

ней системы кровообращения, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца на территории сельских районных участков: Гуляйпольского, Комсомольского, Новозлатопольского, Успенского и Малиновского среди взрослого населения, по сравнению со средне-многолетним показателем по Гуляйпольскому району ($p < 0,001$). Среди взрослого населения Гуляйпольского района выявлено 1450,55 случаев заболеваемости гипертонической болезнью (ГБ), по сравнению со среднемноголетним показателем по Запорожской области (1387,36 случаев на 100 000 населения). Обнаружена тенденция к увеличению заболеваемости ГБ по всем сельским районным больничным участкам за 2008-2012 летний период. Выявлены статистически значимые корреляционные зависимости средней силы между отдельными компонентами минерального состава питьевой воды: жёсткость, сухой остаток, общая минерализация и распространённостью заболеваний III, XIV классов болезней МКБ-X ($R = 0,30$, $p < 0,05$).

INFLUENCE OF POTABLE WATER QUALITY TO THE PEASANTS' HEALTH

L.V. Hryhorenko

Our data characterise priority in the sphere of potable water supply and main problem of water supply and potable water quality, actual for many regions of Ukraine, including Hulaipolskii region of the Zaporozhskaia area, which population received potable water with deviations on some indicators from hygienic standards. Deterioration qualitative structure of potable water with increasing general mineralization during 2008-2012 years in the territory of Hulaipolskii region (in 1,15-12,07) times was established. Tendency to increase of this indicator had been revealed in the Voznesenskii region (in 14,39-22,65) times; Komsomolskii (in 17,31-19,70) times; Novozlatopolskii (in 9,93-13,45) times; Uspenskii (in 20,72-21,82) times and Malinovskii rural regions (in 14,15-15,78) times. It had been established high level of prevalence stones in the kidneys and urolic system diseases, illnesses of blood circulation system, hypertensive illness, ischemic illness of heart in the territory of rural regions: Hulaipolskii, Komsomolskii, Novoslatopolskii, Uspenskii and Malinovskii among adult population, in comparison with annual average level of such diseases in the territory of control Hulaipolskii region ($p < 0,001$). Among an adult population of Hulaipolskii region 1450,55 cases of hypertensive illness, in comparison with annual average level of the same diseases in the Zaporozhskaia area (1387,36 cases on 100 000 population) were revealed. Tendency to increase hypertensive illness in the territory of the most rural regions from 2008 till 2012 year period had been found. There were revealed statistically significant corelative dependences of an average level between separate components of mineral structure of potable water, such as rigidity, dry rest, general mineralization and prevalence III, XIV classes diseases according to X International Classification of Diseases ($R = 0,30$, $p < 0,05$).

УДК 577.352.2:574.4:355.721

БИОПЛЕНКИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ЭКОСИСТЕМ (АНОНС МОНОГРАФИИ)

Мокиенко А.В.

*Государственное предприятие Украинский научно-исследовательский институт
медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины, г. Одесса*

Последние десятилетия ознаменовались невероятным смещением акцентов в структуре инфекционной патологии и ее существенного влияния на неинфекционную заболеваемость. Это выражается в целом комплексе факторов риска, среди которых

доминирующими являются ускорение глобальных негативных изменений (перенаселенность, урбанизация и миграция населения, антропогенный пресс на окружающую среду, природные и социальные катастрофы), что неизбежно вызвало рост иммунодефицитных состояний на популяционном и индивидуальном уровнях. В результате девальвировали общеизвестные трактовки эпидемического процесса с точки зрения его эволюции. Подтверждением этому является появление за достаточно короткий период (с 1976 по 1996 г.) 30 новых инфекционных болезней. У каждого третьего умершего причиной смерти явились инфекционные заболевания. Принципиально изменился характер взаимодействия патогенов с организмом хозяина, поскольку преобладающими возбудителями стали условно-патогенные, убиквитарные (вездесущие) микроорганизмы, характерной особенностью которых является оппортунизм и длительная персистенция как в организме хозяина, так и в объектах окружающей среды (почва, вода, растения). В определенных условиях метаболического стресса (например, при дефиците питательных веществ) такие бактерии могут входить в *VBNC*-состояние (*Viable, But Non Culturable* – жизнеспособные, но не культивирующиеся). В этом случае бактерии не растут на стандартных культуральных средах, но сохраняют определенные признаки живых клеток, в частности, дыхательную активность и поглощение субстрата. Результатирующей этих метаморфоз является появление стертых, атипичных, медленно текущих, хронических патологических процессов или бессимптомных форм заболеваний, частота которых оказывается неизмеримо выше, чем острых инфекций. Неизмеримо возросла доля спорадической (нерегистрируемой) заболеваемости по сравнению со вспышечной, которая традиционно фиксируется [1,2].

По данным ВОЗ на 2002 г. статистика смертности по всему миру характеризовалась следующими цифрами: при общем количестве смертельных случаев 57 029 тыс. доля инфекционных болезней составила 18 324 тыс. (32,1%), соматических заболеваний 33 537 тыс. (58,8%), из них хронические заболевания (39,2%) превалировали – 22 346 тыс. или 70%.

Согласно определению Европейского бюро Всемирной Организации Здравоохранения (1979 г.) «Внутрибольничная инфекция (син. больничная, госпитальная, внутригоспитальная, нозокомиальная) – любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое поражает больного в результате его поступления в больницу или обращения в нее за лечебной помощью, или инфекционное заболевание сотрудника больницы вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от появления симптомов заболевания во время или после пребывания в больнице».

Глобальный характер проблемы нозокомиальных инфекций (НИ) иллюстрируется следующими фактами, которые отражены в материалах совещания АТЭС по экономическим последствиям НИ (2012 г.). Из 100 пациентов инфицируются 7 в развитых и 10 в развивающихся странах. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) показатель возрастает до 30%. Летальность на фоне НИ возрастает в 10 раз. С каждым годом возрастает мультирезистентность возбудителей НИ. Экономические последствия состоят в том, что стоимость лечения увеличивается в 3-4 раза. В США НИ являются 4-й причиной смерти (от 47 тыс. до 90 тыс. человек ежегодно), экономический ущерб составляет порядка 6,5 млрд. долларов. В Российской Федерации НИ заражаются до 2,5 млн человек в год (1,75% жителей страны), экономический ущерб оценивается от 5 до 10-15 млрд рублей. В Европе ежегодно затраты на НИ составляют около 7 млрд. евро.

Анализ состояния проблемы нозокомиальных инфекций показывает ее серьезность и пока, к сожалению, неразрешимость. Особенно это касается стран постсоветского пространства, где в силу карательности управленческого звена медицины ВБИ просто замалчиваются [4]. Об этом, в частности, свидетельствуют аналитические работы по Украине [5] и Казахстану [6]. Сравнение уровней заболеваемости в России с европейскими странами и США также не в пользу первой, в том смысле, что выявляемость гораздо меньше. Здесь правомерен почти философский вопрос: что лучше/хуже – знать или находиться в неведении. Ответ на по-

верхности – разумеется первое. Однако, как тут не вспомнить мнение S.A. Sattar [7]: «Фактически, как это ни парадоксально, усовершенствования медицины, здравоохранения и социальных стандартов в прошлом столетии (что напрямую связано с достижениями в диагностике патологий и их выявляемости, *прим. авт.*) увеличило воздействие и восприимчивость к некоторым классическим и недавно обнаруженным патогенам». Этот аналитический обзор нельзя не назвать сверхкритическим, особенно если учесть акцент автора на отсутствии единой стратегии и тактики применения дезинфектантов и биоцидов в госпитальной среде. Тем более, в обзоре по данной проблеме [8] отмечено: ни одно из проанализированных исследований не показало более низкие уровни контаминации при обычной дезинфекции поверхностей помещений по сравнению с очисткой только моющим средством. Разумеется, сказанное выше, как бы убедительно оно не звучало, отнюдь не означает отказа от применения дезинфектантов с учетом возможно более полного соблюдения предложенных автором рекомендаций [7].

По мнению R.M. Donlan, J.W. Costerton (2002) [3], основным источником нозокомиальных инфекций и фактором персистенции их возбудителей в госпитальных экосистемах, от воздуха и воды до внутренней поверхности катетеров и систем организма, являются биопленки.

Первостепенная важность биопленок как основного источника нозокомиальных инфекций инициирует необходимость тщательного анализа этой проблемы.

Прежде всего следует отметить, что биопленка – это не хаотичный конгломерат микробов, не связанных между собой, но самоорганизующаяся, самодостаточная, регулируемая система, которую по праву можно назвать самостоятельной формой биоты и важнейшей биотической компонентой биосферы.

Каковы же фундаментальные принципы организации биопленок? С нашей точки зрения, они состоят в следующем.

1. Убиквитарность (вездесущность) биопленок как основной доминанты существования бактерий в окружающей среде (бо-

лее чем 99,9% бактерий растут в биопленках на широком разнообразии поверхностей) [9].

2. Оппортунизм бактерий биопленки, которые с удобством и выгодой (дословно с латыни) используют возможность (дословно с английского) пребывать в организме бессимптомно (*Staphylococcus aureus* как условно – патогенный микроорганизм обнаруживается в носоглотке 20-30% здоровых взрослых лиц), так и вызывать острые и хронические инфекции, вплоть до септических состояний, при иммунодефицитах различного генеза.

3. Наличие высокорезистентных клеток – персистеров: выжившие персистеры восстанавливают исходную популяцию биопленки. Персистеры — это альтруистические клетки, жертвующие быстрым размножением ради выживания популяции родственных клеток в присутствии летальных факторов. Исследования показали, что проблемы лечения инфекций, связанных с бактериальными биопленками, в значительной степени определяются наличием в них персистеров [10].

4. Наличие экзополисахаридного матрикса, который на 95% состоит из воды [11] и представляет собой одновременно «тело» биопленки и субстрат для обмена генетической информацией и сигнальными молекулами.

5. Мультиантибиотикобиоцидорезистентность бактерий биопленки. Такой термин ранее не применялся, но необходимость в нем давно назрела.

Здесь позволим некоторую ремарку, поскольку мы внесли свой скромный вклад в анализ этой проблемы, предложив единство природы резистентности как ядро концепции персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды, центральное место в которой занимают биопленки систем питьевой и сточной вод как идеальный субстрат для горизонтальной передачи генов на плазмидах между микроорганизмами различных форм резистентности [12-15]. Наша гипотеза корреспондируется с точками зрения S.B. Levy (2002) [16] и A.P. Fraiese [17] об активном выведении (*active efflux*), как общем механизме резистентности к биоцидам и антибиотикам.

Мы также предложили гипотетический механизм формирования резистентности [18] на основе фундаментальных прин-

ципов супрамолекулярной химии [19], суть которого состоит в двустадийном процессе информационно-пространственного взаимодействия рецептора и субстрата на основе распознавания и комплементарности.

Основываясь на фундаментальной биомедицинской парадигме гормезиса, согласно которой малые дозы вызывают стимуляцию, а большие ингибирование биологических показателей, в том числе у вирусов и бактерий [20], мы предположили, что хлор в остаточных концентрациях в комплексе с другими факторами оказывает горметическое стимулирующее влияние на рост водных патогенов, внося свой вклад в персистенцию их циркуляции в водной среде и питьевой воде [21]. Это согласовывается с данными литературы об экспрессии синтеза белков, вовлеченных в клеточные механизмы защиты против окислительного стресса, в результате чего формируется адаптация или резистентность к хлору у *Legionella pneumophila* [22], *Escherichia coli O157:H7* [23] и *Salmonella enterica Enteritidis* и *Typhimurium* [24].

Таким образом, гормезис, как результат сублетального стресса, есть не что иное, как универсальный механизм формирования устойчивых к внешним воздействиям бактерий, которые в биопленке находят свою экологическую нишу для дальнейшего возрастания устойчивости к этому стрессу. Это своего рода известный в патологической физиологии «порочный круг», когда причина и следствие в формировании патологии постоянно меняются, усугубляя патологический процесс.

6. Устойчивость биопленок к внешним воздействиям, например парадоксальная способность формироваться с большей скоростью в турбулентных (образовавшаяся структура является очень вязкоупругой и эластичной [25]), а не в ламинарных потоках (биопленки имеют низкий предел прочности и легко деформируются [3]).

7. Наличие quorum-sensing – ощущения кворума – способности бактерий общаться друг с другом сигнальными молекулами (автоиндукторами) от каждой индивидуальной бактерии, что позволяет их колониям в биопленке регулировать коллективное поведение и функционировать как еди-

ный организм с самостоятельными системами регуляции движения, роста, защиты, размножения, токсичности и вирулентности [26].

8. Ассоциация со свободно-живущими амебами (FLA), например *Hartmannella vermiformis* и *Acanthamoeba castellanii*, амebo-резистентных бактерий (ARB), чаще всего *Legionella spp.* и нетуберкулезных *Mycobacterium spp.*, подтверждением чему является работа [27] и наши предыдущие публикации [28,29], согласно которым FLA являются резервуаром для этих ARB, что подчеркивает важность учета амеб при контроле качества воды в больницах. Показано, что биопленки не только обеспечивают защиту бактерий, но и дают возможность активно обороняться от клеток, пытающихся фагоцитировать биопленку. С помощью конфокальной лазерной сканирующей микроскопии исследовали взаимодействие вирулентного представителя *Burkholderia cepacia* с реснитчатым простейшим *Tetrahymena pyriformis*, одним из наиболее часто встречающихся простейших, способных к фагоцитозу. Установлено формирование биопленки в присутствии простейшего; образование вакуолей, заполненных бактериями и разные стадии деструкции простейших с разрушением макронуклеоса и вакуолей с последующим выходом бактерий в цитоплазму. Таким образом, биопленка не только защищает бактерии от фагоцитоза, обусловленного простейшими, но и уничтожает фагоцитирующую клетку.

По разным оценкам, с биопленками связаны от 60% [10] до 80% [3] заболеваний человека. Мы схематично очертили значимость биопленок в наиболее манифестных патологиях. Однако, не будет преувеличением сказать, что это только верхушка айсберга. В настоящее время очевидно существование ассоциации между возникновением биопленок и инфекцией при определенных патологиях. Микроорганизмы, внеклеточные компоненты биопленки, ее природа и характер патогенности изменяются от одних условий болезни к следующим. Однако, в каждом конкретном случае существуют определенные общие неизменные закономерности: продукция внеклеточного матричного полимера, устойчивость к антимикробным сред-

ствам, которая увеличивается с возрастом биопленки, и устойчивость к факторам иммунной системы [3].

Результаты эпидемиологических исследований неопровержимо свидетельствуют о роли биопленок в инфекционных болезнях и в результате воздействия медицинских устройств. Это может быть особенно важным для пациентов с теми или иными явлениями иммунодефицита. Предложенные механизмы такой взаимосвязи, по данным [3] следующие:

- отделение клеток или их скоплений из биопленок медицинских устройств в кровотоки или в мочевыводящие пути;
- продукция эндотоксинов,
- устойчивость к иммунной системе организма,
- образование ниши для генерирования устойчивых микроорганизмов (через обмен плазмидами резистентности).

В связи с изложенным возникает вполне справедливый вопрос: как гарантированно удалить биопленки. Именно так, а не иначе, поскольку минимальное их количество всегда и при всех адекватных условиях обеспечит прежний (а может и более бурный) рост и выживание. Этому вопросу мы посвятили более чем пристальное внимание в соответствующем разделе.

Здесь уместно вспомнить мнение Rodney M. Donlan и J. William Costerton [3]: «Все попытки контроля за формированием биопленки в промышленных системах потерпели неудачу. Следует ожидать равную нехватку успеха при таком же подходе к медицинским устройствам». Заканчивая этот обзор, авторы акцентируют: необходимо исследовать любую инфекцию, резистентную к антибиотикотерапии и к системам иммунной защиты, с экспрессией соответствующих генов, кодирующих невосприимчивый бактериальный фенотип. Кроме того, необходимо использовать фенотип биопленки каждого возбудителя хронической инфекции для получения новых вакцин и антибиотиков, направленных на инактивацию биопленок как источника многих болезней.

Мы сочли необходимым уделить определенное внимание биопленкам актуальных возбудителей нозокомиальных инфекций – *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и

L. pneumophila. Прежде всего, потому, что эти возбудители наиболее часто поражают пациентов, а их выделение из всевозможных объектов внутрибольничной среды дает основания рассматривать их как наиболее частых и опасных причин нозокомиальных инфекций. Здесь следует обратить внимание на ряд обстоятельств, которые лежат в основе чрезвычайно трудной излечимости инфекционных патологий, вызванных этими бактериями. Первое – это многофакторность формирования стафилококками биопленок за счет аутоиндукторов в системе quorum sensing, что определяет способность этого микроорганизма к высокой адаптации к факторам окружающей среды и иммунной системы, состоящей, в том числе, в многошаговой миграции из биопленок и обратно в процессе персистенции в организме [30]. Второе – убедительно сформулированный механизм взаимосвязи апоптоза определенных бактерий *P. aeruginosa* в биопленке с освобождением *Psl* на поверхности этих клеток, разрушением существующей матрицы и выходом бактерий за пределы биопленки [31]. Третье – ассоциативность *Legionellae spp.* с биопленками и идентичность жизненного цикла *L. pneumophila* в протозоа и человеческих макрофагах [32]. Четвертое – совместность присутствия в биопленках *L. pneumophila* с другими микроорганизмами-возбудителями внутрибольничных инфекций, в том числе вышеупомянутыми *P. aeruginosa* и *Staphylococcus spp.* [33,34]

Вышеизложенное целиком и полностью объясняет результаты исследований о широком распространении полирезистентных штаммов в госпитальных условиях г. Одессы, согласно которым суммарный процент резистентных или умеренно-резистентных к большинству антибиотиков штаммов составил $91,76 \pm 14,14\%$ для *P. aeruginosa* и $63,26 \pm 11,2\%$ для *S. aureus*. Чрезвычайно актуальным является дополнительное обоснование значимости полимерных материалов больничного пространства как локальных резервуаров госпитальных штаммов, возможного источника вторичных очагов НИ и фактора, способствующего селекции мультирезистентных штаммов [35]. Получены убедительные данные о значимости рельефа поверхности на сорбцию легио-

нелл: наибольшее их количество адсорбировалось на поверхности с наиболее шероховатым рельефом, наименьшее – на поверхности с наименьшими размерами пор.

Исследования биопленкообразования и бактериоциногении у *P. aeruginosa* представляются нам чрезвычайно важными в контексте расширения наших представлений о роли биопленок как источника нозокомиальных инфекций. Это касается этапности формирования и деградации биопленки; изменений морфологии клеток при переходе *P. aeruginosa* от планктонной к биопленочной форме (тенденция к их укорочению); наличия субстанции, выполняющей структурообразующую функцию биопленки; двухвекторности развития биопленки *P. aeruginosa* во временном и пространственном интервале; зависимости вариабельности размеров структурных компонентов биопленки и их количественного соотношения от штаммоспецифичности; существенных колебаний количества микроорганизмов в динамике накопления биопленки разными штаммами; зависимости интенсивности образования биопленки от температурных колебаний. Особо следует отметить такую важную составляющую этого раздела, как продуцирование *P. aeruginosa* бактериоцинов в составе биопленки, интенсивность которого тесно коррелирует с увеличением содержания источника углерода и энергии и не зависит от продолжительности инкубирования культуры. При этом, для этих веществ установлена различная степень влияния на близкородственные штаммы того же вида в биопленочной и планктонной формах.

Полученные результаты корреспондируются с данными [36], согласно которым значительная часть известных вторичных метаболитов, произведенных флуоресцирующими псевдомонадами, обладают антибиотической или фитотоксической активностью. Большинство антибиотиков, изолированных из фильтратов культуры *Pseudomonas*, являются феназинами, пирролнитрил-типичными антибиотиками, пиокомпонентами и производными индола, которые относятся к классу азотсодержащих гетероциклов. Другой класс вторичных продуктов метаболизма *Pseudomonas* включает необычные аминокислоты и пептиды. В до-

полнение к этим двум главным группам вторичных метаболитов относятся некоторые гликолипиды, липиды и алифатические соединения. Bergstrom и соавт. [37] сообщали об экстракции пиожирной кислоты, антибиотика, эффективного по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*, из клеток *P. aeruginosa*.

С нашей точки зрения, очень своевременной является характеристика бактериальных биопленок при хронических гнойных средних отитах. Прежде всего потому, что в доступной нам литературе это аспект биопленкообразования при этих инфекциях изложен крайне скупо. Речь идет о единственном сообщении Hayes и соавт. (на которых ссылаются авторы обзора [3]), посвященном развитию биопленок на поверхностях слизистой при средних отитах, и неопубликованной работе. Установленное образование микроорганизмами биопленок в холестеатомах (73,3% случаев), помимо сугубо научного, имеет в высшей степени важное практическое значение, поскольку этот факт должен учитываться хирургами при получении отрицательных результатов бактериологических исследований. Поэтому авторы рекомендуют проводить бактериологическое исследование холестеатом, удаленных во время операций, с целью улучшения диагностики и назначения этиотропной антибиотикотерапии.

Результаты исследований *Candida spp.*, как возбудителей нозокомиальных инфекций, и оценка их роли в биопленкообразовании также представляются нам чрезвычайно важными. Установлена особая роль *Candida* spp. и, прежде всего, *C. albicans*, в биопленкообразовании. Это проявляется в факторах, влияющих на формирование биопленок *in vitro*; в корреляции между способностью образовывать биопленки и патогенностью различных видов грибов рода *Candida*, которая сопоставима с данными литературы [38,39]; во влиянии характера используемого материала катетера на формирование биопленки *C. albicans*; в зависимости количества матрицы биопленки от условий инкубации; в специфической смеси морфологических форм (споровых клеток дрожжей, гифов и псевдогифов) как отличительной особенности биопленки *C. albicans*;

в различной степени лекарственной устойчивости (и вариантах ее механизма) кандид в составе биопленок; в симбиотических и антагонистических взаимодействиях *C. albicans* с бактериями в смешанных грибково-бактериальных биопленках.

Мы проанализировали чрезвычайно перспективный метод удаления биопленок путем использования бактериофагов. Результаты наших исследований свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в области применения бактериофагов не только в лечебных, но и в профилактических (противоэпидемических) целях для предупреждения образования госпитальных биопленок и их деструкции. Особый интерес представляет возможность использования фагов, в отличие от дезинфицирующих средств, в процессе непосредственного проведения манипуляций (например, катетеризации).

Вместе с тем, по мнению Rodney M. Donlan [40] здесь следует учитывать ряд важных вопросов. Один из них связан с выбором смеси фагов, которые могли бы предотвратить формирование биопленок разнообразными бактериальными штаммами, могущими потенциально колонизировать устройство. Целый комплекс вопросов касается способности матрицы покрытия адсорбировать фаг, инфекционности внедренного фага, его стабильности, эффективности фага в присутствии сывороточных белков, таких как фибрин, и толерантности покрытия по отношению к пациенту.

Применение фага на поверхности катетеров или других медицинских устройств может обеспечить новый эффективный метод предотвращения бактериальных биопленок. Предварительный выбор смесей фага, оптимизация матрицы покрытия и валидация *in vitro* и на моделях животных являются обязательными перед оценкой *in vivo*.

В другой обзорной статье [41] авторы ссылаются на работы по выделению из бактериофагов компонентов, которые пагубно действуют на бактериальные клетки, а также по получению участков ДНК бактериофагов, ответственных за синтез бактерицидных агентов. Упоминается также создание комплексных препаратов бактериофагов для

применения в лечебных и диагностических целях [42].

Анализ значимости воды в распространении нозокомиальных инфекций подчеркивает необходимость учета этого важного фактора как фактора распространения нозокомиальных инфекций. В связи с этим, нами обоснована правомочность применения диоксида хлора при дезинфекции медицинского инструментария, оборудования и поверхностей.

Следует отметить, что данные литературы [43,44] и их анализ [45-47] корреспондируются с результатами исследований М. Exner [48], согласно которым диоксид хлора эффективнее хлора при удалении существующих и предотвращении формирования новых биопленок в системе водоснабжения больниц.

К сказанному следует добавить: если учесть результаты проведенных нами токсиколого-гигиенических исследований относительно стимуляции сперматогенеза под влиянием диоксида хлора и экспрессии образования оксида азота в лимфоидных элементах селезенки под влиянием диоксида хлора, хлоритов и хлоратов и, в результате, повышении их агрессии, можно прийти к выводу о возможном иммуностимулирующем влиянии диоксида хлора и его производных [15]. Вероятно, это следствие эффекта гормезиса, в результате которого клетки увеличивают продукцию цитопротекторных и укрепляющих белков, антиоксидантных ферментов и белковых носителей [49-51]. Такое предположение позволяет сформулировать следующую гипотезу: диоксид хлора в изученной концентрации (1,35 мг/дм³) можно рассматривать не только как средство удаления биопленок, но в определенной степени как иммуномодулятор, что, безусловно, требует проведения глубоких биохимических и иммунологических исследований [15].

Полученные нами данные можно воспринимать с известной долей скепсиса, если не учитывать революционность применения диоксида хлора в лечении порядка 100 инфекционных, протозойных и неинфекционных заболеваний, что изложено в книге Джима Хамбла «MMS: прорыв».

В настоящее время образование антибиотиков некоторыми флуоресцирующими

видами *Pseudomonas spp.* считается важным фактором в конкурентовании микроорганизмов, причем признается многообразие антибиотиков, продуцируемых разными видами. Флуоресцирующие виды *Pseudomonas* являются самой крупной и, вероятно, наиболее многообещающей группой бактерий из-за их способности к быстрой и активной колонизации и к предотвращению заражения патогенными микроорганизмами [52].

В этом плане представляет интерес бактерицидное действие минеральных вод, которое подробно изучено в диссертационной работе [53], обосновано методически [54,55] и получило дальнейшее развитие в исследованиях по гигиеническому обоснованию улучшения качества фасованной минеральной природной лечебно-столовой воды [56]. В частности установлено, что 4 из 5 штаммов микроорганизмов, выделенных из фасованной негазированной минеральной воды, оказывали бактерицидное действие на условно-патогенные микроорганизмы. Это подтверждает результаты предшествующих наблюдений о бактерицидном действии мик-

рофлоры минеральной воды «Нафтуся» на некоторые условно-патогенные бактерии, выделенные у больных с заболеваниями почек и мочевыводящих путей [55]. Следует также упомянуть недавнюю работу по антибиопленковой активности штамма 3J6 морских бактерий *Pseudoalteromonas sp.* [56].

Представленный анализ и вышеизложенное сопоставление дает нам право на совершенно парадоксальное, на первый взгляд, суждение: если биопленку невозможно удалить биоцидами и антибиотиками, то почему человеку не переформатировать свои отношения с ней из антагонистических в симбиотические, создавая искусственные биопленки из бактерицидных штаммов бактерий, которые либо будут создавать защитную пленку на эпидемически значимых медицинских устройствах и поверхностях, либо замещать инфектные биопленки на бактерицидные в живом организме. Последнее открывает совершенно иные перспективы изучения биопленок для обоснования разумного их сосуществования с человеком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрійчин М.А. Інфекційні хвороби і демографічна криза в Україні / М.А. Андрійчин // Журнал Академії медичних наук. 2007. – Т.13, – №3. – С. 533-542.
2. Абаев Ю.К. Эволюция болезней и нозологический принцип в медицине / Ю.К. Абаев // Медицинские новости. 2008. – №4. – С. 8-15.
3. Donlan R.M. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms / R.M. Donlan, J.W. Costerton // Clinical Microbiology Reviews. 2002. – V.15, N2. – P. 167-193.
4. Основы инфекционного контроля / Практическое руководство / под редакцией Е.А. Бурганской // Американский международный союз здравоохранения. 1997.
5. Мухарська Л. Епідситуація з внутрішньолікарняних інфекцій / Л. Мухарська // СЕС Профілактична медицина. 2005. – №5. – С. 40-45.
6. Абуова Г.Н. Анализ состояния заболеваемости ВБИ в Южно-Казахстанской области / Г.Н. Абуова, Л.С. Касымханова, М.О. Карымсакова [и др.] // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям. Москва, 23-24 ноября 2011 г. Инфекционные болезни. 2011. – Т.33. – Приложение 3. – С. 4-5.
7. Sattar S.A. The use of microbiocides in infection control: a critical look at safety, testing and applications / S.A. Sattar // Journal of Applied Microbiology. 2006. – V.101, – N4. – P. 743-754.
8. Dettenkofer M. Does disinfection of environmental surfaces influence nosocomial infection rates? A systematic review / M. Dettenkofer, S. Wenzler, S. Amthor [et al.] // Am. J. Infect. Control. 2004. – V.32, – N2 – P. 84-89.
9. Costerton J.W. Microbial biofilms / J.W. Costerton, Z. Lewandowski, D.E. Caldwell [et al.]. // Annu. Rev. Microbiol. 1995. – V.49. – P. 711-745.
10. Льюис К. Персистирующие клетки и загадка выживания биопленок / К. Льюис // Биохимия. 2005. – Т.70, Вып.2. – С. 327-336.

11. Characklis W.G. Biofilms: a basis for an interdisciplinary approach / W.G. Characklis, K.C. Marshall // In W.G. Characklis and K.C. Marshall (ed.), Biofilms. John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1990. – P. 3-15.
12. Мокиєнко А.В. Вода и водно-обусловленные инфекции / А.В. Мокиєнко, А.И. Гоженко, Н.Ф. Петренко [и др.] / – Одесса: ООО «РА «АРТ-В». 2008. – Т.2. – 288 с.
13. Мокиєнко А.В. Концепция персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды / А.В. Мокиєнко // Вестник гигиены и эпидемиологии. 2008. – Т.12, №1. – С. 40-50.
14. Сердюк А.М. Питна вода та інфекційні хвороби: аналітичне та концептуальне дослідження ризику для здоров'я (огляд літератури та власних досліджень) / А.М. Сердюк, А.І. Гоженко, А.В. Мокієнко [та ін.] // Журнал Академії медичних наук. 2008. – Т.14, №4. – С. 705-718.
15. Мокиєнко А.В. Эколого-гигиенические основы безопасности воды, обеззараженной диоксидом хлора: дис. ... д. мед. н.: 14.02.01 / А.В. Мокиєнко; ГУ «Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева АМН Украины». – К., 2009. – 348 с.
16. Levy S.B. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance / S.B. Levy // J. Appl. Microbiol. 2002. – V.92. – P. 65S-71S.
17. Fraise A.P. Biocide abuse and antimicrobial resistance – a cause for concern? / A.P. Fraise // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2002. – V.49. – P. 11-12.
18. Мокієнко А.В. Стійкість бактерій як міждисциплінарна проблема. Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів із погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії / А.В. Мокієнко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко // Вісник Національної академії наук України. 2010. – №8. – С. 49-56.
19. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы / Ж. – М. Лен; Пер. с англ. – Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. – 334 с.
20. Шафран Л.М. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы (обзор литературы и результатов собственных исследований) / Л.М. Шафран, А.В. Мокиєнко, Н.Ф. Петренко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. 2010. – №2-3. – С. 13-23.
21. Мокієнко А.В. Хлорування води: знезараження або адаптивність, інактивація чи стимуляція? / А.В. Мокієнко, А.І. Гоженко, Н.Ф. Петренко // Вісник національної академії наук України. 2012. – №11. – С. 32-40.
22. Bodet C. *Legionella pneumophila* transcriptional response to chlorine treatment / C. Bodet, T. Sahr, M. Dupuy [et al.] // Water Research. 2012. – V.46, – N3. – P. 808-816.
23. Wang S. Transcriptomic response of *Escherichia coli* O157:H7 to oxidative stress / S. Wang, K. Deng, S. Zaremba [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. 2009. – V.75, – N19. – P. 6110-6123.
24. Wang S. Transcriptomic responses of *Salmonella enterica* serovars *Enteritidis* and *Typhimurium* to chlorine-based oxidative stress / S. Wang, A.M. Phillippy, K. Deng [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. 2010. – V.76, – N15. – P. 5013-5024.
25. Stoodley P. Oscillation characteristics of biofilm streamers in turbulent flowing water as related to drag and pressure drop / P. Stoodley, Z. Lewandowski, J.D. Boyle [et al.] // Biotechnol. Bioeng. 1998. – V.57. – P. 536-544.
26. Rumbaugh K.P. The role of quorum sensing in the *in vivo* virulence of *Pseudomonas aeruginosa* / K.P. Rumbaugh, J.A. Griswold, A.N. Hamood // Microbes Infect. 2000. – V.2. – P. 1721-1731.
27. Thomas V. Biodiversity of Amoebae and Amoeba-Resisting Bacteria in a Hospital Water Network / K. Herrera-Rimann, D.S. Blanc [et al.] Applied and Environmental Microbiology. 2006. – V.72, – N4. – P. 2428-2438.
28. Петренко Н.Ф. Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение второе) *Legionella pneumophila* как опасный контаминант воды / Н.Ф. Петренко, А.В. Мокиєнко // Вода і водоочисні технології. 2007. – №2 (22). – С. 43-45.

29. Мокиенко А.В. Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение третье). Нетуберкулезные микобактерии в воде как фактор риска заболеваемости населения / Н.Ф.Петренко, А.В. Мокиенко // Вода і водоочисні технології. 2007. – №3 (23). – С. 41-51.
30. Gotz F. *Staphylococcus* and biofilms / F. Gotz // Mol. Microbiol. 2002. – V.43. – P. 1367-1378.
31. Mulcahy H. Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms / H. Mulcahy, L. Charron-Mazenod, S. Lewenza // PLoS Pathogs. 2008. – V.4. – P. e1000213.
32. Fields B.S. The molecular ecology of legionellae / B.S. Fields // Trends Microbiol. 1996. – V.4. – P. 286-290.
33. Благонравова А.С. Особенности колонизации медицинских учреждений легионеллами / А.С. Благонравова, О.А. Чубукова // Материалы II Международного Конгресса по внутрибольничным инфекциям. – Москва, 23-24 ноября 2011 г. Инфекционные болезни. 2011. – Т.33. – Приложение 3. – С. 11-12.
34. Дехнич А.В. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в России: результаты многоцентрового исследования / А.В. Дехнич, И.А. Эндельштейн, А.Д. Нарезкина [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002. – Т.4, – №4. – С. 325-336.
35. Пушкина В.А. Значение полимеров в формировании микробиоты больничного пространства / В.А. Пушкина, Л.М. Шафран, Ю.А. Бощенко [и др.] // Довкілля та здоров'я. 2004. – №2. – С. 8-12.
36. Leisinger T. Secondary metabolites of the fluorescent pseudomonads / T. Leisinger, R. Margraff // Microbiological Reviews. 1979. – V.43. – P. 422-442.
37. Bergstrom S. On a metabolic product of *Pseudomonas pyocyanea*. Pyolipic acid, active against *Mycobacterium tuberculosis* / S. Bergstrom, H. Theorell, H. Davide // Ark. Kemi Mineral. Geol. 1947. – V.23A. – P. 1-12.
38. Hawser S.P. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials *in vitro* / S.P. Hawser, L.J. Douglas // Infect. Immun. 1994. – V.62. – P. 915-921.
39. Shin J.H. Biofilm production by isolates of *Candida* species recovered from nonneutropenic patients: comparison of blood-stream isolates with isolates from other sources / J.H. Shin // J. Clin. Microbiol. 2002. – V.0. – P. 1244-1248.
40. Donlan R.M. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage / R.M. Donlan // Trends Microbiol. 2009. – V.17, – N2. – P. 47-88.
41. Воробей Є.С. Бактеріофаги та їх вплив на бактеріальні біоплівки / Є.С. Воробей, О.С. Воронкова, І.В. Маліновська [та ін.] / Мікробіологія і біотехнологія. 2013. – №1. – С. 6-19.
42. Романова С. Бактеріофаги ... или перспективные вирусы / С. Романова // Ремедиум. 2009. – №11. – С. 54-55.
43. Mayack L.A. Comparative effectiveness of chlorine and chlorine dioxide biocide régimes for biofouling control / L.A. Mayack, R.J. Soracco, E.W. Wilde [et al.] // Water Research. 1984. – V.18, – N5. – P. 593-599.
44. Cagnon G.A. Disinfectant efficacy of chlorite and chlorine dioxide in drinking water biofilms / G.A. Cagnon, J.L. Rand, K.C. O'Leary [et al.] // Water Research. 2005. – V.39, – N9. – P. 1809-1817.
45. Петренко Н.Ф. Диоксид хлора как средство устранения биопленок / Н.Ф. Петренко, А.В. Мокиенко // Вісник Одеської державної академії будівництва та архітектури. 2005. – Вип.19. – С. 58-63.
46. Петренко Н.Ф. Биопленки: состояние проблемы и поиск решения / Н.Ф. Петренко, А.В. Мокиенко // Матеріали науково-практичних конференцій III Міжнародного водного форуму АКВА Україна – 2005. 04-07 жовтня 2005 р., м. Київ, 2005. – С. 223-228.
47. Мокиенко А.В. Обеззараживание воды. Гигиенические и медико-экологические аспекты. Т.2. Диоксид хлора / А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко, А.И. Гоженко // Одесса : ТЭС, 2012. – 604 с.

48. Exner M. Prevention and control of health care - associated waterborne infections in health care facilities / M. Exner, A. Kramer, L. Lajoie [et al.] // *Am. J. Infect. Control.* 2005. – V.33. – P. 26-40.
49. Calabrese E.J. Hormesis: from marginalization to mainstream: A case for hormesis as the default dose-response model in risk assessment / E.J. Calabrese // *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2004. – V.197, – N2. – P. 125-136.
50. Calabrese E.J. Toxicological awakenings: the rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology / E.J. Calabrese // *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2005. – V.204, – N.6. – P. 1-8.
51. Mattson M.P. Hormesis defined / M.P. Mattson // *Ageing Research Reviews.* 2008. – V.7, – N1. – P. 1-7.
52. Бутилированная вода: типы, состав, нормативы / под ред. Д. Сениор, Н. Деге; пер. с англ. Е. Бровниковой, Т. Зверевич. – СПб. : Профессия, 2006. – 424 с.
53. Ніколенко С.І. Микрофлора слабоминерализованных вод типа «Нафтуса» и ее влияние на их бальнеологические свойства: дис. к. б. н.: 03.00.07, 145.00.34 / С.І. Ніколенко; Одесский научно-исследовательский институт курортологии. – Одесса, 1988. – 180 с.
54. Методика визначення бактерицидності рідких природних лікувальних ресурсів та преформованих засобів. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 25.08.2010. – №717.
55. Ніколенко С.І. Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі та преформованих засобів – Ч.2. Мікробіологічні дослідження / С.І. Ніколенко, С.М. Глуховська, О.М. Хмелєвська [та ін.] – Київ: «КІМ», 2011. – 52 с.
56. Хмелєвська О.М. Гігієнічне обґрунтування покращення якості фасованої природної мінеральної лікувально-столової води: автореф. дис. к.б.н.: 14.02.01 / О.М. Хмелєвська; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця – Київ, 2013. – 24 с.
57. Конотоп Г.И. Изучение микрофлоры минеральной воды «Нафтуса» в процессе эксплуатации трускавецкого месторождения : автореф. дис. к. б. н.: 03.00.07 / Г.И. Конотоп; Ордена Трудового Красного Знамени Институт микробиологии и вирусологии им. ак. Д.К. Заболотного – Киев, 1983. – 22 с.
58. Dheilly A. Antibiofilm Activity of the Marine Bacterium *Pseudoalteromonas sp. Strain 3J6* / A. Dheilly, E. Soum-Soutéra, G.L. Klein [et al.] // *Appl. Environ. Microbiol.* 2010. – V.76. – P. 3452-3461.

БІОПЛІВКИ ШПИТАЛЬНИХ ЕКОСИСТЕМ (АНОНС МОНОГРАФІЇ)

А.В. Мокієнко

Огляд присвячений актуальній проблемі біоплівок шпитальних екосистем і сучасним підходам до її вирішення. Освітлені питання нозокоміальних інфекцій, роль біоплівок у їх поширенні, сучасні методи видалення біоплівок, у тому числі із застосуванням бактеріофагів, значимість води як фактора розповсюдження збудників нозокоміальних інфекцій. Представлені результати власних аналітичних і експериментальних досліджень.

BIOFILMS OF HOSPITAL ECOSYSTEMS (THE MONOGRAPHY ANNOUNCEMENT)

A.V. Mokyenko

In the review the problem of hospital biological films (BF) and some approaches of its decision are discussed. The problems of nosocomial infections, role of BF in their spreading, modern methods of BF removing, including the methods with the use of bacteriophages and the aqueous factor role as transmitter of nosocomial infections. The results of own analytical and experimental researches are given.