

4. Kohler-Staub D., Hartmans S., Galli R., Suter F., Leisinger T. Evidence for identical dichloromethane dehalogenases in different methylotrophic bacteria // *J. Gen. Microbiol.*-1986.-V.132.-P.2837-2843.
5. Xun L., Topp E., Orser C. S. Glutathione is the reducing agent for the reductive dehalogenation of tetrachloro-p-hydroquinone by extracts from a *Flavobacterium* sp. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*-1992.-V.182.-P.361-366.
6. Xun L., Topp E., Orser C. S. Purification and characterization of a tetrachloro-p-hydroquinone reductive dehalogenase from a *Flavobacterium* sp. // *J. Bacteriol.*-1992.-V.174.-P.8003-8007.
7. Van den Wijngaard A. J., Janssen D.V., Reuvekamp P. T. W. Purification and characterization of haloalcohol dehalogenase from *Arthrobacter* sp. strain AD2 // *J. Bacteriol.*-1991.-V.173.-P.124-129.
8. Nakamura T., Yu F., Mizunashi W., Watanabe I. Production of (R)-3-chloro-1,2-propanediol from prochiral 1,3-dichloro-2-propanol by *Corynebacterium* sp. strain N-1074 // *Appl. Environ. Microbiol.*-1993.-V.55.-P.227-230.
9. Nagata Y., Natta T., Imai R., Kimbara K., Fukuda M., Yano K., Takagi M. Purification and characterization of (γ -HCH) dehydrochlorinase (Lin A) from *Pseudomonas paucimobilis* // *Biosci. Biotechnol. Biochem.*-1993.-V.57.-P.1582-1583.

УДК 616.9-022.3: 615.281

О.П. Собошук, ст. преподаватель

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ И АДАПТАЦИЯ МИКРООРГАНИЗМОВ К ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

The ecological aspects of inter-hospital infections have been considered in this article.

The limits of endurance of Minsk population of staphylococci of different origin including 755 strains in regard to antimicrobial agents have been discovered.

On the basis of the literature's analysis and our own experimental research the conclusion have been made about the universality of the problem of the inter-hospital infections, which is in the adaptation of the microorganisms to the extreme factors of the environment as the realisation of biological regularity.

Внутрибольничная инфекция (госпитальная, нозокомиальная) является одной из форм ятрогенных (связанных с медицинскими вмешательствами) заболеваний. Возникает такого рода инфекция, как правило, в больничных учреждениях. Присоединение внутрибольничной инфекции к основному заболеванию ухудшает исход болезни, в том числе повышает летальность и частоту перехода болезни в хроническую форму, увеличивает длительность пребывания человека в стационаре, расходы на уход и лечение, трудовые потери [1].

Проблема внутрибольничных инфекций возникла, по-видимому, с началом применения для лечения инфекционных заболеваний химиотерапевтических препаратов в больничных учреждениях.

В этиологии внутрибольничных инфекций основная роль принадлежит условно-патогенным микроорганизмам. Причем в период до антибиотикотерапии основными возбудителями были стрептококки, а в период антибиотикотерапии в 50-60-е гг. – стафилококки, в 90-е годы резко возрос удельный вес других групп микроорганизмов

(кишечной палочки, протей, сальмонелл, клебсиелл, псевдомонад, грамнеферментирующих бактерий) [1].

Идея об этиотропной терапии возникла вместе с верой в живое начало (*Contagium vivum*) заразных болезней.

В XVI в. Дж. Фракасторо призывал лечащих врачей освободить организм от живого контагия (убить, ослабить или изгнать).

При лечении малярии и сифилиса, например, эмпирически применяли хину и препараты ртути.

В 1908 г. П. Эрлих впервые синтезировал для лечения сифилиса препарат сальварсан.

Антибиотики являются одной из основных групп химиотерапевтических средств, действие которых должно соответствовать принципу «волшебной пули», по образному выражению П. Эрлиха: «...убить живое в живом, не вредя живому, т. е. уничтожить паразита, не нанося ущерба хозяину» [2].

Краткая история развития концепции антибиотиков

Ж. Виллерман в 1889 г. предложил термин "антибиоз" для обозначения любого проявления антогонизма между живыми организмами. После некоторого забвения это понятие возродилось в начале 1940 г.

А. Флемминг открыл штамм пеницилл (*Penicillium notatum*) в 1929 г. Продукты этого штамма обладали выраженной активностью против грамположительных бактерий.

В 1940 г. Х. Флори и Э. Чейн получили стабильный препарат очищенного пенициллина – первого антибиотика, нашедшего широкое применение в клинике.

С. Ваксман в 1941-1942 гг. впервые дает определение этой группе веществ, согласно которому антибиотиками называются продукты микроорганизмов, которые в ничтожных концентрациях убивают или задерживают размножение других микробов.

С тех пор открыты и синтезированы десятки тысяч антибиотиков, но лишь немногие из них оказались пригодными для клинического использования при сочетании высокой антибактериальной активности с необходимыми фармакологическими параметрами, прежде всего с безвредностью.

В 80-е годы Д. Ланчини и Ф. Паренти [3] впервые обобщают основные факты и положения этой разноплановой области науки об антибиотиках в монографии «Антибиотики». Опыт их в сфере изыскания, исследования и производства антибиотиков придает монографии практическую значимость. По определению этих ученых, антибиотиками являются низкомолекулярные продукты метаболизма микроорганизмов, подавляющие в малых концентрациях рост других микроорганизмов, молекулярная масса которых не превышает нескольких тысяч дальтон. По этой причине к антибиотикам не относят ферменты (лизозим) и др. сложные белки, обладающие антибактериальным действием. Уточнение «в малых концентрациях» добавлено к определению потому, что даже нормальные компоненты клетки при повышенных концентрациях могут оказывать повреждающее действие. Аминокислота глицин, например, проявляет сильное бактерицидное действие при концентрации 3% в питательной среде, а этиловый спирт – продукт брожения некоторых микроорганизмов также не может считаться антибиотиком, поскольку обладает антибактериальной активностью при высоких концентрациях. Малые концентрации, по мнению Д. Ланчини и Ф. Паренти, это величины менее 1 мг/мл (1000 мкг/мл).

Введение в клиническую практику антибиотиков новой группы химиотерапевтических средств, на которую возлагались большие надежды, не решило проблему внутрибольничных инфекций. Напротив, повлекло за собой ряд явлений, явно связанных с адаптацией микроорганизмов к экстремальным условиям среды. К таким явлениям можно отнести смену возбудителей по годам, приобретение множественной устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и др. Нельзя не согласиться с мнением А.Н.Маянского [2], что вслед за стафилококком волна адаптивных перестроек захватила и другие бактерии, сделав проблему универсальной.

Наши исследования [4], проведенные в период с 1982 по 1995 год на материале минских клиник с целью выяснения удельного веса в этиологии внутрибольничных инфекций коагулазоотрицательных стафилококков, выявили нарастание этой группы бактерий в микробном пейзаже послеоперационных и ожоговых ран, с одной стороны, и высокую частоту выделения устойчивых форм, высокий уровень и широкий спектр приобретенной устойчивости к антибиотикам у стафилококков в целом, в том числе и коагулазоположительных, – с другой. Данные о чувствительности и устойчивости 755 изолятов стафилококков (*S. aureus* – 210, *S. epidermidis* – 318, *S. saprophyticus* – 99, *S. Simulans* – 45, *S. Hyicus* – 44; *S. Capitis* – 11, *S. Xylosus* – 10, *S. Cohnii* – 6, *S. Hominis* – 2, *S. Warneri* – 2, *S. Sciuri* – 2, *S. Chromogenes* – 2, *S. Haemoliticus* – 1, не идентифицировано – 3), выделенных из госпитальной и внегоспитальной среды, к антибиотикам и антисептикам, широко применявшимся в минских стационарах, приведены в табл. Препараты в табл. расположены не по принадлежности их к группе антибиотиков и антисептиков, а в порядке возрастания толерантности микроорганизмов к этим препаратам.

Таблица

Экологическая пластичность бактерий рода *Staphylococcus* к действию антимикробных препаратов (n=755)

№ пп	Антимикробные препараты	Толерантность, мкг/мл	Амплитуда МИК, Мкг/мл
1	Хлоргексидин	319	1 – 320
2	Тетрациклин	512	0,03 – 512
3	Гентамицин	512	0,03 – 512
4	Декаметоксин	559	1 – 560
5	Роккал	560	0,32 – 560
6	Йодопирон	900	100 – 1000
7	Первомур	944	56 – 1000
8	Пенициллин	4096	0,03 – 4096
9	Ампициллин	4096	0,03 – 4096
10	Оксациллин	4096	0,03 – 4096
11	Резорцин	4620	1000 – 5620
12	Диоксидин	5605	18 – 5620
13	Эритромицин	8192	0,06 – 8192
14	Хлорамин	9000	1000 – 10000
15	Этакридин (риванол)	9994	5,6 – 10000
16	Цетилпиридиний хлорид	10000	0,56 – 10000
17	Борная кислота	17620	180 – 17800
18	Этоний	56382	18 – 56400
19	Сульфацил натрия	318080	3160 – 321240

Как видно из табл., обращают на себя внимание два момента. Во-первых, антибиотики чередуются с антисептиками, не относящимися к химиотерапевтическим препаратам и тесно примыкающими к дезинфектантам. Во-вторых, на определенную долю стафилококков антибиотики оказывают антимикробное действие в концентрациях, превышающих 1 мг/мл (1000 мкг/мл), что уже противоречит определению антибиотиков и автоматически исключает данный препарат из этой группы. К таким препаратам, исходя из полученных данных, относятся антибиотики ряда пенициллина и эритромицин, верхние границы выносливости стафилококков к которым сравнимы с таковыми антисептика резорцина (4096 - 4620) мкг/мл) соответственно.

Такие наблюдения лишней раз подтверждают, что универсальность проблемы внутрибольничных инфекций связана в первую очередь с адаптацией микроорганизмов к экстремальным условиям внешней среды, со стремлением их к выживанию и закреплению в биосфере.

Все больше и больше исследователей приходят к заключению, что приобретение резистентности следует считать биологической закономерностью, которая, хотя и в разной степени, справедлива для всех бактерий и всех антибиотиков. Это часть общебиологической проблемы, связанной с адаптацией живых организмов к экстремальным условиям внешней среды. Прокариоты располагают скрытым потенциалом высокоомобильных генов резистентности, которые мобилизуются под влиянием антимикробных агентов и получают быстрое распространение на внутривидовом и межвидовом уровнях. Одним из резервуаров г-генов служит нормальная микрофлора, изобилующая многочисленными видами бактерий. Здесь складываются благоприятные условия для обмена транспозонами и плазмидами. Эндогенные бактерии часто попадают под косвенную атаку антибактериальных агентов и вынуждены выживать в их присутствии, направляя генетические адаптации [2]. По словам А.Н. Маянского: «Шок от первых столкновений с приобретенной резистентностью бактерий прошел. Раскрыты ее основные механизмы, известны приемы, которыми можно бороться с этим явлением. Ясно и то, что борьба будет вечной, как вечна жизнь и стремление к ней всего живого».

ЛИТЕРАТУРА

1. Красильников А.П. Микробиологический словарь-справочник. – Мн.: Выш. школа, 1986.
2. Маянский А.Н. Микробиология для врачей (очерки патогенетической микробиологии). – Нижний Новгород: Нижегород. госуд. мед. академия, 1999.
3. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. – М.: Мир, 1985.
4. Собошук О.П. Исследование чувствительности и устойчивости к антибиотикам и антисептикам коагулазоотрицательных стафилококков госпитального и внегоспитального происхождения // Дис. канд. биол. наук. – Мн., 1997.