



МОКІЄНКО
Андрій Вікторович –
доктор медичних наук,
головний науковий
співробітник Державного
підприємства «Український
науково-дослідний інститут
медицини транспорту
Міністерства охорони здоров'я
України»

УДК 577.352.2:574.4:355.721

БІОПЛІВКИ ШПИТАЛЬНИХ ЕКОСИСТЕМ: ВІД АНТАГОНІЗМУ ДО СИНЕРГІЗМУ

*Огляд присвячено актуальній проблемі біоплівок шпитальних екосистем як фактора виникнення і поширення збудників нозокоміальних інфекцій. Сформульовано фундаментальні принципи організації біоплівок. Наведено дані літератури, згідно з якими бактерії (на прикладі *Pseudomonas aeruginosa*) є одночасно патогенами (у планктонній і біоплівковій формах) і продуцентами бактеріоцинів як інгібіторів утворення біоплівки. Обговорено також результати дослідження з оцінювання бактерицидності підземних природних мінеральних вод. Висловлено припущення про можливість створення штучних біоплівок з бактерицидних штамів бактерій, які або створюватимуть захисну плівку на епідемічно важливих медичних пристроях і поверхнях, або заміщатимуть інфектні біоплівки бактерицидними в живому організмі.*

Ключові слова: біоплівки, шпитальні екосистеми, антагонізм, синергізм.

Вступ

Характерною ознакою епідемічного процесу в сучасних умовах є принципова зміна взаємодії патогенів з організмом хазяїна, оскільки переважними збудниками є умовно-патогенні, убіквітарні (всюдисущі) мікроорганізми. Особливість цієї мікробіоти полягає в опортунізмі і тривалій персистенції в організмі хазяїна та об'єктах навколишнього середовища, до яких з повним правом слід віднести шпитальні екосистеми. Слід зазначити, що в певних умовах стресу (метаболічного – при дефіциті поживних речовин, окисного – у разі впливу антибіотиків і біоцидів) такі бактерії можуть переходити в VBNC-стан (*viable, but non culturable* – життєздатні, але такі, що не культивуються). У цьому випадку бактерії не ростуть на стандартних культуральних середовищах, але зберігають певні ознаки живих клітин, зокрема дихальну активність і поглинання субстрату. Результатом цих метаморфоз є поява стертих, атипичних, з повільним перебігом хронічних патологічних процесів або безсимптомних форм захворювань, частота яких незрівнянно вища, ніж гострих інфекцій. Домінантою

стає не спалахова захворюваність, яку традиційно фіксують, а спорадична, що загалом не реєструється.

Біоплівки шпитальних екосистем як фактори поширення нозокоміальних інфекцій

У нещодавно опублікованій роботі [1] ми спробували узагальнити дані літератури і результати власних досліджень, щоб оцінити значущість біоплівок шпитальних екосистем як факторів виникнення і поширення нозокоміальних інфекцій. Центральне місце в нашому аналізі посіли роботи Rodney M. Donlan і J. William Costerton (зокрема, їх фундаментальний огляд [2]), думку яких поділяють усі дослідники цієї проблеми: основним джерелом нозокоміальних інфекцій і фактором персистенції їх збудників у шпитальних екосистемах, від повітря і води до внутрішньої поверхні катетерів і систем організму, є біоплівки. Причому біоплівка — це не хаотичний конгломерат мікробів, які не пов'язані між собою, а саморегульована, самоорганізована, самодостатня система, яку по праву можна назвати самостійною формою біоти і найважливішою біотичною компонентою біосфери. Фундаментальні принципи організації біоплівок такі:

1. *Убіквітарність біоплівок* як основної домінанти існування бактерій у навколишньому середовищі (понад 99,9% бактерій ростуть у біоплівках на найрізноманітніших поверхнях) [3].

2. *Опортунізм бактерій біоплівки* (лат. *opportunus* — зручний, вигідний) — здатність бактерій «зі зручністю й вигодою» перебувати в організмі як безсимптомно (наприклад, *Staphylococcus aureus*, як умовно-патогенний мікроорганізм, виявляється у носоглотці 20–30% здорових дорослих осіб), так і викликати гострі і хронічні інфекції, аж до септичних станів, при імунodefіцитах різного генезу.

3. *Наявність високорезистентних бактерій* — персистерів — альтруїстичних клітин, які жертвують швидким розмноженням заради виживання популяції споріднених клітин за

наявності летальних факторів. Персистери, що вижили, відновлюють вихідну популяцію біоплівки. Дослідження свідчать, що проблеми лікування інфекцій, пов'язаних з бактеріальними біоплівками, значною мірою визначаються наявністю в них персистерів [4].

4. *Наявність екзополісахаридного матриксу*, який на 95% складається з води [5] і є одночасно «тілом» біоплівки та субстратом для обміну генетичною інформацією і сигнальними молекулами.

5. *Мультиантибіотикобіоцидорезистентність бактерій біоплівки*. Такий термін раніше не застосовували, проте потреба в ньому давно назріла.

Тут дозволимо собі невелику ремарку. Ми зробили скромний внесок в аналіз цієї проблеми, запропонувавши єдність природи резистентності як ядро концепції персистувально-мультиваріантного ризику патогенів питної води, центральне місце в якій посідають біоплівки систем питної і стічної вод, що є ідеальним субстратом для горизонтального передавання генів на плазмідах між мікроорганізмами різних форм резистентності [6–9]. Наша гіпотеза кореспондується з точками зору S.V. Levy [10] і A.P. Fraiese [11] про активне виведення (active efflux), як загальний механізм резистентності до біоцидів і антибіотиків. Ми запропонували також гіпотетичний механізм формування резистентності [12] на основі фундаментальних принципів супрамолекулярної хімії [13], суть якого полягає у двостадійному процесі інформаційно-просторової взаємодії рецептора і субстрату на основі розпізнавання та комплементарності.

Ґрунтуючись на фундаментальній біомедичній парадигмі гормезису, згідно з якою малі дози зумовлюють стимуляцію, а більші — інгібування біологічних показників, у тому числі у вірусів і бактерій [14], ми припустили, що хлор у залишкових концентраціях у комплексі з іншими факторами виявляє горметичний стимулювальний вплив на ріст водних патогенів, який є додатковим внеском у персистенцію їх циркуляції у водному середовищі та питній воді [15]. Це узгоджується з даними літератури про

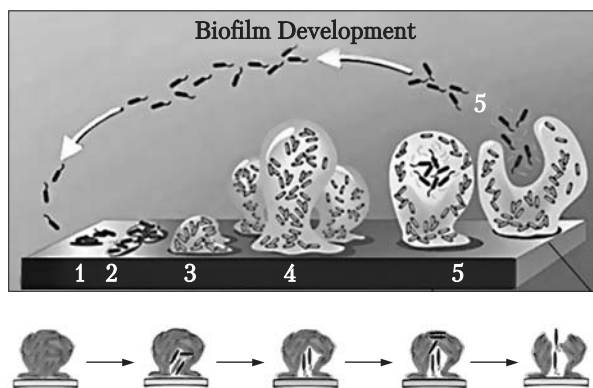


Рис. 1. Процес формування і розвитку матриці біоплівки *P. aeruginosa* під впливом *PsI*. Схематично показано 5 стадій розвитку біоплівки [25]

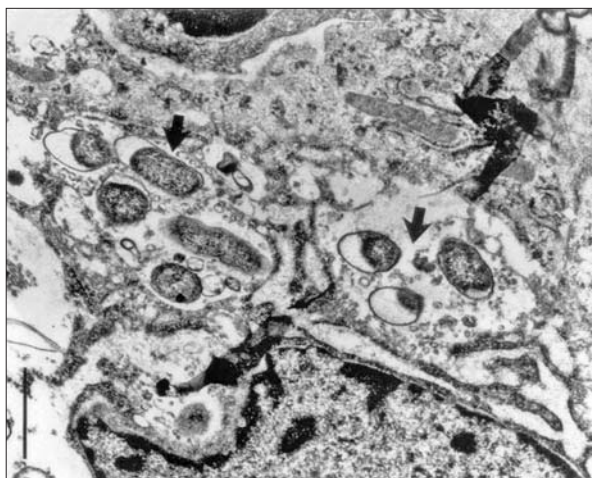


Рис. 2. Трансмисивна електронограма передміхурової протоки в зоні фокального хронічного запалення у пацієнта із хронічним простатитом, викликаним *E. coli*. Стрілки вказують на бактеріальні мікроколонії серед запальних клітин і уламків. Ці бактерії культивувалися при посіві передміхурового секрету і біопсії тканини через 4 тижні після припинення антибіотикотерапії. Nickel J.C., Costerton J.W. *Prostate*, 23 (1993)

експресію синтезу білків, залучених у клітинні механізми захисту проти окисного стресу, в результаті чого формується адаптація або резистентність до хлору у *Legionella pneumophila* [16], *Escherichia coli* O157:H7 [17] і *Salmonella enterica* Enteritidis і *Typhimurium* [18].

Отже, гормезис, як результат сублетального стресу, є не що інше, як універсальний

механізм формування стійких до зовнішніх впливів бактерій, які в біоплівці знаходять свою екологічну нішу для подальшого зростання стійкості до цього стресу. Це відоме в патологічній фізіології свого роду «порочне коло», коли причина і наслідок формування патології постійно міняються, підсилюючи патологічний процес.

6. *Стійкість біоплівок до зовнішніх фізичних впливів*, наприклад парадоксальна здатність з більшою швидкістю формуватися в турбулентних (структура, що утворюється, є дуже в'язкопружною і еластичною [19]), а не в ламінарних потоках (біоплівки мають низьку межу міцності та легко деформуються [2]).

7. *Відчуття кворуму (quorum sensing)* – здатність бактерій спілкуватися за допомогою сигнальних молекул (автоіндукторів) кожної індивідуальної бактерії, що дає змогу їхнім колоніям у біоплівці регулювати колективну поведінку і функціонувати як єдиний організм із самостійними системами регуляції руху, росту, захисту, розмноження, токсичності та вірулентності [20].

8. *Асоціація з вільноіснуючими амебами (FLA)*, наприклад *Hartmannella vermiformis* і *Acanthamoeba castellanii*, амеборезистентних бактерій (ARB), найчастіше *Legionella spp.* і нетуберкульозних *Mycobacterium spp.* Підтвердженням цього є робота [21] і наші попередні публікації [22, 23], згідно з якими FLA є резервуаром для ARB, що підкреслює важливість урахування амеб під час контролю якості води в лікарнях. Показано, що біоплівки не лише забезпечують захист бактерій, а й дають можливість активно оборонятися від клітин, що намагаються фагоцитувати біоплівку.

Аналіз значущості актуальних збудників нозокоміальних інфекцій *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* у формуванні біоплівок показав, що ці збудники найчастіше інфікують пацієнтів. Їх виділення з усіляких об'єктів внутрішньолікарняного середовища дає всі підстави вважати їх найбільш частими і небезпечними причинами нозокоміальних інфекцій. Слід також звернути увагу на обставини, що лежать в основі надзвичайно важкої виживності ін-

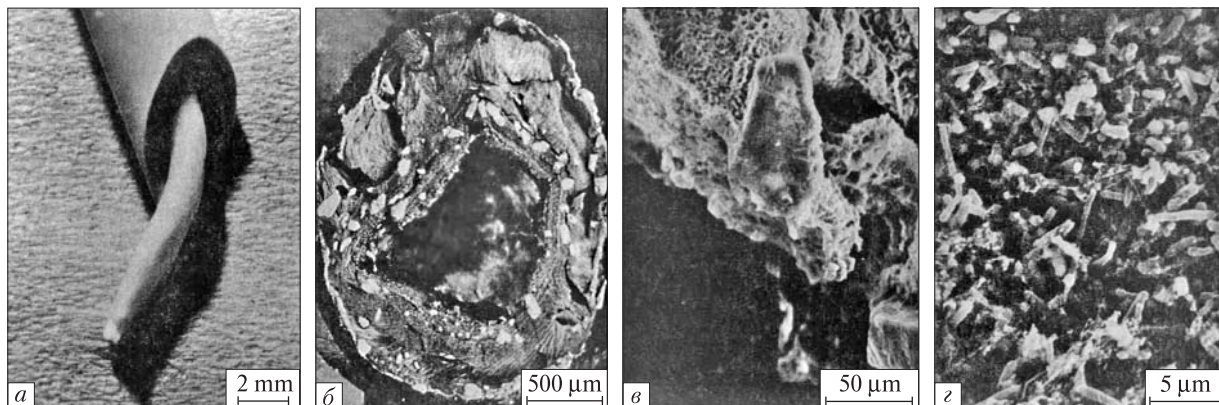


Рис. 3. Секція поперечного перерізу сечового катетера, червоподібна структура, що закупорює порожнину (а); сканувальна електронограма поперечного перерізу заблокованого катетера (б); прозорі формування на зовнішній поверхні висушеного сублімованого матеріалу, що блокує катетер (с); аналіз показав, що під прозорою оболонкою перебуває маса коків і бацил (d). Stickler D.J., King J.B., Winters C. et al. *J. Infect.*, 27 (1993)

фекційних патологій, спричинених цими бактеріями. По-перше, багатофакторність формування стафілококами біоплівки за допомогою автоіндукторів у системі *quorum sensing*, що визначає високу адаптованість цього мікроорганізму до факторів навколишнього середовища та імунної системи. Це зумовлено, зокрема, багатокроковою міграцією з біоплівки і в процесі персистенції в організмі [24]. По-друге, механізм взаємозв'язку апоптозу певних бактерій *P. aeruginosa* у біоплівці зі звільненням *Psl* (ключового компонента формування екзополісахариду як основи матриці біоплівки) на поверхні цих клітин, руйнуванням матриці та виходом бактерій за межі біоплівки [25] (рис. 1).

Зарізними оцінками, з біоплівками пов'язано від 60 % [4] до 80 % [2] захворювань людини. Ми схематично окреслили значущість біоплівок у найбільш маніфестних патологіях [1] (рис. 2). Проте не буде перебільшенням сказати, що це лише верхівка айсберга. Сьогодні очевидне існування асоціації між виникненням біоплівок та інфекцією при певних патологіях. Мікроорганізми, позаклітинні компоненти біоплівки, її природа і характер патогенності змінюються від одних умов хвороби до наступних. Однак у кожному конкретному випадку існують певні загальні незмінні закономірності: продуку-

вання позаклітинного матричного полімеру, резистентність до антимікробних засобів, яка збільшується з віком біоплівки, стійкість до факторів імунної системи [2].

W. Costerton і співавт. [26] представили частковий перелік медичних пристроїв, колонізованих біоплівками, які пильно вивчалися останні 20 років. Найбільш показовими є штучні клапани серця, центральні венозні катетери, сечові катетери (рис. 3), контактні лінзи, внутрішньоматкові пристрої і лінії води стоматологічних установок.

Отже, результати епідеміологічних досліджень незаперечно свідчать про роль біоплівок в інфекційних хворобах в результаті впливу медичних пристроїв та устаткування. Особливо важливим це може бути для пацієнтів з тими чи іншими проявами імунодефіциту. Запропоновані механізми такого взаємозв'язку, за даними [2], такі:

- відділення клітин чи їх скупчень із біоплівок медичного обладнання в кровотік або в сечовивідні шляхи;
- продукування ендотоксинів;
- стійкість до факторів імунної системи організму;
- утворення ніші для генерування стійких мікроорганізмів через обмін плазмідями з генами резистентності.

Стратегії видалення та профілактики утворення біоплівки

У зв'язку з викладеним виникає цілком слушне запитання: як гарантовано вилучити біоплівки? Саме вилучити, оскільки мінімальна їхня кількість завжди й за всіх адекватних умов забезпечить попередній (а може, навіть і більш бурхливий) ріст і виживання.

На думку Rodney M. Donlan, автора огляду [27], присвяченого видаленню біоплівки із внутрішньосудинних катетерів (рис. 4), у цьому випадку процес формування біоплівки залежить від багатьох факторів: особливості матеріалу катетера, наявності умов для створення плівки, гідродинаміки, фізичних і хімічних властивостей рідини в контакт з поверхнею катетера і властивостей мікробних клітин. Слід врахувати, що біоплівки можуть сформуватися впродовж 3 днів після катетеризації [28].

Проаналізувавши весь спектр наявних засобів видалення мікроорганізмів з біоплівки катетерів, Rodney M. Donlan задається питанням: який з них найефективніший? І зауважує: для більшості повідомлень з цього приводу ефективність лікування визначалася за негативними культуральними результатами зразків крові, відібраних через катетер, чи відсутністю клінічних симптомів у пацієнтів після завер-

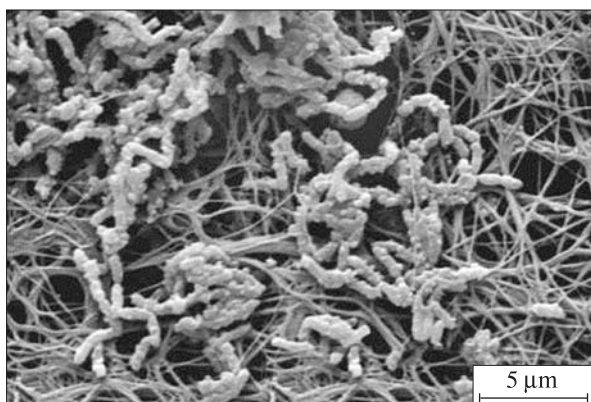


Рис. 4. Біоплівка *Alcaligenes xylosoxidans* у фібриноподібній матриці на поверхні встановленого внутрішньосудинного катетера (СЕМ-зображення Janice Carr, Centers for Disease Control and Prevention), цит. за [27])

шення терапії, а не за фіксацією наявності або відсутності біоплівки в/на катетері, що дійсно свідчить про факт усунення.

Коротка характеристика різноманітних засобів, які не є антимікробними препаратами, з точки зору їх ефективності в запобіганні або елімінації біоплівки на внутрішньосудинних катетерах показала, що за винятком етанолу, хелатних агентів і тауролідину жоден з них не було оцінено в клінічних випробуваннях.

Завершуючи аналіз даних літератури, Rodney M. Donlan стверджує, що в альтернативних підходах, заснованих на використанні антимікробних препаратів або комбінуванні альтернативної обробки з антимікробними препаратами, є потенціал до повної елімінації формування біоплівки на катетері, запобігання реактивації патогенів і усунення відповідних симптомів у пацієнтів.

Надзвичайно перспективним методом видалення біоплівки є використання бактеріофагів не лише в лікувальних, а й у профілактичних (протиепідемічних) цілях для запобігання утворенню госпітальних біоплівки та їх деструкції. Особливий інтерес становить можливість використання фагів, на відміну від дезінфекційних засобів, у процесі безпосереднього проведення маніпуляцій (наприклад, катетеризації) [1]. Разом з тим, на думку Rodney M. Donlan [29], тут слід враховувати низку важливих питань. Одне з них пов'язане з вибором суміші фагів, які могли б запобігти формуванню біоплівки різноманітними бактеріальними штамми, що можуть потенційно колонізувати медичні пристрої. Цілий комплекс питань стосується здатності матриці покриття адсорбувати фаг, інфекційності фага, його стабільності, ефективності фага в присутності білків сироватки крові, таких як фібрин, і толерантності покриття щодо пацієнта.

Зважаючи на сказане вище, цілком доречно згадати думку R.M. Donlan і J.W. Costerton [2]: «Усі спроби контролю над формуванням біоплівки у промислових системах зазнали невдачі. Слід очікувати нестачу успіху при такому самому підході до медичного обладнання». Наприкінці огляду автори акцентують

на тому, що необхідно досліджувати будь-яку інфекцію, резистентну до антибіотикотерапії і до систем імунного захисту, з експресією відповідних генів, що кодують несприйнятливий бактеріальний фенотип. Крім того, потрібно використовувати фенотип біоплівки кожного збудника хронічної інфекції для отримання нових вакцин і антибіотиків, спрямованих на інактивацію біоплівок як джерела багатьох хвороб.

Обґрунтування нового погляду на біоплівки

Обґрунтування нового погляду на біоплівки полягає у необхідності враховувати здатність бактерій, які утворюють клінічно значимі біоплівки, наприклад *P. aeruginosa*, до бактеріоциногенії. Бактеріоцини — це група гетерогенних антибіотикоподібних речовин, переважно білкової природи, які синтезуються більшістю бактерій і характеризуються бактерицидною дією щодо представників філогенетично близьких видів [30]. До цієї групи відносять кілерні фактори з різними морфологічними й біохімічними властивостями: пептиди, низькомолекулярні білки, ферменти, фагоподібні структури [31]. Вузька специфічність дії і білкова природа бактеріоцинів відрізняє їх від класичних антибіотиків [32]. Раніше було показано, що бактеріоцинам окремих штамів *P. aeruginosa* властиві високі показники кілерної активності, яка може досягати 26 млн ОА/мл [33, 34], і при цьому вони здатні пригнічувати ріст більш ніж 75% використаних у роботі культур того самого виду [35].

Встановлено, що внесення бактеріоцинів штаму УКМ В-330 до індикаторної культури *P. aeruginosa* УКМ В-12 приводить до зниження кількості клітин у біоплівковій формі на 2 порядки порівняно з такою у контрольних варіантах за 1 добу культивування [36]. У подальшому, а також у мікроорганізмів у планктонній формі, антимікробна дія цих речовин не спостерігалася. Бактеріоцини, виділені з культури УКМ В-333, діяли на клітини в обох формах. При цьому в дослідному варіанті спостеріга-

лося зменшення кількості мікроорганізмів у складі біоплівки в 60 і в 5 разів, а у планктонній формі — у 1200 і в 4 рази на 1-шу і 2-гу добу відповідно [36]. Можливість впливу на біоплівкову форму бактерій, очевидно, пов'язана з нуклеазними властивостями, виявленими в описаних бактеріоцинів [37]. Речовини *P. aeruginosa* УКМ В-353 таких властивостей не мали і діяли винятково на мікроорганізми у планктонній формі, зумовлюючи зниження їх чисельності в дослідних варіантах у 2 і 8 разів протягом перших двох діб культивування. Також слід зазначити, що внесення досліджуваних бактеріоцинів приводило до зменшення відсотка покриття зразків біоплівкою в 3–10 разів упродовж усього періоду спостереження [36]. Отже, бактеріоцини можна розглядати як ефективний засіб впливу на планктонну і біоплівкову форми *P. aeruginosa*, який дає змогу регулювати чисельність мікроорганізмів у бактеріальних популяціях незалежно від форми їх існування.

Отримані результати кореспондуються з даними [38], згідно з якими значна частина відомих вторинних метаболітів, які продукуються флуоресціюючими псевдомонадами, мають антибіотичну або фітотоксичну активність. Більшість антибіотиків, ізольованих з фільтратів культури *Pseudomonas*, є феназинами, піролінітрил-типовими антибіотиками, піокомпонентами та похідними індолу, які є представниками класу азотовмісних гетероциклів. Інший клас вторинних продуктів метаболізму *Pseudomonas* містить незвичайні амінокислоти і пептиди. Крім того, до цих двох головних груп вторинних метаболітів відносять деякі гліколіпіди, ліпіди та аліфатичні сполуки. S. Bergstrom і співавтори [39] повідомляли про екстракцію з клітин *P. aeruginosa* піожирної кислоти, антибіотика, ефективного щодо *Mycobacterium tuberculosis*.

Сьогодні утворення антибіотиків деякими флуоресціюючими видами *Pseudomonas spp.* вважають важливим фактором у конкуруванні мікроорганізмів, причому звертають увагу на різноманіття антибіотиків, які продукуються різними видами. Флуоресціюючі види

Pseudomonas є найбільшою і, ймовірно, найперспективнішою групою бактерій завдяки їхній здатності до швидкої і активної колонізації та до запобігання інфікуванню патогенними мікроорганізмами [40].

У цьому аспекті інтерес становить бактерицидна дія мінеральних вод, яка докладно вивчена в дисертаційній роботі [41], обґрунтована методично [42, 43] і набула подальшого розвитку в дослідженнях з гігієнічного обґрунтування поліпшення якості фасованої мінеральної природної лікувально-столової води [44].

Серед загального числа сапрофітних мікроорганізмів з фасованої негазованої мінеральної води до і після фільтрації та сатурації виділено 5 штамів, які досліджено на біологічні властивості та ідентифіковано в Інституті мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України.

Встановлено, що отримані штами є представниками 4 родів: *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Kytococcus* і *Flavobacterium*. Ізолят 1 було класифіковано як *P. libanensis*, ізолят 2 віднесено до виду *Vibrio metschnikovii*, ізолят 3 ідентифіковано як *P. veronii*, ізолят 5 належав до *Kytococcus sedentarius*, ізолят 6 був представником *Flavobacterium saliperosum*.

Ідентифіковані мікроорганізми перевірено на здатність впливати на розвиток умовно-патогенних мікроорганізмів.

Встановлено антагоністичний вплив штамів *P. libanensis* на розвиток *Enterococcus faecalis* і *P. aeruginosa*; *V. metschnikovii* — на *S. epidermidis*, *E. faecalis* і *E. coli*; *K. sedentarius* — на *S. epidermidis*, *S. aureus* і *E. faecalis*; *F. saliperosum* — на *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis*; *E. coli*. Тільки один штам *P. veronii*, на відміну від інших видів бактерій, стимулював розвиток *E. coli* [44]. Це підтверджує результати попередніх спостережень про бактерицидну дію мікрофлори мінеральної води «Нафтуса» на деякі умовно-патогенні бактерії, виділені у пацієнтів із захворюваннями нирок та сечовивідних шляхів [45]. Серед 326 випробуваних штамів 112 пригнічували ріст *S. pyogenes*, 43 — *E. coli*, 39 — *Candida albicans*, 9 — *P. aeruginosa*.

Вищевикладене узгоджується з результатами вивчення антибіоплівкової активності штаму морських бактерій *Pseudoalteromonas sp. 3J6* [46] стосовно змішаної біоплівки, сформованої зі штаму *Bacillus sp. 4J6*, але в якій домінували штами *Paracoccus sp. (4M6)* і *Vibrio sp. (D01)*. Супернатант *Pseudoalteromonas sp. 3J6* (рідка культура *SN3J6*) мав антибактеріальну активність проти вільноіснуючих *Paracoccus sp. (4M6)* і *Vibrio sp. (D01)*, інгібував їхню здатність розмножуватися на біоплівках окремих штамів і викликав зростання числа нежиттєздатних гнізд у 48-годинних біоплівках. Біоплівка чутливих штамів була зменшена у 530 разів, відсотки нежиттєздатних гнізд збільшені 225-кратно. Особливо важливим є те, що *SN3J6* інгібував формування біоплівки, сформованої трьома штамми *P. aeruginosa*, *S. enterica* і *E. coli*. Така активність антибіоплівки виявлена вперше і відкриває безліч застосувань для *Pseudoalteromonas sp. 3J6* і/або її активних екзопродуктів у стратегіях профілактики біоплівки.

Післямова

На завершення дозволимо собі дещо розлогу ремарку, яка, попри все, має сенс.

Бактерії — перші живі істоти нашої планети. Вони з'явилися на Землі як мінімум 3,5 млрд років тому. Людині сучасного типу всього близько 35 тис. років. Ми молодші за мікробів у мільйон разів. Очевидно, вони відіграли певну конструктивну та невідому Чарльзу Дарвіну роль у процесі утворення видів на нашій планеті, на якій і зовні, і зсередини всі без винятку органічні форми буквально оповиті й пронизані бактеріальною «атмосферою» [47]. Автор цієї роботи посилається на думку члена-кореспондента РАН В.В. Малахова: «Ми повинні забувати, що в кожній клітинці нашого тіла живуть малесенькі нащадки прадавніх оксифільних бактерій, які прокралися в організм наших далеких предків 2 млрд років тому і продовжують існувати в нас, зберігаючи власні гени та свою особливу біохімію» [48]. Тому ставитися до мікроорганізмів як до свідомо за-

клятих ворогів людства щонайменше несправедливо, а в принципі неправильно і, більш того, згубно.

Мікрофлора є невід'ємним компонентом існування рослин, тварин і людства, усього навколишнього і внутрішнього середовища людини. Життя без активної участі бактерій неможливе так само, як без їжі, води, повітря, гравітації. Необхідні організму бактерії, що підтримують тонус і баланс із патогенними мікробами, забезпечують процес перетравлення їжі і вилучення з неї корисних речовин. Саме бактерії, які в максимально примітивному варіанті мають функції, аналогічні в принципі ендокринній, імунній та нервовій системам регуляції життєдіяльності людей, зумовлюють блокування або пуск, а також перебіг патологічних процесів. Від нормальної мікрофлори залежить здоров'я людини, гомеостаз макроорганізму «хазяїна», його енергетичний і адаптаційний потенціал, у тому числі психологічний статус і поведінка.

Мікроби певним чином регулюють не лише стан здоров'я, а й поведінку людини. Тому є сенс налагоджувати з ними взаємовигідні відносини, а не громити їх усіх, не перебираючи, з кожного приводу, що часто не варте того, важкою артилерією дедалі могутніших і різноманітніших синтетичних антибіотиків. Кількість бактерій у тілі людини на один-два порядки перевищує число соматичних клітин макроорганізму. Бактерії, що населяють організм і шкірні покриви людини, становлять від 3 до 5% маси її тіла. Цей «розсіяний» по всьому тілу фізіологічний орган є еволюційним попередником та індикатором стану практично всіх функціональних систем організму.

Новітні відкриття дозволяють розглядати мікробну популяцію як єдину систему, що має

ряд властивостей і особливостей, які не притаманні окремим бактеріям. Це ставить питання про розроблення мікробіологічних засобів гальмування та призупинення патологічного процесу, що завжди має популяційний бактеріальний підтекст, за допомогою штучно спрямованих мутацій самих бактерій або їхніх генів росту.

Багатьом хворобам можна запобігти і лікувати їх мікробіологічними засобами, здатними допомогти організму в корекції не лише мікробних, а й зумовлених ними чи пов'язаних з ними патологій іншої етіології, у тому числі через утворення, в разі потреби, природних антибіотикоподібних речовин. І.Л. Андреев, автор статті [47], посилається на роботи зі створення штучної бактерії, яка зможе мігрувати артеріями і жити атеросклеротичними бляшками, очищуючи стінки коронарних судин і запобігаючи утворенню тромбів. Здійснення цього проєкту позбавить велику кількість людей загрози раптової смерті, а також травматичних операцій аортокоронарної пластики і шунтування.

Усе викладене вище дає нам право на дещо парадоксальне, на перший погляд, судження, яке можна розглядати як висновок з попереднього аналізу: якщо біоплівку неможливо вилучити біоцидами й антибіотиками, то чому людині не переформатувати свої відносини з нею з антагоністичних у симбіотичні, використовуючи штучні біоплівки з бактерицидних штамів бактерій, які або створюватимуть захисну плівку на епідемічно значущому медичному обладнанні і поверхнях, або замістять інфектні біоплівки бактерицидними в живому організмі. Останнє відкриває зовсім інші перспективи вивчення біоплівок для обґрунтування розумного їх співіснування з людиною.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биопленки госпитальных экосистем: состояние проблемы и современные подходы к ее решению / под ред. А.В. Мокиенко, В.А. Пушкиной, А.И. Гоженко. — Одесса: Интерсервис, 2014. — 578 с.
2. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms // *Clinical Microbiol. Rev.* — 2002. — V. 15, N 2. — P. 167–193.
3. Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E. et al. Microbial biofilms // *Annu. Rev. Microbiol.* — 1995. — V. 49. — P. 711–745.

4. *Льюис К.* Персистирующие клетки и загадка выживания биопленок // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 2. — С. 27–336.
5. *Characklis W.G., Marshall K.C.* Biofilms: a basis for an interdisciplinary approach. — N.Y.: Biofilms. John Wiley & Sons, 1990. — P. 3–15.
6. *Мокиєнко А.В., Гоженко А.И., Петренко Н.Ф. и др.* Вода и водно-обусловленные инфекции. — Одесса: АРТ-В, 2008. — Т. 2. — 288 с.
7. *Мокиєнко А.В.* Концепция персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды // Вестн. гигиены и эпидемиологии. — 2008. — Т. 12, № 1. — С. 40–50.
8. *Сердюк А.М., Гоженко А.И., Мокиєнко А.В. та ін.* Питна вода та інфекційні хвороби: аналітичне та концептуальне дослідження ризику для здоров'я // Журн. НАМН України. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 705–718.
9. *Мокиєнко А.В.* Эколого-гигиенические основы безопасности воды, обеззараженной диоксидом хлора: дис. ... д.м.н.: 14.02.01; Ин-т гигиены и мед. экологии им. А.Н. Марзеева НАМН Украины. — К., 2009.
10. *Levy S.B.* Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance // J. Appl. Microbiol. — 2002. — V. 92. — P. 65S–71S.
11. *Fraise A.P.* Biocide abuse and antimicrobial resistance — a cause for concern? // J. Antimicrob. Chemother. — 2002. — V. 49. — P. 11–12.
12. *Мокиєнко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И.* Стійкість бактерій як міждисциплінарна проблема. Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів із погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії // Вісн. НАН України. — 2010. — № 8. — С. 49–56.
13. *Лен Ж.-М.* Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы. — Новосибирск: Наука, 1998. — 334 с.
14. *Шафран Л.М., Мокиєнко А.В., Петренко Н.Ф. и др.* К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы // Современные проблемы токсикологии. — 2010. — № 2–3. — С. 13–23.
15. *Мокиєнко А.В., Гоженко А.И., Петренко Н.Ф.* Хлорування води: знезараження або адаптивність, інактивація чи стимуляція? // Вісн. НАН України. — 2012. — № 11. — С. 32–40.
16. *Bodet C., Sahr T., Dupuy M. et al.* *Legionella pneumophila* transcriptional response to chlorine treatment // Water Res. — 2012. — V. 46, N 3. — P. 808–816.
17. *Wang S., Deng K., Zaremba S. et al.* Transcriptomic response of *Escherichia coli* O157:H7 to oxidative stress // Appl. Environ. Microbiol. — 2009. — V. 75, N 19. — P. 6110–6123.
18. *Wang S., Phillipy A.M., Deng K. et al.* Transcriptomic responses of *Salmonella enterica* serovars *Enteritidis* and *Typhimurium* to chlorine-based oxidative stress // Appl. Environ. Microbiol. — 2010. — V. 76, N 15. — P. 5013–5024.
19. *Stoodley P., Lewandowski Z., Boyle J.D. et al.* Oscillation characteristics of biofilm streamers in turbulent flowing water as related to drag and pressure drop // Biotechnol. Bioeng. — 1998. — V. 57. — P. 536–544.
20. *Rumbaugh K.P., Griswold J.A., Hamood A.N.* The role of quorum sensing in the *in vivo* virulence of *Pseudomonas aeruginosa* // Microbes Infect. — 2000. — V. 2. — P. 1721–1731.
21. *Thomas V., Herrera-Rimann K., Blanc D.S. et al.* Biodiversity of amoebae and amoeba-resisting bacteria in a hospital water network // Appl. Environ. Microbiol. — 2006. — V. 72, N 4. — P. 2428–2438.
22. *Мокиєнко А.В., Петренко Н.Ф.* Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции. *Legionella pneumophila* как опасный контаминант воды // Вода і водоочисні технології. — 2007. — № 2. — С. 43–45.
23. *Мокиєнко А.В., Петренко Н.Ф.* Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции. Нетуберкулезные микобактерии в воде как фактор риска заболеваемости населения // Вода і водоочисні технології. — 2007. — № 3. — С. 41–51.
24. *Gotz F.* *Staphylococcus* and biofilms // Mol. Microbiol. — 2002. — V. 43. — P. 1367–1378.
25. *Mulcahy H., Charron-Mazenod L., Lewenza S.* Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms // PLoS Pathogens. — 2008. — V. 4. — P. e1000213.
26. *Costerton J.W.* Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // Science. — 1999. — V. 284. — P. 1318–1322.
27. *Donlan R.M.* Biofilm elimination on intravascular catheters: important considerations for the infectious disease practitioner // Clin. Infect. Dis. — 2011. — V. 52, N 8. — P. 1038–1045.
28. *Anaissie E., Samonis G., Kontoyiannis D. et al.* Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 1995. — V. 14. — P. 135–137.
29. *Donlan R.M.* Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage // Trends Microbiol. — 2009. — V. 17, N 2. — P. 47–88.
30. *Балко А.Б.* Характеристика, свойства, перспектива применения бактериоцинов // Мікробіол. журн. — 2012. — Т. 74, № 6. — С. 54–61.

31. Desriac F., Defer D., Bourgougnon N. et al. Bacteriocin as weapons in the marine animal-associated bacteria warfare: inventory and potential applications as an aquaculture probiotic // *Mar. Drugs*. — 2010. — V. 8, N 4. — P. 1153–1177.
32. Daw M.A., Falkiner F.R. Bacteriocins: Nature, Function and Structure // *Micron*. — 1996. — V. 27, N 6. — P. 467–479.
33. Балко А.Б., Видасов В.В., Авдеева Л.В. Оптимизация условий индукции бактериоцинов *Pseudomonas aeruginosa* // *Мікробіол. журн.* — 2013. — Т. 75, № 1. — С. 58–64.
34. Видасов В.В., Балко О.Б., Авдеева Л.В. Особливості отримання окремих типів бактериоцинів *Pseudomonas aeruginosa* // *Naukowa przestrzeń Europy*. — V. 30. — Przemysl: Nauka i studia, 2013. — S. 23–25.
35. Балко А.Б., Авдеева Л.В. Антисинегнойная активность бактериоциноподобных веществ бактерий рода *Pseudomonas* // *Биология — наука XXI века: матер. 15-й Междунар. Пушчинской школы-конф. молодых ученых (18–22 апр. 2011, Пушкино, Россия)*. — С. 193–194.
36. Балко О.И., Балко А.Б., Авдеева Л.В. и др. Влияние бактериоцинов на планктонную и биопленочную формы *Pseudomonas aeruginosa* // *Тези доп. XIII з'їзду Т-ва мікробіол. ім. С.М. Виноградського (1–6 жовт. 2013, Ялта)*. — С. 312.
37. Balko O.B., Balko O.I., Avdeeva L.V. Pyocins as effective means against *Pseudomonas aeruginosa* // *Пути развития биотехнологии в Туркменистане: матер. междунар. науч. конф. (20–21 нояб. 2013, Туркменбаши, Туркменистан)*. — С. 301–303.
38. Leisinger T., Margraff R. Secondary metabolites of the fluorescent pseudomonads // *Microbiol. Rev.* — 1979. — V. 43. — P. 422–442.
39. Bergstrom S., Theorell H., Davide H. On a metabolic product of *Pseudomonas pyocyanea*. Pyolipic acid, active against *Mycobacterium tuberculosis* // *Ark. Kemi Mineral. Geol.* — 1947. — V. 23A. — P. 1–12.
40. Сениор Д., Дезе Н. Бутилированная вода: типы, состав, нормативы. — СПб.: Профессия, 2006. — 424 с.
41. Николенко С.И. Микрофлора слабоминерализованных вод типа «Нафтуса» и ее влияние на их бальнеологические свойства: дис. ... к.б.н.: 03.00.07, 145.00; Одесский НИИ курортологии. — Одесса, 1988.
42. Методика визначення бактерицидності рідких природних лікувальних ресурсів та преформованих засобів. Затв. Наказом МОЗ України 25.08.2010 № 717.
43. Ніколенко С.І., Глуховська С.М., Хмелевська О.М. та ін. Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі та преформованих засобів. — Ч. 2. Мікробіологічні дослідження. — К.: КІМ, 2011. — 52 с.
44. Хмелевська О.М. Гігієнічне обґрунтування покращення якості фасованої природної мінеральної лікувально-столової води: автореф. дис. ... к.б.н.: 14.02.01; Нац. мед. ун-т ім. О.О. Богомольця. — К., 2013.
45. Конотон Г.И. Изучение микрофлоры минеральной воды «Нафтуса» в процессе эксплуатации трускавецкого месторождения : автореф. дис. ... к.б.н.: 03.00.07; Ин-т микробиол. вирусол. им. Д.К. Заболотного. — К., 1983.
46. Dheilly A., Soum-Soutéra E., Klein G.L. et al. Antibiofilm Activity of the Marine Bacterium *Pseudoalteromonas sp. Strain 3J6* // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2010. — V. 76. — P. 3452–3461.
47. Андреев И.Л. Человек и бактериальный мир: проблемы взаимодействия // *Вестн. РАН*. — 2009. — Т. 79, № 1. — С. 41–49.
48. Малахов В.В. Великий симбиоз: происхождение эукариотной клетки // *В мире науки*. — 2004. — № 2. — С. 25–34.

Стаття надійшла 17.02.2014.

А.В. Мокиенко

Украинский научно-исследовательский институт медицины
транспорта МОЗ Украины
ул. Канатная, 92, Одеса, 65039, Украина

БИОПЛЕНКИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ЭКОСИСТЕМ: ОТ АНТАГОНИЗМА ДО СИНЕРГИЗМА

Обзор посвящен актуальной проблеме биопленок госпитальных экосистем как фактора возникновения и распространения возбудителей нозокомиальных инфекций. Сформулированы фундаментальные принципы организации биопленок. Приведены данные литературы, согласно которым бактерии (на примере *Pseudomonas aeruginosa*) являются одновременно патогенами (в планктонной и биопленочной формах) и продуцентами бактериоцинов

как ингибиторов образования биопленки. Обсуждены результаты исследований по оценке бактерицидности подземных природных минеральных вод. Высказано предположение о возможности образования искусственных биопленок из бактерицидных штаммов бактерий, которые или будут создавать защитную пленку на эпидемически значимых медицинских устройствах и поверхностях, или замещать инфектные биопленки на бактерицидные в живом организме.

Ключевые слова: биопленки, госпитальные экосистемы, антагонизм, синергизм.

A.V. Mokiienko

State Enterprise Ukrainian Research Institute for Medicine
of Transport of Ministry of Public Health of Ukraine
92 Kanatnaya St., Odessa, 65039, Ukraine

BIOFILMS OF HOSPITAL ECOSYSTEMS:
FROM ANTAGONISM TO SYNERGISM

The review is devoted to an urgent problem of biofilms of hospital ecosystems as a factor of emergence and distribution of activators the nosocomial infections. The fundamental principles of the organization of biofilms are formulated. The literal data according to which bacteria (e.g. *Pseudomonas aeruginosa*) are at the same time pathogens (in planktonic and biofilm forms) and producers of bacteriocines as inhibitors of biofilms formation are given. The results of researches on an assessment of bacterial action of underground natural mineral waters are discussed. It is suggested that there is possibility of formation of artificial biofilms from bactericidal strains of bacteria which either will create a protective film on epidemic significant medical devices and surfaces, or replace infective biofilms on bactericidal in an alive organism.

Keywords: biofilms, hospital ecosystems, antagonism, synergism.