

УДК 615.281.9+615.015.8

Т.С. Тодосійчук, Т.І. Стрелець, С.В. Конопацька

## ПІДВИЩЕННЯ СТІЙКОСТІ МІКРОБНИХ ПАТОГЕНІВ ЯК ФАКТОР РОЗРОБКИ НОВИХ АНТИСЕПТИКІВ

This paper demonstrates the role of major mechanisms of resistance and additional factors in the process of increasing the stability of microbial pathogenes. We describe the approaches to prevention of microorganisms resistance formation as well as ways and perspectives of developing novel antiseptic means. Among promising directions of new antiseptics development are preparations that specifically inhibit the mechanisms of cell's growth (QS-system etc.), bacteriophage substances and its derivatives, modified bacteriolytic enzymes.

### Вступ

Розвиток науки та технології в середині ХХ ст. призвів до значних змін у галузі охорони здоров'я. Досягнення стосувалися як встановлення причин багатьох захворювань, так і шляхів подолання цих проблем. Однією з них традиційно були інфекційні та запальні процеси, спричинені численними представниками патогенних мікроорганізмів. Вивчення збудників інфекційних захворювань дало змогу створити препарати та схеми лікування, які б враховували індивідуальні особливості мікробних патогенів і визначали ефективність терапії. Дослідженнями науковців було відкрито сотні речовин, що мають протимікробну дію та можуть використовуватись як основа для препаратів-антисептиків, в першу чергу антибіотики, хімічні сполуки, ферменти [1].

Незважаючи на потужний потенціал антисептичних засобів, наприкінці ХХ ст. виявилось, що проблема з інфекційними захворюваннями не лише не вирішена, а й стає більш гострою [2]. З'ясувалося, що природна та індукована мінливість мікроорганізмів-збудників запальних процесів призводить до підвищення їх стійкості внаслідок набуття резистентності – здатності протистояти дії раніше ефективних антисептиків.

Останніми десятиліттями вказана проблема долалася зміною схеми лікування, використанням комбінованих препаратів антисептиків, підбором індивідуального препарату [3]. Але через певний час вона виникала знову і виявлялися збудники тепер уже з множинною резистентністю і такі, що витримували підвищені концентрації лікарських засобів. Все це підводить до думки про необхідність зміни підходу до створення нових антисептичних засобів, а саме – використовувати субстанцію або ство-

рювати готовий препарат не лише ефективний за кінцевим результатом, а й встановлювати механізми набуття резистентності у даного збудника та знаходити елементи в мікробній клітині, які були б не задіяні або мінімально включені в процес. Саме ці елементи мають бути мішенями для дії протимікробного препарату, що зумовить тривалу ефективність нових розробок.

### Постановка задачі

Метою роботи є аналіз та узагальнення основних механізмів, причин і джерел підвищення стійкості мікробних збудників інфекційних захворювань та визначення перспективних напрямів розроблення нових антисептичних препаратів.

### Аналіз проблеми

Підвищення стійкості мікробних патогенів загалом можна розглядати як результат комплексного впливу на мікроорганізми антимікробних речовин різної природи. Наслідком такого впливу є зміни у мікробній клітині, що становлять біохімічну основу резистентності. Серед основних її механізмів – ензиматична інактивація антибіотиків, зміна проникності клітинної стінки, зміна структури компонентів мікробної клітини, формування метаболічного "шунта", модифікація мішені [4, 5].

Ензиматична інактивація антибіотиків здійснюється за допомогою ферментів, що синтезуються бактеріями та руйнують активну частину антибіотиків. Одним із таких широко відомих ферментів є бета-лактамаза, що забезпечує стійкість мікроорганізмів до бета-лактамних антибіотиків за рахунок прямого розщеплення бета-лактамного кільця цих препаратів. Зміна проникності клітинної стінки для

антибіотика або гальмування його транспортування в бактерійні клітини, наприклад, лежить в основі стійкості до тетрацикліну. Структурні зміни бактерійних рибосом супроводжуються підвищенням стійкості до аміноглікозидів і макролідів, а зміна структури РНК-синтез — до рифампіцину.

Розвиток лікарської стійкості, в основі якої лежать мутації хромосомних генів або набуття плазмід лікарської стійкості, є ще одним складником резистентності патогенів. Відомі родини мікроорганізмів природно стійкі до окремих антибіотиків: у їхньому геномі наявні гени, що контролюють цю ознаку.

Всі вказані механізми становлять загальну основу резистентності патогенів і на сьогоднішній день достатньо вивчені. Однак сучасними дослідженнями було показано, що більшість бактерій існують у природних екосистемах не у вигляді вільноплавних (планктонних) клітин, а у вигляді специфічно організованих і прикріплених до субстратів співтовариств — біоплівки, утворення яких є складнорегульованим біологічним процесом [6]. Дослідженнями встановлено, що бактерії в біоплівках здатні вижити у присутності антибіотиків, доданих у концентраціях, які у 100–1000 разів перевищують їх мінімальну пригнічувальну концентрацію [7].

Зважаючи на це, очевидно, потрібно розглядати проблеми набуття резистентності та підвищення стійкості патогенів із врахуванням природних умов їх існування. Це ж стосується і механізмів стійкості, що матимуть відмінності в окремої клітини та асоціації клітин у вигляді біоплівки. Саме з розвитком біоплівкових співтовариств пов'язана одна з важливих проблем клінічної медицини — колонізація ними різноманітних медичних пристроїв небіологічної природи, що вводяться до людського організму. Крім медичного інструментарію, біоплівки колонізують і безпосередньо тканини людського організму. До теперішнього часу достовірно доведена роль мікробних біоплівок у виникненні та розвитку таких поширених захворювань [8, 9]:

- інфекції, пов'язані з катетеризацією судин, викликані грамположитивними патогенами;
- інфекції серцевих клапанів і суглобних протезів, викликані стафілококами;
- парадонтит, збудниками якого є ряд мікроорганізмів порожнини рота;
- інфекції сечовивідних шляхів, що викликаються *Escherichia coli* та іншими збудниками;

- інфекції середнього вуха, викликані, наприклад, *Haemophilus influenzae*;

- інфекції хворих муковісцидозом, що викликаються *Pseudomonas aeruginosa*.

Механізми, за якими мікроорганізми біоплівок викликають патологічні процеси в макроорганізмі, ще далеко не до кінця з'ясовані. Нині в доступній літературі описано чотири можливих варіанти цих механізмів:

- відрив клітин чи їх агрегатів від біоплівок, які ростуть на медичних пристроях, та їх вихід у кровоносне русло або сечовивідні шляхи;

- синтез мікроорганізмами біоплівок особливих ендотоксинів, внаслідок чого загальне число мікроорганізмів у біоплівках корелює з концентраціями ендотоксинів;

- підвищена резистентність біоплівок до компонентів імунної системи хазяїна;

- поява в біоплівці надстійких до антимікробної терапії мікроорганізмів.

На сьогодні встановлено ряд факторів, відповідальних за такий важливий для клінічного застосування феномен, як резистентність біоплівок до антибіотиків. До них, зокрема, належать [9–11]:

- інактивація антибіотиків позаклітинними полімерами чи ферментами;

- сповільнення метаболізму і, відповідно, зменшення швидкості росту мікроорганізмів в умовах лімітування поживних речовин у біоплівці, через що антибактеріальний препарат дифундує з біоплівки швидше, ніж встигає на неї подіяти;

- експресія можливих генів резистентності до антибіотиків;

- поява в біоплівці під дією антибіотиків мікроорганізмів-персистерів.

Розгляд вказаних механізмів стійкості важливий для розуміння напрямів розроблення нових антисептиків. Перш за все, екзополімерний матрикс біоплівки може обмежувати дифузію та зв'язувати антимікробні препарати. Це забезпечує резистентність клітин біоплівки до великих білкових молекул типу лізоциму, а також антимікробних препаратів, у яких наявні великі поліпептидні молекули, та інших агентів. Також показано, що негативно заряджені екзополісахариди досить ефективно захищають клітини біоплівки від гідрофільних і позитивно заряджених антибіотиків, наприклад аміноглікозидів [10, 11].

Іншим механізмом резистентності клітин біоплівок до антибіотиків, що описаний у літературі, є сповільнена швидкість росту порівня-

но з планктонними клітинами, внаслідок чого вони повільніше сприймають антибактеріальний препарат. Так, було показано, що десятиденні біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* були більш стійкими до тобраміцину і піперацилу, ніж дводенні. Одночасне застосування піперацилу та тобраміцину повністю інактивувало і планктонні, і дводенні клітини біоплівки, в той час як кількість десятиденних клітин після застосування такої ж дози зменшилася лише на 20 %. Фактично всі антибактеріальні препарати є більш активними відносно клітин, що швидко ростуть. Сучасні беталактами, аміноглікозидами та фторхінолони можуть діяти і на стаціонарні клітини, проте вони теж є більш активними відносно клітин, які швидко діляться [8, 9, 11].

Ще однією важливою властивістю бактерій у складі біоплівок є посилення генетичного обміну, що зумовлено високою щільністю мікробної популяції. Існує багато доказів того, що горизонтальний перенос генів у біоплівках відбувається більш інтенсивно, ніж у планктонних культурах. В біоплівках, зокрема, реалізується механізм захисту плазмід резистентності від елімінування по типу "токсин-антитоксин". Принцип такого захисту полягає в кодуванні плазмідною стабільного білка-токсину та лабільного білка-антитоксину. Якщо дочірні клітини після поділу не містять плазмід і не здатні здійснювати ресинтез антитоксину, то після розпаду залишкового антитоксину стабільний токсин спричиняє загибель таких клітин. Позаклітинна ДНК містить гени хромосом, мобільних генетичних елементів і необхідна для утворення та підтримання життєздатності біоплівок як цілісних систем, що робить її важливою мішенню дії різних лікарських препаратів. Руйнування позаклітинної ДНК матриксу біоплівок призводить до зміни їхніх властивостей та створює умови для підвищення ефективності антибіотикотерапії.

У біоплівках бактеріальні клітини пов'язані між собою та з навколишнім середовищем складними трофічними, енергетичними та іншими типами міжклітинних зв'язків. Внаслідок цього значна частина науковців почала розглядати бактерії у складі біоплівки як функціональний аналог багатоклітинного організму [12, 13]. Діяти колективно бактеріям у складі біоплівок, зокрема, дає змогу механізм, який одержав назву "відчуття кворуму" (Quorum Sensing) і реалізується за рахунок постійного обміну інформацією за участі спеціалізованих хімічних (сигна-

льних) молекул. Він проявляється сприйняттям клітинами біоплівки змін навколишнього середовища та реакцією на ці зміни [14]. QS-системи містять два обов'язкових компоненти: низькомолекулярний регулятор (аутоіндуктор), який легко дифундує через клітинну мембрану, та рецепторний регуляторний білок, з яким аутоіндуктор зв'язується.

Останньою з названих причин надзвичайної стійкості біоплівок до антимікробних речовин є наявність у складі біоплівки форм клітин, які перебувають у стані спокою, – персистерів. Зазвичай вони виявляються в нижніх шарах мікробних колоній і є більшими, ніж клітини верхніх шарів. Формування клітин-персистерів розглядають як спосіб пристосування до змінних умов довкілля [12, 15, 16]. Результати досліджень свідчать, що антибіотикотерапія зазвичай знищує більшу частину популяції, але залишає невелику кількість клітин-персистерів, що вижили. Якщо після цього концентрація антибіотика тимчасово знижується або терапія припиняється, персистері знову починають рости, утворюючи біоплівку, від якої з часом знову почнуть відокремлюватися планктонні клітини.

Розглянуті механізми резистентності мікроорганізмів та особливі умови їх існування лежать в основі підвищення стійкості мікробних патогенів до використовуваних у медицині препаратів. Однак причини цього явища не обмежуються лише такими традиційними проблемами медичної практики, як невірний діагноз, незвичайна імунна система хворого, неправильний вибір антимікробного препарату та схеми лікування. Аналіз сучасного життя людини свідчить: значна кількість продукції, яку використовує людина, містить у своєму складі антибіотики або інші протимікробні засоби. Концентрації таких речовин зазвичай коливаються у межах 1/1000 добової терапевтичної дози антибіотиків. Таким чином, в організм людини часто потрапляють мікродози протимікробних препаратів, що поступово викликають звикання як нормальної мікрофлори людини, так і збудників, що потрапили в організм і перебувають в інкубаційному періоді, підвищуючи тим самим стійкість до окремих антисептиків.

Основною продукцією, що містить протимікробні засоби як консервант або залишкові речовини, є харчові продукти, косметичні та побутові засоби, продукція сільського господарства і тваринництва [18–20].

Харчова промисловість широко застосовує антибіотики для консервації м'яса, риби, птиці, молока, ягід, овочів тощо. [17]. Для цього, в тому числі, використовують антибіотики з широким спектром дії – хлортетрациклін, окситетрациклін, хлорамфінекол. В 200 г консервованого м'яса (із застосуванням антибіотика) міститься приблизно 1/1000 добової лікувальної дози препарату. Хоча такі підпорогові дози і не проявляють фармакологічної дії, вони можуть бути фактором утворення резистентних форм мікроорганізмів.

Антибіотики також згодують тваринам безпосередньо перед забоєм або вводять їх в сонну артерію одразу ж після забою. Це дає можливість збільшити термін зберігання свіжого м'яса до 2-3 діб і поліпшити його зовнішній вигляд, запах, колір. Використовують обприскування оброблених і охолоджених яловичих туш розчином антибіотика. Застосування антибіотиків дає змогу значно подовжити терміни зберігання свіжої риби (особливо при тривалому транспортуванні). Подібні методи застосовуються для подовження термінів зберігання птиці. В окремих випадках терміни зберігання вдається збільшити в 2-3 рази.

Застосування антибіотиків при зберіганні і транспортуванні молока без охолодження дає можливість зберігати його до чотирьох діб при температурі 30 °С. Суміш патуліна з хлортетрацикліном запобігає псуванню молока протягом 10 діб. Необхідно зазначити, що і при зберіганні молока найбільш ефективними виявилися тетрациклінові антибіотики, хлорамфінекол, пеніцилін.

Одними зі шляхів зниження небезпеки формування резистентних форм мікроорганізмів при вживанні продуктів харчування є дотримання режиму обробки та інактивації консервантів, а також використання у харчовій промисловості немедичних антибіотиків і ферментних препаратів з підвищеною стабільністю (імобілізованих тощо).

Косметична та гігієнічна продукція також містить великий асортимент антибактеріальних сполук – ніпагін, ніпазол, гермаль, формальдегід, довіцил (четвертинні амонієві солі), бензойну кислоту та її солі, триклозан та ін. [31, 33]. Останні тенденції використання консервантів у цій галузі полягають у застосуванні композицій з кількох сполук у знижених концентраціях та з різним спектром антимікробної дії для запобігання утворенню резистентних форм мікроорганізмів. Однак не завжди всі ви-

робники зважають на цей ризик і часто застосовують один консервант у складі своєї продукції. Прикладом такого консерванта є триклозан – антисептичний засіб з вираженою антибактеріальною активністю, що використовується як консервант при виготовленні зубних паст, мила, шампунів, косметики, антисептичних розчинів і використовуваних у медицині пластичних матеріалів. Тривалий час антимікробна активність триклозану вважалася неспецифічною. Проте тепер відомо, що триклозан інгібує біосинтез ліпідів, швидше за все, за рахунок дії на еноіл-редуктазу, за синтез якої відповідає ген *fabI*. Експериментально було доведено, що мутації гена *fabI* і генів, що кодуєть систему активного неспецифічного викиду (*acgAB*, *magA*, *soxS*) можуть призвести до розвитку резистентності до триклозану. Оскільки стійкість до триклозану може бути зумовлена системою активного неспецифічного викиду, при широкому його застосуванні можливе потенціювання резистентності до інших антимікробних препаратів [21].

Сучасне тваринництво багатьох країн світу широко застосовує антибіотики для стимулювання росту тварин і профілактики різних інфекційних захворювань. Подібна практика існує вже півстоліття. Значно менше відомо про те, що антибіотики, вже використані в тваринництві, по харчових ланцюжках опиняються в рослинах, зокрема в овочах і фруктах, і потрапляють до нас на стіл. Крім того, антибіотики з продуктами життєдіяльності тварин (у т.ч. з природними добривами) потрапляють в землю і переносяться водними потоками [22, 23].

Отже, підвищення стійкості мікробних патогенів, що відбувається за вказаними основними механізмами, зумовлене не лише широким застосуванням антимікробних речовин у медичній практиці, а й можливістю їх потрапляння в організм людини з багатьох інших джерел. Це вимагає пошуку різноманітних підходів до розроблення нових протимікробних засобів.

### Перспективи вирішення проблеми

Одним із традиційних шляхів, що використовуються розробниками антисептиків, є пошук нових протимікробних субстанцій і створення комбінованих препаратів, які поєднують у складі кілька протимікробних речовин з різним механізмом дії. Нові перспективні сполуки з антибактеріальною активністю з'явилися в

групах бета-лактамів, макролідів, фторхінолонів, глікопептидів і оксазолідинонів, а також у нових хімічних групах. Серед нових класів антисептиків, що розробляються фармацевтичними компаніями, особливу увагу привертають нові пептиди; препарати, що блокують синтез жирних кислот або ранні етапи синтезу білка в мікробній клітині; нові похідні тетрацикліну; інгібітори бета-лактамаз, що не мають власної антибактеріальної активності [24, 25].

Так, новий синтетичний низькомолекулярний борвмісний препарат (AN3365) блокує синтез білка в грамнегативних бактеріях за рахунок інгібування синтезу аміноацил-т-РНК. Зв'язуючись з молекулою т-РНК, AN3365 перешкоджає приєднанню лейцину, що порушує синтез білкового ланцюга і процес життєдіяльності мікробної клітини. Фторциклін й інші нові похідні тетрацикліну також діють за рахунок блокування синтезу білка на рибосомах.

Такі підходи до розроблення нових антисептиків є одним із напрямів вирішення проблеми. Однак вони мають включати вибір максимально специфічних мішеней для дії протимікробних субстанцій і проведення тестів в умовах, наближених до умов існування патогенів в організмі людини, на медичному інструментарії тощо. Тому принциповим і вирішальним фактором розроблення нових антисептиків є саме вибір мішені.

Одним із напрямів, який зараз розвивається в багатьох лабораторіях і біотехнологічних компаніях, є створення лікарських препаратів, спрямованих на пригнічення патогенності бактерій за рахунок інгібування QS-систем [26, 27]. Інгібування ж QS призводить до пригнічення патогенності, тому лікарські препарати, спрямовані на порушення QS-системи, було запропоновано називати "отрутами патогенності" або "антипатогенними отрутами". На відміну від класичних антимікробних препаратів (насамперед антибіотиків), вони не чинять бактерицидної чи бактеріостатичної дії на патогенні бактерії, наслідком чого є відсутність швидкого розвитку резистентних до антибактеріальних речовин форм патогенних мікроорганізмів [6, 26, 28].

Інгібування функціонування QS-систем може бути досягнуто кількома способами. Одна зі стратегій полягає у пригніченні синтезу молекул-попередників аутоіндукторів чи самих аутоіндукторів (ацилгломосеринлактонів (АГЛ), пептидів, амінокислот і подібних до них аміних сполук). Крім того, мішенню лікарських

препаратів може бути інгібування зв'язування аутоіндукторів з відповідними рецепторними білками. Такий підхід заснований на використанні молекул-антагоністів аутоіндукторів, структурно подібних до істинних регуляторів. Отже, спостерігається конкуренція між молекулами аутоіндукторів та їх аналогами за сайти зв'язування з регуляторним білком. Останнім часом значна увага приділяється таким природним антагоністам QS, як похідні фуранів, роль яких вже доведена у пригніченні QS у *P. aeruginosa* та *E. coli* [26].

Також новим перспективним напрямом при отриманні терапевтичних агентів для боротьби з бактеріальними інфекціями є деградація аутоіндукторів QS-систем специфічними ферментами. Лікарські препарати, направлені на пригнічення QS, можуть застосовуватися для включення в матеріал, з якого виготовляються пристрої для імплантації, катетери тощо. В цьому випадку вони можуть інгібувати утворення біоплівки на подібних пристроях, що часто є причиною тяжких хронічних захворювань [14].

Відносно новим напрямом розробок є використання бактеріофагів як основи протимікробних препаратів [29]. Відомі, наприклад, препарати НПО "Мікроген" (Москва, Росія), в основі яких фільтрат фаголізатів, для лікування дизентерії, дисбактеріозів; в асортименті виробника також препарати з комбінацією вірусів грибів і бактерій (препарат "Секстафаг"). Концентрат бактеріофагів виробництва ЗАО "МИРРА-М" (Росія) використовується у складі деяких зубних паст з антисептичним ефектом. Препарати бактеріофагів як антимікробні засоби мають переваги, оскільки не впливають на нормальну мікрофлору людини, не викликають резистентності збудників, однак їх активність залежить від ефективності їх реплікації.

Розвитком цього напрямку є використання ферментів бактеріофагів як антимікробної субстанції [30]. Подібне рішення забезпечує високу селективність протимікробного ефекту, при цьому у ферментів (на відміну від самих бактеріофагів) відсутній вплив на навколишнє середовище та передача генетичної інформації мікроорганізмам. Використання ферментів бактеріофагів для лікування викликає значно меншу кількість побічних ефектів порівняно з антибіотиками. Проте ферменти, на відміну від живих вірусів, не здатні специфічно зв'язуватися з клітинами-мішенями і накопичуватися за рахунок цього саме в їх осередках. Прикладом

сучасних протибактеріальних і протигрибкових препаратів є розробка засобу вказаного профілю, відмінністю якого від аналогів є вміст бактеріофагів з порушеною реплікаційною функцією [31]. Діюча субстанція містить віруси, що здатні специфічно зв'язуватися з бактеріями та грибами, але вони змінені так, що у них порушено процес реплікації. В таких препаратах відсутні вказані вади препаратів живих бактеріофагів та їхніх ферментів. Автори [31] повідомляють про надзвичайно широкі сфери потенційного застосування такого протимікробного препарату – в медицині та ветеринарії, косметології, харчовій і консервній промисловості як дезінфікуючого та гігієнічного засобу.

Ферменти можна розглядати як ще одну перспективну основу для розроблення нових антисептиків [32, 33]. Порівняно з антибіотиками та хімічними речовинами ферменти мають такі переваги, як відсутність (або практична відсутність) токсичності на макроорганізм та розвитку резистентності патогенів. Обмеженням при розробленні таких препаратів була і певною мірою лишається їх нестабільність під впливом зовнішніх умов. Однак, зважаючи на вказані переваги, останнім часом все більша кількість розробників звертається до цих субстанцій як антисептиків, створюючи модифіковані форми ферментів – стабільні та зручні у застосуванні препарати. Основними напрямками модифікацій є розроблення різних типів іммобілізованих ферментів і комбінованих препаратів ферментів та антибіотиків [33].

Так, НТЦ “ПОЛІФЕРМ” (Росія) створено широкий асортимент перев'язувальних матеріалів з іммобілізованими бактеріолітичними ферментами (трипсин, лізоцим, колітин): наприклад, серветки “Протеокс-М”, “Лізоамід”, пов'язки “ПАМ-Т”, “ПАМ-ТЛ”. Розробляються препарати мікрокапсульованих ферментів (трипси-ну), що захищені від впливу зовнішніх факторів і мають пролонговану дію, полімерні (хітозанові, полівінілпіролідоніві) плівки з іммобілізованими ферментами для лікування хірургічних, опікових ран. Серед інших лікарських форм бактеріолітичних препаратів – присипки, гранули, а також свічки та рідкі засоби для промивання та апікацій (“Баліз-2”, Росія).

Іммобілізаційні підходи сприяють вирішенню проблеми спрямованого транспорту ліків в організмі. На основі нанодисперсних полімерних систем, до складу яких входять біогенні елементи та поверхнево-активні речовини, створено нові антисептичні препарати.

Перспективним є одержання біологічно активних полімерів медичного призначення співімобілізацією протеолітичних ферментів та антимікробних речовин з метою створення лікарських препаратів поліфункціональної дії. При цьому такі лікарські препарати набувають особливих властивостей, які пов'язані з їх полімерною природою, а саме пролонгованістю дії та зменшенням токсичності. Так, на основі співімобілізації систем терполімер–протеаза “С” і стиромаль–норсульфазол–протеаза “С” створено фермент-полімерні комплекси з комбінованою дією, які можуть бути використані як біологічно активні полімери медичного призначення для лікування опікових ран [33].

Однак не лише медицина та косметологія стали галузями широкого застосування ферментів. Численні повідомлення стосуються розроблення побутових і промислових мийних засобів із вмістом гідролаз різної специфічності [34, 35]. Провідними виробниками у даній галузі випускаються десятки найменувань вказаної продукції. Російський виробник, фірма DEZNET, випускає мийний засіб “Біолот” (порошок) із вмістом протеолітичного ферменту, призначений для ручного і машинного миття медичного інструментарію. Інша російська компанія ЗАТ “Петроспірт” (Санкт-Петербург) є виробником засобу Еверлюкс-63 для запобігання утворенню біоплівки і ефективного очищення ендоскопів. Препарат Еконекс 23 Нейтразим (BORER CHEMIE AG, Швейцарія) є нейтральним мийним засобом з ферментами. Використовується в автоматичних мийних машинах для очистки та дезінфекції інструментів із нержавіючої сталі, інструментів із замками, лікарняного приладдя.

### Висновки

Проведений аналіз свідчить про необхідність коригування підходів при розробленні нових антисептиків, у першу чергу відносно вибору високоспецифічної мішені у мікробній клітині для дії протимікробної субстанції та використання системи тестування препаратів, що максимально наближена до умов існування патогенів в організмі людини та на поверхні матеріалів, у тому числі відносно біоплівок. Крім цього, в немедичних препаратах, що застосовують протимікробні речовини, бажано обмежити використання антибіотиків та інших субстанцій, які використовуються у складі лікувальних засобів для зменшення факторів набуття резистентності збудників.

1. Roberts R.B., Hartman B.J. Antimicrobial therapy // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 6/2. – С. 45–58.
2. Салмонов А.Г., Марієвський В.Ф., Хобзей М.К. Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 6. – С. 20–25.
3. Афиногенов Г.Е. Принципы антисептики в системе борьбы с раневой инфекцией // Стратегия и тактика применения антисептиков в медицине: Матер. междунар. конф. – Винница, 2000. – С. 267.
4. Сидоренко С.В. Механизмы резистентности микроорганизмов // Практ. руководство по антиинфекционной химиотерапии. – 2007. – № 2. – С. 19–60.
5. Богун Л.В. Резистентность микроорганизмов, обусловленная бета-лактамазами, и способы её преодоления // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 19. – С. 15–21.
6. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинцбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития // Генетика. – 2004. – 40, № 11. – С. 1445–1456.
7. Costerton J.W., Montanaro L., Aciola C.R. Biofilm in implant infections: its production and regulation // Int. J. Artif. Organs. – 2005. – № 28. – P. 1062–1068.
8. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // Clinical Microbiology. – 2002. – 15, N 2. – P. 167–193.
9. Белобородова Н.В., Байрамов И.Т. Роль микробных сообществ или биопленок в кардиохирургии // Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – 53, № 11-12. – С. 44–59.
10. Rodney M. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process // Healthcare epidemiology. – 2001. – 33. – P.1387–1392.
11. Broun A., Liu S., Lewis K. A dose-response study of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms // Antimicrob. Agents Chemother. – 2000. – 44. – P. 640–646.
12. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка – “город микробов” или аналог многоклеточного организма? // Микробиология. – 2007. – 76, № 2. – С. 149–162.
13. Романова Ю.М., Смирнова Т.А., Андреев А.Л. и др. Образование биопленок – пример социального поведения бактерий // Там же. – 2006. – 75, № 4. – С. 556–661.
14. Хмель И.А. Quorum-sensing регуляция экспрессии генов: фундаментальные и прикладные аспекты, роль в коммуникации бактерий // Там же. – С. 457–464.
15. Watnick P., Kolter R. Biofilm, city of microbes // J. of Bacteriology. – 2000. – 182, N 10. – P. 2675–2679.
16. Lewis K. Riddle of biofilm resistance // Antimicrobial agents and Chemotherapy. – 2001. – 45, N 4. – P. 999–1007.
17. Люк Э., Ягер М. Консерванты в пищевой промышленности. – СПб.: Гиорд, 1998. – 256 с.
18. Weber D.J., Rutala W.A. Use of germicides in the home and healthcare settings: is there a relationship between germicide use and antibiotic resistance // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2006. – 27. – P. 1107–1119.
19. Gilbert P., McBain A.J. Potential impact of increased use of biocides in consumer products on prevalence of antibiotic resistance // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – N 16. – P. 189–208.
20. Aiello A.E., Larson E. Antibacterial cleaning and hygiene products as an emerging risk factor for antibiotic resistance in the community // Lancet Infect. Dis. – 2003. – N 3. – P. 501–506.
21. Дехнич А.В. Триклозан: насколько эффективны и безопасны бытовые антисептики // Антибиотики и антимикробная терапия [Эл. издание]. – 2000. – <http://www.antibiotic.ru/index.php?doc>
22. Sheldon T. Dutch doctors warn of dangers of overuse of antibiotics in farming // British Medical Journal. – 2010. – N 341. – P. 5677.
23. Russell A.D. Biocides and pharmacologically active drugs as residues in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance // Am. J. Infect. Control. – 2002. – N 30. – P. 495–498.
24. Fox J.L. More Candidates Coming from Novel Antimicrobial Classes // Microbe Magazine [At 50th CAAC]. – 2010. – N 3. – P. 230–235.
25. Бойко В.М. Протимікробна дія та біологічна активність нових антисептиків і деяких хінолонів: Автореф. дис... канд. мед. наук: 03.00.07. – Харків: Вінницький нац. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова МОЗ України, 2005. – 19 с.
26. Хмель И.А., Метлицкая А.З. Quorum Sensing регуляция экспрессии генов – перспективная мишень для создания лекарств против патогенности бактерий // Молекуляр. биология. – 2006. – 40. – С. 195–210.
27. Hartman G., Wise R. Quorum sensing: potential means of treating gram-negative infections // Lancet. – 1998. – 351. – P. 848–849.
28. Hentzer M., Givskov M. Pharmacological inhibition of quorum sensing for the treatment of chronic bacterial infections // J. Clin. Invest. – 2003. – 112. – P. 1300–1307.
29. Kutter E. Phage therapy: bacteriophages as antibiotics. – Evergreen: Evergreen State College, 1997. – P. 41.
30. Мирошников К.А., Чертков О.В. Пептидогликанлизирующие ферменты бактериофагов – перспективные противобактериальные агенты // Успехи биол. химии. – 2006. – 46. – С. 65–72.

31. *Антибактеріальний* та/або протигрибковий компонент, який має властивість специфічно зв'язуватися з бактеріями та/або грибами: Патент 92578 Україна: МПК А61К 35/74, А61К 6/00, С2 / Розенфельд В.Л., Дяченко С.В., Міхейцев О.Ф. Іванов А.В. – Опубл. 10.12.2010, Бюл. № 21.
32. *Goodenough P.W.* Food enzymes and the new technology // *Enzymes in Food Processng.* – 2<sup>nd</sup> ed. – Glasgow: Academic and Professional, 1995. – P. 25.
33. *Григор'єва М.А.* Імобілізація ферментів як спосіб отримання ефективних біопрепаратів для практичного застосування // Наукові вісті НТУУ “КПІ”. – 2008. – № 1. – С. 97–107.
34. *Гарагуля А.Д., Киприанова Е.А., Никитенко А.Г. и др.* Использование некоторых веществ микробного происхождения в качестве компонентов моюще-дезинфицирующих средств // *Микробиол. журн.* – 1987. – 49, № 1. – С. 91–93.
35. *Шандала М.Г.* Состояние и перспективы разработки новых дезинфектологических технологий // *Эпидемиология и инфекц. болезни.* – 2000. – № 2. – С. 4–7.

Рекомендована Радою  
факультету біотехнології і біотехніки  
НТУУ “КПІ”

Надійшла до редакції  
21 лютого 2011 року