

БІОПЛІВКИ ШПИТАЛЬНИХ ЕКОСИСТЕМ ЯК ДЖЕРЕЛО НОЗОКОМІАЛЬНИХ ІНФЕКЦІЙ

Мокієнко А.В.

доктор медичних наук, старший науковий співробітник,
доцент кафедри громадського здоров'я та фізичного виховання
Національний університет «Острозька академія»
<https://orcid.org/0000-0002-4491-001X>

Внутрішньолікарняні, або нозокоміальні, інфекції останніми десятиліттями перетворились на одну з найбільш актуальних глобальних проблем. В Україні критична ситуація із внутрішньолікарняними інфекціями ускладнена тривалою соціально-економічною кризою та проблемами трансформації системи охорони здоров'я.

Мета. Проведення аналізу даних літератури щодо біоплівок шпитальних екосистем як джерела нозокоміальних інфекцій.

Матеріали та методи. У роботі були використані такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий і узагальнення. Для отримання даних проаналізовано наукову літературу щодо узагальнення результатів досліджень біоплівок різноманітних об'єктів шпитального середовища.

Результати. В огляді сформульовано та розвинуто думки провідних учених з даної проблеми щодо значущості біоплівок як основного джерела нозокоміальних інфекцій і фактору персистенції їх збудників у шпитальних екосистемах. Представлено власну парадигму суті біоплівок як самостійної форми біоти та фундаментальні принципи організації біоплівок. Розглянуто конкретні приклади формування біоплівок актуальних збудників нозокоміальних інфекцій і методу боротьби з такими біоплівками. Проведено аналіз значущості води в поширенні нозокоміальних інфекцій, наголошено на необхідності врахування цього важливого чинника, обґрунтовано застосування діоксиду хлору для додаткового знезараження води, яка поступає в лікарні. Висловлено гіпотезу щодо можливості переформатування відносин у системі «людина – біоплівка» з антагоністичних у симбіотичні.

Висновки. Зважаючи на міждисциплінарність проблеми біоплівок, визнано необхідними обмін думками та проведення відповідних аналітичних і експериментальних досліджень.

Ключові слова: біоплівки, лікарняні екосистеми, нозокоміальні інфекції.

Проблема внутрішньолікарняних, або нозокоміальних (від грец. *nosokomion* – лікарня), або госпітальних, інфекцій (*hospital infection, nosocomial infection*) останніми десятиліттями стала однією з найбільш актуальних у системі санітарно-гігієнічного та протиепідемічного забезпечення лікувально-профілактичних установ країн світу. Наукова медична громадськість змушена визнати, що ера антибіотиків, яка розпочалася понад 90 років тому, призвела до непередбачуваних змін у розвитку класичного епідемічного процесу, насамперед у лікарнях. Необхідно відзначити, що лікувально-профілактичні заклади – це специфічні об'єкти, де концентруються хворі – люди з ослабленою імунною системою, яким проводиться значна кількість інвазивних діагностичних і лікувальних процедур. Отже, у лікарні мають місце всі умови (джерело, множинність факторів передачі, сприйнятливі організми) для формування та поширення госпітальних штамів мікроорганізмів, яким зазвичай властиві множинна стійкість до антибіотиків і здатність швидко пристосовуватися до несприятливих факторів. Традиційний пейзаж мікроорганізмів – збудників найпоширеніших гнійно-запальних захворювань нині набув принципово іншого вигляду, значно урізноманітнівся завдяки умовно патогенним або навіть сапрофітним видам мікробів.

В Україні критична ситуація з внутрішньолікарняними інфекціями (далі – ВЛІ) ускладнена також у зв'язку із тривалою трансформацією всієї системи медичної допомоги та традиційною нестачею коштів для належного утримання муніципальних лікувальних закладів. Загроза безперервного поширення ВЛІ посилюється цілою низкою факторів, серед яких варто відзначити зростання кількості багатопрофільних лікувальних установ, створення нових видів медичного обладнання, приладів, інструментарію, лікувальних препаратів, упровадження нових видів інвазивних (інструментальних) діагностичних і лікувальних втручань, збільшення кількості хворих із пригніченим імунітетом, несприятливі соціально-економічні умови для більшості населення.

Найбільшого поширення в Україні набули внутрішньолікарняні гнійно-запальні захворювання (до 85%), частота виникнення яких коливається від 3 до 35%. Такі розбіжності показників спричинені тим, що в Україні, на жаль, досі немає чіткої та достовірної системи реєстрації ВЛІ. Для окремих

патології на високому рівні зберігається внутрішньолікарняна захворюваність на вірусні гепатити, інфекції в області хірургічного втручання, інфекції сечовивідної системи, інфекції шлунково-кишкового тракту тощо. Відомі випадки зараження людей у лікарні вірусом імунодефіциту людини (далі – ВІЛ).

Сумні наслідки ВЛІ можна сформулювати однією фразою: людина, звернувшись до медичного закладу по допомогу, замість неї може отримати нове, іноді більш важке та небезпечне захворювання, лікування якого потребуватиме більше коштів, часу, фізичних і психічних ресурсів пацієнта. Саме існування ВЛІ як госпітального феномену перекреслює головний принцип медицини “no nocere” – «не нашкодь» і ставить під сумнів головне призначення лікарняного закладу – лікування хворого. За таких умов дуже важливим є впровадження комплексу заходів, які без значних фінансових витрат змогли б значно знизити поширеність ВЛІ. Один зі шляхів – це поглиблення спеціальних знань і навичок практичних лікарів і студентів вищих медичних навчальних закладів з питань профілактики виникнення та розповсюдження ВЛІ. Інформація із цих питань нині розосереджена в багатьох нормативних документах, підручниках, монографіях. У роботах [1–5] висвітлено й об’єднано найбільш актуальні питання щодо сучасних гігієнічних і епідеміологічних підходів до профілактики ВЛІ в Україні.

Мета. Проведення аналізу даних літератури щодо біоплівки шпитальних екосистем як джерела нозокоміальних інфекцій.

Матеріали та методи. У роботі були використані такі методи: аналітичний, інформаційного пошуку, описовий і узагальнення. Для отримання даних проаналізовано наукову літературу щодо узагальнення результатів досліджень біоплівки різноманітних об’єктів шпитального середовища.

Результати. На думку R.M. Donlan, J.W. Costerton [6], основним джерелом нозокоміальних інфекцій і фактором персистенції їх збудників у госпітальних екосистемах, від повітря та води до внутрішньої поверхні катетерів і систем організму, є біоплівка.

Після проведення аналізу даних літератури [2] можна сформулювати таку парадигму: біоплівка – це не хаотичний конгломерат мікробів, не пов’язаних один з одним, але самоорганізована самодостатня регульована система, яку можна назвати самостійною формою біоти й найважливішою біотичною компонентою біосфери. Які ж фундаментальні принципи організації біоплівки? На думку автора, вони полягають у такому.

1. Убіквітарність (усюдисущість) біоплівки як основної домінанти існування бактерій у навколишньому середовищі (понад 99,9% бактерій ростуть у біоплівках на різноманітних поверхнях [7]).

2. Опортунізм бактерій біоплівки, які зі зручністю і вигодою (дослівно з латини) використовують можливість (дослівно з англійської) як перебувати в організмі безсимптомно (*S. aureus* як умовно патогенний мікроорганізм виявляється в носоглотці 20–30% здорових дорослих осіб), так і спричиняти гострі та хронічні інфекції, аж до септичних станів за імунодефіцитів різного генезу.

3. Наявність високорезистентних клітин – персистерів: персистери, що вижили, відновлюють вихідну популяцію біоплівки. Персистери – це альтруїстичні клітини, які жертвують швидким розмноженням для виживання популяції родинних клітин у присутності летальних факторів. Дослідження показали, що проблеми лікування інфекцій, пов’язаних із бактеріальними біоплівками, значною мірою визначаються наявністю в них персистерів [2].

4. Наявність екзополісахаридного матриксу, який на 95% складається з води [8] і є водночас «тілом» біоплівки та субстратом для обміну генетичною інформацією та сигнальними молекулами.

5. Мультиантибіотикобіодорезистентність бактерій біоплівки. Такий термін раніше не застосовувався, але потреба в ньому давно назріла.

Тут є доцільною розлога ремарка, оскільки ми зробили деякий внесок в аналіз цієї проблеми, запропонувавши єдність природи резистентності як ядро концепції персистуючо-мультиваріантного ризику патогенів питної води, центральне місце в якій належить біоплівкам систем питної та стічної вод [9–11]. Наша гіпотеза кореспондується з поглядами S.B. Levy (2002 р.) [12] і A.P. Fraiese [13] про активне виведення (active efflux) як загальний механізм резистентності до біоцидів і антибіотиків.

Ми також запропонували гіпотетичний механізм формування резистентності [14] на основі фундаментальних принципів супрамолекулярної хімії [15], суть якого зводиться до двостадійного процесу інформаційно-просторової взаємодії рецептора та субстрату на основі розпізнавання та комплементарності.

Грунтуючись на фундаментальній біомедичній парадигмі гормезису, згідно з якою малі дози спричиняють стимуляцію, а великі інгібування біологічних показників, зокрема й у бактерій [16], ми припустили, що хлор у залишкових концентраціях у комплексі з іншими факторами має горметичний стимулюючий вплив на зростання водних патогенів, робить свій внесок у персистенцію їх циркуляції у водному середовищі та питній воді [17]. Це узгоджується з даними літератури про експресію синтезу білків, залучених у клітинні механізми захисту проти окислювального стресу, унаслідок

чого формується адаптація, або резистентність, до хлору в *L. pneumophila* [18], *E. coli* O157: H7 [19] та *Salmonella enterica Enteritidis* і *Typhimurium* [20].

Отже, гормез як результат сублетального стресу є універсальним механізмом формування стійких до зовнішніх впливів бактерій, які в біоплівці знаходять свою екологічну нішу для подальшого зростання стійкості до цього стресу. Це свого роду відоме в патологічній фізіології «порочне коло», коли причина та наслідок у формуванні патології постійно змінюються, посилюючи патологічний процес.

6. Стійкість біоплівок до зовнішніх впливів, наприклад парадоксальна здатність формуватися з більшою швидкістю в турбулентних (утворена структура є дуже в'язкопружною і еластичною [21]), а не в ламінарних потоках (біоплівки мають низьку межу міцності й легко деформуються [2]).

7. Наявність Quorum-Sensing – відчуття кворуму – здатності бактерій «спілкуватися» одна з одною сигнальними молекулами (автоіндукторами) від кожної індивідуальної бактерії, що дозволяє їхнім колоніям у біоплівці регулювати колективну поведінку та функціонувати як єдиний організм із самостійними системами регуляції руху, зростання, захисту розмноження, токсичності й інфективності [22].

8. Асоціація з вільноживучими амебами (далі – FLA), наприклад *Hartmannella vermiformis* і *Acanthamoeba castellanii*, амебо-резистентних бактерій (далі – ARB) [23], найчастіше *Legionella spp.* і нетуберкульозних *Mycobacterium spp.* [24; 25], згідно з якими FLA є резервуаром для цих ARB, що підкреслює важливість контролю амеб в оцінюванні якості води в лікарнях.

За різними оцінками, з біоплівками пов'язано від 60 до 80% [6] захворювань людини. Мікроорганізми, позаклітинні компоненти біоплівки, її природа та характер патогенності змінюються від одних умов хвороби до наступних. Однак у кожному конкретному випадку існують деякі загальні незмінні закономірності: продукція позаклітинного матричного полімеру, резистентність до антимікробних засобів, яка збільшується з віком біоплівки, і стійкість до факторів імунної системи [6].

Результати епідеміологічних досліджень незаперечно свідчать про роль біоплівок в інфекційних хворобах і внаслідок дії медичних пристроїв. Це може бути особливо важливим для пацієнтів із тими чи іншими явищами імунodefіциту. Запропоновані механізми такого взаємозв'язку, за даними [6], такі:

– відділення клітин або їх скупчень із біоплівок медичних пристроїв у кровотік або сечовивідні шляхи;

– продукція ендотоксинів;

– стійкість до імунної системи організму;

– утворення ніші для створення стійких мікроорганізмів (через обмін плазмідами резистентності).

У зв'язку з викладеним постає цілком слушне питання: як гарантовано видалити біоплівки? Саме так, а не інакше, оскільки мінімальна їх кількість завжди і за всіх адекватних умов забезпечить їхнє зростання і виживання.

Тут доречно згадати думку R.M. Donlan і J.W. Costerton [6]: «Усі спроби контролю над формуванням біоплівок у промислових системах зазнали невдачі. Варто очікувати на відсутність успіху за такого ж підходу до медичних пристроїв». Автори акцентують: необхідно дослідити будь-яку інфекцію, резистентну до антибіотикотерапії та до систем імунного захисту, з експресією відповідних генів, що кодуєть несприйнятливий бактеріальний фенотип. Окрім того, необхідно використовувати фенотип біоплівки кожного збудника хронічної інфекції для отримання нових вакцин і антибіотиків, спрямованих на інактивацію біоплівок як джерела багатьох хвороб.

Особливе клінічне значення мають біоплівки актуальних збудників нозокоміальних інфекцій – *S. aureus*, *P. aeruginosa* та *L. pneumophila*. Насамперед тому, що ці збудники найчастіше вражають пацієнтів, а їх виділення з об'єктів внутрішньолікарняного середовища дає підстави розглядати їх як найчастіші та найнебезпечніші причини нозокоміальних інфекцій. Тут варто звернути увагу на низку обставин, які лежать в основі надзвичайно важкої виживності інфекційних патологій, спричинених цими бактеріями. Перше – це багатофакторність формування стафілококами біоплівок через автоіндуктори в системі quorum sensing, що визначає здатність цього мікроорганізму до високої адаптації до факторів навколишнього середовища й імунної системи. Це полягає, серед іншого, у багатокроковій міграції з біоплівок і назад у процесі персистенції в організмі. Друге – переконливо сформульований механізм взаємозв'язку апоптозу окремих бактерій *P. aeruginosa* в біоплівці зі звільненням Psl на поверхні цих клітин, руйнуванням існуючої матриці та виходом бактерій за межі біоплівки. Третє – асоціативність *Legionellae spp.* із біоплівками й ідентичність життєвого циклу *L. pneumophila* у протозоа та людських макрофагах. Четверте – спільність присутності в біоплівках *L. pneumophila* з іншими мікроорганізмами – збудниками внутрішньолікарняних інфекцій, зокрема й вищезгаданими *P. aeruginosa* та *Staphylococcus spp.* [2].

Вищевикладене цілком пояснює результати досліджень про поширення полірезистентних штамів у госпітальних умовах міста Одеси, згідно з якими сумарний відсоток резистентних або помірно-резистентних до більшості антибіотиків штамів становив $91,76 \pm 14,14\%$ для *P. aeruginosa* та $63,26 \pm 11,2\%$

для *S. aureus*. Надзвичайно актуальним є додаткове обґрунтування значущості полімерних матеріалів лікарняного простору як локальних резервуарів госпітальних штамів, можливого джерела вторинних вогнищ НІ та фактору, що сприяє селекції мультирезистентних штамів [2]. Отримано переконливі дані про значущість рельєфу поверхні на сорбцію легіонел: найбільша їх кількість адсорбувалася на поверхні з найбільш шорстким рельєфом, найменша – на поверхні з найменшими розмірами пір.

Цікавим є явище біоплівкоутворення та бактеріоциногенії в *P. aeruginosa*. Це стосується етапності формування та деградації біоплівки; змін морфології клітин при переході *P. aeruginosa* від планктонної до біоплівкової форми (тенденція до їх укорочення); наявності субстанції, що виконує структуроутворювальну функцію біоплівки; двовекторності розвитку біоплівки *P. aeruginosa* в часовому та просторовому інтервалі; залежності варіабельності розмірів структурних компонентів біоплівки та їх кількісного співвідношення від штамоспецифічності; суттєвих коливань кількості мікроорганізмів у динаміці накопичення біоплівки різними штамми; залежність інтенсивності утворення біоплівки від температурних коливань. Особливо варто зазначити такий важливий складник цього розділу, як продукування *P. aeruginosa* бактеріоцинів у складі біоплівки, інтенсивність якого тісно корелює зі збільшенням вмісту джерела вуглецю та енергії та не залежить від тривалості інкубування культури. Водночас для цих речовин встановлено різний ступінь впливу на близькі споріднені штами того ж виду в біоплівковій і планктонній формах.

Отримані результати кореспондуються з даними [26], згідно з якими значна частина відомих вторинних метаболітів, вироблених флуоресцентними псевдомонадами, мають антибіотичну або фітотоксичну активність. Більшість антибіотиків, ізольованих із фільтратів культури *Pseudomonas*, є феназинами, піролінітрил-типовими антибіотиками, піокомпонентами та похідними індолу, які належать до класу азотовмісних гетероциклів. Інший клас вторинних продуктів метаболізму *Pseudomonas* включає незвичайні амінокислоти та пептиди. На додаток до цих двох головних груп вторинних метаболітів належать деякі гліколіпіди, ліпіди й аліфатичні сполуки. S. Bergstrom зі співавторами [27] повідомляли про екстракцію піожирної кислоти, антибіотика, ефективного щодо *Mycobacterium tuberculosis*, із клітин *P. aeruginosa*.

Дуже своєчасним є вивчення бактеріальних біоплівок за хронічних гнійних середніх отитів. Насамперед тому, що в доступній літературі цей аспект біоплівкоутворення за наявності цих інфекцій висвітлений украй мало. Йдеться про єдине повідомлення Hayes зі співавторами (на яких посилаються автори огляду [6] R.M. Donlan, J.W. Costerton), присвячене розвитку біоплівок на поверхнях слизової оболонки за середніх отитів. Встановлено утворення мікроорганізмами біоплівок у холестеатомах (73,3% випадків), окрім суто наукового, має дуже велике практичне значення, оскільки цей факт має враховуватися хірургами в разі отримання негативних результатів бактеріологічних досліджень. Тому рекомендується проводити бактеріологічне дослідження холестеатом, видалених під час операцій, з метою покращення діагностики та призначення етіотропної антибіотикотерапії.

Результати досліджень *Candida spp.* як збудників нозокоміальних інфекцій і оцінювання їхньої ролі в біоплівкоутворенні також видаються надзвичайно важливими. Встановлено особливу роль *Candida spp.*, передусім *C. albicans*, у біоплівкоутворенні. Це проявляється у факторах, що впливають на формування біоплівок *in vitro*; у кореляції між здатністю утворювати біоплівки та патогенністю різних видів грибів роду *Candida*, яка відповідає даним літератури [28; 29]; у впливі характеру використовуваного матеріалу катетера на формування біоплівки *C. albicans* залежно від кількості матриці біоплівки від умов інкубації; у специфічній суміші морфологічних форм (спорових клітин дріжджів, гіфів і псевдогіфів) як відмітної особливості біоплівки *C. albicans*; різною мірою резистентності (і варіантах її механізму) кандид у складі біоплівок; у симбіотичних і антагоністичних взаємодіях *C. albicans* із бактеріями у змішаних грибково-бактеріальних біоплівках.

Варто зазначити надзвичайно перспективний метод видалення біоплівок шляхом використання бактеріофагів не тільки в лікувальних, а й у профілактичних/протиепідемічних цілях для запобігання утворенню госпітальних біоплівок та їх деструкції.

Водночас, на думку неодноразово цитованого тут R.M. Donlan [30], тут варто враховувати низку важливих питань. Одне з них пов'язане з вибором суміші фагів, які могли б запобігти формуванню біоплівок різноманітними бактеріальними штамми, які можуть потенційно колонізувати пристрій. Цілий комплекс питань стосується здатності матриці покриття адсорбувати фаг, інфекційності впровадженого фага, його стабільності, ефективності фага у присутності сироваткових білків, як-от фібрин, та толерантності покриття до пацієнта.

Застосування фага на поверхні катетерів або інших медичних пристроїв може забезпечити новий ефективний метод запобігання бактеріальним біоплівкам. Попередній вибір сумішей фага, оптимізація матриці покриття та валідація *in vitro* та на моделях тварин є обов'язковими перед оцінюванням *in vivo*.

В іншій оглядовій статті [31] автори посилаються на роботи з виділення з бактеріофагів компонентів, які згубно діють на бактеріальні клітини, а також отримання ділянок ДНК бактеріофагів, відповідальних за синтез бактерицидних агентів. Згадується також створення комплексних препаратів бактеріофагів для застосування з лікувальною та діагностичною метою.

Результати досліджень літичних властивостей низки специфічних бактеріофагів проти актуальних госпітальних штамів *S. aureus* та *P. aeruginosa*, що циркулюють у ЛПЗ м. Одеси, з подальшим експериментальним вивченням впливу специфічних бактеріофагів на процес формування біоплівок такими штамми свідчать про перспективність подальших досліджень у галузі їх застосування в лікувальних, профілактичних/протиепідемічних цілях для запобігання утворенню госпітальних біоплівок і їх деструкції. Особливий інтерес становить можливість використання фагів, на відміну від дезінфікуючих засобів, у процесі безпосереднього проведення маніпуляцій (наприклад, катетеризації) [2].

Аналіз значущості води в поширенні нозокоміальних інфекцій наголошує на необхідності врахування цього важливого чинника й обґрунтуванні застосування діоксиду хлору для додаткового знезараження води, яка поступає в лікарні. Для оцінювання ефективності діоксиду хлору у знезараженні води як тест-мікроорганізми обрано саме актуальні збудники нозокоміальних інфекцій *P. aeruginosa*, *S. aureus* і гриби роду *Candida* [11]. Варто зазначити, що дані літератури та їх аналіз [2] кореспондуються з результатами досліджень М. Exner [32], згідно з якими діоксид хлору ефективніший за хлор у видаленні існуючих і запобіганні формуванню нових біоплівок у системі водопостачання лікарень.

До сказаного варто додати: якщо врахувати результати проведених токсиколого-гігієнічних досліджень щодо стимуляції сперматогенезу під впливом діоксиду хлору й експресії утворення оксиду азоту в лімфоїдних елементах селезінки під впливом діоксиду хлору, хлоритів і хлоратів і, у результаті, підвищення їхньої агресії, можна зробити висновок про можливий імуностимулюючий вплив діоксиду хлору та його похідних [11]. Імовірно, це результат ефекту гормезису, унаслідок якого клітини збільшують продукцію цитопротекторних і зміцнювальних білків, антиоксидантних ферментів і білкових носіїв [33–35]. Це дозволяє припустити таке: діоксид хлору у вивченій концентрації (1,35 мг/дм³) можна розглядати не лише як засіб видалення біоплівок, але деякою мірою як імуномодулятор, що, безумовно, потребує проведення глибоких біохімічних та імунологічних досліджень [11].

Натепер утворення антибіотиків деякими видами флуоресцентних *Pseudomonas spp.* вважається важливим фактором у конкуруванні мікроорганізмів, визнається розмаїття антибіотиків, що продукуються різними видами. Флуоресцентні види *Pseudomonas* є найбільшою та, імовірно, найбільш перспективною групою бактерій через їхню здатність до швидкої та активної колонізації та запобігання інвазії шкідливих або патогенних мікроорганізмів [36].

У цьому плані привертає увагу бактерицидна дія мінеральних вод, яка докладно вивчена в дисертаційній роботі [37], обґрунтована методично [38; 39] і отримала подальший розвиток у дослідженнях з гігієнічного обґрунтування покращення якості фасованої мінеральної природної лікувально-столової води [40].

Серед загальної кількості сапрофітних мікроорганізмів із фасованої негазованої мінеральної води до та після фільтрації та сатурації виділено п'ять штамів, які досліджені на біологічні властивості й ідентифіковані в Інституті мікробіології та вірусології імені Д.К. Заболотного НАН України.

Встановлено, що отримані штами є представниками 4 родів: *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Kytococcus* та *Flavobacterium*. Ізолят 1 був класифікований як *Pseudomonas libanensis*, ізолят 2 віднесений до виду *Vibrio metschnikovii*, ізолят 3 ідентифікований як *Pseudomonas veronii*, ізолят 5 належав *Kytococcus sedentarius*, ізолят 6 є представником *Flavobacterium saliperosum*.

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

Встановлено антагоністичний вплив штамів *P. libanensis* на розвиток *E. faecalis* та *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*. Лише один штам *P. veronii*, на відміну від інших видів бактерій, стимулював розвиток *E. coli*.

Це підтверджує результати попередніх спостережень про бактерицидну дію мікрофлори мінеральної води «Нафтуся» на деякі умовно-патогенні бактерії, виділені у пацієнтів із захворюваннями нирок і сечовивідних шляхів [41]. Серед 326 випробуваних штамів 112 пригнічували ріст *S. pyogenes*, 43 – *E. coli*, 39 – *C. albicans*, 9 – *P. aeruginosa*.

Вищевикладене кореспондується з результатами досліджень антибіоплівкової активності штаму 3J6 морських бактерій *Pseudoalteromonas sp.* [42]. Таке зіставлення дає право на абсолютно парадоксальне на перший погляд судження: якщо біоплівку неможливо видалити біоцидами й антибіотиками, то чому людині не переформатувати свої відносини з нею з антагоністичних у симбіотичні,

створюючи штучні біоплівки з бактерицидних штамів бактерій, які створюватимуть захисну плівку на епідемічно значущих медичних пристроях і поверхнях, або замінювати інфектні біоплівки на бактерицидні в живому організмі. Останнє відкриває зовсім інші перспективи вивчення біоплівок для обґрунтування розумного співіснування двох організмів: людини та біоплівки.

Висновки. Зважаючи на міждисциплінарність проблеми біоплівок, варто визнати необхідними як обмін думками, так і проведення відповідних аналітичних і експериментальних досліджень. Це дозволить сформулювати вітчизняну концепцію вивчення біоплівок як джерела нозокоміальних інфекцій.

Література

1. Мокієнко А.В., Гоженко А.І., Петренко Н.Ф., Пономаренко А.М. Вода і воднозумовлені інфекції. Одеса : ООО «РА «АРТ-В»», 2008. Т. 2. 288 с.
2. Біоплівки шпитальних екосистем: стан проблеми і сучасні підходи до її вирішення / за ред. А.В. Мокієнко, В.О. Пушкіної, А.І. Гоженко. Одеса : Інтерсервіс, 2014. 578 с.
3. Мокієнко А.В. Вода і воднозумовлені інфекції. 2-е видання, перероб. і доп. Т. 2. 2021. 408 с. URL: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/10873>.
4. Бабієнко В.В., Мокієнко А.В., Грузевський О.А., Опря Є.В. Гігієна закладів охорони здоров'я : навчальний посібник. Одеса : Прес-кур'єр, 2022. 444 с.
5. Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій. Гігієнічні, епідеміологічні і мікробіологічні аспекти / за ред. С.І. Гаркавого, О.А. Шевченко. Одеса : Прес-кур'єр, 2015. 238 с.
6. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: Survival Mechanisms of Clinically Relevant Microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002. № 15 (2). P. 167–193.
7. Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., et al. Microbial biofilms. *Annu. Rev. Microbiol.* 1995. № 49. P. 711–745.
8. Characklis W.G., Marshall K.C. Biofilms: a basis for an interdisciplinary approach. *Biofilms* / W.G. Characklis, K.C. Marshall (ed.). New York : John Wiley & Sons, 1990. P. 3–15.
9. Мокієнко А.В. Концепція персистувально-мультиваріантного ризику патогенів питної вод. *Вісник гігієни та епідеміології*. 2008. № 12 (1). С. 40–50.
10. Сердюк А.М., Гоженко А.І., Мокієнко А.В., Петренко Н.Ф. Питна вода та інфекційні хвороби: аналітичне та концептуальне дослідження ризику для здоров'я (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал Академії медичних наук*. 2008. № 14 (4). С. 705–718.
11. Мокієнко А.В. Еколого-гігієнічні основи безпечності води, що знезаражена діоксидом хлору : дис. ... докт. мед. наук : 14.02.01. Київ, 2009. 348 с.
12. Levy S.B. Active efflux, a common mechanism for biocide and antibiotic resistance. *J. Appl. Microbiol.* 2002. № 92. 65S – 71S.
13. Fraise A.P. Biocide abuse and antimicrobial resistance – a cause for concern? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002. № 49. P. 11–12.
14. Мокієнко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.І. Стійкість бактерій як міждисциплінарна проблема. Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів із погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії. *Вісник Національної академії наук України*. 2010. № 8. С. 49–56.
15. Лен Ж.-М. Супрамолекулярна хімія: Концепція і перспективи. Пер. з англ. Новосибірськ, 1998. 334 с.
16. Шафран Л.М., Мокієнко А.В., Петренко Н.Ф. Щодо обґрунтування гормезису як фундаментальної біомедичної парадигми (огляд літератури і результатів власних досліджень). *Сучасні проблеми токсикології*. 2010. № № 2–3. С. 13–23.
17. Мокієнко А.В., Гоженко А.І., Петренко Н.Ф. Хлорування води: знезараження або адаптивність, інактивація чи стимуляція? *Вісник національної академії наук України*. 2012. № 11. С. 32–40.
18. Bodet C., Sahr T., Dupuy M., et al. Legionella pneumophila transcriptional response to chlorine treatment. *Water Research*. 2012. № 46 (3). P. 808–816.
19. Wang S., Deng K., Zaremba S., et al. Transcriptomic response of Escherichia coli O157:H7 to oxidative stress. *Applied and Environmental Microbiology*. 2009. № 75 (19). P. 6110–6123.
20. Wang S., Phillippy A.M., Deng K., et al. Transcriptomic responses of Salmonella enterica serovars Enteritidis and Typhimurium to chlorine-based oxidative stress. *Applied and Environmental Microbiology*. 2010. № 76 (15). P. 5013–5024.
21. 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. № 57. P. 536–544.
22. 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. № 2. P. 1721–1731.
23. Thomas V., Herrera-Rimann K., Blanc D.S., et al. Biodiversity of Amoebae and Amoeba-Resisting Bacteria in a Hospital Water Network. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006. № 72 (4). P. 2428–2438.

24. Петренко Н.Ф., Мокієнко А.В. Питна води і воднозумовлені інфекції (повідомлення друге). *Legionella pneumophila* як небезпечний контамінант води. *Вода і водоочисні технології*. 2007. № 2 (22). С. 43–45.
25. Петренко Н.Ф., Мокієнко А.В. Питна води і воднозумовлені інфекції (повідомлення друге). Нетуберкульозні мікобактерії у воді як фактор ризику захворюваності населення. *Вода і водоочисні технології*. 2007. № 3 (23). С. 41–51.
26. Leisinger T., Margraff R. Secondary metabolites of the fluorescent pseudomonads. *Microbiological Reviews*. 1979. № 43. P. 422–442.
27. Bergstrom S., Theorell H., Davide H. On a metabolic product of *Pseudomonas pyocyanea*. Pyolipic acid, active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Ark. Kemi Mineral. Geol.* 1947. 23A. P. 1–12.
28. Hawser S.P., Douglas L.J. Biofilm formation by *Candida* species on the surface of catheter materials in vitro. *Infect. Immun.* 1994. № 62. P. 915–921.
29. 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. Clin. Microbiol.* 2002. № 40. P. 1244–1248.
30. Donlan R.M. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends Microbiol.* 2009. № 17 (2). P. 47–88.
31. Davey M.E., O'Tool G.A. Microbial Biofilms: from Ecology to Molecular Genetics. *Microbiology and molecular biology reviews*. 2000. № 64 (4). P. 847–867.
32. Exner M., Kramer A., Lajoie L., et al. Prevention and control of health care – associated waterborne infections in health care facilities. *Am. J. Infect. Control.* 2005. № 33. P. 26–40.
33. Calabrese E.J. Hormesis: from marginalization to mainstream: A case for hormesis as the default dose-response model in risk assessment. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2004. № 197 (2). P. 125–136.
34. Calabrese E.J. Toxicological awakenings: the rebirth of hormesis as a central pillar of toxicology. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2005. № 204 (6). P. 1–8.
35. Mattson M.P. Hormesis defined. *Ageing Research Reviews*. 2008. № 7 (1). P. 1–7.
36. Бутильована вода: типи, склад, нормативи / за ред. Д. Сеніор, Н. Деге ; пер. з англ. О. Бровнікової, Т. Зверевич. Санкт-Петербург : Професія, 2006. 424 с.
37. Ніколенко С.І. Мікрофлора слабомінералізованих вод типу «Нафтуса» та вплив на їхні бальнеологічні властивості : дис. ... канд. біол. наук : 03.00.07. Одеса, 1988. 180 с.
38. Методика визначення бактерицидності рідких природних лікувальних ресурсів та преформованих засобів. Затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 25.08.2010 р. № 717.
39. Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі та преформованих засобів / С.І. Ніколенко та ін. Ч. 2 : Мікробіологічні дослідження. Київ : КІМ, 2011. 52 с.
40. Хмелєвська О.М. Гігієнічне обґрунтування покращення якості фасованої природної мінеральної лікувально-столової води : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 14.02.01. Київ, 2013. 24 с.
41. Конотоп Г.І. Вивчення мікрофлори мінеральної води «Нафтуса» у процесі експлуатації трускавецького родовища : автореф. дис. ... канд. біол. наук : 03.00.07. Київ, 1983. 22 с.
42. Wu J., Xu H., Tang W., et al. Eradication of Bacteria in Suspension and Biofilms Using Methylene Blue-Loaded Dynamic Nanoplatfoms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. № 53 (7). P. 3042–3048.

BIOFILMS OF HOSPITAL ECOSYSTEMS AS A SOURCE OF NOSOCOMIAL INFECTIONS

Mokienko A.V.

National University “Ostroh Academy”

Nosocomial or hospital-acquired infections have become one of the most pressing global problems in recent decades. In Ukraine, the critical situation with HCl is complicated by a prolonged socio-economic crisis and problems of transforming the healthcare system.

Goal. Analysis of literature data on biofilms of hospital ecosystems as a source of nosocomial infections.

Materials and methods. The following methods were used in the work: analytical, information search, descriptive and generalization. To obtain data, the scientific literature was analyzed to generalize the results of studies of biofilms of various objects of the hospital environment.

Results. The review formulated and developed the opinions of leading scientists on this problem regarding the significance of biofilms as the main source of nosocomial infections and the factor of persistence of their pathogens in hospital ecosystems. The author presented his own paradigm of the essence of biofilms as an independent form of biota and the fundamental principles of the organization of biofilms. Specific examples of the formation of biofilms of relevant pathogens of nosocomial infections and the method of combating such biofilms were considered. The significance of water in the spread of nosocomial infections was analyzed, the need to take this important

factor into account was emphasized, and the use of chlorine dioxide for additional disinfection of water entering the hospital was substantiated. A hypothesis was expressed regarding the possibility of reformatting the relations in the “human – biofilm” system from antagonistic to symbiotic.

Conclusions. *Given the interdisciplinary nature of the biofilm problem, it was recognized that an exchange of views and the conduct of relevant analytical and experimental studies were necessary.*

Key words: *biofilms, hospital ecosystems, nosocomial infections.*