

УДК 577.3:615.28:547.495.9

А.В. ЛИСИЦЯ

Інститут епізоотології НААН
вул. Князя Володимира, 16/18, Рівне, 33028

АДАПТАЦІЯ МІКРООРГАНІЗМІВ ДО КАТІОННИХ БІОЦИДІВ

У роботі представлені результати аналізу механізмів біоцидної дії катіонних дезінфектантів на бактерії. Приводяться причини різної стійкості мікроорганізмів до дезінфектантів. Найгірше бактерії адаптуються до полімерних похідних гуанідину.

Ключові слова: катіонні дезінфектанти, полігексаметиленгуанідин, бактерії, резистентність, мембрана

Однією з актуальних проблем сучасної біології і медицини є поширення штамів мікроорганізмів стійких до антибіотиків, антисептиків і дезінфектантів. Ця глобальна небезпека викликає занепокоєння серед фахівців. Не зважаючи на великий асортимент дезінфекційних засобів різного хімічного складу, багато з них не відповідає сучасним вимогам. Важливим для дезінфектанта є не лише широкий спектр антимікробної активності, безпечність, низька токсичність, а й відсутність звикання до нього мікроорганізмів при тривалому застосуванні.

Тому важливим є проведення аналізу механізмів бактерицидної дії деяких дезінфектантів катіонної природи та з'ясування причин формування стійкості до них у бактерій.

Поверхня бактеріальної клітини зазвичай має негативний електричний заряд, який компенсується примембранними двовалентними катіонами такими як Mg^{2+} і Ca^{2+} . Вони асоціюють з тейхоєвими кислотами і полісахаридами грампозитивних бактерій, ліпополісахаридами грамнегативних бактерій і кислими фосфоліпідами цитоплазматичної мембрани [1]. Завдяки негативному заряду мембран багато антимікробних речовин мають катіонну природу і високу афінність до поверхні бактеріальних клітин. Часто молекули катіонних дезінфектантів крім позитивно заряджених груп містять гідрофобні ділянки, які підсилюють біоцидну дію.

Тобто, однією з головних мішеней для катіонних деззасобів є мембрани клітин (зовнішні і цитоплазматичні). Ці сполуки витісняють двовалентні катіони, зокрема Ca^{2+} , зв'язуються з мембраною клітини, порушують її цілісність, проникність, функціонування, що й призводить в кінцевому рахунку до загибелі мікроорганізму. В цілому, бактеріальні клітини мають значно більше аніонних ліпідів у своєму складі ніж клітини еукаріот, це й робить бактерії більш чутливими до дії катіонних біоцидів [2].

Типовими представниками катіонних дезінфектантів є четвертинні амонієві сполуки (далі ЧАС), бісбігуанідини, полімерні похідні гуанідину полігексаметиленгуанідин (далі ПГМГ) і полігексаметиленбігуанідин (далі ПГМБГ). Ці препарати мають низку переваг перед традиційним деззасобами (хлорне вапно, формалін, кислоти, луги, альдегіди, спирти та ін.), які через свою значну хімічну агресивність, токсичність, незручність у застосуванні та інші чинники втрачають привабливість для споживачів. Препарати на основі полімерних похідних гуанідину мають широкий спектр антимікробної дії, вони більш активні і менш токсичні ніж інші деззасоби, тому можливе проведення дезінфекції в присутності людей, тварин або птиці [3]. Одним з найбільш перспективних є ПГМГ, це водорозчинний полімер молекулярною масою зазвичай від 1 000 до 10 000 Да. Проте, дані щодо можливостей адаптації мікроорганізмів до полімерних похідних гуанідину різняться.

Питання адаптації мікроорганізмів до катіонних дезінфектантів до кінця не вивчено, літературні дані часто суперечливі. Їх попередній аналіз та наші власні дослідження дозволяють стверджувати, що формування резистентності мікроорганізмів до цієї групи деззасобів можливе. Проте, існує низка відмінностей, які пов'язані з різними механізмами дії цих препаратів. З'ясування цих особливостей дозволить знайти нові шляхи при створенні сучасних вискоєфективних дезінфектантів.

Завданням нашої роботи було проаналізувати існуючі на сьогодні моделі дії ПГМГ та інших катіонних дезінфектантів на мембрани мікроорганізмів, визначити основні механізми біоцидної активності, особливості та причини адаптації бактерій до тих чи інших деззасобів.

У дослідженнях [4] визначали чутливість до різних дезінфектантів музейних та виділених в лікувально-профілактичних закладах умовно патогенних штамів мікроорганізмів, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritides*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*. Виявилось, що 16,2 % з них стійки до дії хлорвмісного засобу, 13,5 % - до альдегідвмісного композиційного засобу, 10,8 % - до деззасобу з групи ЧАС і лише 8,1 % штамів були стійкими до засобу з групи похідних гуанідину.

Порівняння дії таких катіонних деззасобів, як ПГМБГ, бісбігуанідин (хлоргексидину біглюконат) і декількох ЧАС (алкілдиметилбензиламонію хлорид, Bardac 2250, Barquat MB 80, Vantocil IB) було проведено на 31 штамх бактерій родів *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* та ін. Після 14 пасажів при сублетальних концентраціях препаратів виявилось, що резистентність до полімерного ПГМБГ може формуватися, наприклад у псевдомонад, але значно повільніше ніж до низькомолекулярних хлоргексидину і ЧАС [5].

У роботі [6] вказується, що при тривалому культивуванні *Escherichia coli* і *Staphylococcus aureus* на поживних середовищах, які містили суббактеріостатичні концентрації катіоактивних сполук ніртаміна і диметаміна (ЧАС), етаміна (галоїдгідрат довголанцюгового аміну) та метациду (ПГМГ), отримано резистентні штами із стійкістю, що перевищують вихідну у 2,5-10 разів.

Важливим є те, що строга специфічність адаптації бактерій виявлена тільки до дії ПГМГ, зростання резистентності мікроорганізмів до нього супроводжувалася збільшенням чутливості до інших катіоактивних препаратів.

До 20 пересівання, або протягом місяця при пасажах на чисті поживні середовища набута бактеріями резистентність поступово зменшувалася до вихідної.

У адаптованих мікроорганізмів спостерігалися значні морфологічні зміни, зокрема у бактерій кишкової палички в стійких до ПГМГ культурах були найбільші відхилення від норми, це – дегенеративні зміни, порушення клітинної оболонки у деяких бактерій, грубі деформації клітин. В адаптованих культурах золотистого стафілококу клітини були значно більшими за вихідні, поруч із гігантськими клітинами траплялися і дуже дрібні [6].

З іншого боку, дещо відмінні результати з дослідження потенційно можливого набуття стійкості мікроорганізмів до ПГМГ наведені в роботі [7]. Авторами було протестовано 19 штамів і видів мікроорганізмів родів *Aspergillus*, *Bacillus*, *Candida*, *Corynebacterium*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Staphylococcus*. Після проведення 16-20 пасажів, у жодному випадку адаптації до біоциду не було виявлено.

Порівняльні дослідження антимікробної активності акациду плюс (основна діюча речовина ПГМГ хлорид), хлоргексидину біглюконату і мупіроцину було проведено на 369 клінічних ізолятах [8]. Цікаво, що при порівнянні дії препаратів на антибіотикорезистентні та антибіотикочутливі (метицилін-чутливі) штами *S. aureus*, акацид діяв однаково ефективно і на перші і на другі, для хлоргексидину для знищення антибіотикорезистентних штамів концентрацію необхідно було збільшувати в 4 рази, а мупіроцину – в 32 рази. Крім того, протягом 30 пасажів у жодного з перевірених штамів мікроорганізмів резистентність до акациду не сформувалася.

На сьогодні ПГМГ в складі препарату акацид плюс (Австрія) у концентраціях 0,1-0,5 % успішно застосовується в медицині для дезінфекції приміщень лікувальних закладів при наявності мультиантибіотикорезистентних штамів бактерій [9].

Отже, підсумовуючи все вищенаведене, виникає питання: чому резистентність мікроорганізмів до катіонних деззасобів настільки відмінна, чому частіше вона розвивається до ЧАС, менше до бісбігуанідинів, і досить рідко до полімерних похідних гуанідину?

Ймовірно, це можна пояснити тим, що механізми антимікробної дії ПГМГ і ПГМБГ відрізняються від дії ЧАС, бісбігуанідинів та інших катіонних дезінфектантів. В першу чергу, механізм залежить від будови молекул і кількості катіонних груп. ЧАС – це переважно монокатіони, бісбігуанідини (хлоргексидин) мають дві катіонні групи розділені гідрофобним

містком (гексаметиленовим), полімерні гуанідини і бігуанідини є полікатионами (частіше за все $n = 10 - 70$, молекулярна маса декілька тисяч Да), вони містять багато позитивно заряджених груп, які чергуються з гексаметиленовими ланцюгами. Полікатиони міцніше зв'язуються з аніонними групами мембрани.

Оскільки молекули ЧАС (наприклад бензалконію хлорид) мають амфифільну природу, тобто одна частина молекули гідрофільна (позитивний заряд біля атомів нітрогену), інша – гідрофобна (зазвичай це алкільні ланцюжки або ароматичні карбонові кільця), то вони досить легко взаємодіють з мембранами клітин (кислими ліпідами) і проникають всередину ліпідного бішару, а потім і в цитоплазму. До низьких концентрацій ЧАС в цитоплазмі (бактеріостатичні і нижчі) клітина може пристосуватися, в мембранах також є спеціальні насоси, які можуть виводити молекули деззасобу назовні. ЧАС здатні виривати з ліпідного бішару негативно заряджені фосфоліпіди, з яких формуються везикули. При збільшенні концентрацій бензалконію від бактеріостатичних до бактерицидних компенсаторні механізми клітини вичерпуються, відбувається незворотне руйнування цитоплазматичної мембрани [10].

На відміну від ЧАС молекулам бісбігуанідину складно проникнути в гідрофобний шар мембрани. В першу чергу це пов'язано із тим, що розміри гідрофобної ділянки молекули досить малі. У хлоргексидину в алкільному ланцюзі лише 6 атомів карбону, а довжина жирних хвостів фосфоліпідів зазвичай становить 12-18 атомів карбону. Тому хлоргексидин переважно сорбується на поверхні цитоплазматичної мембрани. При дії на мембрану клітини низьких концентрацій хлоргексидину зменшується її текучість, змінюється осморегуляція і активність мембранних ферментів [10, 11]. Клітина втрачає іони калію і протони, інгібується метаболічна активність, дихання, трансмембранний транспорт. При збільшенні концентрацій до бактерицидних, клітина вже не може підтримувати рідкокристалічний стан цитоплазматичної мембрани, на поверхні утворюються чисельні везикули, мембрана втрачає свою цілісність і фрагментується. Це призводить до витоку клітинних компонентів назовні, хлоргексидин потрапляє в цитоплазму та інактивує внутрішньоклітинні структури [12].

Вважається, що ПГМБГ, як і хлоргексидин, витісняє з примембранного шару протіони двовалентних металів (Ca^{2+}), які стабілізували мембрану, і взаємодіє з верхнім шаром ліпідів [10]. Відмінність від бісбігуанідинів полягає в тому, що молекули полімеру сорбуються на мембрану не рівномірно, оскільки вони надають перевагу аніонним фосфоліпідам, то зосереджуються навколо тих місць в мембрані, де максимальна густина негативного заряду, можливо, це місця навколо мембранних білків [10]. На першому етапі (бактеріостатичні концентрації) молекули ПГМБГ концентруються навколо білків, змінюють їх ліпідне оточення, конформацію, порушують функціонування ферментів і метаболізм клітини. Завдяки полімерній будові взаємодія молекули ПГМБГ з мембраною не обмежується двома сусідніми фосфоліпідами, полікатион немовби стягує до себе кислі ліпіди (фосфотидилгліцерол, фосфотидилсерин, кардіоліпін), відбувається латеральний перерозподіл ліпідів. У присутності ПГМБГ відносно рівномірний розподіл кислих і нейтральних (фосфотидилетаноламін, фосфотидилхолін, сфінгомієлін) фосфоліпідів у бішарі замінюється на неоднорідну мозаїку окремих фосфоліпідних областей [10, 13]. Кислі і нейтральні ліпіди концентруються в різних частинах мембрани, фазовий розподіл ліпідів призводить до фрагментації мембрани на рідкі та рідко-кристалічні ділянки. Далі, як і у випадку з іншими катіонними біоцидами, порушуються бар'єрні функції мембрани, відбувається витік з клітини невеликих катіонних молекул, зокрема іонів калію та ін. [10].

За бактеріостатичних концентрацій ПГМБГ клітина втрачає до 40 % іонів K^+ , відбувається частковий плазмоліз, доведені до сублетального стану бактеріальні протопласти зменшуються в розмірах, але ці процеси ще є зворотними [14]. Коли концентрацію препарату підвищувати і далі, то наступним кроком після утворення ліпідних доменів може бути формування розділеними (сегрегованими) фосфоліпідами більш енергетично вигідної гексагональної фази. Це призводить до повної втрати мембраною бар'єрної та інших функцій [10].

Щодо ПГМГ, то вважається, що він діє подібно до ПГМБГ [15]. Спочатку руйнується бактеріальна стінка, подальше електростатичне зв'язування препарату з цитоплазматичною

мембраною призводить до порушення функцій і руйнування останньої, а після проникнення ПГМГ всередину клітини відбувається осадження білків і нуклеїнових кислот цитозолу [14].

У роботі [3] основною причиною зв'язування ПГМГ з мембраною вважають електростатичну взаємодію позитивно зарядженого полімеру з негативно зарядженою бактеріальною мембраною, а розміри мономеру, так званий, гідрофільно-гідрофобний баланс молекули, впливає в першу чергу на проникнення препарату через фосфоліпідну мембрану клітин. Інші автори [16] вказуєть, що гідрофобні поліетиленові ділянки сприяють адсорбції ПГМГ на мембрані клітини, після чого препарат потрапляє в клітину і блокує роботу ферментів, перешкоджає реплікації нуклеїнових кислот, пригнічує дихальну систему клітини, що і спричинює її загибель.

Аналіз викладених вище моделей дії похідних гуанідину на клітину викликає низку запитань і вимагає уточнень.

У наших експериментах з бішаровою ліпідною мембраною (далі БЛМ), яка моделювала цитоплазматичну мембрану клітини і складалася з нейтрального (цвіттеріонного) фосфотидилхоліну (далі ФХ) та холестерину у співвідношенні 2:1, ПГМГ так само проявляв високу активність, швидко змінював іонну провідність та руйнував БЛМ [17]. Аналогічно і хлоргексидин в дослідженнях [18] добре адсорбувався на БЛМ з нейтрального ФХ. А ось щодо інших полікатионів, то досліді на ліпосомах показали, що ні полілізини ні монолізин не сорбуються на нейтральних мембранах, а лише на мембранах які містять кислі фосфоліпіди [19]. Також і полікатион (полі-N-етил-4-вінілпіридиній бромід) не взаємодіє з нанесеним на поверхню слою бішаром з нейтральних ліпідів і міцно зв'язується з бішаром, який містить нейтральні і кислі ліпіди [20].

Тобто, у випадку полікатионів ПГМГ і ПГМБГ ключове значення має будова та розмір мономеру, а саме наявність гексаметиленової ділянки. Важливим є те, що відстань між полярними голівками фосфоліпідів, або поперечний перетин молекули ліпиду в тісно упакованому бішарі становить близько 1 нм, це приблизно еквівалентно довжині мономеру з гексаметиленовою ділянкою [3]. Завдяки цьому ПГМГ, як і бісбігуанідин хлоргексидин, може зв'язуватися з суміжними фосфоліпідними голівками, і не обов'язково аніонними. Відомо, що якщо довжину гідрофобної ділянки бісбігуанідину збільшувати або зменшувати, то активність препарату падає [10, 21]. З цієї причини біоцидна активність ПГМБГ майже не відрізняється від активності ПГМГ, але вдвічі більша кількість іміногруп в ПГМБГ дозволяє йому довше зберігати активність за наявності органічного забруднення на поверхні, яка обробляється.

Аналогічна ситуація і з поліоксіалкіленгуанідинами, низькотоксичними аналогами ПГМГ, збільшення розмірів мономеру в 1,5-2 рази (завдяки введенню оксигенових містків) призводить до суттєвого зменшення антимікробної активності препарату. Так само й екранування гуанідинових груп полімеру шляхом заміщення атомів водню в них на оксіалкільні ланцюги, порушує комплементарну взаємодію атомів нітрогену гуанідинових груп з полярними голівками фосфоліпідів, це призводить до втрати бактерицидних властивостей [3].

Щодо тези про проникнення ПГМГ всередину клітини та інгібування роботи клітинних ферментів, осадження білків і нуклеїнових кислот цитозолу, то, на нашу думку, препарат є мембраноактивною сполукою і його потрапляння всередину клітини відбувається вже після значного руйнування цитоплазматичної мембрани. Такі деструктивні зміни, як агрегація хроматину і коагуляція білків цитоплазми є вже лише наслідками. Наприклад, у випадку біоцидних покриттів (водонерозчинні фарби, лаки) молекули ПГМГ знаходяться у вигляді сополімерів, їх рух досить обмежений (коливальний), можливість потрапляння в воду мінімальна, концентрації біоциду в водному середовищі, яке оточує пофарбовану поверхню значно нижчі за бактеріостатичні, проте ці покриття не дозволяють мікроорганізмам розмножуватися, вода лишається чистою за мікробіологічними показниками [3].

Той факт, що ПГМГ ефективно знешкоджує оболонкові віруси (герпесу, гепатиту, грипу, ВІЛ та ін.) також свідчить про його перш за все мембраноактивну дію.

При аналізі впливу дезінфектантів на бактерії варто враховувати й те, що у прокаріот, на відміну від еукаріот, багато хімічних процесів і ферментних систем пов'язано з

цитоплазматичною мембраною (цитохроми, АТФ-синтази, дегідрогенази, фосфатази та ін.), тому будь-які порушення її структури і функцій звичайно впливають на роботу ферментів.

Стосовно ПГМГ слід наголосити, що особливості його дії на мікроорганізми вивчені далеко не повністю. Ми вважаємо, що можливі причини руйнування препаратом бактеріальної мембрани можуть бути наступні:

- при зв'язуванні ПГМГ хлориду (ця сіль використовується найчастіше) з фосфоліпідними голівками, аніони хлору, які стабілізували лінійну (видовжену) форму молекули полімера, витісняються, відбувається перерозподіл електричного заряду вздовж молекули ПГМГ, змінюється її конформація, з лінійної вона стає подібною до спіралі, при цьому не лише стягуються в окремі домени аніонні фосфоліпіди, а й значно змінюється кривизна мембрани, молекули деяких ліпідів висмикуються з бішару;

- після адсорбції полімеру на ліпідному бішарі відбувається вивертання і нашарування тих ліпідів, які міцно зв'язані з молекулою ПГМГ, в мембрані утворюються локальні порожнини;

- протіони хлору біля іміногруп ПГМГ можуть витіснятися фосфатними групами ліпідів мембрани, змінюється конформація молекули полікатиону, завдяки цьому, а також наявності алкільних ділянок, окремі частини полімеру можуть потрапляти в гідрофобну область мембрани, відбувається хаотичне перемішування мембранних ліпідів та інших молекул, гідратация та декомпресія;

- ліпіди на окремих ділянках мембрани переходять з ламелярної (плоскої) в гексагональну (циліндричну) фазу, утворюються везикули, порушуються бар'єрні та інші функції мембрани, відбуваються катастрофічні процеси в цитоплазмі.

Отже, порівняння бактерицидної дії катіонних дезінфектантів свідчить про наступне. ЧАС вбудовуються в мембрану та змінюють її властивості, молекули дезінфектанту легко проникають всередину клітини. Спектр дії ЧАС доволі обмежений і мікроорганізми порівняно швидко до них пристосовуються. Серед захисних пристосувань бактерій до ЧАС – утворення біоплівки, зміна складу екзополісахаридів, ступеня гідрофільності поверхні клітини та ін. [22]. Бісбігуанідини (хлоргексидин та ін.) і полімерні похідні гуанідину мають більшу активність, вони проявляють переважно мембранодеструктивну дію. Ці препарати потрапляють в цитоплазму вже після значного руйнування клітинної мембрани. Резистентність бактерій до хлоргексидину може розвиватися, але вона залежить не стільки від ліпідного складу мембран, скільки від ліпополісахаридів на зовнішньому шарі цитоплазматичної мембрани (глікокалікс) і фосфоліпід-ліпополісахаридних комплексів. Для ПГМГ найважливішим є вільний доступ до фосфоліпідів мембрани. В тих випадках коли він обмежений, наприклад білкова оболонка у бактеріальних спор або воскова оболонка у мікобактерій туберкульозу, біоцидна активність препарату зменшується в десятки разів.

У бактерій існує ціла низка захисних пристосувань, які дозволяють їм адаптуватися до антимікробних пептидів, антибіотиків, невеликих катіонних біоцидів типу ЧАС. Це зокрема синтез протеаз, модифікація поверхні клітини і цитоплазматичної мембрани, зміни пептидогліканового шару, складу екзополісахаридів, міжмембранних компонентів периплазматичного простору у грамнегативних бактерій, спеціальні трансмембранні насоси, зменшення негативного заряду поверхні через зміну складу ліпідів, зміна складу (поліненасиченості) жирних кислот фосфоліпідів мембрани, екранування аніонних груп кислих ліпідів та ін. Але у випадку з полімерами ПГМГ і ПГМБГ вони допомагають мало, адаптуватися до полімерних похідних гуанідину бактеріям значно складніше.

Варто зазначити, що формування резистентності мікроорганізмів до деззасобів може відбуватися і наступним чином: після обробки дезінфектантом поверхні контамінованої мікроорганізмами частина з них може залишитися життєздатною, або через певний час поверхня контамінується новими мікроорганізмами, в процесі випаровування або поступового розкладання препарату його концентрація зменшується і він вже сам може стати складовою поживного середовища для бактерій, мікроорганізми швидко пристосовуються до деззасобу вже як до субстрату, відбувається адаптація. Тому, ще одним вагомим аргументом на користь ПГМГ є те, що він не леткий і після висихання утворює на обробленій поверхні тоненьку

полімерну плівку, яка забезпечує, за відсутності змивання, тривалу антимікробну дію препарату.

Висновки

Таким чином, швидкість адаптації бактерій до катіонних дезінфектантів суттєво відрізняється через різні механізми їх біоцидної дії на клітину. Це також є причиною того, що у випадку адаптації до ПГМГ не відбувається формування перехресної резистентності. Для ефективної дії полімерних деззасобів ключове значення має не стільки ліпідний склад бактеріальної мембрани, скільки доступність ліпідів, а також будова і розміри мономеру. Швидше мікроорганізми пристосовуються до ЧАС і бісбігуанідинів, до полікатіонів ПГМГ та ПГМБГ повільніше, і не завжди. Тому поліалкіленгуанідини є найбільш перспективними сполуками при розробці нових дезінфектантів.

1. *Геннис Р.* Биомембраны: Молекулярная структура и функции [пер. с англ.] / Р. Геннис. – М.: Мир, 1997. – 624 с.
2. **Gabriel G.** Infectious disease: connecting innate immunity to biocidal polymers / G. Gabriel, A. Som, A. Madkour, T. Eren, G. Tew // *Mater Sci Eng R Rep.* – 2007. – № 8. – Vol. 57. – P. 28–64.
3. *Воинцева И.И.* Полигуанидины – дезинфекционные средства и полифункциональные добавки в композиционные материалы / И.И. Воинцева, П.А. Гембицкий. – М.: ЛКМ-пресс. – 2009. – 304 с.
4. *Вивчення* процесів формування стійкості мікроорганізмів до дезінфекційних засобів з різних груп хімічних сполук / В.Ф. Марієвський, В.В. Таран, Н.М. Кролевецька, Г.В. Матошко, В.П. Жалко-Титаренко // *Профілактична медицина (Preventive Medicine).* – 2008. - № 2. – С. 13–17.
5. **Moore L.E.** In vitro study of the effect of cationic biocides on bacterial population dynamics and susceptibility / L.E. Moore, R.G. Ledger, P. Gilbert, A.J. McBain // *Applied and Environmental Microbiology.* – 2008. – № 15. – Vol. 74. – P. 4825–4834.
6. *Нехорошева А.Г.* Адаптация бактерий к катионактивным соединениям / А.Г. Нехорошева, Е.К. Скворцова // *Проблемы дезинфекции и стерилизации: сб. науч. трудов.* – М., 1975. – Вып. 24. – С. 126–129.
7. *Повышение* эпидемической и химической безопасности воды как задача выбора новых реагентов для дезинфекции / В.Ф. Мариевский, И.И. Даниленко, А.И. Баранова, Т.В. Стрикаленко, Т.Ю. Нижник // *Профілактична медицина (Preventive Medicine).* – 2009. - № 3 (7). – С. 53–62.
8. **Buxbaum A.** Antimicrobial and toxicological profile of the new biocide Akacid plus / A. Buxbaum, C. Kratzer, W. Graninger, A. Georgopoulos // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Електронний ресурс]: журн. – Режим доступу: <http://www.jac.oxfordjournals.org>. – 2006 (June 2). – P. 1–5.
9. **Kratzer C.** Validation of Akacid plus as a room disinfectant in the hospital setting / C. Kratzer, S. Tobudic, O. Assadian, A. Buxbaum, W. Graninger, A. Georgopoulos // *Applied and Environmental Microbiology.* – 2006. – № 6. – Vol. 72. – P. 3826–3831.
10. **Gilbert P.** Cationic antiseptics: diversity of action under a common epithet / P. Gilbert, L. Moore // *Journal of Applied Microbiology.* – 2005. – Vol. 99. – P. 703–715.
11. **Hugo W.B.** The effect of chlorhexidine on the electrophoretic mobility, cytoplasmic constituents, dehydrogenase activity and cell walls of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* / W.B. Hugo, A.R. Longworth // *J Pharm Pharmacol.* – 1966. – Vol. 18. – P. 569–578.
12. **Khunkitti W.** Biguanide-induced changes in *Acanthamoeba castellanii*: an electron microscopic study / W. Khunkitti, A. Hann, D. Lloyd, J. Furr, A. Russell // *Journal of applied microbiology,* 1998. – Vol. 84. – P. 53–62.
13. **Broxton P.** Interaction of some polyhexamethylene biguanides and membrane phospholipids in *Escherichia coli* / P. Broxton, P.M. Woodcock, M. Heatley, P. Gilbert // *J Appl Bacteriol.* – 1984. – Vol. 57. – P. 115–125.
14. **McDonnell G.** Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance / G. McDonnell, A. Russell // *Clinical microbiology Reviews.* – 1999. – № 1. – Vol. 12. – P. 147–179.
15. **Oule M.** Polyhexamethylene guanidine hydrochloride-based disinfectant: a novel tool to fight meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and nosocomial infections / M.K. Oule, R. Azinwi, A. Bernier, T. Kablan, A. Maupertuis, S. Mauler, R.K. Nevry, K. Dembele, L. Forbes, L. Diop // *Journal of medical microbiology.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1523–1528.
16. *Полигуанидины* – класс малотоксичных дезсредств пролонгированного действия / К.М. Ефимов, П.А. Гембицкий, А.Г. Снежко // *Дезинфекционное дело.* – 2000. – № 4. – С. 25–31.
17. *Вплив* полігексаметиленгуанідину гідрохлориду на плазматичну мембрану фіброblastів курячих ембріонів та на штучну бішарову ліпідну мембрану / А.В. Лисиця, П.Ю. Кривошия, О.Я. Шатурський // *Біотехнологія.* – 2010. – № 2. – Т. 3. – С. 56–61.

18. **Komljenovic I.** Location of chlorhexidine in DMPC model membranes: a neutron diffraction study / I. Komljenovic, D. Marquardt, T. Harroun, E. Sternin // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 2010. – № 6. – Vol. 163. – P. 480–487.
19. **Финогенова О.А.** Электрические потенциалы на границах липидных мембран при адсорбции одновалентных катионов и синтетических поликатионов: автореф. дис. ... канд. физ.-мат. наук: спец. 03.00.02 «Биофизика» / О.А. Финогенова; МГУ им. М.В. Ломоносова – М., 2009. – 20 с.
20. **Атомно-силовая** микроскопия липидных бислоев на твердой подложке и их комплексов с катионным полимером / А.В. Сыбачин, Л.А. Царькова, А.А. Ярославов // *Биологические мембраны*. – 2010. – Т. 27. – С. 218–224.
21. **Davies G.E.** 1:6-di-4-chlorophenyldiguanidohexane (Hibitane) Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency / G.E. Davies, J. Francis, A.R. Martin, F.L. Rose, G. Swain // *Br J Pharmacol*. – 1954. – № 9. – P. 192–196.
22. **Campanac C.** Interactions between Biocide Cationic Agents and Bacterial Biofilms / C. Campanac, L. Pineau, A. Payard, G. Baziard-Mouysset, C. Roques // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2002. – № 5. – Vol. 46. – P. 1469–1474.

А.В. Лисица

Институт эпизоотологии НААН, Ровно, Украина

АДАПТАЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ К КАТИОННЫМ БИОЦИДАМ

В работе представлены результаты анализа механизмов биоцидного действия катионных дезинфектантов на бактерии. Приводятся причины различной стойкости микроорганизмов к дезинфектантам. Хуже всего бактерии адаптируются к полимерным производным гуанидина.

Ключевые слова: катионный дезинфектант, полигексаметиленгуанидин, бактерии, мембрана, резистентность

A.V. Lysytsya

Institute Epizootology of NAAS, Rivne, Ukraine

THE ADAPTATION OF MICROORGANISMS TO CATION BIOCIDES

This article presents the analysis a mechanism action on bacterial cell of different cation disinfectantes. We have considered the reasons of different resistance to him beside bacteria. Bacteria are adapted worse whole to polymeric derived of guanidine.

Key words: cation disinfectante, polyhexamethyleneguandine, bacterias, membrane, resistance

Рекомендує до друку

В.В. Грубінко

Надійшла 17.06.2011