *via* charged hydrogels // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. P. e0146401.
- 32 Grohs P., Podglajen I., Guerot E., Bellenfant F., Caumont-Prim A., Kac G., Tillecovidin B., Carbone E., Chatellier G., Meyer G., Fagon J. Y., Gutmann L. Assessment of five screening strategies for optimal detection of carriers of third-generation cephalosporin-resistant Enterobacteria-ceae in intensive care units using daily sampling // *Clin. Microbiol. Infect.* 2014. Vol. 20. P. O879–O886.
- 33 Lai P. L., Hong D. W., Ku K. L., Lai Z. T., Chu I. M. Novel thermosensitive hydrogels based on methoxy polyethylene glycol-co-poly(lactic acid-co-aromatic anhydride) for cefa-zolin delivery // *Nanomedicine.* 2014. Vol. 10. P. 553–560.
- 34 Albuquerque M. T. P., Nagata J., Bottino M. C. Antimicro-bial efficacy of triple antibiotic-eluting polymer nanofibers against multispecies biofilm // *J. Endod.* 2017. Vol. 43. P. 51–56.
- 35 Karczewski A., Feitosa S. A., Hamer E. I., Pankajakshan D., Gregory R. L., Spolnik K. J., Bottino M. C. Clindamycin-modified triple antibiotic nanofibers: A stain-free antimic-robial intracanal drug delivery system // *J. Endod.* 2018. Vol. 44. P. 155–162.
- 36 Matsuzaki K. Control of cell selectivity of antimicrobial peptides // *Biochim. Biophys. Acta BBA Biomembr.* 2009. Vol. 1788. P. 1687–1692.
- 37 Ikeda T., Tazuke S. Biologically active polycations: Anti-microbial activities of poly[trialkyl(vinylbenzyl)ammonium chloride]-type polycations // *Die Makromol. Chem. Rapid Commun.* 1983. Vol. 4. P. 459–461.
- 38 Gelman M. A., Weisblum B., Lynn D. M., Gellman S. H. Biocidal activity of polystyrenes that are cationic by virtue of protonation // *Org. Lett.* 2004. Vol. 6. P. 557–560.
- 39 Vigliotta G., Mella M., Rega D., Izzo L. Modulating antimic-robial activity by synthesis: Dendritic copolymers based on nonquaternized 2-(dimethylamino)ethyl methacrylate by Cu-mediated ATRP // *Biomacromolecules.* 2012. Vol. 13. P. 833–841.
- 40 Xue Y., Pan Y., Xiao H., Zhao Y. Novel quaternary phos-phonium-type cationic polyacrylamide and elucidation of dual-functional antibacterial/antiviral activity // *RSC Adv.* 2014. Vol. 4. P. 46887–46895.
- 41 Xue Y., Xiao H., Zhang Y. Antimicrobial polymeric materi-als with quaternary ammonium and phosphonium salts // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16. P. 3626–3255.
- 42 Xue Y., Xiao H. Characterization and antipathogenic evalu-ation of a novel quaternary phosphonium tripolyacryl-amide and elucidation of the inactivation mechanisms // *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2016. Vol. 104. P. 747–757.
- 43 Timofeeva L., Kleshcheva N. Antimicrobial polymers: Mech-anism of action, factors of activity, and applications // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011. Vol. 89. P. 475–492.
- 44 Xue Y., Xiao H., Zhang Y. Antimicrobial polymeric materi-als with quaternary ammonium and phosphonium salts // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16. P. 3626–3655.
- 45 Asri L. A. T. W., Crismaru M., Roest S., Chen Y., Iva-shenko O., Rudolf P., Tiller J. C., van der Mei H. C., Loontjens T. J. A., Busscher H. J. A shape-adaptive, antibac-terial-coating of immobilized quaternary-ammonium com-pounds tethered on hyperbranched polyurea and its mecha-nism of action // *Adv. Funct. Mater.* 2014. Vol. 24. P. 346.
- 46 Riga E. K., Vöhringer M., Widya V. T., Lienkamp K. Poly-mer-based surfaces designed to reduce biofilm formation: From antimicrobial polymers to strategies for long-term applications // *Macromol. Rapid Commun.* 2017. Vol. 38, No. 20. P. 1700216.
- 47 Mi L., Bernards M. T., Cheng G., Yu Q., Jiang S. pH respon-sive properties of non-fouling mixed-charge polymer brush-es based on quaternary amine and carboxylic acid mono-mers // *Biomaterials.* 2010. Vol. 31. P. 2919–2925.
- 48 Kirschner C. M., Brennan A. B. Bio-inspired antifouling strategies // *Annu. Rev. Mater. Res.* 2012. Vol. 42. P. 211–229.
- 49 Banerjee I., Pangule R. C., Kane R. S. Antifouling coatings: Recent developments in the design of surfaces that prevent fouling by proteins, bacteria, and marine organisms // *Adv. Mater.* 2011. Vol. 23. P. 690–718.
- 50 Ward M., Sanchez M., Elasmri M. O., Lowe A. B. Antimicro-bial activity of statistical polymethacrylic sulfopropyl-betaines against gram-positive and gram-negative bacte-ria // *J. Appl. Polym. Sci.* 2006. Vol. 101. P. 1036–1041.
- 51 Kuo W. H., Wang M. J., Chien H. W., Wei T. C., Lee C., Tsai W. B. Surface modification with poly(sulfobetaine methacrylate-co-acrylic acid) to reduce fibrinogen adsorp-tion, platelet adhesion, and plasma coagulation // *Biomac-romolecules.* 2011. Vol. 12. P. 4348–4356.
- 52 Chien H.-W., Tsai C.-C., Tsai W.-B., Wang M.-J., Kuo W.-H., Wei T.-C., Huang S.-T. Surface conjugation of zwitterionic polymers to inhibit cell adhesion and protein adsorption // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* 2013. Vol. 107. P. 152–159.

- 53 Ishihara K. Blood-compatible surfaces with phosphorylcholine-based polymers for cardiovascular medical devices // *Langmuir*. 2019. Vol. 35. P. 1778–1787.
- 54 Osaheni A. O., Finkelstein E. B., Mather P. T., Blum M. M. Synthesis and characterization of a zwitterionic hydrogel blend with low coefficient of friction // *Acta Biomater*. 2016. Vol. 46. P. 245–255.
- 55 Osaheni A. O., Ash-Shakoor A., Gitsov I., Mather P. T., Blum M. M. Synthesis and characterization of zwitterionic polymer brush functionalized hydrogels with ionic responsive coefficient of friction // *Langmuir*. 2020. Vol. 36. P. 3932–3940.
- 56 Cheng G., Xue H., Zhang Z., Chen S., Jiang S. A switchable biocompatible polymer surface with self-sterilizing and nonfouling capabilities // *Angew. Chem*. 2008. Vol. 120. P. 8963–8966.
- 57 Mi L., Jiang S. Synchronizing nonfouling and antimicrobial properties in a zwitterionic hydrogel // *Biomaterials*. 2012. Vol. 33. P. 8928–8933.
- 58 Cao Z., Mi L., Mendiola J., Ella-Menye J.-R., Zhang L., Xue H., Jiang S. Reversibly switching the function of a surface between attacking and defending against bacteria // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2012. Vol. 51. P. 2602–2605.
- 59 Natan M., Gutman O., Lavi R., Margel S., Banin E. Killing mechanism of stable N-halamine cross-linked polymethacrylamide nanoparticles that selectively target bacteria // *ACS Nano*. 2015. Vol. 9. P. 1175–1188.
- 60 Si Y., Cossu A., Nitin N., Ma Y., Zhao C., Chiou B. S., Cao T., Wang D., Sun G. Mechanically robust and transparent N-halamine grafted PVA-co-PE films with renewable antimicrobial activity // *Macromol. Biosci*. 2017. Vol. 17, No. 3. P. 1600304.
- 61 Hui F., Debiecme-Chouvy C. Antimicrobial N-halamine polymers and coatings: A review of their synthesis, characterization, and applications // *Biomacromolecules*. 2013. Vol. 14. P. 585–601.
- 62 Haney E. F., Mansour S. C., Hancock R. E. Antimicrobial peptides: An introduction // *Methods Mol. Biol*. 2017. Vol. 1548. P. 3–22.
- 63 DRAMP: DATA repository of antimicrobial peptides [Electronic resource]. URL: <http://dramp.cpu-bioinform.org/> (дата обращения: 02.10.2020).
- 64 Fan L., Sun J., Zhou M., Zhou J., Lao X., Zheng H., Xu H. DRAMP: A comprehensive data repository of antimicrobial peptides // *Sci. Rep*. 2016. Vol. 6. P. 24482.
- 65 Kang X., Dong F., Shi C., Liu S., Sun J., Chen J., Li H., Xu H., Lao X., Zheng H. DRAMP 2.0, an updated data repository of antimicrobial peptides // *Sci Data*. 2019. Vol. 6. P. 148.
- 66 Ciumac D., Gong H., Hu X., Lu J. R. Membrane targeting cationic antimicrobial peptides // *J. Colloid. Interface Sci*. 2019. Vol. 537. P. 163–185.
- 67 Yeaman M. R., Yount N. Y. Mechanisms of antimicrobial peptide action and resistance // *Pharmacol. Rev*. 2003. Vol. 55. P. 27–55.
- 68 Brogden K. A. Antimicrobial peptides: Pore formers or metabolic inhibitors in bacteria? // *Nat. Rev. Microbiol*. 2005. Vol. 3. P. 238–250.
- 69 Scocchi M., Tossi A., Gennaro R. Proline-rich antimicrobial peptides: Converging to a non-lytic mechanism of action // *Cell. Mol. Life Sci*. 2011. Vol. 68. P. 2317–2330.
- 70 Hale J. D., Hancock R. E. Alternative mechanisms of action of cationic antimicrobial peptides on bacteria // *Expert Rev. Anti-Infect. Ther*. 2007. Vol. 5. P. 951–959.
- 71 Scocchi M., Mardirossian M., Runti G., Benincasa M. Non-membrane permeabilizing modes of action of antimicrobial peptides on bacteria // *Curr. Top. Med. Chem*. 2015. Vol. 16. P. 76–88.
- 72 Le C.-F., Fang C.-M., Sekaran S. D. Intracellular targeting mechanisms by antimicrobial peptides // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2017. Vol. 61, No. 4. P. e02340-16.
- 73 Nawrocki K. L., Crispell E. K., McBride S. M. Antimicrobial peptide resistance mechanisms of gram-positive bacteria // *Antibiotics*. 2014. Vol. 3. P. 461–492.
- 74 Maria-Neto S., de Almeida K. C., Macedo M. L. R., Franco O. L. Understanding bacterial resistance to antimicrobial peptides: From the surface to deep inside // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. Vol. 1848. P. 3078–3088.
- 75 Gruenheid S., Le Moual H. Resistance to antimicrobial peptides in gram-negative bacteria // *FEMS Microbiol. Lett*. 2012. Vol. 330. P. 81–89.
- 76 Kubicek-Sutherland J. Z., Lofton H., Vestergaard M., Hjort K., Ingmer H., Andersson D. I. Antimicrobial peptide exposure selects for *Staphylococcus aureus* resistance to human defence peptides // *J. Antimicrob. Chemother*. 2017. Vol. 72. P. 115–127.
- 77 Moravej H., Moravej Z., Yazdanparast M., Heiat M., Mirhosseini A., Moghaddam M. M., Mirnejad R. Antimicrobial peptides: Features, action, and their resistance mechanisms in bacteria // *Microb. Drug Resist*. 2018. Vol. 24. P. 747–767.
- 78 Andersson D. I., Hughes D., Kubicek-Sutherland J. Z. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides // *Drug. Resist. Updates*. 2016. Vol. 26. P. 43–57.
- 79 Goddard J. M., Hotchkiss J. H. Polymer surface modification for the attachment of bioactive compounds // *Prog. Polym. Sci*. 2007. Vol. 32. P. 698–725.
- 80 Willcox M. D., Hume E. B., Aliwarga Y., Kumar N., Cole N. A novel cationic-peptide coating for the prevention of microbial colonization on contact lenses // *J. Appl. Microbiol*. 2008. Vol. 105. P. 1817–1825.
- 81 Li X., Li P., Saravanan R., Basu A., Mishra B., Lim S. H., Su X., Tambyah P. A., Leong S. S. Antimicrobial functionalization of silicone surfaces with engineered short peptides having broad spectrum antimicrobial and salt-resistant properties // *Acta Biomater*. 2014. Vol. 10. P. 258–266.
- 82 Mishra B., Basu A., Chua R. R. Y., Saravanan R., Tambyah P. A., Ho B., Chang M. W., Leong S. S. J. Site specific immobilization of a potent antimicrobial peptide onto silicone catheters: Evaluation against urinary tract infection pathogens // *J. Mater. Chem. B*. 2014. Vol. 2. P. 1706.
- 83 Lim K., Chua R. R. Y., Ho B., Tambyah P. A., Hadinoto K., Leong S. S. J. Development of a catheter functionalized by a polydopamine peptide coating with antimicrobial and antibiofilm properties // *Acta Biomater*. 2015. Vol. 15. P. 127–138.
- 84 Steven M. D., Hotchkiss J. H. Covalent immobilization of an antimicrobial peptide on poly(ethylene) film // *J. Appl. Polym. Sci*. 2008. Vol. 110. P. 2665–2670.
- 85 Cleophas R. T., Sjollem J., Busscher H. J., Kruijtz J. A., Liskamp R. M. Characterization and activity of an immobilized antimicrobial peptide containing bactericidal PEG-hydrogel // *Biomacromolecules*. 2014. Vol. 15. P. 3390–3395.
- 86 Mishra B., Lushnikova T., Golla R. M., Wang X., Wang G. Design and surface immobilization of short anti-biofilm peptides // *Acta Biomater*. 2017. Vol. 49. P. 316–328.
- 87 Andrea A., Molchanova N., Jenssen H. Antibiofilm peptides and peptidomimetics with focus on surface immobilization // *Biomolecules*. 2018. Vol. 8. P. 27.
- 88 Molchanova N., Hansen P. R., Franzky H. Advances in development of antimicrobial peptidomimetics as potential drugs // *Molecules*. 2017. Vol. 22. P. 1430.

- 89 Marr A. K., Gooderham W. J., Hancock R. E. Antibacterial peptides for therapeutic use: Obstacles and realistic outlook // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006. Vol. 6. P. 468–472.
- 90 Ghosh C., Haldar J. Membrane-active small molecules: Designs inspired by antimicrobial peptides // *ChemMedChem.* 2015. Vol. 10. P. 1606–1624.
- 91 Molchanova N., Hansen P. R., Franzyk H. Advances in development of antimicrobial peptidomimetics as potential drugs // *Molecules.* 2017. Vol. 22, No. 9. P. 1430.
- 92 Ghosh C., Haldar J. Membrane-active small molecules: Designs inspired by antimicrobial peptides // *ChemMedChem.* 2015. Vol. 10. P. 1606–1624.
- 93 Kuroda K., DeGrado W. F. Amphiphilic polymethacrylate derivatives as antimicrobial agents // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127. P. 4128–4129.
- 94 Paslay L. C., Abel B. A., Brown T. D., Koul V., Choudhary V., McCormick C. L., Morgan S. E. Antimicrobial poly(methacrylamide) derivatives prepared *via* aqueous raft polymerization exhibit biocidal efficiency dependent upon cation structure // *Biomacromolecules.* 2012. Vol. 13. P. 2472–2482.
- 95 Wang Y., Xu J., Zhang Y., Yan H., Liu K. Antimicrobial and hemolytic activities of copolymers with cationic and hydrophobic groups: A comparison of block and random copolymers // *Macromol. Biosci.* 2011. Vol. 11. P. 1499–1504.
- 96 Gilbert P., Moore L. E. Cationic antiseptics: Diversity of action under a common epithet // *J. Appl. Microbiol.* 2005. Vol. 99. P. 703–715.
- 97 Pernak J., Branicka M. The properties of 1-alkoxymethyl-3-hydroxypyridinium and 1-alkoxymethyl-3-dimethylaminopyridinium chlorides // *J. Surfactants Detergents.* 2003. Vol. 6. P. 119–123.
- 98 Roy S., Das P. K. Antibacterial hydrogels of amino acid-based cationic amphiphiles // *Biotechnol. Bioeng.* 2008. Vol. 100. P. 756–764.
- 99 Yarinich L. A., Burakova E. A., Zakharov B. A., Boldyreva E. V., Babkina I. N., Tikunova N. V., Silnikov V. N. Synthesis and structure-activity relationship of novel 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane derivatives as potent antimicrobial agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 95. P. 563–573.
- 100 Marafino J. N., Gallagher T. M., Barragan J., Volkens B. L., LaDow J. E., Bonifer K., Fitzgerald G., Floyd J. L., McKenna K., Minahan N. T., Walsh B., Seifert K., Caran K. L. Colloidal and antibacterial properties of novel triple-headed, double-tailed amphiphiles: Exploring structure-activity relationships and synergistic mixtures // *Bioorg. Med. Chem.* 2015. Vol. 23. P. 3566–3573.
- 101 Dymond M. K., Attard G. S. Cationic type I amphiphiles as modulators of membrane curvature elastic stress *in vivo* // *Langmuir.* 2008. Vol. 24. P. 11743–11751.
- 102 Palermo E. F., Kurrod K. Chemical structure of cationic groups in amphiphilic polymethacrylates modulates the antimicrobial and hemolytic activities // *Biomacromolecules.* 2009. Vol. 10. P. 1416–1428.
- 103 Goswami S., Adhikari M. D., Kar C., Thiyagarajan D., Das G., Ramesh A. Synthetic amphiphiles as therapeutic antibacterials: Lessons on bactericidal efficacy and cytotoxicity and potential application as an adjuvant in antimicrobial chemotherapy // *J. Mater. Chem. B.* 2013. Vol. 1. P. 2612–2623.
- 104 Haldar J., Kondaiah P., Bhattacharya S. Synthesis and antibacterial properties of novel hydrolyzable cationic amphiphiles. Incorporation of multiple head groups leads to impressive antibacterial activity // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 3823–3831.
- 105 LaDow J. E., Warnock D. C., Hamill K. M., Simmons K. L., Davis R. W., Schwantes C. R., Flaherty D. C., Willcox J. A. L., Wilson-Henjum K., Caran K. L., Minbiole K. P. C., Seifert K. Bicephalic amphiphile architecture affects antibacterial activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P. 4219–4226.
- 106 Matamouros S., Miller S. I. S. Typhimurium strategies to resist killing by cationic antimicrobial peptides // *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. Vol. 1848. P. 3021–3025.
- 107 Nawrocki K. L., Crispell E. K., McBride S. M. Antimicrobial peptide resistance mechanisms of gram-positive bacteria // *Antibiotics.* 2014, Vol. 3. P. 461–492.
- 108 Zharkova M. S., Orlov D. S., Golubeva O. Y., Chakchir O. B., Eliseev I. E., Grinchuk T. M., Shamova O. V. Application of antimicrobial peptides of the innate immune system in combination with conventional antibiotics – A novel way to combat antibiotic resistance? // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019. Vol. 9. P. 128.
- 109 Bai P. Y., Qin S. S., Chu W. C., Yang Y., Cui D. Y., Hua Y. G., Yang Q. Q., Zhang E. Synthesis and antibacterial bioactivities of cationic deacetyl linezolid amphiphiles // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 155. P. 925–945.
- 110 Swaney S. M., Aoki H., Ganoza M. C., Shinabarger D. L. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria // *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998. Vol. 42. P. 3251–3255.
- 111 Bera S., Zhanel G. G., Schweizer F. Antibacterial activities of aminoglycoside antibiotics-derived cationic amphiphiles. Polyol-modified neomycin B-, kanamycin A-, amikacin-, and neamine-based amphiphiles with potent broad spectrum antibacterial activity // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. P. 3626–3631.
- 112 Zimmermann L., Das I., Désiré J., Sautrey G., Barros R. S. V., El Khoury M., Mingeot-Leclercq M. P., Décout J. L. New broad-spectrum antibacterial amphiphilic aminoglycosides active against resistant bacteria: From neamine derivatives to smaller neosamine analogues // *J. Med. Chem.* 2016. Vol. 59. P. 9350–9369.
- 113 Zimmermann L., Kempf J., Briée F., Swain J., Mingeot-Leclercq M. P., Décout J. L. Broad-spectrum antibacterial amphiphilic aminoglycosides: A new focus on the structure of the lipophilic groups extends the series of active dialkyl neamines // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 157. P. 1512–1525.
- 114 Dan W., Dai J. Recent developments of chalcones as potential antibacterial agents in medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 187. P. 111980.
- 115 Chanawanno K., Chantrapromma S., Anantapong T., Kanjana-Opas A., Fun H. K. Synthesis, structure and *in vitro* antibacterial activities of new hybrid disinfectants quaternary ammonium compounds: Pyridinium and quinolinium stilbene benzenesulfonates // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 4199–4208.
- 116 Thiyagarajan D., Goswami S., Kar C., Das G., Ramesh A. A prospective antibacterial for drug-resistant pathogens: A dual warhead amphiphile designed to track interactions and kill pathogenic bacteria by membrane damage and cellular DNA cleavage // *Chem. Commun.* 2014. Vol. 50. P. 7434–7436.
- 117 Burakova E. A., Saranina I. V., Tikunova N. V., Nazarkina Z. K., Laktionov P. P., Karpinskaya L. A., Anikin V. B., Zarubaev V. V., Silnikov V. N. Biological evaluation of tetracationic compounds based on two 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane moieties connected by different linkers // *Bioorg. Med. Chem.* 2016. Vol. 24. P. 6012–6020.
- 118 Haldar J., Kondaiah P., Bhattacharya S. Synthesis and antibacterial properties of novel hydrolyzable cationic amphiphiles. Incorporation of multiple head groups leads to impressive antibacterial activity // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 3823–3831.