

УДК 579:54

А.В. Мокиенко, Н.Ф. Петренко, А.И. Гоженко

АДАПТИВНАЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ БАКТЕРИЙ: ВКЛАД В ЭВОЛЮЦИЮ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

ГП “Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта” МЗ Украины, Одесса

Представлен короткий обзор литературы относительно современной трактовки природы резистентности бактерий к биоцидам как интегрального понятия антимикробных средств. Выявлена общность механизмов формирования стойкости и важность биопленок как субстрата для горизонтального переноса генов резистентности. Высказывается гипотеза, согласно которой механизм формирования адаптивной мультирезистентности бактерий к биоцидам предопределен образованием супрамолекулярных ансамблей рецепторов и субстратов с передачей генов резистентности на основе принципа двойной комплементарности.

Ключевые слова: бактерии, биоциды, резистентность, супрамолекулярная химия, рецептор, субстрат, комплементарность.

Характерным признаком современности является ускорение глобальных негативных изменений, связанных с перенаселенностью, урбанизацией и миграцией населения, антропогенным прессом на окружающую среду, экологическими изменениями, природными и социальными катастрофами, ростом иммунодефицитных состояний на популяционном и индивидуальном уровнях. Это оказывает настолько существенное влияние на эпидемический процесс, что его динамика перестает вписываться в общеизвестную трактовку эволюции. Достаточно сказать, что с 1976 по 1996 г. появилось 30 новых инфекционных болезней, у каждого третьего умершего причиной смерти явились инфекционные заболевания. Изменяется характер взаимодействия патогенов с организмом хозяина. В круг возбудителей вовлекаются в первую очередь условно-патогенные микроорганизмы. Повсеместное распространение приобрела длительная персистенция патогенов, способных длительно сохраняться не только в организме хозяина, но и в объектах окружающей среды (почва, вода, растения). При определенных неблагоприятных условиях бактерии могут переходить в некультивируемое состояние, когда при отсутствии способности к репликации ДНК сохраняется остаточный уровень метаболизма,

необходимый для поддержания целостности клетки. Появляются стертые, атипичные, медленно текущие, хронические патологические процессы или бессимптомные формы заболеваний, частота которых оказывается неизмеримо больше, чем острых инфекций. Неизмеримо возросла доля спорадической (нерегистрируемой) заболеваемости по сравнению со вспышечной, которая традиционно фиксируется. [1, 2].

Известный микробиолог и эпидемиолог США Timothy Edgcumbe Ford [13] констатирует множественную резистентность к антибиотикам у патогенных бактерий, передающихся водным путем, и считает недостаточно исследованной областью знаний перенос генов антибиотикорезистентности и устойчивости к хлору в биопленках систем водоснабжения.

В последние годы акцентируется внимание на формировании незначительной фракции бактерий в биопленке, так называемых “стойких бактерий”, для которых характерна чрезвычайно высокая резистентность [25]. Показано, что персистеры в значительной степени ответственны за трудности излечения инфекций (порядка 60%), источником которых являются бактериальные биопленки [21].

В этой работе мы неоднократно будем прибегать к определению “биоцид”, подразумевая собирательное понятие antimicrobных средств (дезинфектантов, антибиотиков, антибактериальных, противовирусных, противогрибковых, антипротозойных и антипаразитарных препаратов).

Вместе с тем, проводя параллели между резистентностью к биоциду и устойчивостью к антибиотику, нельзя не учитывать мнение А.Р. Fraise [19], который к биоцидам относит только дезинфицирующие средства, антисептики и консерванты, считая, что антибиотики, как биоциды в самом строгом смысле, определены отдельно.

Анализируя механизмы antimicrobной активности антисептиков и дезинфектантов и резистентности к ним различных микроорганизмов, Gerald McDonnell и A. Denver Russell показывают парал-

лельное развитие резистентности к биоцидам и антибиотикам, что свидетельствует о настоятельной необходимости исследования возможных механизмов этого явления. В комментарии к механизмам устойчивости, ассоциированным с био пленками, возрастание резистентности к антисептикам и дезинфектантам авторы [22] объясняют переносом плазмид между бактериями в био пленке. При этом устойчивость подразделяется на:

а) исходную (природную, свойственную /intrinsic/);

б) приобретенную вследствие мутаций;

в) передающуюся плазмидами как носителями внехромосомной ДНК (самомультиплицирование /self-replicating/);

г) передающуюся транспозонами (хромосомными или интегрированными плазмидами как носителями генных кассет).

Плазмиды и транспозоны как автономные генетические элементы или мобильные генетические носители (МГН) проводят гены между отдаленными по родству микроорганизмами, что лежит в основе горизонтальной (или латеральной) генной передачи.

Подтверждением горизонтальной генной передачи является NDM-1 (*New Delhi metallo-beta-lactamase*) — ген и кодируемый им фермент, обуславливающий резистентность бактерий к практически всем бета-лактамам антибиотикам, включая карбапенемы. Фермент металло-бета-лактамаза из группы бета-лактамаз отличается универсальностью и очень высокой способностью расщеплять различные антибиотики. Из выделенных изолятов в 36 случаях носителями NDM-1 являлись *Escherichia coli* и в 111 — *Klebsiella pneumoniae*, что не исключает передачи этого гена другим микроорганизмам за счет горизонтальной генной передачи [15].

Установлено, что механизм устойчивости у *E. coli* определяется геном *qacE*, который детерминирует активный экспорт из клетки антибиотика или ксенобиотика множественными лекарственными белками-транспортёрами [26], а ген *qacE delta 1* определяет устойчивость к антисептикам [16].

Показано, что устойчивость к дезинфектанту (четвертичным аммониевым соединениям) более высока у тех микроорганизмов, которые содержат интегрон класса 1 с генной кассетой, кодирующей устойчивость к антибиотикам [17]. Поэтому, не лишено оснований предположение, что широкое применение биоцидов (в данном случае дезинфектантов, антисептиков и консервантов)

может увеличивать распространенность антибиотикоустойчивых микроорганизмов [20].

Еще одним примером устойчивости к биоцидам, которая связана с мультиантибиотикорезистентностью, является *mar (multiple antibiotic resistance) regulon*, детерминирующий устойчивость к тетрациклину, хлорамфениколу, триклозану и сосновому маслу [13].

Истинная устойчивость к биоцидам пока еще не реализована [23], несмотря на возрастающее число случаев сниженной восприимчивости микроорганизмов к биоцидам *in vitro* и *in vivo*. История устойчивости к антибиотикам не должна игнорироваться при использовании биоцидных средств. Чрезвычайно важно, что механизмы выведения как основа устойчивости бактерий являются общими и для антибиотиков, и для биоцидов и состоят в экспорте структурно несвязанных препаратов множественными лекарственными белками — транспортёрами [24].

Существующие на настоящее время теоретические и экспериментальные предпосылки свидетельствуют о единстве природы резистентности, которая за последние десятилетия развивалась как интегральная устойчивость к биоцидам как антимикробным средствам. В этой многозвенной структуре вода является идеальной средой для формирования субстратов (био пленок), обеспечивающих персистенцию и мультивариантность резистентности бактерий [3, 5, 8.]. Схематически это показано на рис. 1.

Инфицирование восприимчивого организма человека, в том числе патогеном питьевой воды, влечет за собой необходимость проведения антимикробной терапии, например применения антибиотиков, что связано с подавлением кишечной микрофлоры как источника пробиотиков и иммуномодуляторов. Это сопровождается формированием резистентности конкретных и множественных патогенов-возбудителей и депрессией иммунной системы. Параллельно на рост иммунодефицитных состояний оказывает влияние антропогенный прессинг во всех его проявлениях (радиационных, химических, аллергенных, стрессорных, др.) воздействия на человека и опосредовано на индивидуум и популяцию в целом через измененную окружающую (в том числе, водную) среду. Это не может не оказывать влияние на жизнедеятельность циркулирующих в водных средах патогенов, вызывая у этих микроорганизмов закономерные трансформации и мутации. Параллельное формирование резистентности происходит при воздействии на

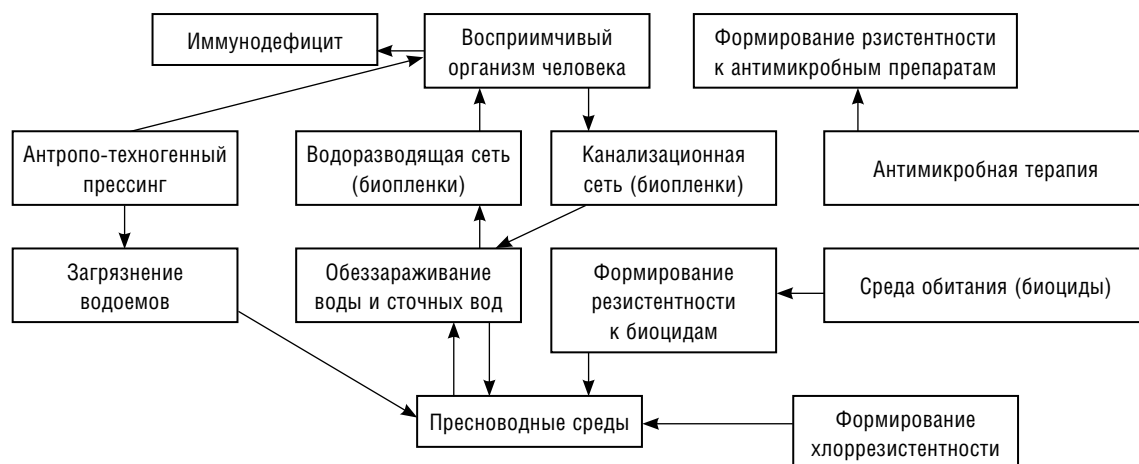


Рис. 1. Персистенция и мультивариантность резистентности бактерий в водной среде

микроорганизмы биоцидов, используемых в среде обитания человека, и средств обеззараживания воды, прежде всего хлора. Цикл замыкается в био пленках систем питьевой и сточной вод, где происходит горизонтальная передача генов резистентности между микроорганизмами.

С нашей точки зрения, проблема адаптивной мультирезистентности бактерий к биоцидам, оказывающей первостепенное влияние на эпидемический процесс, имеет непосредственное отношение к такому сугубо токсикологическому явлению как двухфазовое действие химических веществ (ксенобиотиков, лекарств и природных ядов) — гормезис (hormesis) или U-эффект, при котором малые дозы вызывают стимуляцию, а большие ингибирование биологических показателей. Показано, что горметические зависимости “доза — эффект”, с широким диапазоном доз токсинов, встречаются у представителей биоты всех уровней организации, начиная от вирусов и бактерий и заканчивая приматами и человеком [14].

Каковы же механизмы передачи генов резистентности, которая в конечном итоге определяет бесконечность вариантов развития устойчивости микроорганизмов?

С нашей точки зрения, в основе этого явления находятся фундаментальные принципы супрамолекулярной химии, разработанные ее основоположником Жаном Мари Леном [10], которую можно разделить на две обширные, частично налагающиеся друг на друга области:

- химию супермолекул — четко обозначенных олигомолекулярных частиц, возникающих в результате межмолекулярной ассоциации нескольких компонентов — рецептора и его субстрата (субстратов) и строящихся по принципу молекулярного распознавания;

- химию молекулярных ансамблей — полимолекулярных систем, которые образуются в результате спонтанной ассоциации неопределенного числа компонентов с переходом в специфическую фазу, имеющую более или менее четко обозначенную микроскопическую организацию и зависимые от ее природы характеристики (например, клатраты, мембраны, везикулы, мицеллы).

Супрамолекулярная химия охватывает и позволяет рассмотреть с единых позиций все виды молекулярных сообществ, от минимально возможных (димер) до наиболее крупных (организованных фаз). Продолжая сравнение с языком, можно сказать, что полисупрамолекулярный сообщник — это “книга”.

Объекты супрамолекулярной химии — супрамолекулярные ансамбли, строящиеся самопроизвольно из комплементарных, т.е. имеющих геометрическое и химическое соответствие фрагментов, подобно самопроизвольной сборке сложнейших пространственных структур в живой клетке. Одной из фундаментальных проблем современной химии является направленное конструирование таких систем, создание из молекулярных “строительных блоков” высокоупорядоченных супрамолекулярных соединений с заданной структурой и свойствами. Супрамолекулярные образования характеризуются пространственным расположением своих компонентов, их архитектурой, “супраструктурой”, а также типами межмолекулярных взаимодействий, удерживающих компоненты вместе. В целом межмолекулярные взаимодействия слабее, чем ковалентные связи, так что супрамолекулярные ассоциаты менее стабильны термодинамически, более лабильны кинетически и более гибки динамически, чем молекулы.

Согласно терминологии супрамолекулярной химии, компоненты супрамолекулярных сообществ принято называть рецептор (ρ) и субстрат (σ), где субстрат — меньший по размеру компонент, вступающий в связь. Селективное связывание определённого субстрата σ и его рецептора ρ с образованием супермолекулы $\sigma\rho$ происходит в результате процесса молекулярного распознавания. Если помимо центров связывания рецептор содержит реакционно способные функциональные группы, он может влиять на химические превращения на связанном с ним субстрате, выступая в качестве супрамолекулярного катализатора. Липофильный, растворимый в мембранах рецептор может выступать в роли носителя, осуществляя транспорт, перенос связанного субстрата. Таким образом, молекулярное распознавание, превращение, перенос — это основные функции супрамолекулярных объектов.

Способность к молекулярному распознаванию определяется энергией взаимодействия и информацией, считываемой при селективном связывании субстрата(ов) с данной молекулой-рецептором. Простое связывание еще не есть распознавание, хотя иногда так и считают. Можно сказать, что распознавание — это целенаправленное связывание, подобно тому как рецепторы — это “целенаправленные лиганды”. Распознавание осуществляется посредством структурно определенного набора межмолекулярных взаимодействий. Связывание ρ с σ может происходить селективно и приводит к образованию комплекса или супермолекулы, характеризующихся термодинамической и кинетической устойчивостью; процесс связывания сопряжен с обменом энергией и информацией. Таким образом, молекулярное распознавание предполагает хранение (на молекулярном уровне) и считывание (на супрамолекулярном уровне) информации как основы программируемых супрамолекулярных систем. Следует отметить, что понятия распознавания и информации использовались ранее применительно к биологическим системам.

Распознавание предполагает комплементарность (геометрическую и на уровне взаимодействий) партнеров, образующих ассоциат, т. е. оптимальное соотношение информации, которую несет рецептор, и информации, которую способен воспринять субстрат. В этом состоит обобщенный принцип двойной комплементарности, включающий в себя как геометрическое, так и энергетическое соответствие.

Последние достижения в супрамолекулярной химии и наиболее перспективные области ее

использования связаны с процессами молекулярного распознавания и образования новых структур за счет так называемых “самопроцессов”. Понятия самосборки и самоорганизации пришли в супрамолекулярную химию из биохимии, где они еще раньше заняли важное место, поскольку только за счет “самопроцессов” может осуществляться биосинтез. Наиболее яркое проявление самосборки в живой природе — самосборка молекул нуклеиновых кислот, матричный синтез белков; на определяющую роль самосборки указывает строго определенная пространственная структура ферментов и рецепторов [9, 11, 12,].

Иное применение в вопросе мультирезистентности микроорганизмов супрамолекулярная химия находит в контексте направленного мутагенеза, который включает сборку олигонуклеотидных фрагментов, обеспечивающих желаемую мутацию. Как случайные события такие мутации происходят в природе постоянно и согласуются с теорией эволюции. Большинство природных мутаций губительно для организма, но управляемый мутагенез может быть весьма полезным.

По мнению [6], применительно к микроорганизмам это непосредственно касается тех изменений, которые возникают под воздействием биоцида как мутагена. “Желательность” такой мутации для бактерий состоит в детерминированности синтеза множественных биоцидных протеинов-транспортеров, основная функция которых состоит в выведении биоцидов и/или ксенобиотиков, оказывающих ингибирующее/инактивирующее влияние на бактериальную клетку (рис. 2).

Гипотетический механизм формирования резистентности бактерий состоит в следующем. При воздействии биоцида как мутагена на ДНК в последней происходит образование сегментов резистентности, что имеет двойные последствия:

- первое, как немедленная реакция на воздействие биоцида — ксенобиотика состоит в синтезе специфических протеинов-транспортеров (рецепторов). Выведение из бактериальной клетки биоцида (субстрата) состоит в активном экспорте под влиянием протонной двигательной силы (активное выведение);
- второе, пролонгированное последствие воздействия биоцида состоит в реплицировании информации с измененных регуляторных генов (субстратов) на мобильные генетические носители (МГН) — плазмиды, транспозоны, интегроны (рецепторы) с учетом принципа двойной комплементарности, то есть оптимального соот-

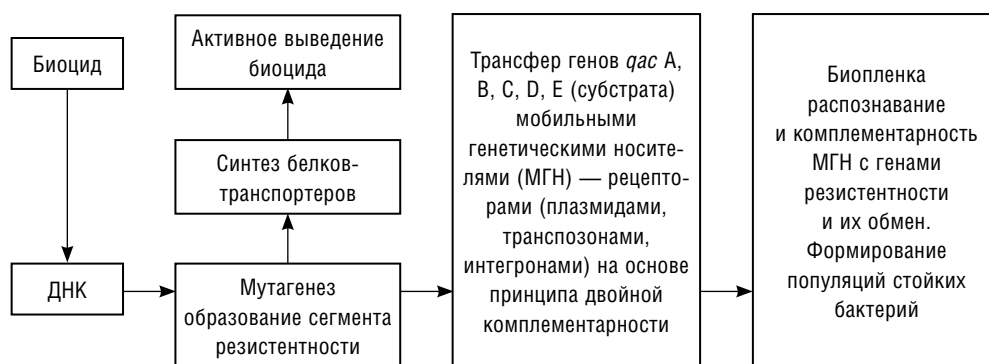


Рис. 2. Механизм формирования резистентности бактерий к биоцидам

ношения информации, которую несет субстрат, и информации, которую способен воспринять рецептор. Заключительными звеньями формирования резистентности бактерий к биоцидам являются биопленки в собирательном понятии этого слова, ибо это может быть и внутренняя поверхность водопроводной трубы [7], и пластиковые поверхности медицинского инструментария и аппаратуры [4] и, вероятно, сосуды человека при патологических состояниях, биопленки кишечника, миндалин, др. [21], где происходит обмен генами резистентности между бактериями как носителями МГН на основе распознавания и комплементарности.

Если вернуться к иерархии уровней организации материи Ж.М. Лена [10], можно заключить, что МГН бактерий в биопленке представляют собой “библиотеку”, находящуюся в процессе непрерывных самосборки, самовозобновления, самообновления и “самокаталогизирования”.

В заключении отметим: Чарльз Дарвин в “Происхождении видов” заметил, что ни одно

из положений его теории эволюции не является бесспорным. Несомненно, что наша точка зрения относительно механизмов мультирезистентности микроорганизмов не выходит за рамки гипотезы. Поэтому, принимая во внимание междисциплинарность этой проблемы, становится понятной необходимость как обмена мнениями, так и проведение соответствующих аналитических и экспериментальных исследований. Учитывая это, мы будем искренне признательны специалистам всех родственных наук за свои соображения, предложения, идеи и гипотезы.

Перспективы дальнейших исследований.

Представляется необходимым проведение аналитических и комплексных фундаментальных исследований молекулярно-биологических, генетических, супрамолекулярных и эпидемиологических основ мультирезистентности микроорганизмов, включая вирусы и простейшие, а также природы нанобактерий. Это позволит разработать принципиально новые подходы к профилактике и лечению инфекционных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаев Ю.К. Эволюция болезней и нозологический принцип в медицине / Ю.К. Абаев // Медицинские новости. — 2008. — № 4. — С. 8–15.
2. Андрейчин М.А. Инфекційні хвороби і демографічна криза в Україні / М.А. Андрейчин // Журнал Академії медичних наук. — 2007. — Т. 13, № 3. — С. 533–542.
3. Вода и водно-обусловленные инфекции / А.В. Мокиенко, А.И. Гоженко, Н.Ф. Петренко [и др.] / Одесса: ООО “РА “АРТ — В”. — 2008. — Т. 2. — 288 с.
4. Значение полимеров в формировании микробиоты большого пространства / В.А. Пушкина, Л.М. Шафран, Ю.А. Бощенко [и др.] // Довкілля та здоров'я. — 2004. — № 2. — С. 8–12.
5. Мокієнко А.В. Еколого-гігієнічні основи безпечності води, що знезаражена діоксидом хлору // Дис... доктора мед. наук. — 14.02.01 — гігієна та професійна патологія. — Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України, Київ, 2009. — 348 с.
6. Мокієнко А.В. Стійкість бактерій як міждисциплінарна проблема. Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів із погляду фундаментальних основ супрамолекулярної хімії / А.В. Мокієнко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко // Вісник Національної академії наук України. — 2010. — № 8. — С. 49–56.
7. Петренко Н.Ф. Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки / Н.Ф. Петренко, А.В. Мокиенко // Одесса: Изд. “Optimum”, 2005. — 486 с.
8. Питна вода та інфекційні хвороби: аналітичне та концептуальне дослідження ризику для здоров'я (огляд літератури та власних досліджень) / А.М. Сердюк, А.І. Гоженко, А.В. Мокієнко [та ін.] // Журнал Академії медичних наук. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 705–718.
9. Пожарский А.Ф. Супрамолекулярная химия. Часть II. Самоорганизующиеся молекулы / А.Ф. Пожарский // Соросовский образовательный журнал. — 1997. — № 9. — С. 40–47.

10. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы / Ж. — М. Лен; Пер. с англ. — Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. — 334 с.
11. Супрамолекулярная химия. Пер. с англ.: в 2 т. / Джонатан В. Сид, Джерри Л. Этвуд. — М. : ИКЦ "Академкнига", 2007. — Т. 1. — 2007. — 480 с. Т. 2. — 2007. — 416 с.
12. Супрамолекулярная химия: возникновение, развитие, перспективы / П.М. Зоркий, И.Е. Лунина // Вестн. Моск. ун-та, сер. 2, Химия, 1999. — С. 300–307.
13. *Alekshun M.N.* The mar regulon: multiple resistance to antibiotics and other toxic chemicals / M.N. Alekshun, S.B. Levy // *Trends Microbiol.* — 1999. — Vol. 7. — P. 410–413.
14. *Calabrese E.J.* The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview / E.J. Calabrese, R. Blain // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 202, № 3. — P. 289–301.
15. Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, bla_{NDM-1}, and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India / Yong D., Toleman M.A., Giske C.G. [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* — 2009. — Vol. 53, № 12. — P. 5046–5054.
16. Characterization of the antiseptic-resistance gene qacE delta 1 isolated from *cel* / Kazama H., Hamashima H., Sasatsu M. [et al.] // *FEMS Microbiol. Lett.* — 1999. — Vol. 174. — P. 379–384.
17. Incidence of Class 1 Integrons in a Quaternary Ammonium Compound-Polluted Environment / Gaze W.H., Abdoulsam N., Hawkey P.M. [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* — 2005. — Vol. 49, № 5. — P. 1802–1807.
18. *Ford T.E.* Microbiological Safety of Drinking Water: United States and Global Perspectives / T.E. Ford // *Environ. Health Perspect.* — 1999. — Vol. 107 (Suppl. 1). — P. 191–206.
19. *Fraise A.P.* Biocide abuse and antimicrobial resistance—a cause for concern? / A.P. Fraise // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 2002. — Vol. 49. — P. 11–12.
20. *Gilbert P.* Potential Impact of Increased Use of Biocides in Consumer Products on Prevalence of Antibiotic Resistance / P. Gilbert, A.J. McBain // *Clinical Microbiology Reviews.* — 2003. — Vol. 16, № 2. — P. 189–208.
21. *Lewis K.* Persister Cells and the Riddle of Biofilm Survival / K. Lewis // *Biochemistry.* — 2005. — Vol. 70(I. 2). — P. 327–336.
22. *McDonnell G.* Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance / G. McDonnell, A.D. Russell // *Clinical Microbiology Reviews.* — 1999. — Vol. 12, № 1. — P. 147–179.
23. *Poole K.* Efflux-mediated antimicrobial resistance / K. Poole // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 2005. — Vol. 56, № 1. — P. 20–51.
24. *Putman M.* Molecular Properties of Bacterial Multidrug Transporters / M. Putman, H.W. van Veen, W.N. Konings // *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* — 2000. — Vol. 64, № 4. — P. 672–693.
25. *Roberts M.E.* Modelling protection from antimicrobial agents in biofilms through the formation of persister cells / M.E. Roberts, P.S. Stewart // *Microbiology.* — 2005. — Vol. 15. — P. 75–80.
26. The 3' conserved segment of integrons contains a gene associated with multidrug resistance to antiseptics and disinfectants / Paulsen I.T., Littlejohn T.G., Radström P. [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1993. — Vol. 37, № 4. — P. 761–768.

АДАПТИВНА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНІСТЬ БАКТЕРІЙ: ВНЕСОК В ЕВОЛЮЦІЮ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ

А.В. Мокієнко, Н.Ф. Петренко, А.І. Гоженко

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут медицини транспорту
Міністерства охорони здоров'я України, м. Одеса

Представлено короткий огляд 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 із передаванням генів резистентності на основі принципу подвійної комплементарності.

Ключові слова: бактерії, біоциди, резистентність, супрамолекулярна хімія, рецептор, субстрат, комплементарність.

ADAPTIVE MULTIRESISTANCE OF BACTERIA: THE CONTRIBUTION TO EVOLUTION OF EPIDEMIC PROCESS

A.V. Mokienko, N.F. Petrenko, A.I. Gozhenko

State Enterprise "Ukrainian Research Institute for Medicine of Transport" Ministry of Health of Ukraine
The short review of data of the literature concerning modern sights at the nature of a resistance of bacteria to biocides as is presented 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 emphasised. The hypothesis according to which the mechanism of formation of an adaptable multiresistance of bacteria to biocides is caused by formation supramoleculars ensembles of receptors and substrates with transfer of genes of a resistance on the basis of a principle double complementarity is stated.

Key words: bacteria, biocides, resistance, supramolecular chemistry, receptor, substrate, complementarity.

Рецензент: к. мед. н. О.В. Покас