

Резистентність бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів

А.Г. Салманов¹, В.Ф. Марівський², М.К. Хобзей¹

¹Міністерство охорони здоров'я України, Київ

²Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського» НАМН України, Київ

Резюме. Останнім часом спостерігається значний інтерес до проблеми резистентності бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів, які разом із консервантами визначаються новим терміном «біоциди». Може виникнути враження, що ця чутливість є новим тривожним явищем, особливо коли вона поєднується з підвищеною резистентністю до антибіотиків при лікуванні в лікарні, вдома або інших умовах. Про зниження чутливості до біоцидів відомо протягом тривалого часу, тому ймовірним є очікування появи штамів із високим рівнем резистентності. Такий висновок також має підґрунтя внаслідок надмірного застосування біоцидів в останні роки, особливо у складі продукції побутового призначення, властивості якої бажаною є кращого. Включення до складу продукту антибактеріальних речовин дуже часто є недоречним і, на жаль, підвищує ризик розвитку резистентності бактерій. Існують сумніви щодо доцільності використання четвертинних амонієвих сполук, хлоргексидину і триклозану у зв'язку з можливістю набуття бактеріями резистентності до них та до антибіотиків. Тому дуже важливо усвідомлювати, що антисептики та дезінфікуючі засоби, а також консерванти, що входять до складу готової продукції, слід застосовувати лише за необхідністю та пам'ятати про фактори, які впливають на активність цих речовин. Крім того, потрібна більш докладна інформація про ефективність біоцидів щодо бактерій та інших типів мікроорганізмів, а також про механізми, що зумовлюють нечутливість бактерій до цих речовин.

Ключові слова: біоциди, резистентність, антисептики, дезінфектанти, хлоргексидин, триклозан.

Вступ

Одним із головних напрямків у боротьбі з внутрішньолікарняними інфекціями (ВЛІ) є переривання ланцюгу передачі інфекції, що досягається шляхом належної дезінфекції та стерилізації інструментів і поверхонь. Наслідками недостатньої антисептичної обробки чи дезінфекції є численні випадки та спалахи ВЛІ.

Останнім часом спостерігається значний інтерес до проблеми резистентності бактерій до антисептиків та дезінфікуючих засобів, які разом із консервантами визначаються новим терміном — «біоциди» (Levy S.B., 2001; 2002; Russell A.D., 2002; Chapman J.S., 2003a; b). Може виникнути враження, що ця чутливість є новим тривожним явищем, особливо, коли вона поєднується з підвищеною резистентністю до антибіотиків при лікуванні в лікарні, вдома чи інших умовах (Orth D.S., 2000; Levy S.B., 2001; 2002; Russell A.D., 2002; 2003; Aiello A.E., Larson E., 2003; Chapman J.S., 2003a; b; Gilbert P., McBain A.J., 2003).

Незважаючи на актуальність і епідеміологічне значення, проблему резистентності мікроорганізмів — збудників нозокоміальних інфекцій до протимікробних препаратів в Україні досліджено недостатньо. Існуючі нормативні документи, які регулюють застосування протимікробних препаратів, морально застаріли та не відповідають сучасному рівню розвитку медичної науки, що не дає можливості розробки та впровадження у медичну практику ефективних заходів боротьби з ВЛІ.

Накопичення світового досвіду щодо резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів зумовлює поліпшення розуміння шляхів передачі та ефективних заходів профілактики нозокоміальних інфекцій. Це потребує врегулювання заходів з контролю та запобігання розповсюдженню мікроорганізмів, резистентних до дії протимікробних препаратів.

Мета роботи — аналіз результатів досліджень та визначення поширення резистентності бактерій до антисептиків, дезінфектантів та консервантів (біоцидів), що використовуються у хірургічних стаціонарах.

Об'єкт і методи дослідження

За даними світової літератури проаналізовано результати наукових досліджень, присвячених проблемі резистентності бактерій — збудників ВЛІ до протимікробних засобів у хірургічних стаціонарах, які опубліковано до 2008 р. Пошук матеріалу здійснювався в електронних базах даних MEDLINE, PubMed, WHO та Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського.

Результати та їх обговорення

Проблема резистентності мікроорганізмів до протимікробних засобів розглядалася багатьма дослідниками (Jones R.D., 1999; McDonnell G., Russell A.D., 1999; Russell A.D., 1999; 2001; Poole K., 2002). Доведено, що подібно резистентності до ан-

тибіотиків, резистентність до бактерицидних засобів може бути як внутрішньою притаманною, так і надбаною властивістю внаслідок мутації хромосомних генів або отримання генетичного матеріалу в формі плазмідів або транспозонів (McDonnell G., Russell A.D., 1999; Russell A.D., 1999; 2001). Незважаючи на це, такі патогенні мікроорганізми, резистентні до антибіотиків, як *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) або *Vancomycin-Resistant Enterococcus* не демонструють резистентності до бактерицидних засобів при визначенні з дотриманням сучасних вимог до тривалості експозиції та концентрацій (Russell A.D. et al., 1999; Russell A.D., 2000; 2003; 2004; Gerba C.P., Rusin P., 2001; Weber D.J., Rutala W.A., 2006).

Є повідомлення про застосування деяких видів біоцидів у ролі антисептиків та дезінфікуючих засобів — у клінічній практиці (Russell A.D., 2002) або консервантів — у фармацевтичній, косметичній та інших галузях вже протягом сторіччя або довше (Wallhaeusser K.H., 1964). Відомо, що в XIX та на початку XX ст. використовували феноли та гідрохлорити, а спирт, завдяки протимікробним властивостям, застосовували вже понад 2 тис. років тому, хоча ці якості тоді були оцінені недостатньо (Russell A.D., 2004).

Пізніше настав час четвертинних амонієвих сполук (ЧАС), а нещодавно — солей хлоргексидину (ХГК). Існують повідомлення про застосування органічних речовин — ртуті, солей срібла, пероксидів (перекису водню, пероцтової кислоти, озону та глу-

таральдегіду). Останньою речовиною, яка оптимально підходить для використання в клінічних умовах, є ортофталевий альдегід (Russell A.D., 2004).

Час від часу з'являються повідомлення про зниження чутливості бактерій до деяких із названих речовин, але багато досліджень проведено суто в лабораторіях і зв'язок між отриманими результатами та клінічними чи іншими ситуаціями авторів мало турбував. Наразі відомо, що лабораторні винаходи не обов'язково підтверджуються в реальних умовах (Russell A.D., 2003).

Ще в 1887 р. M.G. Kossiakoff встановив, що бактерії мають здібність набувати резистентності до впливу поступово зростаючих доз деяких хімічних речовин (в тому числі борної кислоти та хлориду ртуті). Пізніше M.L. Masson (1910) описав адаптацію *Bacillus pyocyaneus* (*Pseudomonas aeruginosa*), *Bacillus subtilis* та *Bacillus anthracis* до резорцинолу, саліцилової кислоти та хлориду ртуті, хоча участь спор у цьому процесі залишилася невизначеною, а H. Regenstein (1912) займався вивченням процесів адаптації бактерій до дезінфікуючих препаратів, у тому числі фенолів. В інших ранніх роботах, вартих уваги, йдеться про комбіновані дезінфікуючі засоби (Frei W., 1913a) і теорію дезінфекції (Frei W., 1913b) з огляду на резистентність бактерій.

Цікаві ідеї було запропоновано P.D. Meader та W.A. Feirer (1926), які зазначили «стійкість до препаратів» на прикладі реакції одного штаму *Bacillus typhosus*, трьох штамів *Bacterium coli* (*Escherichia coli* — *E. coli*) та одного штаму *Bacterium lactis aerogenes* (*B. lactis aerogenes*), на вплив «відомих їм бактерицидних засобів», а саме: нітрату срібла, меркурохрому, формальдегіду, акрифлавіну, гексилрезорцинолу та фенолу, і встановили, що цей феномен розвивається *in vitro*, притаманний усім типам мікроорганізмів, зумовлений зниженою чутливістю до інших речовин, та зберігається при подальшій культивуванні клітин у вільних від бактерицидних речовин умовах. Усі ці висновки зберігають справедливість і донині.

Роком пізніше A. Fleming та V.D. Allison (1927) в ході застосування методу розвитку окремих колоній мікроорганізмів між зонами інгібування, який часто застосовується і сьогодні, описали розвиток стабільних штамів *Micrococcus lysodeikticus*, резистентних до лізоциму. Поступове при звичаєння *Micrococcus lysodeikticus* та *Streptococcus (Enterococcus) faecalis* також призвело до резистентності досліджуваних штамів до лізоциму. Більше того — клітини набули резистентності до бактерицидного впливу крові та перетравлювання лейкоцитами у міжклітинному просторі (Russell A.D., 2004).

У 1943 р. J. McIntosh та F.R. Selbie методом поступового при звичаєння *in vitro* вивели штам *Streptococcus pyogenes* групи А та *S. pyogenes*. Штами останнього набули також перехресної резистентності до акридину, профлавіну, а також діадеміну, а саме пропамідину.

Адаптація бактерій та резистентність до різних типів біоцидів

Акридини та інші барвники

У 1940–1950-х роках Оксфордської групою дослідників на чолі з сером Сіролом Гіншелвудом було опубліковано серію статей щодо адаптації *B. lactis aerogenes* до речовин із групи акридинів, а пізніше цим винаходом присвячено кілька розділів книги, визнаної класичною (Hinshelwood C.N., 1946). В опублікованих статтях розглядалися різні аспекти проблеми, найважливіші з яких — вплив значення рН на антибактеріальну активність профлавіну (ПФ), роль «при звичаєння» в адаптації до ПФ, кількість вихідного матеріалу, необхідного для здійснення адаптації, її стабільність, вплив ПФ на лаг-фазу початкового росту контрольних (неадаптованих) та адаптованих мікроорганізмів, схожість дії ПФ та метиленового синього і виникнення перехресної адаптації до цих двох речовин (що частково спостерігалось і при використанні кришталевого фіолетового), а також індукція утворення волокнистих форм в агарі, який містить ПФ (Davies D.S. et al., 1944a–f; 1945a; b; Pryce J.M.G. et al., 1945; Deap A.C.R., Hinshelwood C.N., 1952).

A.C. Baskett (1952) встановив: здатність клітин розмножуватися у присутності ПФ зумовлена попередньою обробкою аміноакридином, а при поступовому додаванні ПФ у період активного розмноження культури ця адаптація прискорюється порівняно з одноразовим додаванням усієї порції барвника. Однак цей вплив міг здаватися автору більшим за реальний, оскільки при зниженні значення рН середовища внаслідок метаболічної активності знижується і активність ПФ, що встановлено пізніше.

Наприкінці 1950-х років вивчали характеристики резистентності грамнегативних мікроорганізмів *Aerobacter aerogenes* (*A. aerogenes*) та особливо *E. coli* за кількістю організмів, здатних до розмноження у присутності ПФ, а потім — за відсутності ПФ (Sinai J., Yudkin J., 1959b; Thornley M.J., Yudkin J., 1959). Проведені дослідження продемонстрували резистентність до ПФ, яка розвивається внаслідок при звичаєння, можливе спонтанне утворення мутантів, резистентних до ПФ, перехресну резистентність до хлорамфеніколу в 5 із 6 мутантів, існування циклів на різних стадіях росту, коли перехресна резистентність до хлорамфеніколу чи інших антибіотиків не спостерігається, а також втрачання резистентності до ПФ при пересіванні культур у середовище без ПФ. Крім того, визначено, що позірний швидкий розвиток резистентності при поступовому додаванні ПФ у середовище з клітинами в період активного метаболізму був насправді результатом зміни рН культури, внаслідок чого істотно знижувалась активність акридину (Baskett A.C., 1952; Sinai J., Yudkin J., 1959a).

У 1966 р. Y. Sugino отримав мутантні штам *E. coli*, чутливі до метиленового синього та акридинів. H. Nakamura (1965; 1966; 1968) встановив, що резистентність

до основних барвників, а також фенілетілових спиртів кодує *acrA+* (*acriflavine-resistant*)-ген. Набуття гена резистентності чутливими до акрифлавіну клітинами *E. coli* призводило до зниження рівня клітинної акумуляції акридину.

Резистентність *E. coli* також досліджували P. Woody-Karrer та J. Greenberg (1964), а J.H.V. Lowick та A.M. James (1957), які розвивали резистентність клітин *A. aerogenes* до кришталевого фіолетового, спостерігали зміни електрофоретичної рухомості, що є свідченням змін на поверхні бактеріальних клітин.

Феноли та саліциланіліди

C.N. Hinshelwood (1946) стверджував, що клітини *B. lactis aerogenes* можна пересівати до 100 разів в середовище, яке містить феноли в концентрації, нижчій за інгібуючу, без відновлення нормальної швидкості розмноження, але мікроорганізми швидко набувають резистентності до сульфонамідів, акридинів, пропамідину, трифенілметану та інших барвників. При цьому випадки бактеріальної резистентності до фенолів також спостерігались, але досліджувались менше, ніж резистентність до акридинів.

Наприклад, M.L. Masson (1910) та H. Regenstein (1912) описали випадки адаптації бактерій до дезінфікуючих засобів (фенолів включно). A.H. Fogg та R.M. Lodge (1945), а також H. Berger та O. Wyss (1953) також перевіряли резистентність бактерій до фенолів. В якості досліджуваного мікроорганізму останні використовували різні види *Micrococcus pyogenes aureus* (*S. aureus*) та довели, що клітини, вирощені в присутності фенолів, продукують фенолрезистентний штам, опірність якого смертельному впливу набагато вища, ніж у диких штамів. Більше того, резистентні штам *B. lactis aerogenes* опірність і при 40 пересіваннях. Von H. Mrozek (1967) вважав, що резистентність до дезінфікуючих речовин є мало ймовірною, але при серійних пересіваннях (частіше при застосуванні ЧАС, ніж фенолів) певне підвищення нечутливості було очевидним.

E.O. Bennett (1959) переглянув фактори, які впливають на дію фенолів, та розглянув можливість резистентності бактерій до них. H.S. Bean та V. Walters (1961) довели, що міжклітинний матеріал, який виліняє з клітин, знешкоджених фенолом, може бути джерелом поживних речовин для тих клітин, що вижили, чим і пояснюється збільшення кількості колонієутворюючих одиниць на пізніших етапах обробки дезінфікуючим засобом. W.B. Hugo та I. Franklin (1966) вивчали вплив збільшення ліпідів на резистентність *S. aureus* при серійному пересіванні в середовища із вмістом 4-п-алкілфенолів (від фенолу до гексилфенолу). Ними виявлено, що до потрапляння в пентилфенол ліпідний вміст клітинних стінок зростає, захищаючи клітини від інгібуючого впливу; захист при використанні гексильної похідної був навіть ще більшим. Однак W.A. Hamilton (1968; 1971) не вдалося виявити захисної дії ліпідів клітинних стінок проти фенолів, гексахлорану або саліциланілідів.

ЧАС

Вперше ЧАС було синтезовано близько 90 років тому, а з середини 1930-х років, коли було встановлено їх корисні властивості у зниженні рівня інфекцій, вони широко застосовувались у медичній, фармацевтичній та інших галузях (Wallhaeusser K.H., 1964; Russell A.D., 2002). Понад 50 років тому стерпність та адаптація до ЧАС були помічені декількома вченими. Так, С.Е. Chaplin (1951; 1952) та С.К. Crocker (1951) вивчали резистентність бактерій при призвичаєнні до ЧАС. Доведено, що клітини *Serratia marcescens* та *E. coli* здатні розвивати резистентність до ЧАС, однак деякі процедури вимагали використання ЧАС у дуже високих концентраціях в рідкому живильному середовищі, внаслідок чого спостерігався осад або помутніння розчину, які могли бути стримуючим фактором. Їм не вдалося підвищити резистентність *S. aureus*, можливо, через використання ЧАС в надто високих концентраціях (Chaplin C.E., 1951; 1952). Фізичні характеристики колоній *E. coli* змінювалися (Crocker C.K., 1951).

Значення рН у процесі адаптації клітин *Serratia marcescens* до препарату Роккал (алкільдиметил-бензиламонію хлорид) було визначено R. Fischer та P. Larose (1952), а також R. Fischer самостійно у 1953 р. Встановлено, що активність ЧАС в лужному середовищі вища, ніж у кислому, а також те, що при значенні рН 6,8 резистентність клітин *Serratia marcescens* виражена як здатність до розмноження, зростає з 1/100 000 [0,001% (співвідношення маса/об'єм)] до 1/5000 [0,02% (співвідношення маса/об'єм)], при трьох пересіваннях, тоді як при рН 7,7 підвищення сягало лише 1/45000 [0,0022% (співвідношення маса/об'єм)].

D.R. MacGregor та P.R. Elliker (1958) стверджували, що клітини *Pseudomonas aeruginosa* здатні набути стійкості при тривалому впливі ЧАС, а С.М. Cousins (1963) помітив, що на обладнанні можуть зберігатись залишкові ЧАС, внаслідок чого виникають сприятливі умови для селекції резистентних мікроорганізмів.

P.R. Soprey та R.V. Maxcy (1968) описали резистентність *E. coli* та *Pseudomonas fluorescens* до ЧАС. Вони спостерігали поступове збільшення кількості окремих клітин, що витримували вплив, який вимагав максимальної стійкості. Спостерігався також і зворотний процес втрати резистентності при вирощуванні в середовищі, яке не містить ЧАС. Авторі також дійшли важливого висновку про відсутність різниці між адаптованими та неадаптованими клітинами при впливі летальної концентрації ЧАС, яка стандартно застосовується.

S.G. Gefitic та співавтори (1979) описали довготривале виживання клітин *Pseudomonas seracis* в сольовому розчині, в якому як консервант було застосовано бензалконію хлорид.

Солі ХГК

Солі ХГК з'явилися на ринку значно пізніше. Отже, і дослідження резистентності бактерій до них проводилися пізніше. Н. Nakahara та Н. Kozukue (1981) виявили, що мінімальна інгібуєча концентрація (МІК)

сольє ХГК щодо більшості клінічних ізолятів *E. coli* коливається в межах 0,39–56 мг/л. МІК для деяких ізолятів, що характеризувалися також резистентністю до багатьох лікарських препаратів та металів, перевищувала 5 мг/л. D.J. Stickler та співавтори (1983) при спостереженні зробили важливий висновок, що вплив катіонних біоцидів, в тому числі і ХГК, може призводити до появи штамів грамнегативних бактерій, резистентних до багатьох видів антибіотиків. Ці та інші аспекти розглядалися також A.D. Russell та M.J. Day (1993).

Інші протимікробні препарати

Діамідини, пропамідин та дібромпропамідину ізетіонат успішно застосовуються як біоциди в терапевтичних цілях (Hugo W.B., 1971). Доведено здібність *S. aureus* набувати резистентності до пропамідину, а *S. pyogenes* — до дібромпропамідину. В обох випадках спостерігалася також перехресна резистентність до інших препаратів групи діамідинів, але не до пеніциліну або ПФ.

В. Wille (1976) вивчав розвиток резистентності бактерій до деяких часто застосованих дезінфікуючих засобів та прийшов до висновку, що вона наявна при впливі формальдегіду та хлораміну-80. Н. Nolte (1977) також спостерігав незначне підвищення резистентності до першої речовини.

Дезінфікуючі засоби в лікарнях та бактеріальна контамінація

Більшість висновків, про які йшлося вище, ґрунтуються на даних лише лабораторних досліджень. Отже, повчально було б дізнатися, чи вважається клінічною чи іншою проблемою резистентність бактерій до дезінфікуючих засобів, які застосовуються в лікарнях.

Опубліковано декілька статей, автори яких продемонстрували, що подеколи дезінфікуючі засоби не виконують своїх функцій. E.J.L. Lowbury (1951) розглянув випадок контамінації розчину цетриміду *Pseudomonas pyocyanea* (*Pseudomonas aeruginosa*), а К.К. Keown та співавтори (1957) — випадок септицемії, викликаний тим самим збудником, внаслідок застосування бензалконію хлориду для «холодної стерилізації» оксигенатора. Н. Von Dold та R. Gust (1957) встановили наявність *Pseudomonas fluorescens* у розчині ЧАС, але не фенолію або амфотерних поверхнево-активних миючих засобів. S.A. Plotkin та R. Austrian (1958) повідомляють про 40 випадків зараження крові бактеріями внаслідок використання голки та катетерів, які зберігалися у розчинах ЧАС, контамінованих *Pseudomonas aeruginosa*; було зроблено висновок про те, що бензалконію хлорид і був джерелом ВЛІ, збудженої грамнегативними бактеріями (Lee J.C., Fialkow P.J., 1961).

В одному випадку було визначено, що фенольний дезінфікуючий засіб був контамінований *Alcaligenes faecalis* (Simmons N.A., Gardner D.A., 1969). М.Т. Parker (1971) стверджує, що на ділянках, де дезінфікуючі засоби є недостатньо ефективними, можуть розмножуватися грамнегативні бактерії, що вижили. D.J.C. Bassett (1971) встановив наявність *Pseudomonas multivo-*

rans в інфікованих ранах та виявив, що джерелом зараження були контейнери з розчином (1:30) засобу Савлон (0,05% (маса/об'єм) солі ХГК + 0,5% (маса/об'єм) цетриміду).

R.E. Dixon та співавтори (1976) підкресливали значення ЧАС у клінічній практиці та зазначали на недоліки цих біоцидів. За думкою G.F. Finzi та співавторів (1980), бензалконію хлорид, ХГК та йодоформ є ненадійними речовинами. Пізніше знову спостерігалася контамінація йодоформу мікроорганізмами з природною резистентністю (Anderson R.L., 1989; O'Rourke E.O., 2003), принаймні в одному з випадків причиною контамінації було утворення біоплівки (Anderson R.L., 1989).

З'явилася декілька коротких статей, присвячених ХГК. С. Dulake та E. Kidd (1966), які досліджували випадки інфекційних уражень сечовипускальних шляхів після хірургічного втручання, виявили мікроорганізм, класифікований як дуже подібний до *Alcaligenes faecalis* у сечі 30 пацієнтів після гінекологічних операцій, яким здійснювався дренаж сечового міхура через встановлений катетер. Втулки, якими зачинялися катетери, та 0,1% розчин (маса/об'єм), в яких ці втулки зберігалися після термічної дезінфекції, також були контаміновані цим мікроорганізмом. Н. Veeuwkes та співавтори (1961) звернули увагу на те, що різні види *Proteus* є менш чутливими до ХГК, ніж інші бактерії, але доказів щодо розвитку резистентності клітин *Proteus rettgeri* не знайшли. Цей висновок підтверджено G.E. Davies та співавторами (1961) та W.A. Gillespie (1961). Застосування ХГК в урології підтримують Н. Veeuwkes та H.R. de Vries (1956).

На перший погляд здається, що проблема є невирішеною: про періодичне виникнення резистентності бактерій до дезінфікуючих засобів у реальних клінічних умовах було відомо ще 50 років тому і протягом наступних 10–20 років спостерігалася багато таких випадків. Однак, як помічає A.D. Russell (2002), було б помилкою стверджувати, що нечутливість бактерій спостерігається без винятків. У багатьох випадках, щонайменше частково, резистентність бактерій у практичних умовах пояснюється забрудненням розчинів ЧАС ватою, неналежною якістю води, яка використовується для приготування розчину, застосуванням коркових втулок для контейнерів, поганими умовами зберігання та «доливом» розчину.

Резистентність бактерій до дії консервантів

Консерванти для фармацевтичних/медичних або інших видів продуктів становлять менший інтерес для клінічних епідеміологів та спеціалістів з мікробіології докілья, ніж антисептики та дезінфікуючі засоби. Однак консерванти потребують аналізу принаймні з трьох причин. По-перше, стандартна концентрація консервантів набагато нижча, ніж концентрація антисептиків та особливо дезінфікуючих засобів. Отже, резистентність бактерій до консервантів може бути більш реальною загрозою, ніж стійкість до антисептиків

та дезінфікуючих засобів. По-друге, деякі консерванти, наприклад ЧАС та ХГК, застосовуються також у вищих концентраціях як антисептики та дезінфікуючі засоби. По-третє, в лікарнях та в побуті широко застосовуються продукти із вмістом консервантів.

Протягом тривалого часу багато дослідників описували здатність бактерій адаптуватися до консервантів, які використовують у фармацевтичній та косметичній продукції (Smart R., Spooner D.F., 1972; Rosen W.E., Berke P.A., 1973; Croshaw B., 1976; Yablonski J.I., 1978; Lueck E., 1980; Borovian G.E., 1983; Orth D.S., 1984; Orth D.S., Lutes C.M., 1985; Lehmann R.H., 1988; Hill G., 1995; Hodges N.A., 2002), або до хімічних речовин, які використовують як дезінфікуючі засоби (Yablonski J.I., 1978). У деяких випадках це вимагало внесення змін до складу продукту та застосування нових консервантів. G.E. Borovian (1983) виділив штам *Pseudomonas (Burkholderia) seracina*, здатний не лише розмножуватися у продукті з низьким рН, але й адаптуватися до двох хімічно різних консервантів — бензойної кислоти та формальдегіду.

Дослідники вважають, що на активність консервантів у складі готового продукту впливає декілька чинників. До них належить можлива несумісність із діючою речовиною або іншими компонентами, перетворення на етапі декомпозиції та значення рН (Hodges N.A., 2002). Отже, щоб уникнути хибного висновку про виникнення резистентності бактерій до консервантів, необхідні обережність і досвід.

Біоциди в тій чи іншій формі застосовувалися протягом багатьох років (Hugo W.B., 1978; 1991; Selwyn S., 1979; Block S.S., 2001; Newsom S.W.B., 2003). Вищенаведена інформація свідчить про те, що адаптація бактерій і резистентність до біоцидів жодним чином не є новим явищем. Лабораторні дослідження, проведені понад сторіччя тому, а також дослідження, проведені до 1960-х років, є свідченням того, що проблема була відомою і багато вчених намагалися визначити вагомість, а також у деяких випадках, встановити механізми її виникнення. Пізніші дослідження, які не розглядалися в цій статті, детальний огляд яких можна знайти в інших джерелах (Orth D.S., 2000; Levy S.B., 2001; 2002; Russell A.D., 2002; 2003; Aiello A.E., Larson E., 2003; Chapman J.S., 2003a; b; Gilbert P., McBain A.J., 2003), у багатьох випадках підтвердили і розширили дані попередніх досліджень, хоча рівень спостереженої резистентності не завжди був високим.

Деякі з хімічних речовин, наприклад акридин (діамантовий фіолетовий, метиленовий синій), сьогодні використовуються рідко, отже, наразі значення результатів цих досліджень мінімальні. Але, якщо подивитися на цю проблему з іншого боку, завдяки ним з'явилось усвідомлення можливості виникнення стабільної чи нестабільної адаптації та резистентності, а також перехресної резистентності до різних за хімічною природою речовин (іноді як до антибіотиків, так і неантибіотиків), що дуже важливо. На жаль, багато результатів

проведених раніше досліджень неможливо пов'язати з реальними клінічними ситуаціями або ситуаціями в оточуючому середовищі (Russell A.D., 2003).

Більше того, при проведенні багатьох з названих досліджень у ролі показника адаптації або резистентності вчені поклалися лише на зміну значення МІК. Наразі вже відомо, що значення МІК є корисною початковою точкою при проведенні досліджень антибактеріальної активності біоцидів, але не є свідченням зниження чутливості до засобу в застосованій концентрації (Russell A.D., 2003).

Випадки контамінації дезінфікуючих засобів відмічені декількома дослідниками, але вони не завжди зумовлені зниженням чутливості. Тим не менш, такі випадки призвели до більш раціонального ставлення до процедур, які застосовуються при приготуванні та зберіганні дезінфікуючих розчинів. Також визнано доцільність запровадження ротації біоцидів у лікарнях (Murtough S.M. et al., 2001). Наслідки впливу ЧАС у залишковій концентрації розглядалися С.М. Cousins (1963). Питання можливого впливу залишкової кількості біоцидів на процеси селективного виникнення резистентних штамів бактерій нещодавно досліджено повторно (Thomas L. et al., 2000; Russell A.D., 2002).

Консерванти є правомірною складовою багатьох фармацевтичних та косметичних продуктів. У деяких випадках вони застосовуються також як допоміжні засоби при проведенні термічної стерилізації. Консерванти застосовувалися протягом років у складі стерильних і нестерильних фармацевтичних продуктів, в тому числі різноманітних імунологічних препаратів. Не позбавлений інтересу і той факт, що побоювання, які висловлювалися 20–30 років тому, щодо можливості виникнення резистентності до дії консервантів (Smart R., Spooner D.F., 1972; Rosen W.E., Berke P.A., 1973; Croshaw B., 1976; Yablonski J.I., 1978; Lueck E., 1980; Borovian G.E., 1983; Orth D.S., 1984; Orth D.S., Lutes C.M., 1985) є актуальними і нині.

Висновки

Оскільки зниження чутливості до біоцидів відомо протягом тривалого часу, ймовірно є очікування появи штамів, для яких характерний високий рівень резистентності. Такий висновок також має підґрунтя внаслідок надмірного застосування біоцидів в останні роки, особливо у складі продукції побутового призначення, властивості якої залишають бажати кращого. Включення до складу продукту антибактеріальних речовин дуже часто є недоречним і, на жаль, підвищує ризик розвитку резистентності бактерій. Наразі існують сумніви щодо обґрунтованості застосування ЧАС, ХГК і триклозану у зв'язку з можливістю набуття бактеріями резистентності до них та до антибіотиків. Тому дуже важливо усвідомлювати, що антисептики та дезінфікуючі засоби, а також консерванти, які входять до складу готової продукції, слід застосовувати лише за необхідністю та пам'ятати про фактори, які змінюють активність цих речовин. Крім того, потрібна більш докладна інформація про дієвість і дію біоцидів

на бактерії та інші типи мікроорганізмів, а також про механізми, що зумовлюють нечутливість бактерій до цих речовин.

Література

- Aiello A.E., Larson E.** (2003) Antibacterial cleaning and hygiene products as an emerging risk factor for antibiotic resistance in the community. *Lancet Infect. Dis.*, 3(8): 501–506.
- Anderson R.L.** (1989) Iodophor antiseptics: Intrinsic microbial contamination with resistant bacteria. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.*, 10(10): 443–446.
- Baskett A.C.** (1952) The resistance of *Bact. lactis aerogenes* to proflavine (2: 8-diaminoacridine). II. The direct induction of adaptation. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 139(895): 251–262.
- Bassett D.J.** (1971) Causes and prevention of sepsis due to Gram-negative bacteria. *Common source outbreaks. Proc. R. Soc. Med.*, 64(9): 980–986.
- Bean H.S., Walters V.** (1961) Studies on bacterial populations of solutions of phenols. II. The influence of cell-exudate upon the shape of the survivor-time curve. *J. Pharm. Pharmacol.*, 13: 183–194.
- Beeuwkes H., Lubsen N., Boissevain W., Fass H.** (1961) Chlorhexidine and *Proteus rettgeri* infection. *Lancet*, 278(7192): 53–54.
- Beeuwkes H., de Vries H.R.** (1956) Chlorhexidine in urology. *Lancet*, 268(6949): 913–914.
- Bennett E.O.** (1959) Factors affecting the antimicrobial activity of phenols. *Adv. Appl. Microbiol.*, 1: 123–140.
- Berger H., Wyss O.** (1953) Studies on bacterial resistance to inhibition and killing by phenol. *J. Bacteriol.*, 65(1): 103–110.
- Block S.S.** (Ed.) (2001) Historical introduction. *Disinfection, sterilization and preservation.* Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 3–17.
- Borovian G.E.** (1983) *Pseudomonas cepacia*: growth in and adaptability to increased preservative concentrations. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 34: 197–203.
- Chaplin C.E.** (1951) Observations on quaternary ammonium disinfectants. *Can. J. Bot.*, 29: 372–382.
- Chaplin C.E.** (1952) Bacterial resistance to quaternary ammonium disinfectants. *J. Bacteriol.*, 63: 453–458.
- Chapman J.S.** (2003a) Biocide resistance mechanisms. *Int. Biodet. Biodeg.*, 51: 133–138.
- Chapman J.S.** (2003b) Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance and co-resistance. *Int. Biodet. Biodeg.*, 51: 271–276.
- Cousins C.M.** (1963) Methods for the detection of survivors on milk handling equipment with reference to the use of disinfectant inhibitors. *J. Appl. Bact.*, 26: 376–382.
- Crocker C.K.** (1951) Variations in characteristics of *E. coli* induced by quaternary ammonium compounds. *J. Milk Food Technol.*, 14: 138–140.
- Croshaw B.** (1976) Preservatives for cosmetics and toiletries. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 28: 3–16.
- Davies D.S., Hinshelwood C.N., Pryce J.M.** (1944a) Studies in the mechanism of bacterial adaptation. I. Action of proflavine. *Trans. Faraday Soc.*, 40: 397–404.
- Davies D.S., Hinshelwood C.N., Pryce J.M.** (1944b) Studies in the mechanism of bacterial adaptation. II. Action of methylene blue. *Trans. Faraday Soc.*, 40: 405–409.
- Davies D.S., Hinshelwood C.N., Pryce J.M.** (1944c) Studies in the mechanisms of the adaptive process. II. Methylene blue. *Trans. Faraday Soc.*, 40: 405–409.
- Davies D.S., Hinshelwood C.N., Pryce J.M.** (1944d) Studies in the mechanism of bacterial adaptation. III. Degree of specificity of the adaptative processes. *Trans. Faraday Soc.*, 40: 409–412.
- Davies D.S., Hinshelwood C.N., Pryce J.M.** (1944e) Studies in the mechanism of the adaptive process. IV. Theoretical discussion of adaptation. *Trans. Faraday Soc.*, 40: 412–417.
- Davies D.S., Hinshelwood C.N., Pryce J.M.** (1944f) Studies in the mechanism of the adaptive

process. V. Conditions affecting the occurrence of rate of training. *Trans. Faraday Soc.*, 40: 4170–4190.

Davies D.S., Hinshelwood C.N., Pryce J.M. (1945a) Adaptation of *Bacterium lactis aerogenes* to high concentrations of proflavine. *Trans. Faraday Soc.*, 41: 778–785.

Davies D.S., Hinshelwood C.N., Pryce J.M. (1945b) Adaptation of *Bacterium lactis aerogenes* to varying concentrations of an antibacterial drug (proflavine). *Trans. Faraday Soc.*, 41: 163–169.

Davies G.E., Martin A.R., Swain G. et al. (1961) Chlorhexidine and *Proteus rettgeri* infection. *Lancet*, 277(7185): 1062.

Dean A.C.R., Hinshelwood C.N. (1952) Colony formation by *Bacterium lactis aerogenes* on solid medium containing antibacterial agents. *Proc. Roy. Soc. B.*, 140: 339–352.

Dixon R.E., Kaslow R.A., Mackel D.C. et al. (1976) Aqueous quaternary ammonium antiseptics and disinfectants. *J. Am. Med. Assoc.*, 236: 2415–2417.

Dulake C., Kidd E. (1966) Contaminated irrigating fluid. *Lancet*, 287(7444): 980.

Finzi G.F., Domenicoli W., Porcari L. (1980) Studi inerenti la resistenza di ceppi batterici nei confronti delle sostanze disinfettanti. *Arch. Sci. Med.*, 137: 495–498.

Fischer R. (1953) pH and the adaptation of bacteria versus quaternary ammonium disinfectants. *Mfg. Chem.*, 24: 195–196.

Fischer R., Larose P. (1952) Factors governing the adaptation of bacteria against quaternaries. *Nature*, 170: 715–716.

Fleming A., Allison V.D. (1927) On the development of strains of bacteria resistant to lysozyme action and the relation of lysozyme action to intracellular digestion. *Br. J. Exp. Pathol.*, 8: 214–218.

Fogg A.H., Lodge R.M. (1945) Mode of antibacterial action of phenols in relation to drug-fastness. *Trans. Faraday Soc.*, 41: 359–365.

Frei W. (1913a) Versuche u"ber Kombination von Desinfektionsmitteln. *Z. Hygiene Infektionskrs.*, 75: 433–496.

Frei W. (1913b) Zur Theorie der Desinfektion. U"ber des Mechanismus der Elektrolytwirkung bei der Desinfektion durch Kresolseifenlo"sungen. *Z. Infektionskr.*, 15: 407–426.

Geftic S.G., Heymann H., Adair F.W. (1979) Fourteen-year survival of *Pseudomonas cepacia* in salt solution preserved with benzalkonium chloride. *Appl. Environ. Microbiol.*, 39: 505–510.

Gerba C.P., Rusin P. (2001) Relationship between the use of antiseptics and disinfectants and the development of antimicrobial resistance. In: W.A. Rutala (Ed.) Proceedings of the Conference on Disinfection, Antiseptics and Sterilization: practices and challenges for the new millennium. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Washington, D.C., P. 187–194.

Gilbert P., McBain A.J. (2003) Potential impact of increased use of biocides in consumer products on prevalence of antibiotic resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 16(2): 189–208.

Gillespie W.A., Linton K.B., Miller A. et al. (1961) Chlorhexidine and *Proteus rettgeri* infection. *Lancet*, 277(7189): 1287.

Hamilton W.A. (1968) The mechanism of the bacteriostatic action of tetrachlorosalicylanilide. *J. Gen. Microbiol.*, 50: 441–458.

Hamilton W.A. (1971) Membrane active antibacterial compounds. In: W.B. Hugo (Ed.) Inhibition and destruction of the microbial cell. Academic Press, London, P. 77–93.

Hill G. (1995) Preservation of cosmetics and toiletries. In: H.W. Rossmore (Ed.) Handbook of biocide and preservative use. Blackie, London, P. 349–415.

Hinshelwood C.N. (1946) The chemical kinetics of the bacterial cell. Clarendon Press, Oxford, p. 95–159.

Hobson D.W., Bolsen K. (2001) Methods of testing oral and topical antiseptics and antimicrobials. In: S.S. Block (Ed.) Disinfection, sterilization and preservation, 5th edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, p. 1328–1359.

Hodges N.A. (2002) Microbiological contamination and preservation of pharmaceutical products. In: M.E. Aulton (Ed.) *Pharmaceutics. The science of dosage form design*, 2nd edn. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 658–667.

Hugo W.B. (1971) Amidines. In: W.B. Hugo (Ed.) Inhibition and destruction of the microbial cell. Academic Press, London, p. 121–136.

Hugo W.B. (1978) Phenols: a review of their history and development as antimicrobial agents. *Microbios.*, 23: 83–85.

Hugo W.B. (1991) A brief history of heat and chemical preservation and disinfection. *J. Appl. Bacteriol.*, 71: 9–18.

Hugo W.B., Franklin I. (1966) Cellular lipid and the antistaphylococcal action of phenols. *J. Gen. Microbiol.*, 52: 365–373.

Jones R.D. (1999) Bacterial resistance and topical antimicrobial wash products. *Am. J. Infect. Control.*, 27(4): 351–363.

Keown K.K., Gilman R.A., Bailey C.P. (1957) Open heart surgery: anaesthesia and surgical experiences. *J. Am. Med. Assoc.*, 165: 781–787.

Kossiakoff M.G. (1887) De la propriete que possedent les microbes de s'accommoder aux milieux antiseptiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1: 465–476.

Lee J.C., Falkow P.J. (1961) Benzalkonium chloride-source of hospital infection with Gram-negative bacteria. *J. Am. Med. Assoc.*, 177: 708–710.

Lehmann R.H. (1988) Synergisms in disinfectant formulations. *Crit. Rev. Appl. Chem.*, 23: 68–90.

Levy S.B. (2001) Antibacterial household products: cause for concern. *Emerg. Infect. Dis.*, 7(3): 512–515.

Levy S.B. (2002) Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. *J. Appl. Microbiol.*, 92: 65–71.

Lowbury E.J.L. (1951) Contamination of cetrimide and other fluids with *Pseudomonas pyocyanea*. *Br. J. Ind. Med.*, 8: 22–26.

Lowick J.H.B., James A.M. (1957) The electrokinetic properties of *Aerobacter aerogenes*. A comparison of the properties of normal and crystal-trained cells. *Biochem. J.*, 65: 431–438.

Lueck E. (1980) Acquired resistance to preservatives. *Antimicrobial food additives*, Springer, Berlin, p. 32–35.

MacGregor D.R., Elliker P.R. (1958) A comparison of some properties of strains of *Pseudomonas aeruginosa* sensitive and resistant to quaternary ammonium compounds. *Can. J. Microbiol.*, 4: 499–503.

Masson M.L. (1910) Sur l'acoutumance des bacteries aux antiseptiques. *CR Acad. Sci.*, 150: 189–191.

McDonnell G., Russell A.D. (1999) Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 12(1): 147–179.

McIntosh J., Selbie F.R. (1943) The production of drug-resistant cultures of bacteria *in vitro* and a study of their interrelationships. *Br. J. Exp. Pathol.*, 24: 246–252.

Meador P.D., Feirer W.A. (1926) Drug fastness in its relation to the resistance of certain organisms toward familiar germicides. *J. Infect. Dis.*, 39: 237–249.

Mrozek Von H. (1967) Untersuchungen zum problem der resistenzentwicklung gegen ueber desinfektionsmittel. *Brauwissenschaft*, 20: 229–234.

Murtough S.M., Hiom S.J., Palmer M., Russell A.D. (2001) Biocide rotation in the healthcare setting: is there a case for policy implementation? *J. Hosp. Infect.*, 48: 1–6.

Nakahara H., Kozukue H. (1981) Chlorhexidine resistance in *Escherichia coli* isolated from clinical lesions. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A.*, 251: 177–184.

Nakamura H. (1966) Acriflavine-binding capacity of *Escherichia coli* in relation to acriflavine sensitivity and metabolic activity. *J. Bacteriol.*, 92: 1447–1452.

Nakamura H. (1968) Genetic determination of resistance to acriflavine, phenethyl alcohol and sodium dodecyl sulfate in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, 96: 987–996.

Nakamura H. (1965) Gene-Controlled Resistance to Acriflavine and Other Basic Dyes in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.*, 90(1): 8–14.

Newsom S.W.B. (2003) Pioneers in infection control-Joseph Lister. *J. Hosp. Infect.*, 55: 246–253.

Nohte H. (1977) Zur Resistenzsteigerung von Bakterien bei der Anwendung chemischer Desinfektionsmittel-1. *Mitteilung Hosp-Hyg. Gesund und Desinfekt.*, 69: 22–27.

O'Rourke E.O., Runyon D., O'Leary J., Stern J. (2003) Contaminated iodophor in the operating room. *Am. J. Infect. Control.*, 31: 255–256.

Orth D.S. (1984) Evaluation of preservatives in cosmetic products. In: J.J. Kabara (Ed.) *Cosmetic and drug preservation: principles and practice*. Marcel Dekker, New York, p. 403–421. Orth D.S. (2000) The impact of antibiotic resistance on the development of cosmetics and drugs. *IFSC Mag.*, 3: 27–34.

Orth D.S., Lutes C.M. (1985) Adaptation of bacteria to cosmetic preservatives. *Cosmet. Toilet.*, 100: 57–64.

Parker M.T. (1971) Causes and prevention of sepsis due to Gram-negative bacteria. Ecology of the infecting organisms. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 64: 979–980.

Plotkin S.A., Austrian R. (1958) Bacteraemia caused by *Pseudomonas* spp. following the use of materials stored in solutions of cationic surface-active agents. *Am. J. Med. Sci.*, 235: 621–627.

Poole K. (2002) Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. *J. Appl. Microbiol.*, 92: 55–64.

Pryce J.M.G., Davies D.S., Hinshelwood C.N. (1945) Quantitative relation between the adaptations of *Bacterium lactis aerogenes* to two antibacterial agents (methylene blue and proflavine). *Trans. Faraday Soc.*, 41: 465–471.

Regenstein H. (1912) Studien ueber die Anpassung von Bakterien an Desinfektionsmittel. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig.*, 63: 281–298.

Rosen W.E., Berke P.A. (1973) Modern concepts of cosmetic preservation. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 24: 663–675.

Russell A.D. (1999) Bacterial resistance to disinfectants: present knowledge and future problems. *J. Hosp. Infect.*, 43: 57–68.

Russell A.D. (2000) Do biocides select for antibiotic resistance? *J. Pharm. Pharmacol.*, 52(2): 227–233.

Russell A.D. (2001) Mechanisms of bacterial insusceptibility to biocides. *Am. J. Infect. Control.*, 29(4): 259–261.

Russell A.D. (2002a) Biocides and pharmacologically active drugs as residues in the environment: is there a correlation with antibiotic resistance? *Am. J. Infect. Control.*, 30: 495–498.

Russell A.D. (2002b) Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria. *J. Appl. Microbiol.*, 92: 121–135.

Russell A.D. (2002c) Mechanisms of antimicrobial action of antiseptics and disinfectants: an increasingly important area of investigation. *J. Antimicrob. Chemother.*, 49: 597–599.

Russell A.D. (2003a) Bacterial resistance to biocides: current knowledge and future problems. In: P. Lewis, A.P. Moran, T. Mahony, P. Stoodley, V. O'Flaherty (Eds.) *Biofilms in medicine, industry and environmental biotechnology*. IWA Publishing, London, p. 512–533.

Russell A.D. (2003b) Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect. Dis.*, 3(12): 794–803.

Russell A.D. (2003c) Biocide use and antibiotic resistance: the relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. *Lancet Infect. Dis.*, 3(12): 794–803.

Russell A.D. (2003d) Similarities and differences in the responses of micro-organisms to biocides. *J. Antimicrob. Chemother.*, 52: 750–763.

Russell A.D. (2004) Bacterial adaptation and resistance to antiseptics, disinfectants and preservatives is not a new phenomenon. *J. Hosp. Infect.*, 57: 97–104.

Russell A.D., Day M.J. (1993) Antibacterial activity of chlorhexidine. *J. Hosp. Infect.*, 25: 229–238.

Russell A.D., Suller M.T., Maillard J.Y. (1999) Do antiseptics and disinfectants select for antibiotic resistance? *J. Med. Microbiol.*, 48(7): 613–615.

Selwyn S. (1979) Early experimental models of disinfection and sterilization. *J. Antimicrob. Chemother.*, 5: 229–238.

Simmons N.A., Gardner D.A. (1969) Bacterial contamination of a phenolic disinfectant. *BMJ*, 2: 668–669.

Sinai J., Yudkin J. (1959a) The origin of bacterial resistance to proflavine. III. The alleged rapid adaptation to proflavine resistance in *Bacterium lactis aerogenes* (syn. *Aerobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*). *J. Gen. Microbiol.*, 20: 373–383.

Sinai J., Yudkin J. (1959b) The origin of bacterial resistance to proflavine. IV. Cycles of resistance in *Escherichia coli* and their bearings on variations in resistance in cultures. *J. Gen. Microbiol.*, 20: 384–399.

Sinai J., Yudkin J. (1959c) The origin of bacterial resistance to proflavine. V. Transformation of proflavine resistance in *Escherichia coli*. *J. Gen. Microbiol.*, 20: 400–413.

Smart R., Spooner D.F. (1972) Microbiological spoilage of pharmaceuticals and cosmetics. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, 23: 721–737.

Soprey P.R., Maxcy R.B. (1968) Tolerance of bacteria for quaternary ammonium compounds. *J. Food Sci.*, 33: 536–540.

Stickler D.J., Thomas B., Clayton C.L., Chawia J.C. (1983) Studies on the genetic basis of chlorhexidine resistance. *Br. J. Clin. Pract.*, 25: 23–28.

Sugino Y. (1966) Mutants of *Escherichia coli* sensitive to methylene blue and acridines. *Genet. Res.*, 7: 1–11.

Tan L., Nielsen N.H., Young D.C., Trizna Z. (2002) Use of antimicrobial agents in consumer products. *Arch. Dermatol.*, 138: 1082–1086.

Thomas L., Maillard J.Y., Lambert R.J.W., Russell A.D. (2000) Development of resistance to chlorhexidine diacetate in *Pseudomonas aeruginosa* and the effect of a 'residual concentration'. *J. Hosp. Infect.*, 46: 297–303.

Thornley M.J., Yudkin J. (1959) The origin of bacterial resistance to proflavine. II. Spontaneous mutation to proflavir resistance in *Escherichia coli*. *J. Gen. Microbiol.*, 20: 365–372.

Von Dold H., Gust R. (1957) Über das Vorkommen lebender Bakterien in Desinfektionsmitteln. *Arch. Hyg.*, 141: 321–333.

Wallhaeusser K.H. (1964) Antimicrobial preservatives used by the cosmetic industry. In: Kabara J.J. (Ed.) *Cosmetic and drug preservation. Principles and practice.* Marcel Dekker, New York, p. 605–745.

Weber D.J., Rutala W.A. (2006) Use of germicides in the home and healthcare settings: is there a relationship between germicide use and antibiotic resistance? *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 27: 1107–1119.

Wien R., Harrison J., Freeman W.A. (1948a) Diamidines as antibacterial compounds. *Br. J. Pharmacol.*, 3: 211–218.

Wien R., Harrison J., Freeman W.A. (1948b) New antibacterial diamidines. *Lancet*, 251(6506): 711–712.

Wille B. (1976) Möglichkeiten einer Resistenzentwicklung von Mikroorganismen gegen Desinfektionsmittel. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B.*, 162: 217–220.

Woody-Karrer P., Greenberg J. (1964) Resistance and cross-resistance of *Escherichia coli* S mutants to the radiomimetic agent proflavine. *J. Bacteriol.* 87: 536–542.

Yablonski J.I. (1978) Microbiological aspects of sanitary cosmetic manufacturing. *Cosmet. Toilet.*, 93: 37–50.

Резистентність бактерій к антисептикам і дезінфікуючим средствам

А.Г. Салманов, В.Ф. Мариевский, Н.К. Хобзей

Резюме. В последнее время наблюдается значительный интерес к проблеме резистентности бактерий к антисептикам и дезинфицирующим средствам, которые вместе с консервантами определяются новым термином «биоциды». Может возникнуть впечатление, что эта чувствительность является новым тревожным явлением, особенно когда она сочетается с повышенной резистентностью к антибиотикам при лечении в больнице, дома или иных условиях. О снижении чувствительности к биоцидам известно в течение длительного времени, поэтому вероятным является ожидание появления штаммов с высоким уровнем резистентности. Такой вывод также имеет основания из-за чрезмерного применения биоцидов в последние годы, особенно в составе продукции бытового назначения, свойства которой оставляют желать лучшего. Включение в состав продукта антибактериальных веществ очень часто является неуместным, и, к сожалению, повышает риск развития резистентности бактерий. Существуют сомнения относительно целесообразности использования четвертичных аммониевых соединений, хлоргексидина и триклозана из-за возможности приобретения бактериями резистентности к ним и антибиотикам. Поэтому очень важно осознавать, что антисептики и дезинфицирующие средства, а также консерванты, входящие в состав готовой продукции, следует применять только при необходимости и помнить о факторах, которые влияют на активность этих веществ. Кроме того, нужна более подробная информация об эффективности биоцидов в отношении бактерий и других типов микроорганизмов, а также о механизмах, обуславливающих нечувствительность бактерий к этим веществам.

Ключевые слова: биоциды, резистентность, антисептики, дезинфектанты, хлоргексидин, триклозан.

Bacterial resistance to antiseptics and disinfectants

A.G. Salmanov, V.F. Marievsky, M.K. Khobzey

Summary. There has been considerable recent interest in bacterial adaptation and resistance to antiseptics and disinfectants, which, with preservatives, comprise the modern term «biocides». It might thus be surmised that this insusceptibility is a new and worrying phenomenon, especially if it is associated with an increase in antibiotic resistance in the clinical, domiciliary and other environments. It is the purpose of this short report to examine whether insusceptibility to biocides is, indeed, an entirely new phenomenon, is increasing, and if so, is likely to pose a significant clinical and other problem. As reduced susceptibility to biocides has been known for a long time, it might be expected by now to have resulted in the development of highly biocideresistant strains. This does not appear to be the case. It might thus be argued that resistance to biocides is unlikely to occur in the future. This conclusion is also unwarranted, because in recent years there has been an explosion in the use of biocides, particularly in many household products. The nature of many such products leaves much to be desired. The inclusion of antibacterial agents is often unnecessary and has unfortunately increased the possibility of bacterial resistance arising. There are current concerns about the usage of quaternary ammonium compounds, chlorhexidine and triclosan and possible bacterial resistance to them and to antibiotics. It is thus essential that antiseptics and disinfectants, together with preservatives incorporated into formulated products, should be employed only when necessary and then only with a full appreciation of the factors influencing their activity. Additionally, more detailed information is required about the actions and activity of biocidal agents on bacteria and other types of microorganisms and of the mechanisms involved in bacterial insusceptibility.

Key words: biocides, resistance, antiseptics, disinfectants, chlorhexidine, triclosan.

Адреса для листування

Салманов Айдин Гурбанович
01021, Київ, вул. Грушевського, 7
Міністерство охорони здоров'я України,
департамент організації
санітарно-епідеміологічного нагляду