

А. Мокієнко, Н. Петренко, А. Гоженко

СТІЙКІСТЬ БАКТЕРІЙ ЯК МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА

Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів із погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії

Значення проблеми впливу патогенної мікрофлори на здоров'я людини зростає одночасно зі збільшенням та активізацією біоцидів. Згідно з даними ВООЗ, яка фіксує тільки найважливіші, соціально значущі захворювання, причиною смерті в кожному третьому випадку були інфекційні хвороби. На жаль, найближчим часом ця частка захворювань матиме висхідну тенденцію через перенаселеність, урбанізацію, міграцію людності, антропо-техногенний тиск на довкілля, негативні екологічні зміни, природні та соціальні катастрофи, ріст імунodefіцитних станів на популяційному та індивідуальному рівнях.

Автори вже робили спробу осмислити й узагальнити аналітичні та експериментальні матеріали стосовно проблеми «вода – водно-обумовлені інфекції» [1, 2]. Складність цієї проблематики, зокрема в питаннях вивчення природи резистентності бактерій до біоцидів як узагальненого поняття антимікробних засобів, а також погіршення ситуації з інфекційними захворюваннями в Україні [3], зумовила необхідність продовження досліджень у даному напрямі.

До інфекційних агентів, на думку видатного американського мікробіолога й епідеміолога Тімоті Форда (Timothy Ford) [4], потрібно віднести кожен водний патоген зі сформованою стійкістю до антибіотиків чи зміненою вірулентністю. Зауважимо, що множинна резистентність до антибіотиків поширена серед водних бактеріальних патогенів. Мультирезистентність до неводних патогенів становить чи не найбільшу загрозу здоров'ю людей. Приклади відомі для майже всіх бактеріальних па-

© МОКІЄНКО Андрій Вікторович. Доктор медичних наук. Провідний науковий співробітник ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» Міністерства охорони здоров'я України.

ПЕТРЕНКО Наталія Федорівна. Кандидат біологічних наук. Завідувач лабораторії гігієни довкілля ДП «УкрНДІ медицини транспорту» МОЗ України.

ГОЖЕНКО Анатолій Іванович. Доктор медичних наук. Директор ДП «УкрНДІ медицини транспорту» МОЗ України. (Одеса). 2010.

тогенів, що зумовлює неминуче застосування антибіотиків. Передавання факторів антибіотикорезистентності і вірулентності біоплівками питної води — недостатньо досліджена галузь знань. Воду, до речі, можна розглядати як ідеальне середовище для горизонтального передавання генів. Гени підвищеної стійкості до хлору можуть також передаватися біоплівками системою водопостачання.

Усе це безпосередньо стосується формування незначної фракції бактерій у біоплівках, для яких характерна надзвичайно висока резистентність [13]. Механізм цього процесу представлено в огляді Карла Левайса (Karl Lewis) [6], присвяченому загадці існування майже невразливих клітин — персистерів. Показано, зокрема, що персистери значною мірою відповідальні за складність лікування інфекцій (близько 60%), які викликані бактеріальними біоплівками. Дослідник розробив метод виділення персистувальних клітин та отримав профіль експресії генів у персистерів *Escherichia coli*, виявив підвищену експресію модулів «токсин — антитоксин», а також генів, здатних блокувати таку важливу клітинну функцію, як трансляція. Антибіотики інактивують клітини, порушуючи трансляцію, що призводить до утворення токсичних пептидів. Припинення трансляції нівелює дію антибіотиків, що спричиняє появу толерантних персистерів, які жертвують власним розмноженням заради виживання родинних клітин за наявності летальних факторів.

Детально проаналізувавши 547 спеціальних праць, присвячених дослідженню механізмів антимікробної активності антисептиків і дезінфектантів, резистентності до них різних мікроорганізмів, Г. Мак-Доннел і А. Рассел (G. McDonnell, A. Russell) [7] відзначили зростання занепокоєння вчених щодо паралельного формування резистентності до біоцидів і антибіотиків.

Зауважимо, що в механізмах стійкості, асоційованих із біоплівками, зростання резистентності до антисептиків і частково дезінфектантів зумовлене трансфером плазмід між клітинами в біоплівці. Анонсує розділ про резистентність, згадані дослідники висловили припущення, що ймовірний механізм формування стійкості бактерій у біоплівках і зростання резистентності до антисептиків та дезінфектантів зумовлений трансфером плазмід між клітинами в біоплівці. Стійкість мікроорганізму вони пояснюють чотирма причинами:

- вихідна (природна, властива /intrinsic/);
- набута внаслідок мутацій;
- та, що передається плазмідами як носіями позахромосомної ДНК (самомультиплікування /self-replicating/);
- та, що передається транспозонами (хромосомними чи інтегрованими плазмідами як носіями генних касет).

Традиційно вважають, що еволюційна історія організмів відбита в структурі послідовностей ДНК. Відомо, що автономні генетичні елементи, розташовані в цитоплазмі клітини (плазміди), передають гени навіть між досить віддаленими мікроорганізмами. Такі гени (епігени) є інфекційно трансферними структурами, подібними до пріонів (інфекційних білків) [8].

Іншими словами, горизонтальне, або латеральне, передавання генів — це будь-який процес, у якому мікроорганізм передає генетичний матеріал неспорідненій клітині.

Горизонтальне передавання генів — звичайне явище серед бактерій навіть віддалених класів. Воно має три загальні механізми дії:

- 1) трансформація — генетична зміна клітини через уведення в неї чужорідного генетичного матеріалу (ДНК або РНК): цей процес відносно частий у бактерій;
- 2) трансдукція — процес, у якому бактеріальна ДНК переміщується від однієї

бактерії до іншої вірусом (бактеріофагом або фагом);

- 3) кон'югація — процес переміщення генетичного матеріалу від однієї бактеріальної клітини до іншої під час їхнього контакту.

Прикладами горизонтального передавання генів можуть бути результати майбутніх досліджень.

Установлено, що механізм стійкості визначає геном *qacE*, який детермінує активний експорт із клітини антибіотика чи ксенобіотика під впливом протонної рухальної сили. Порівняння послідовності амінокислот показали, що *qacE* пов'язаний із множинними лікарськими експортними білками [9]. Результати досліджень свідчать, що ген *qacE* delta 1 в *E. coli* може бути функціонально стійким до антисептиків [10].

Одним із доказів взаємозв'язку генної стійкості до антибіотиків і дезінфектантів є результати спеціальних досліджень [11], що довели: дезінфектант (четвертинні амонієві сполуки) вищий у тих мікроорганізмів, які містять інтегрон класу 1 із генною касетою, що кодує стійкість до антибіотика. У результаті аналізу 3000 грамнегативних бактерій, ізолюваних від водного середовища естуарію, інтегрон класу 1 виявлено в 3,6 % ізолятів. З 85 ідентифікованих інтегронів 38 містили ген *qacE*, 19 — додаткові чи інші генні касети, які відповідали за кодування стійкості до триметоприму, хлорамфеніколу, аміноглікозидів, лактамази та еритроміцину. Цей факт засвідчує, що інтегрони в бактеріях виникли в природному середовищі. До речі, за відсутності тривалого антибіотичного впливу інтегрони з генними касетами стійкості до антибіотика зберігаються [12].

Відомий у фахових колах А.П. Фрейз (A.P. Fraise) у своїй статті «Зловживання біоцидами та антимікробна стійкість — причина для занепокоєння?» [13] прово-

дить деякі паралелі між резистентністю до біоциду, стійкістю до антибіотиків і висловлює припущення, що тривале застосування біоцидів може впливати на поширеність антибіотикостійких мікроорганізмів. На його думку, опосередкована плазмідною стійкість до біоцидів — цілком логічний феномен. Стійкість до четвертинних амонієвих сполук та інших біоцидів ідентифікована в *S. aureus*, *Pseudomonas spp.*, численних представників *Enterobacteriaceae* і детермінується певними генами (*qacA*, *B*, *C*, *D* і *E*). *qacA*, *B* і *C*, описані для *S. aureus*, визначають стійкість через механізм активного виведення [14] і мають гомологію послідовностей із геном, відповідальним за аналогічний механізм для тетрацикліну [15]. *qacE* — опосередкований плазмідною ген стійкості, виявлений у грамнегативних мікроорганізмів, також закодовано для реалізації механізму енергозалежного множинного виведення ліків. Ці визначальні фактори стійкості пов'язані з резистентністю до різноманітних антибіотиків, включаючи триметоприм, сульфонаміди, оксацилін і аміноглікозиди.

Чи не найяскравіший приклад стійкості до біоцидів, яка пов'язана з багаторазовою стійкістю до антибіотика, — *mar* (multiple antibiotic resistance) *regulon* [16]. Штами, які містять *mar*-протеїн, мають більш ніж 60 хромосомних удруге ушкоджених генів [17] і стійкі до тетрацикліну, хлорамфеніколу, триклозану і соснового масла [18]. Імовірно, така стійкість до структурно незв'язаних сполук зумовлена механізмом виведення.

А.П. Фрейз робить висновок, що через тотожність зв'язків стійкості до біоцидів і стійкості до антибіотиків можливе посилення антимікробної стійкості клінічно значущих мікроорганізмів унаслідок надмірного застосування біоцидів. Брак адекватних епідеміологічних даних щодо впливу біоциду на антимікробну стійкість і її

поширеність не дає змоги визначити масштаби цього явища.

2003 р. П. Гілберт і А. Мак-Бейн (P. Gilbert, A.J. McVain) проаналізували всю відому за 50 років фахову літературу (316 джерел) про застосування біоцидів і резистентність до них штамів *in vivo* з урахуванням потенційних ризиків [19]. К. Пул (K. Poole) у ще ґрунтовнішому огляді (568 джерел) констатував, що справжню стійкість до біоцидів ще не реалізовано, незважаючи на зростання кількості випадків зниженої чутливості мікроорганізмів до біоцидів *in vitro* і *in vivo* [20]. Застосовуючи біоцидні засоби, потрібно зважати на їхню стійкість до антибіотиків. Особливо важливе те, що механізми виведення як основа стійкості бактерій спільні і для антибіотиків, і для біоцидів. Такі механізми для певних лікарських засобів закодовані плазмідами та/або іншими мобільними генетичними елементами (транспозонами, інтегронами), які мають додаткові гени стійкості й асоціюються з множинною лікарською стійкістю.

Один із механізмів антибіотикорезистентності — активне витіснення структурно незв'язаних препаратів із бактеріальної клітини [21]. І властиві, і набуті множинні лікарські транспортери відіграють важливу роль у стійкості до антибіотика деяких інфекційних агентів, зокрема *Neisseria gonorrhoeae*, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa* і *V. cholerae*. Нині вже вивчено відомі множинні лікарські транспортери в бактерій і доведено, що ці білки здатні до експорту структурно незв'язаних сполук.

Постає цілком закономірне питання: у чому ж полягає природа механізмів передавання генів резистентності, яка, врешті-решт, визначає нескінченність варіантів розвитку стійкості бактерій? Гадаємо, в основі цих процесів — фундаментальні принципи супрамолекулярної хімії, розроблені її основоположником Жаном Марі Ле-

ном [22]. Супрамолекулярну хімію можна розділити на дві тісно взаємопов'язані галузі:

- хімію супермолекул — чітко позначених олігомолекулярних часток, які з'являються в результаті міжмолекулярної асоціації кількох компонентів — рецептора та його субстрату (субстратів) за принципом молекулярного розпізнавання;

- хімію молекулярних ансамблів — полімолекулярних систем, які виникають у результаті спонтанної асоціації невизначеної кількості компонентів із переходом у специфічну фазу, що має більш-менш чітко позначену мікроскопічну організацію та залежні від її природи характеристики (наприклад, мембрани).

Супермолекули — наступний рівень складності організації матерії після елементарних часток, ядер, атомів і молекул. Проводячи паралелі з мовою, можна сказати, що атоми, молекули і супермолекули — це «букви», «слова» і «речення» хімії. Отже, полімолекулярний супрамолекулярний асоціат — це «книга». Супрамолекулярна хімія охоплює всі види молекулярних асоціатів — від мінімально можливого (димер) до найбільшого (організованих фаз).

Об'єкти супрамолекулярної хімії — супрамолекулярні ансамблі, які спонтанно виникають із комплементарних фрагментів, що мають геометричну та хімічну відповідність (подібно до найскладніших просторових структур у живій клітині). Однією з фундаментальних проблем сучасної хімії є спрямоване конструювання таких систем, створення з молекулярних «будівельних блоків» високовпорядкованих супрамолекулярних сполук із заданою структурою та властивостями. Супрамолекулярні утворення характеризуються просторовим розташуванням своїх компонентів, їхньою архітектурою, «супраструктурою», а також типами міжмолекулярних взаємодій, що утримують усі

компоненти разом. У цілому міжмолекулярні взаємодії слабкіші, ніж ковалентні зв'язки, тому супрамолекулярні асоціати термодинамічно менш стабільні, кінетично лабільніші та динамічно гнучкіші, ніж молекули.

Згідно з термінологією супрамолекулярної хімії, компоненти супрамолекулярних асоціатів традиційно називають рецептором (ρ) і субстратом (σ), де субстрат – менший за розміром компонент, що вступає у зв'язок. Селективне зв'язування певного субстрату σ і його рецептора ρ з утворенням супермолекули $\sigma\rho$ відбувається під час молекулярного розпізнавання. Якщо рецептор, крім центрів зв'язування, містить реакційноздатні функціональні групи, то він може впливати на хімічні перетворення на зв'язаному з ним субстраті, виступаючи супрамолекулярним каталізатором. Ліпофільний, розчинний у мембранах рецептор, здійснюючи перенесення зв'язаного субстрату, може виступати і в ролі його носія. Отже, молекулярне розпізнавання, перетворення, перенесення – це основні функції супрамолекулярних об'єктів.

Здатність до молекулярного розпізнавання визначає енергія взаємодії та інформація, яка зчитується в процесі селективного зв'язування субстрату (субстратів) із певною молекулою-рецептором. Просте зв'язування ще не є розпізнаванням. Розпізнавання – це цілеспрямоване зв'язування, здійснене за допомогою певного структурного набору міжмолекулярних взаємодій. Зв'язування ρ із σ може відбуватися селективно, утворюючи комплекс чи супермолекули, які характеризуються термодинамічною та кінетичною стійкістю; процес зв'язування сполучений з обміном енергією та інформацією. Молекулярне розпізнавання передбачає зберігання (на молекулярному рівні) і зчитування (на супрамолекулярному рів-

ні) інформації як основи програмувальних супрамолекулярних систем. Зауважимо, що поняття розпізнавання та інформації застосовували і раніше для аналізу біологічних систем.

Розпізнавання передбачає комплементарність (геометричну і на рівні взаємодій) партнерів, що утворюють асоціат, тобто оптимальне співвідношення інформації рецептора й інформації, яку здатний сприйняти субстрат. У цьому полягає узагальнювальний принцип подвійної комплементарності, який визначає геометричну та енергетичну відповідність.

Останні досягнення в супрамолекулярній хімії і найперспективніші галузі застосування результатів її досліджень пов'язані з процесами молекулярного розпізнавання й утворення нових структур на основі так званих «самопроцесів». Поняття самоскладання (self-assembling) і самоорганізації (self-organization) перенесені в супрамолекулярну хімію з біохімії, де вони ще раніше зайняли важливе місце, бо на основі «самопроцесів» може здійснюватися біосинтез. Найяскравіший прояв цього явища в живій природі – самоскладання молекул нуклеїнових кислот, матричний синтез білків; на визначальну роль самоскладання вказує чітка конкретна просторова структура ферментів і рецепторів [23–25].

Інше застосування мультирезистентності мікроорганізмів супрамолекулярна хімія знаходить у контексті спрямованого мутагенезу М. Сміта (M. Smith) і К. Мулліса (K. Mullis)¹, який складає олігонуклеотидні фрагменти, що забезпечують бажану мутацію. У природі такі випадкові мутації відбуваються постійно і узгоджуються з теорією еволюції. Більшість природних мутацій смертельна для організму,

¹ Нобелівська премія 1993 р. з хімії за розвиток спрямованого мутагенезу і полімеразної ланцюгової реакції.

але керований мутагенез може бути досить корисним.

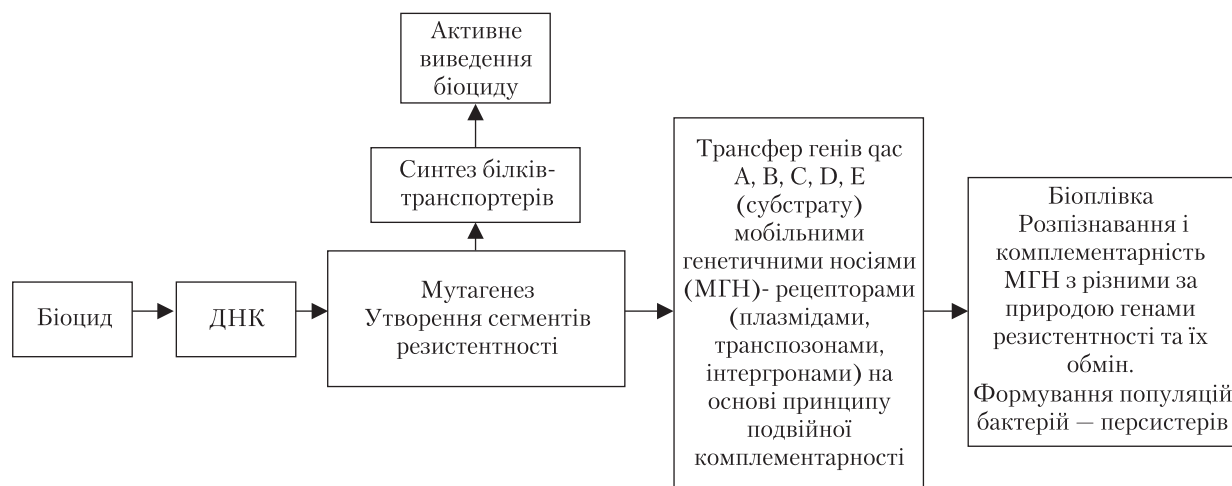
Корисні зміни виникають під впливом біоциду як мутагену, який перекодує ДНК бактерій і є промотором синтезу множинних білків-транспортів. Основна функція цих протеїнів полягає в трансфері клітин-ксенобіотиків, що інактивують бактерію.

Сучасні теоретичні та експериментальні дослідження свідчать про єдність природи резистентності, яка в останні десятиліття розвивалася як інтегральна стійкість до антимікробних засобів у найширшому розумінні цього слова (дезінфектантів, біоцидів, бактеріостатиків, антибіотиків, сульфамідів тощо) [26]. У цій багатоланковій структурі біоплівки треба розглядати як ідеальний субстрат для горизонтального передавання генів на мобільних генетичних носіях між мікроорганізмами різних форм резистентності.

Роль і місце супрамолекулярної хімії як основи хімії адаптивної в поясненні цього явища раніше не розглядали. Єдність процесу формування резистентності бактерій

продемонстровано на схемі (див. рисунок). Під час впливу на ДНК біоциду як мутагену відбувається зміна генетичного коду й виникають сегменти резистентності. Це має подвійні наслідки. По-перше, негайна реакція на вплив біоциду-ксенобіотика полягає в ініціації синтезу специфічних протеїнів-транспортів (рецепторів). Виведення із клітини антибіотика / ксенобіотика / біоциду (субстрату) полягає в активному експорті під впливом протонної рухальної сили (активне виведення). По-друге, реплікування інформації зі змінених регуляторних генів (субстратів) на мобільні генетичні носії (МГН): плазміди, транспозони, інтегрони (рецептори) з урахуванням принципу подвійної комплементарності, тобто оптимального співвідношення інформації субстрату й інформації, яку здатний сприйняти рецептор.

«Місцем зустрічі» бактерій із різними формами резистентності є біоплівки на будь-яких поверхнях, наприклад: внутрішня поверхня труби водогону [27], пластикові поверхні медичного інструменту й апаратури [28], судини людини і теплокров-



Механізм формування резистентності бактерій до біоцидів

них тварин у патологічних станах, біоплівки кишечника, мигдалин тощо.

Як свідчить наведений вище огляд літератури [7] десятирічної давності, питання про роль плазмід у формуванні резистентності розглядали як суперечливе. Сьогодні необхідно замінити поставлений дослідниками знак питання на знак оклику чи на три крапки. Продовжуючи лінгвістично-семантичні паралелі, наведені Ж.М. Леном, щодо ієрархії рівнів організації матерії, можна зробити висновок, що МГН бактерій у біоплівці — це «бібліотека», яка перебуває в процесі перманентного самовпорядкування, самооновлення і своєрідної «самокаталогізації».

* * *

Чарльз Дарвін у «Походженні видів» зауважив, що жодне з положень його теорії еволюції не є беззаперечним. Безсумнівно, наш погляд щодо механізмів мультирезистентності бактерій не виходить за межі гіпотези. Тому, зважаючи на міждисциплінарність цієї проблеми, необхідно і далі обмінюватися думками, проводити відповідні аналітичні й експериментальні дослідження. Будемо щиро вдячні фахівцям усіх споріднених галузей наук і дисциплін за оприлюднення своїх міркувань, пропозицій, ідей та гіпотез.

1. Мокиєнко А.В., Гоженко А.И., Петренко Н.Ф. и др. Вода и водно-обусловленные инфекции. — Одесса: «Лерадрук», 2008. — Т. 1. — 412 с.
2. Мокиєнко А.В., Гоженко А.И., Петренко Н.Ф. и др. Вода и водно-обусловленные инфекции. — Одесса: ООО «РА «АРТ — В», 2008. — Т. 2. — 288 с.
3. Андрійчин М.А. Інфекційні хвороби і демографічна криза в Україні // Журнал Академії медичних наук. — 2007. — Т. 13. — №3. — С. 533–542.
4. Ford T.E. Microbiological Safety of Drinking Water: United States and Global Perspectives // Environ. Health Perspect. — 1999. — Vol. 107 (Suppl. 1). — P. 191–206.
5. Roberts M.E., Stewart P.S. Modelling protection from antimicrobial agents in biofilms through the

formation of persister cells // Microbiology. — 2005. — Vol. 15. — P. 75–80.

6. Lewis K. Persister Cells and the Riddle of Biofilm Survival // Biochemistry. — 2005. — Vol. 70. — I. 2. — P. 327–336.
7. McDonnell G., Russell A.D. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance // Clinical Microbiology Reviews. — 1999. — Vol. 12. — №1. — P. 147–179.
8. Heineman J.A., Roughan P.D. New Hypotheses on the Material Nature of Horizontally Mobile Genes // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2000. — Vol. 96. — P. 169–186.
9. The 3' conserved segment of integrons contains a gene associated with multidrug resistance to antiseptics and disinfectants / Paulsen I.T., Littlejohn T.G., Rådström P. et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 1993. — Vol. 37. — №4. — P. 761–768.
10. Characterization of the antiseptic-resistance gene qacE delta 1 isolated from cell / Kazama H., Hamashima H., Sasatsu M. et al. // FEMS Microbiol. Lett. — 1999. — Vol. 74. — P. 379–384.
11. Incidence of Class 1 Integrons in a Quaternary Ammonium Compound-Polluted Environment / Gaze W.H., Abdousslam N., Hawkey P.M. et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2005. — Vol. 49. — №5. — P. 1802–1807.
12. Rosser S.J., Young H.-K. Identification and characterization of class 1 integrons in bacteria from an aquatic environment // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 1999. — Vol. 44. — P. 11–18.
13. Fraiese A.P. Biocide abuse and antimicrobial resistance — a cause for concern? // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. — 2002. — Vol. 49. — P. 11–12.
14. Substrate specificity and energetics of antiseptic and disinfectant resistance in *Staphylococcus aureus* / Littlejohn T.G., Paulsen I.T., Gillespie M.T. et al. // FEMS Microbiological Letters. — 1992. — Vol. 95. — P. 259–266.
15. Efflux-mediated antiseptic gene qacA from *Staphylococcus aureus*: common ancestry with tetracycline — and sugar — transport proteins / Rouche D.A., Cram D.S., DiBernadino D. et al. // Molecular Microbiology. — 1999. — Vol. 4. — P. 2051–2062.
16. Alekshun M.N., Levy S.B. The mar regulon: multiple resistance to antibiotics and other toxic chemicals // Trends Microbiol. — 1999. — Vol. 7. — P. 410–413.
17. Barbosa T.M., Levy S.B. Differential expression of over 60 chromosomal genes in *Escherichia coli* by constitutive expression of MarA // Journal of Bacteriology. — 2001. — Vol. 182. — P. 3467–3474.

18. Overexpression of *marA*, *soxS* or *acrAB* produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli* / McMurry L.M., Oethinger M., Levy S.B. // *FEMS Microbiology Letters*. — 1998. — Vol. 166. — P. 305–309.
19. *Gilbert P., McBain A.J.* Potential Impact of Increased Use of Biocides in Consumer Products on Prevalence of Antibiotic Resistance // *Clinical Microbiology Reviews*. — 2003. — Vol. 16. — №2. — P. 189–208.
20. *Poole K.* Efflux-mediated antimicrobial resistance // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. — 2005. — Vol. 56. — №1. — P. 20–51.
21. Molecular Properties of Bacterial Multidrug Transporters / Putman M., van Veen H.W., Konings W.N. // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. — 2000. — Vol. 64. — №4. — P. 672–693.
22. *Лен Ж.-М.* Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы / Пер. с англ. — Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. — 334 с.
23. Супрамолекулярная химия: в 2 т. / Джонатан В. Сид, Джерри Л. Этвуд / Пер. с англ. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2007. — Т. 1. — 2007. — 480 с.; Т. 2. — 2007. — 416 с.
24. *Зоркий П.М., Лунина И.Е.* Супрамолекулярная химия: возникновение, развитие, перспективы // *Вестн. Моск. ун-та. Серия 2. Химия*. — 1999. — С. 300–307.
25. *Пожарский А.Ф.* Супрамолекулярная химия. Часть II. Самоорганизующиеся молекулы // *Соросовский образовательный журнал*. — 1997. — №9. — С. 40–47.
26. *Сердюк А.М., Гоженко А.И., Мокієнко А.В.* та ін. Питна вода та інфекційні хвороби: аналітичне та концептуальне дослідження ризику для здоров'я (огляд літератури та власних досліджень) // *Журнал Академії медичних наук*. — 2008. — Т. 14. — №4. — С. 705–718.
27. *Петренко Н.Ф., Мокиєнко А.В.* Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки // *Одесса: Изд-во «Optimum»*, 2005. — 486 с.
28. *Пушкина В.А., Шафран Л.М., Бощенко Ю.А.* и др. Значение полимеров в формировании микробиоты больничного пространства // *Довкілля та здоров'я*. — 2004. — №2. — С. 8–12.

А. Мокієнко, Н. Петренко, А. Гоженко

СТІЙКІСТЬ БАКТЕРІЙ ЯК МІЖДИСЦИПЛІНАРНА ПРОБЛЕМА

Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів з погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії

Автори опрацювали великий масив публікацій і літератури щодо сучасного трактування природи резистентності бактерій до біоцидів як інтегрального поняття антимікробних засобів. Виявлено спільність механізмів формування стійкості та важливість біоплівки як субстрату для горизонтального передавання генів резистентності. Висловлено гіпотезу, згідно з якою механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів зумовлений утворенням супрамолекулярних ансамблів рецепторів і субстратів з передаванням генів резистентності на основі принципу подвійної комплементарності.

Ключові слова: резистентність, рецептор, субстрат, комплементарність.

A. Mokienko, N. Petrenko, A. Gozhenko

BACTERIA RESISTENCE AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM

The mechanism of formation of the adaptable multiresistance of bacteria to biocides with the points of view of fundamental bases of supramolecular chemistry

S u m m a r y

In article the short review of data of the literature concerning modern sights at the nature of a resistance of bacteria to biocides is presented as integrated concept of the antimicrobial means. The generality of mechanisms of formation of stability and importance of biofilms as substrate for horizontal transfer of genes of a resistance are emphasized. The hypothesis according to which the mechanism of formation of an adaptable multiresistance of bacteria to biocides is caused by formation supramolecular ensembles of receptors and substrates with transfer of genes of a resistance on the basis of a principle double complementarity is stated.

Keywords: bacteria, biocides, resistance, supramolecular chemistry, receptor, substrate, complementarity