

А.В. Мокиенко

БИОПЛЕНКИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ЭКОСИСТЕМ: ОТ ИНФЕКЦИИ ДО БАКТЕРИОЦИНОГЕНИИ

ГП Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины, Одесса, Украина

*Обзор посвящен актуальной проблеме биопленок госпитальных экосистем как фактора возникновения и распространения возбудителей нозокомиальных инфекций. Приведены данные литературы, согласно которым внесение бактериоцинов приводит к уменьшению процента покрытия образцов биопленкой в 3–10 раз на протяжении всего периода наблюдения. Поэтому бактериоцины можно рассматривать как эффективное средство влияния на планктонную и биопленочную формы *P. aeruginosa*, которое позволяет регулировать численность микроорганизмов в бактериальных популяциях независимо от формы их существования. Представлены результаты исследований по оценке бактерицидности подземных природных минеральных вод. Высказано предположение о возможности создания искусственных биопленок из бактерицидных штаммов бактерий, которые либо будут создавать защитную биопленку на эпидемически значимых медицинских устройствах и поверхностях, либо замещать инфектные биопленки на бактерицидные в живом организме.*

Ключевые слова: биопленки, госпитальные экосистемы, бактерицидность, бактериоциногенез.

Характерным признаком эпидемического процесса в современных условиях является принципиальное изменение взаимодействия патогенов с организмом хозяина, поскольку преобладающими возбудителями являются условно-патогенные, убиквитарные (повсеместные, вездесущие) микроорганизмы. Особенность этой микробиоты состоит в оппортунизме и длительной персистенции в организме хозяина и в объектах окружающей среды, куда с полным правом следует отнести госпитальные экосистемы. Следует отметить, что в определенных условиях стресса (метаболического при дефиците питательных веществ, окислительного при воздействии антибиотиков и биоцидов) 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. Результатом этих метаморфоз является появление стертых, атипичных, вялотекущих, хронических патологических процессов или бессимптомных форм заболеваний, частота которых оказывается неизмеримо выше, чем острых инфекций. Превалирующей становится спорадическая (нерегистрируемая) заболеваемость, а не вспышечная, которая традиционно фиксируется.

В недавно опубликованной работе [4] мы попытались обобщить данные литературы и результаты собственных исследований по оценке значимости биопленок госпитальных экосистем как факторов возникновения и распространения нозокомиальных инфекций. Центральное место в нашем анализе заняли работы R.M. Donlan и J.W. Costerton [33], мнение которых разделяют все исследователи этой проблемы: 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.

Анализ показывает: биопленка — это не хаотичный конгломерат микробов, не связанных между собой, а самоорганизующаяся, самодостаточная, регулируемая система, которую по праву можно назвать самостоятельной формой биоты и важнейшей биотической составляющей биосферы.

Фундаментальные принципы организации биопленок состоят в следующем.

1. Убиквитарность биопленок как основной доминанты существования бактерий в окружающей среде (более чем 99,9% бактерий растут в биопленках на широком разнообразии поверхностей) [40].

2. Оппортунизм бактерий биопленки, которые с удобством и выгодой используют возможность пребывать в организме как 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 к антибиотикам 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 [12].

4. Наличие экзополисахаридного матрикса, который на 95% состоит из воды [31] и представляет собой одновременно “тело” биопленки и субстрат для обмена генетической информацией и сигнальными молекулами.

5. Множественная антибиотикорезистентность 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 плазидах между микроорганизмами различных форм резистентности [8, 16, 17, 24]. Наша гипотеза корреспондируется с точками зрения S.B. Levy [37] и A.P. Fraise [35] об активном выведении (active efflux), как общем механизме резистентности к биоцидам и антибиотикам.

Мы также предложили гипотетический механизм формирования резистентности [18] на основе фундаментальных принципов супрамолекулярной химии [25], суть которого состоит в двухстадийном процессе информационно-пространственного взаимодействия рецептора и субстрата на основе распознавания и комплементарности.

Основываясь на фундаментальной биомедицинской парадигме гормезиса (стимулирующего действия умеренных доз стрессоров), согласно которой малые дозы вызывают стимуляцию, а большие — ингибирование биологических показателей, в том числе у вирусов и бактерий [10], 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 [19]. 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* [38], *Escherichia coli* O157:H7 [44] и *Salmonella enterica, enteritidis* и *typhimurium* [45].

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 физическим воздействиям, например, парадоксальная способность формироваться с большей скоростью в турбулентных (образовавшаяся структура является очень вязкоупругой и эластичной [42]), а не в ламинарных потоках (биопленки имеют низкий предел прочности и легко деформируются [33]).

7. Наличие quorum-sensing — ощущения кворума — способности бактерий общаться сигнальными молекулами (автоиндукторами) от каждой индивидуальной бактерии, что позволяет их колониям в биопленке регулировать коллективное поведение и функционировать как единый организм с самостоятельными системами регуляции движения, роста, защиты, размножения, токсичности и вирулентности [43].

8. Ассоциация со свободно — живущими амебами (FLA), например *Hartmannella vermiformis* и *Acanthamoeba castellanii*, амебо-резистентных бактерий (ARB), чаще всего *Legionella spp.* и нетуберкулезных *Mycobacterium spp.*, подтверждением чему является работа [31] и наши предыдущие публикации [14, 15], 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.

По разным оценкам, с биопленками связаны от 60% [12] до 80% [33] 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 средствам, которая увеличивается с возрастом биопленки, и устойчивость к факторам иммунной защиты [33].

Результаты эпидемиологических исследований неопровержимо свидетельствуют о роли биопленок в инфекционных болезнях и в результате медицинского вмешательства. Это может быть особенно важным для пациентов с теми или иными явлениями иммунодефицита. Предложенные механизмы такой взаимосвязи, по данным [33] 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 (при обмене плазмидами, несущими гены 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.

Здесь уместно вспомнить мнение Rodney M. Donlan и J. William Costerton [33]: “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, возбудитель которой резистентен к антибиотикам и к системам иммунной защиты, с экспрессией соответствующих генов, кодирующих невосприимчивый бактериальный фенотип. Кроме того, необходимо рассматривать фенотип биопленки каждого возбудителя хронической инфекции для получения новых вакцин и антибиотиков, направленных на инактивацию биопленок как источника многих болезней.

Здесь следует упомянуть о новых стратегиях борьбы с биопленками. Например, препараты с наночастицами Ag, Cu, Ag+Cu при внесении в биосистему со сформированными за 48 часов биопленками штаммов *P. aeruginosa* приводили к значительному их уменьшению при всех исследованных концентрациях [21]; ферментный препарат “Циторецифен-М” при внесении в концентрации 25 мг/мл в биосистему из уже сформированной штаммами *P. aeruginosa* биопленкой приводил к ее существенному уменьшению [22]; после примененного лазерного облучения установлено изменение структуры сформированной на протяжении 24 часов штаммами *P. aeruginosa* биопленки, которое проявляется в нарушении многоэтажной конструкции биопленки, уменьшении плотности бактериальных клеток и разрывах в пленкоподобной матрице [9].

Анализ значимости актуальных возбудителей нозокомиальных инфекций *S. aureus*, *P. aeruginosa* в формировании биопленок показал, что эти возбудители наиболее часто поражают пациентов, а их выделение из всевозможных объектов внутрибольничной среды дает все основания рассматривать их как наиболее частых и опасных причин нозокомиальных инфекций. Здесь следует обратить внимание на ряд обстоятельств, которые лежат в основе чрезвычайно тяжело поддающейся терапии инфекционных патологий, вызванных этими бактериями. Первое — это многофакторность формирования стафилококками биопленок за счет автоиндукторов в системе quorum sensing, что определяет способность этого микроорганизма к высокой адаптации к факторам окружающей среды и иммунной системы, состоящей, в том числе, миграции свободных микроорганизмов из биопленок и обратно в процессе персистенции в макроорганизме [36]. Второе — 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 [41].

Вместе с тем, следует учитывать способность *P. aeruginosa* к бактерициногении. Бактериоцины — это группа гетерогенных антибиотикоподобных веществ, преимущественно белковой природы, которые синтезируются большинством бактерий и характеризуются бактерицидным действием относительно представителей филогенетически близких видов [2]. К данной группе относятся киллерные факторы с разными морфологическими

и биохимическими свойствами: пептиды, низкомолекулярные белки, ферменты, фагоподобные структуры [28]. Узкая специфичность действия и белковая природа бактериоцинов отличает их от классических антибиотиков [34]. Ранее было показано, что бактериоцины отдельных штаммов *P. aeruginosa* характеризуются высокими показателями киллерной активности, которая может достигать 26 млн ЕА/мл [3, 6] и, при этом, способны угнетать рост более чем 75% использованных в работе культур того же вида [1].

Установлено, что внесение бактериоцинов штамма *P. aeruginosa* УКМ В-330 к индикаторной культуре *P. aeruginosa* УКМ В-12 приводит к снижению количества клеток в биопленочной форме на 2 порядка по сравнению с таким в контрольных вариантах на 1 сутки культивирования [7]. В дальнейшем, а также относительно микроорганизмов в планктонной форме, антимикробного действия данных веществ не наблюдалось. Бактериоцины, выделенные из культуры *P. aeruginosa* УКМ В-333, действовали на клетки в обеих формах. При этом, в опытном варианте наблюдалось уменьшение количества микроорганизмов в составе биопленки в 60 и в 5 раз, а в планктонной форме — в 1200 и в 4 раза на 1 и 2 сутки, соответственно [7]. Возможность воздействия на биопленочную форму бактерий очевидно связана с нуклеазными свойствами, которые были показаны у описанных бактериоцинов [29]. Вещества *P. aeruginosa* УКМ В-353 такими свойствами не обладали и действовали исключительно на микроорганизмы в планктонной форме, приводя к снижению их численности в опытных вариантах в 2 и 8 раз в течение первых двух суток культивирования. Также необходимо отметить, что внесение исследуемых бактериоцинов приводило к уменьшению процента покрытия образцов биопленкой в 3–10 раз на протяжении всего периода наблюдения [7]. Таким образом, бактериоцины можно рассматривать как эффективное средство влияния на планктонную и биопленочную формы *P. aeruginosa*, которое позволяет регулировать численность микроорганизмов в бактериальных популяциях независимо от формы их существования.

Полученные результаты согласовываются с данными [39], согласно которым значительная часть известных вторичных метаболитов, произведенных штаммами флуоресцирующих псевдомонад, обладают антибиотической или фитотоксической активностью. Большинство антибиотиков, изолированных из фильтратов культур *Pseudomonas spp.*,

являются феназинами, пирролнитрил-типичными антибиотиками, пиокомпонентами и производными индола, которые относятся к классу азотсодержащих гетероциклов. Другой класс вторичных продуктов метаболизма бактерий рода *Pseudomonas* включает необычные аминокислоты и пептиды. В дополнение к этим двум главным группам вторичных метаболитов относятся некоторые гликолипиды, липиды и алифатические соединения. Bergstrom и соавт. [30] сообщали об экстракции пиожирной кислоты, антибиотика, эффективного по отношению к *M. tuberculosis*, из клеток *P. aeruginosa*.

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 spp.* являются самой крупной и, вероятно, наиболее многообещающей группой бактерий из-за их способности к быстрой и активной колонизации и к предотвращению инфицирования патогенными микроорганизмами [40].

В этом плане представляет интерес бактерицидное действие минеральных вод, которое подробно изучено в диссертационной работе [20], обосновано методически [13, 23] и получило дальнейшее развитие в исследованиях по гигиеническому обоснованию улучшения качества фасованной минеральной природной лечебно-столовой воды [26].

Среди общего числа сапрофитных микроорганизмов из фасованной негазированной минеральной воды (МВ) до и после фильтрации и сатурации выделены пять штаммов, которые исследованы на биологические свойства и идентифицированы в Институте микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины.

Установлено, что полученные штаммы являются представителями 4 родов: *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Kryptococcus* и *Flavobacterium*. Изолят 1 был классифицирован как *P. libanensis*, изолят 2 отнесен к виду *V. metschnikovii*, изолят 3 идентифицирован как *P. veronii*, изолят 5 принадлежал к *Kryptococcus sedentarius*, изолят 6 являлся представителем *Flavobacterium saliperosum*.

Идентифицированные микроорганизмы проверены на способность влиять на развитие условно-патогенных микроорганизмов.

Установлено антагонистическое действие штаммов *P. libanensis* на развитие *Enterococcus*

faecalis и *P. aeruginosa*; *V. metschnikovii* — на *S. epidermidis*, *E. faecalis* и *E. coli*; *K. sedentarius* — на *S. epidermidis*, *S. aureus* и *E. faecalis*; *F. saliperosum* — на *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis*; *E. coli*. Только один штамм *P. veronii*, в отличие от других видов бактерий, стимулировал развитие *E. coli* [26].

Это подтверждает результаты предшествующих наблюдений о бактерицидном действии микрофлоры минеральной воды “Нафтуса” на некоторые условно-патогенные бактерии, выделенные у больных с заболеваниями почек и мочевыводящих путей [11]. Среди 326 испытанных штаммов 112 подавляли рост *S. pyogenes*, 43 — *E. coli*, 39 — *Candida albicans*, 9 — *P. aeruginosa*.

Вышеизложенное согласуется с недавней работой по антибиопленковой активности морских бактерий *Pseudoalteromonas sp.* штамм 3J6 [27] по отношению к смешанной биопленке, сформированной из *Bacillus sp.* штамм 4J6, но в которой доминировали штаммы *Paracoccus sp.* (4M6) и *Vibrio sp.* (D01). Супернатант *Pseudoalteromonas sp.* штамм 3J6 (жидкая культура SN3J6) обладал антибактериальной активностью против свободно живущих *Paracoccus sp.* (4M6) и *Vibrio sp.* (D01), ингибировал их способность размножаться на биопленках отдельных штаммов и вызывал рост числа нежизнеспособных клеток в 48-часовых

биопленках. Биопленка чувствительных штаммов была уменьшена 3–530-кратно, проценты нежизнеспособных клеток увеличены 3–225-кратно. Что особенно важно, *Pseudoalteromonas sp.* штамм 3J6 — жидкая культура SN3J6 ингибировал формирование биопленки, сформированной тремя штаммами *P. aeruginosa*, *S. enterica* и *E. coli*. Такая активность антибиопленки обнаружена впервые и открывает множество применений для *Pseudoalteromonas sp.* 3J6 и/или ее активных экзопродуктов в стратегиях профилактики биопленки.

Такое сопоставление дает нам право на совершенно парадоксальное, на первый взгляд, суждение, которое можно рассматривать как вывод из предшествующего анализа: 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. Балко А.Б. Антисинегнойная активность бактериоцинодобных веществ бактерий рода *Pseudomonas* / А.Б. Балко, Л.В. Авдеева // Биология — наука XXI века: Материалы 15-ой Международной Пушинской школы-конференции молодых ученых (18–22 апреля 2011 г.). — Пушино, Россия, 2011. — С. 193–194.
2. Балко А.Б. Характеристика, свойства, перспектива применения бактериоцинов / А.Б. Балко // Микробиол. журн. — 2012. — Т. 74, № 6. — С. 54–61.
3. Балко А.Б. Оптимизация условий индукции бактериоцинов *Pseudomonas aeruginosa* / А.Б. Балко, В.В. Видасов, Л.В. Авдеева // Микробиол. журн. — 2013. — Т. 75, № 1. — С. 58–64.
4. Биопленки госпитальных экосистем: состояние проблемы и современные подходы к ее решению / Под ред. А.В. Мокиенко, В.А. Пушкиной, А.И. Гоженко. — Одесса: ТОВ ВНП “Интерсервис”, 2014. — 578 с.
5. Бутилированная вода: типы, состав, нормативы / под ред. Д. Сениор, Н. Деге; пер. с англ. Е. Бровниковой, Т. Зверевич. — С-Пб.: Профессия, 2006. — 424 с.
6. Видасов В.В. Особливості отримання окремих типів бактериоцинів *Pseudomonas aeruginosa* / В.В. Видасов, О.Б. Балко, Л.В. Авдеева // Naukowa przestrzeń Europy — 2013: Materiały IX międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji (07–15 kwietnia 2013). — Vol. 30. Nauk biologicznych. Chemia i chemiczne technologie. Geografia i geologia. — Przemysł: Nauka i studia, 2013. — С. 23–25.
7. Влияние бактериоцинов на планктонную и биопленочную формы *Pseudomonas aeruginosa* / О.И. Балко, А.Б. Балко, Л.В. Авдеева [и др.] // Тези доповідей XIII з'їзду Товариства мікробіологів ім. С.М. Виноградського, Ялта, 01–06 жовтня 2013 р., “Патент”, 2013. — С. 312.
8. Вода и водно — обусловленные инфекции / А.В. Мокиенко, А.И. Гоженко, Н. Ф. Петренко [и др.] / Одесса: ООО “РА “АРТ-В”. — 2008. — Т. 2. — 288 с.
9. Вплив лазерного опромінення на структуру біоплівки *Pseudomonas aeruginosa* / О.В. Покас, О.І. Поліщук, В.О. Каневський [та ін.] Профілактична медицина. — 2012. — № 2 (18). — С. 36–41.
10. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы (обзор литературы и результатов собственных исследований) / Л.М. Шафран, А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2010. — № 2 — 3. — С. 13–23.
11. 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.

12. Льюис К. Персистирующие клетки и загадка выживания биопленок / К. Льюис // Биохимия. — 2005. — Т. 70, Вып. 2. — С. 327–336.
13. Методика визначення бактерицидності рідких природних лікувальних ресурсів та преформованих засобів. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 25. 08. 2010 р., № 717.
14. 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.
15. Мокиенко А.В. Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение второе) Legionella pneumophila как опасный загрязнитель воды / Н.Ф. Петренко, А.В. Мокиенко // Вода і водоочисні технології. — 2007. — № 2 (22). — С. 43–45.
16. Мокиенко А.В. Концепция персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды / А. В. Мокиенко // Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 40–50.
17. Мокиенко А.В. Эколого-гигиенические основы безопасности воды, обеззараженной диоксидом хлора: дис.... д. мед. н.: 14.02.01 / А.В. Мокиенко; ГУ“Институт гигиены и медицинской экологии им. А.Н. Марзеева АМН Украины”. — К., 2009. — 348 с.
18. Мокиенко А.В. Стійкість бактерій як міждисциплінарна проблема. Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів із погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії / А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко // Вісник Національної академії наук України. — 2010. — № 8. — С. 49–56.
19. Мокиенко А.В. Хлорування води: знезараження або адаптивність, інактивація чи стимуляція? / А.В. Мокиенко, А.І. Гоженко, Н.Ф. Петренко // Вісник національної академії наук України. — 2012. — № 11. — С. 32–40.
20. Николенко С.И. Микрофлора слабоминерализованных вод типа “Нафтуса” и ее влияние на их бальнеологические свойства: дис. к. б. н.: 03.00.07, 145.00.34 / С.И. Николенко; Одесский научно-исследовательский институт курортологии. — Одесса, 1988. — 180 с.
21. Покас О.В. Вивчення дії препаратів з наночастинками на здатність до утворення біоплівок штамми *Pseudomonas aeruginosa* / О.В. Покас // Профілактична медицина. — 2012. — № 1 (17). — С. 37–42.
22. Покас О.В. Дія ферментного препарату “Циторетицифен-М” на здатність до утворення біоплівок штамми *Pseudomonas aeruginosa* / О.В. Покас, О.І. Поліщук, Т.С. Тодосійчук // Профілактична медицина. — 2011. — № 2 (14). — С. 81–85.
23. Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі та преформованих засобів — Ч. 2. Мікробіологічні дослідження / С.І. Николенко, С.М. Глуховська, О.М. Хмелєвська [та ін.] — Київ: “КІМ”, 2011. — 52 с.
24. 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. Мокиенко [та ін.] // Журнал Академії медичних наук. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 705–718.
25. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы / Ж. — М. Лен; Пер. с англ. — Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. — 334 с.
26. 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.
27. Antibiofilm Activity of the Marine Bacterium *Pseudoalteromonas* sp. Strain 3J6 / A. Dheilly, E. Soum-Soutéra, G.L. Klein [et al.] // Appl. Environ. Microbiol. — 2010. — Vol. 76. — P. 3452–3461.
28. Bacteriocin as weapons in the marine animal-associated bacteria warfare: inventory and potential applications as an aquaculture probiotic / F. Desriac, D. Defer, N. Bourgonnon [et al.] // Mar. Drugs. — 2010. — Vol. 8, № 4. — P. 1153–1177.
29. Balko O.B. Pyocins as effective means against *Pseudomonas aeruginosa* / O.B. Balko, O.I. Balko, L.V. Avdeeva // Пути развития биотехнологии в Туркменистане: Материалы международной научной конференции (20–21 ноября 2013 г.). — г. Туркменбаши, Туркменистан, 2013. — С. 301–303.
30. 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. — Vol. 23A. — P. 1–12.
31. Biodiversity of Amoebae and Amoeba-Resisting Bacteria in a Hospital Water Network / V. Thomas, K. Herrera-Rimann, D.S. Blanc [et al.] // Applied and Environmental Microbiology. — 2006. — Vol. 72, № 4. — P. 2428–2438.
32. 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.
33. Donlan R.M. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms / R.M. Donlan, J.W. Costerton // Clinical Microbiology Reviews. — 2002. — Vol. 15, № 2. — P. 167–193.
34. Daw M.A. Bacteriocins: Nature, Function and Structure / M.A. Daw, F.R. Falkner // Micron. — 1996. — Vol. 27, № 6. — P. 467–479.
35. Fraise A.P. Biocide abuse and antimicrobial resistance — a cause for concern? / A.P. Fraise // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2002. — Vol. 49. — P. 11–12.
36. Gotz F. Staphylococcus and biofilms / F. Gotz // Mol. Microbiol. — 2002. — Vol. 43. — P. 1367–1378.
37. Levy S.B. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance / S.B. Levy // J. Appl. Microbiol. — 2002. — Vol. 92. — P. 65S–71S.
38. Legionella pneumophila transcriptional response to chlorine treatment / C. Bodet, T. Sahr, M. Dupuy [et al.] // Water Research. — 2012. — Vol. 46, № 3. — P. 808–816.
39. Leisinger T. Secondary metabolites of the fluorescent pseudomonads / T. Leisinger, R. Margraff // Microbiological Reviews. — 1979. — Vol. 43. — P. 422–442.
40. Microbial biofilms / J.W. Costerton, Z. Lewandowski, D.E. Caldwell [et al.] // Annu. Rev. Microbiol. — 1995. — Vol. 49. — P. 711–745.
41. 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.
42. 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. — Vol. 57. — P. 536–544.

43. *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. — Vol. 2. — P. 1721–1731.
44. Transcriptomic response of *Escherichia coli* O157:H7 to oxidative stress / S. Wang, K. Deng, S. Zaremba [et al.] // *Applied and Environmental Microbiology.* — 2009. — Vol. 75, № 19. — P. 6110–6123.
45. 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. — Vol. 76, № 15. — P. 5013–5024.

БІОПЛІВКИ ШПИТАЛЬНИХ ЕКОСИСТЕМ: ВІД ІНФЕКЦІЇ ДО БАКТЕРІОЦИНОГЕНІЇ

А.В. Мокієнко

ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України, Одеса, Україна
Огляд присвячений актуальній проблемі біоплівки шпитальних екосистем як фактора виникнення і поширення збудників нозокоміальних інфекцій. Наведені дані літератури, згідно з якими внесення бактеріоцинів приводить до зменшення відсотка покриття зразків біоплівкою в 3–10 раз протягом усього періоду спостереження. Тому бактеріоцини можна розглядати як ефективний засіб впливу на планктонну і біоплівову форми *P. aeruginosa*, який дозволяє регулювати чисельність мікроорганізмів у бактеріальних популяціях незалежно від форми їх існування. Представлені результати досліджень по оцінці бактерицидності підземних природних мінеральних вод. Висловлено припущення про можливість створення штучних біоплівок з бактерицидних штамів бактерій, які або будуть створювати захисну біоплівку на епідемічно значимих медичних пристроях і поверхнях, або заміщати інфектні біоплівки на бактерицидні в живому організмі.

Ключові слова: біоплівки, шпитальні екосистеми, бактерицидність, бактеріоциногенія.

BIOFILM HOSPITAL ECOSYSTEM: FROM INFECTION TO THE BACTERIOTSI NOGENII

A.V. Mokiienko

SE “Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health”, Odessa, Ukraine
The review is devoted to the actual problem of hospital biofilm ecosystems as a factor in the emergence and spread of nosocomial infections. The data of literature, according to which the application of bacteriocins reduces the percent coverage biofilm samples 3–10 times throughout the observation period. Therefore, bacteriocins can be regarded as an effective means of influence on planktonic and biofilm forms of *P. aeruginosa*, which allows you to adjust the number of bacteria in bacterial populations regardless of their existence. The results of studies assessing the bactericidal underground natural mineral waters. Suggested the possibility of creating artificial biofilms from bactericidal strains of bacteria that will either create a protective biofilm on epidemiologically significant medical devices and surfaces or replace infective biofilm bactericidal in vivo.

Key words: biofilm, hospital ecosystems, bactericidal, bacteriotsinogeniya.

УДК 615.326

Д.С. Янковский¹, В.П. Ширококов², Г.С. Дымент¹

СОЗДАНИЕ НОВЫХ КОМПЛЕКСНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ БИОМАССЫ ПРОБИОТИЧЕСКИХ БАКТЕРИЙ И ГЕЛЯ СМЕКТИТА

¹Научно-производственная компания “О.Д. Пролисок”, Киев, Украина

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

Разработана технология получения геля смектита глубокой очистки. Установлено его позитивное воздействие на рост и биологическую активность анаэробных сахаролитических бактерий. Созданы новые мультипробиотики на основе концентрированной биомассы мультикомпонентного симбиоза пробиотических бактерий и геля смектита.

Ключевые слова: смектит, пробиотики, сахаролитические анаэробы, энтеросорбент, “Симбитер®форте”.

© Д.С. Янковский, В.П. Ширококов, Г.С. Дымент