

УДК 613.34+614.777:546.13

**А.В. МОКІЄНКО, А.І. ГОЖЕНКО, Н.Ф. ПЕТРЕНКО**Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту»  
Міністерства охорони здоров'я України  
вул. Канатна, 92, Одеса, 65039, Україна

---

## **ХЛОРУВАННЯ ВОДИ: ЗНЕЗАРАЖЕННЯ ЧИ АДАПТИВНІСТЬ, ІНАКТИВАЦІЯ ЧИ СТИМУЛЯЦІЯ?**

---

*В огляді наведено аналіз даних літератури щодо механізмів адаптивності мікроорганізмів до окисного стресу. Показано взаємозв'язок адаптивності й резистентності мікроорганізмів під час їх інактивувачії гуанідинами та деякими окисниками. Обґрунтовано значущість цього явища для формування стратегії знезараження води.*

*Ключові слова: вода, мікроорганізми, знезараження, хлор, адаптивність.*

### **ВСТУП**

За даними ВООЗ, із 1976 по 1996 рр. у світі з'явилося близько 30 нових інфекційних хвороб. Причиною смерті кожного третього померлого виявилися інфекційні захворювання. Особливої небезпеки набули «невстановленість» збудника і спорадична захворюваність, яка не реєструється [1].

Раніше ми запропонували концепцію персистувально-мультиваріантного ризику «водних» патогенів, яка обґрунтовує єдність природи резистентності та значущість води як ідеального середовища для формування субстратів (біоплівки), що забезпечують персистентність і мультиваріантність резистентності бактерій [2, 3].

Розвиваючи цю концепцію й виходячи із фундаментальних позицій супрамолекулярної хімії, ми сформулювали власну гіпотезу хлоррезистентності бактерій, згідно з якою в основі резистентності до біоцидів узагалі і хлору зокрема лежить складний двостадійний процес інформаційно-просторової взаємодії рецептора і субстрату [4, 5].

На наш погляд, проблема адаптивної мультирезистентності бактерій до хлору, як дезінфектанту, тісно пов'язана з гормезисом (hormesis) — двофазовою дією хімічних речовин (ксенобіотиків, ліків і природних отрут), за якої малі дози зумовлюють стимуляцію, а більші — інгібування біологічних показників. Показано, що горметичні залежності «доза — ефект» трапляються у представників біоти всіх рівнів організації, починаючи від вірусів і бактерій і закінчуючи приматами та людиною, в широкому діапазоні доз [6, 7].

Пошук взаємозв'язку цих двох фундаментальних явищ — резистентності й гормезису дав змогу висловити парадоксальне, на перший погляд, припущення: хлор та його сполуки, як переважні засоби знезараження води в усьому світі, роблять певний внесок у стійкість патогенної водної мікробіоти. Адже хлор у залишкових концентраціях, серед інших чинників, виявляє горметичну стимулювальну дію на ріст санітарно-показових і патогенних мікроорганізмів, що, гіпотетично, є фактором впливу на стабільність їх циркуляції у водному середовищі та питній воді й, опосередковано, на інтенсивність і ха-

рактер цілорічної спорадичної захворюваності населення [8–10].

Потреба адекватного теоретичного обґрунтування названої вище гіпотези і спонукала нас написати цю статтю.

#### АНАЛІЗ ДАНИХ ЛІТЕРАТУРИ

Аналіз проблеми адаптивності мікроорганізмів до незаражувальних агентів показав, що в процесі уніфікації дефініцій гормезису, як фундаментальної біомедичної парадигми, й обговорення термінології біологічної відповіді на стрес автори роботи [11] (58 експертів із 54 наукових організацій США, Канади, Данії, Тайваню, Німеччини, Польщі, Китаю, Італії і Франції) об'єднали поняття адаптивної відповіді й умов, що передують стресу, в межах горметичної структури «доза — відповідь». Зазначено, що низька стресорна доза активізує адаптивну відповідь, яка збільшує опір клітин або організму до різних рівнів стресу, і це явище слід розглядати як ключове з погляду еволюції біоти всіх організмів.

Суть адаптивної відповіді зводиться до того, що малі дози токсиканту або радіації надають клітині або організму меншої сприйнятливості до впливу наступної більшої дози. Адаптивна відповідь фактично є протидією, наприклад, на алкілувальне ушкодження, що зумовлена індукцією репарації («ремонт») ДНК, специфічної для кожної відповіді на алкілування [12].

Цьому феномену є чимало підтверджень. Першу адаптивну відповідь було виявлено у *Escherichia coli*, коли метилувальний агент N-метил-N'-нітро-N-нітрозогуанідин (MNNG) спричинив менший мутагенний ефект після впливу низької дози того самого агента [13].

В одній із ранніх робіт (1980) з вивчення ефективності адаптивної відповіді *E. coli* на алкілувальні агенти було показано, що низькі концентрації MNNG спричинюють мутації впродовж приблизно 20 хвилин, що зумовлює резистентність до подальшого впливу MNNG [14]. Адаптивну відповідь у вигляді регуляторних мутацій вияв-

лено і в печінці пацюків після дії гепатотоксиканту й канцерогену нітрозаміну. Це свідчить про подібність такого протекторного механізму в організмах у разі впливу різних алкілувальних агентів. Установлено також, що рівень повернення до попереднього стану в *arg* штаму *E. coli* AB1157 у 6000 разів перевищував такий у мутанта *ada5*, позбавленого здатності до адаптивної відповіді [14]. Адаптивна відповідь надає резистентності до інших алкілувальних агентів за подібним механізмом, це зумовлює швидшу репарацію передмутаційного ушкодження після впливу на клітини метилгуаніну [12].

Попереднє культивування *E. coli* за низьких концентрацій нітрозоциметидину (NC) викликало адаптивну реакцію на наступний вплив сильнішого цитостатика (у 250 разів) і мутагену (у 500 разів) MNNG [15].

В іншій роботі [16] показано, що вплив низьких доз MNNG під час росту бактерій зумовлює значно ефективніше їх виживання під час наступного впливу порівняно з контролем. На думку авторів, це узагальнений механізм при ушкодженні алкілувальними агентами.

Слід зазначити, що MNNG індукує мутагенез, який спостерігається у разі впливу ультрафіолетового випромінювання [17], що свідчить про певну універсальність цього механізму. Це підтверджується даними [18], за якими *Salmonella typhimurium* набуває стійкості до пероксиду водню та інших окисників під впливом їх сублетальних рівнів, що супроводжується індукцією синтезу 30 білків.

Аналогічне явище виявлено у штаму RZ53 *Saccharomyces cerevisiae* [19]. Як у природі, так і в лабораторних умовах або виробничих процесах ці дріжджі зазнають різних несприятливих впливів — осмотичних, теплових і окисних. Медіатором (провідником) загальної відповіді на стрес виступає протеїн кіназа A. Однак, є також певні специфічні реакції відповіді, в яких діють кіназа HOG у разі осмотичного стресу, фактор теплового шоку при температурному стресі *Yap1p* і

фактори транскрипції<sup>1</sup> *Yap2p*, які регулюють відповідь на окисний стрес. Описано різні варіанти взаємодії між цими реакціями, що дає змогу *S. cerevisiae* координувати різні фізіологічні процеси для оптимальної адаптації до мінливого навколишнього середовища.

Автори роботи [20] запропонували характеристику різних генів репарації у *S. cerevisiae*, які кодують синтез специфічних ферментів: 1) ген *ada*, що кодує ДНК-метилтрансферазу, яка бере участь у репарації алкілувальних ушкоджень ДНК; 2) ген *reca*, що кодує головну рекомбіназу в *E. coli*, і 3) ген *nth*, продукт якого (ендонуклеаза III) відповідальний за репарацію основного окисного ушкодження.

Бактерії *E. coli* і *S. typhimurium* реагують на окисний стрес експресією<sup>2</sup> 30 генів, які є складовими регулонів *oxyR* (пероксид) та *soxRS* (супероксид). Каталази і супероксиддисмутази залучені в процес запобігання окисному стресу, тоді як ендонуклеаза IV виконує репарацію після його впливу [21]. Наприклад, така експресія спостерігається в *E. coli* під дією сублетальних концентрацій метилувальних агентів, що дозволяє бактеріям відновлювати ушкодження ДНК [22].

Скринінг 3 968 генних мутантів *E. coli* дав змогу ідентифікувати 99 генів, які кодують запобігання токсичності метилметансульфонату (ММС), та 32 білки, що беруть

участь у репарації ДНК і мРНК (матричної РНК), а також сім високоспецифічних білків, які знижують ММС-токсичність. При цьому виявлено можливість скоординованої відповіді [23].

У зв'язку з вищевикладеним важливо зазначити, що аналізуючи інформацію з окисного стресу для різних мікроорганізмів, ми не виявили відомостей про хлор, який, як окисник, має спричинювати ідентичні явища, доки не ознайомилися з недавньою (березень 2012 р.) статтею французьких учених (Charles Bodet et al.) з лабораторії хімії та мікробіології води Університету Пуатьє (Université de Poitiers), яка присвячена транскриптомній відповіді на оброблення хлором у *Legionella pneumophila* [24].

Транскриптомний аналіз із використанням матриці ДНК показав, що сублетальна доза хлору індукує диференційну експресію 391 гена, що залучені у відповідь на стрес, вірулентність, загальний метаболізм, інформаційні провідні шляхи і транспорт. Багато генів відповіді на стрес детермінували значну позитивну регуляцію, тоді як значна кількість генів вірулентності пригнічувалася. Зокрема, вплив хлору на *L. pneumophila* зумовив експресію генів, які кодують синтез клітинних антиокисних білків, стрес-протеїнів і регуляторів транскрипції. Крім того, специфічна активність S-трансферази глутатіону збільшувалася після оброблення хлором. Ці результати свідчать, що хлор «запускає» клітинні механізми захисту проти окисного стресу, що зумовлює адаптацію або резистентність до хлору.

Аналогічне до встановленого С. Bodet зі співавт. [24] явище виявили S. Wang зі співавт. (2009, 2010), які досліджували транскриптомні відповіді на вплив хлору в *E. coli* O157:H7 і *S. enterica* [25, 26]. Показано, що хлор зумовлює експресію генів, пов'язаних з відповіддю на стрес, формуванням біоплівки, енергетичним обміном і функціонуванням рибосоми в *S. enterica* та з окисним стресом і резистентністю до антибіотика в *E. coli* O157:H7. Проте цей механізм не було повністю пояснено.

<sup>1</sup> Транскрипція (від лат. *transcriptio* — переписування) — процес синтезу РНК з використанням ДНК як матриці, що відбувається в усіх живих клітинах. Інакше кажучи, це перенесення генетичної інформації з ДНК на РНК.

<sup>2</sup> Експресія генів — процес, за якого спадкова інформація генів, наприклад нуклеотидна послідовність, використовується для синтезу функціонального генетичного продукту, наприклад білка або РНК. Регулювання експресії генів надає клітині контроль за кількістю та структурою синтезованих біополімерів і є основою диференціації клітин, морфогенезу й адаптації організму до умов навколишнього середовища. Регулювання експресії генів може також зумовлювати еволюційні зміни.

Стисло наведемо результати досліджень [24]. Передусім слід зазначити, що вільний хлор у дозі 2 мг/мл (у разі знезараження води залишкова концентрація нормується як 0,3–0,5 мг/л [27]) був абсолютно неефективним, з огляду на відсутність будь-якого істотного зменшення концентрації *L. pneumophila* за оптичною щільністю. Доза хлору 2 мг/л за 1 год спричинила лише 26%-ву інактивацію бактерій. Це дає змогу припустити, що відмінність між результатами виявлення культурабельності й цитометрії зумовлена наявністю життєздатних, але некультурабельних бактерій після знезараження хлором. Ця гіпотеза узгоджується з попередніми дослідженнями L. Alleron зі співавт. (2008) [28] і M.S. Gião зі співавт. (2009) [29], які показали, що хлор і монохлорамін є промоторами утворення життєздатних, але некультурабельних *L. pneumophila*, що може бути пов'язано з фізіологічними, а не структурними альтераціями (ушкодженнями) *L. pneumophila* під впливом хлорпрепаратів.

Цікаво, що такого самого висновку дійшли співробітники Кемеровської обласної санітарно-епідеміологічної станції ще в 1986 р., коли констатували істотні недоліки методу санітарно-бактеріологічного аналізу водопровідної хлорованої води [30]. Грунтуючись на даних літератури, автори припускають, що мікроорганізми, в тому числі бактерії групи кишкової палички, під впливом несприятливих чинників і особливо хлору, як засобу знезараження води, зазнають сублетальних впливів. Ці бактерії, що перебувають у пригніченому стані, як правило, не виявляються на звичайних живильних середовищах, а лише на модифікованих, що дає можливість одержати додаткову інформацію в 20–80% проб досліджуваної води. Проведений авторами епідеміологічний аналіз захворюваності на кишкові інфекції під час спалахів і сезонних підйомів в окремих випадках свідчить про водний шлях поширення збудників, при цьому показники бактеріологічної якості води часто залишалися без істотних змін.

Наступне завдання авторів роботи [24] полягало в характеристиці глобальної генної експресії за допомогою транскриптомного аналізу після оброблення *L. pneumophila* хлором у тій самій дозі — 2 мг/л упродовж 1 год. Встановлено, що серед проаналізованих генів сильно пригнічувалися 185, а 206 генів були індуковані.

Індуковані гени диференціювалися за такими функціональними категоріями: відповідь на стрес, вірулентність, загальний метаболізм, транспорт, інформаційні шляхи, різні та невідомі. Порівняння індукованих генів з пригніченими показало, що за високого рівня індукованих генів відповіді на стрес більша частина генів вірулентності пригнічувалася. Серед інших функціональних категорій близько 40% генів мали невідомі функції, 5% генів було залучено в транспорт. Багато з генів пов'язані з метаболізмом амінокислоти, як відповідь на окиснення білків хлором. 7–10% генів були пов'язані з інформаційними шляхами, в тому числі регулятори. Багато з індукованих генів детермінували синтез ферментів транспозаз, які каталізують переміщення транспозона в іншу частину геному. На думку [31], у бактерій це може зумовити стійкість до антибіотика, а загалом цей механізм лежить в основі генетичної різноманітності в межах різновидів і адаптованості до мінливих умов життя. Ці дані свідчать, що оброблення хлором спричинює переважно індукцію відповіді на стрес і пригнічення потенціалу вірулентності у *L. pneumophila*.

Експресія генів, що кодують білки відповіді на стрес, виявлялася так: 21 індукований ген кодував ці білки, тоді як лише 5 пригнічувалися. Передбачається, що більшість цих генів залучені в окисний стрес, у тому числі алкілредуктаза гідропероксиду (Ahp), глутаредоксин, тіоредоксин і S-трансфераза глутатіону (GST). Два гени, подібні до Ahpс2D, були найбільш індукованими після оброблення хлором. Подібна картина спостерігалася для Ahpс1. Відомо, що каталази й пероксидази для розкладання пероксиду залучені у відповідь на окисний стрес

у разі впливу на *L. pneumophila* пероксиду водню [21], однак вони можуть також сприяти персистенції (сталості) у біоплівці [32].

Гени кодування глутатіону (Gsts) і тіоредоксину, що відіграють головну роль у детоксикації під час окисного стресу, були аналогічно індуковані в умовах цього експерименту. Бактеріальні Gsts відіграють ключову роль у клітинній детоксикації під час біологічного розпаду ксенобіотиків, захисту від хімічного й окисного стресу та бактеріальної резистентності до ліків [33]. В аналізованій роботі С. Bodet зі співавт. [24] показано, що експресія Gsts і активність глутатіону в *L. pneumophila* з високою ймовірністю збільшені, що підтверджує значущість цього ферменту в клітинних антиокисних механізмах захисту, спричинених хлором.

Спостерігалася також розширена експресія двох генів кодування білків, подібних до тіоредоксину. Бактеріальний тіоредоксин є головним дитіоновим цитозольним відновником і відіграє домінуючу роль у багатьох фізіологічних процесах, таких як репарація білка і відповідь на окисний стрес [34]. Тіоредоксин виявлено в асоціації з Ahpс у *E. coli*, його роль у каталітичному циклі Ahpс висвітлено в роботі [35].

Отримані С. Bodet зі співавт. [24] дані дають змогу припустити, що асоціат білків тіоредоксин/глутаредоксин/Ahp виконує вирішальну протекторну функцію при впливі хлору на *L. pneumophila* за допомогою корекції внутрішньоклітинного стану. Разом з тим у роботі [24] встановлено інгібування 36 генів, пов'язаних з вірулентністю, й індуквання 16 генів. Більшість генів, що пригнічувалися, кодували компоненти Dot/Icm системи секреції типу IV, білки синтезу джгутиків, еваріотоподібні білки та важливі регулятори експресії генів вірулентності. Аналізуючи ці результати, можна припустити, що *L. pneumophila* стає менш вірулентною після оброблення хлором за вказаних експериментальних умов. Крім того, у подібних дослідженнях з генної експресії після

оброблення хлором гени вірулентності пригнічувалися в *S. enterica* [26], тоді як у *E. coli* це явище майже не спостерігалось [25]. Однак тривалий вплив хлору на *L. pneumophila* у водних мережах може, очевидно, спричинити різну або більш явну відповідь, що потребує подальшого вивчення.

У висновку автори [24] зазначають, що хлор ініціює в *L. pneumophila* відповідь на стрес, пов'язану з індукцією клітинних захисних процесів. Розширена експресія клітинних антиокисних білків, стрес-протеїнів або регуляторів транскрипції відображує механізм регуляції гомеостазу бактерій. Водночас експресія головних генів вірулентності під впливом хлору пригнічується. Це дослідження [24] підтверджує точку зору, згідно з якою хлор зумовлює в *L. pneumophila* різні адаптивні процеси, регуляція яких відбувається на рівні транскрипції.

## ОБГОВОРЕННЯ

Насамперед слід відзначити декілька принципів обставин, які характеризують наше сьогодення. По-перше, це поява певного кола сучасних проблем, пов'язаних з глобальними перетвореннями в навколишньому середовищі, які виникли внаслідок бурхливого розвитку науки і техніки, розроблення інноваційних технологій за допомогою синтезу нових хімічних речовин та їх впровадження у промислове виробництво і побут. По-друге, наслідки техногенного розвитку цивілізації (ціна нашого матеріального добробуту), які проявляються негативними змінами у здоров'ї людини як на популяційному, так і на світовому рівнях. «Хвороби цивілізації, екологічна патологія, виробничо зумовлені захворювання — ось нові виклики, які постають перед людством» [36].

На думку відомого українського токсиколога академіка НАМН України, члена-кореспондента НАН України І.М. Трахтенберга, пошук взаємозв'язку норми й адаптації, стану здоров'я й адаптації дозволяє розкрити фундаментальні компенсаторні механіз-

ми, які лежать в основі відповіді організму на зовнішній несприятливий вплив [36].

Висловлену нами раніше [8–10] гіпотезу щодо адаптивно-стимулювального впливу хлору (переважного засобу знезараження води) на мікроорганізми в регламентованих залишкових концентраціях (0,3–0,5 мг/л) можна взяти під сумнів у тому розумінні, що експресія головних генів вірулентності *L. pneumophila* під впливом хлору пригнічується. Разом з тим це нічого не доводить. Оскільки, по-перше, С. Bodet зі співавт. [24] посилаються на досить суперечливі дані пригнічення генів вірулентності в *S. enterica* [26] і практично повну відсутність цього явища в *E. coli* [25]; по-друге, автори самі підкреслюють, що ця проблема знаходиться лише на початку вивчення, у тому числі в сенсі відмінностей тривалого впливу хлору на *L. pneumophila* у водорозподільних мережах; по-третє, пригнічення генів вірулентності залишковим активним хлором в окремо взятій точці мережі зазнає впливу численних змінних факторів (коливання концентрації, температури, рН, гідравлічних характеристик), зокрема під час аварійних ситуацій, коли в питну воду потрапляють забруднені ґрунтові або стічні води. Разом з тим наявність біоплівки, де відбувається горизонтальне генне передавання між мікроорганізмами з різними, в тому числі індукованими, а не лише інгібованими, генами вірулентності [2, 37], є перманентним чинником. Це особливо характерно для вітчизняних водорозподільних мереж, санітарно-технічний стан яких украй незадовільний і, на загальну думку, близький до критичного.

Якщо наша позиція правильна, доцільно перевірити цю гіпотезу. Для цього слід виконати: а) мікробіологічне оцінювання води на етапах водопідготовки і в системах централізованого господарсько-питного водопостачання з урахуванням сублетальності хлору; зміни внаслідок цього культуральних, біохімічних і вірулентних властивостей санітарно-показових, умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів та їх реактива-

ції; б) епідеміологічні дослідження взаємозв'язку водозумовленої захворюваності населення зі споживанням води, яка відповідає нормативним вимогам за залишковим активним хлором і санітарно-мікробіологічними показниками; в) молекулярно-генетичне типування знезаражених хлором лабораторних і «диких» штамів мікроорганізмів; г) вірусологічні дослідження можливого впливу хлору на реасортацію (перегрупування) генів у епідемічно небезпечних кишкових вірусів (гепатит А, ротавірус, ентеровіруси, норовірус тощо).

Зазначені фундаментальні проблеми хлорування води, які ми спробували схарактеризувати, мають цілком конкретну прикладну спрямованість. Результати вирішення цих питань можуть дати підставу для додаткового обґрунтування потреби впровадження ефективніших технологій знезараження води та/або комбінування хлору з іншими окисниками (наприклад, діоксидом хлору), оскільки неналежна якість питної води є безсумнівною загрозою національній безпеці країни. Негативні тенденції в забезпеченні населення питною водою високої якості й у достатній кількості накопичувалися впродовж не одного десятиліття і сьогодні в окремих регіонах країни становлять величезну небезпеку [38].

Аналіз санітарно-епідемічної ситуації на території України свідчить, що вживання питної води як централізованих, так і децентралізованих систем водопостачання стає додатковим фактором ризику для здоров'я населення. За останні п'ять років у країні внаслідок спалахів гострих кишкових інфекцій, що передаються водним шляхом, постраждало понад 5000 людей, з яких 3000 – діти. За рівнем захворюваності на вірусний гепатит А, для якого водний фактор передавання є визначальним, Україна посідає одне з перших місць у Європі [38].

Незважаючи на це, в Україні й дотепер питну воду очищують і знезаражують за допомогою застарілої 2–3-ступеневої технології із застосуванням хлору. Тоді як у

розвинених країнах за останні 15–20 років впроваджено багатоступеневі (5–12) схеми очищення і знезараження питної води, що зумовлено передусім необхідністю її епідемічної безпечності. Наприклад, в Амстердамі це 12 ступенів, у Барселоні – 8 [39].

У результаті дослідження і впровадження послідовної комбінованої дії діоксиду хлору та хлору для знезараження питної води встановлено [39]:

1. Передокиснення річкової води діоксидом хлору, коагуляція, фільтрація, постзнезараження хлором – найоптимальніша схема для підготовки води з поверхневих джерел, забруднених стічними водами, з високим вмістом органічних речовин.

2. Застосування діоксиду хлору на стадії передокиснення дає змогу, зокрема, забезпечити мікробіологічну якість питної води.

3. Фінальне хлорування води (хлором або гіпохлоритом натрію) після стадії передокиснення діоксидом хлору спричинює окиснення хлоритів (похідних діоксиду хлору, які досить жорстко нормуються – 0,2 мг/л) знов до діоксиду хлору, що підвищує ефективність знезараження та бактеріостатичний ефект (продовжувану дію) у водорозподільних мережах [40].

Отже, проведений аналіз літературних даних свідчить про необхідність тісного взаємозв'язку фундаментальних і прикладних досліджень. Потрібне глибоке вивчення мікробіологічних, молекулярно-генетичних і епідеміологічних проблем знезараження (хлорування) води та впровадження альтернативних, у тому числі комбінованих, технологій її знезараження.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андрійчин М.А. Інфекційні хвороби і демографічна криза в Україні // Журн. Академії медич. наук України. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 533–542.
2. Мокиєнко А.В., Гоженко А.И., Петренко Н.Ф. и др. Вода и водно-обусловленные инфекции // Одесса: АРТ-В, 2008. – Т. 2. – 288 с.
3. Мокиєнко А.В. Еколого-гігієнічні основи безпечності води, що знезаражена діоксидом хлору: дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.01. – К.: Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України, 2009. – 348 с.
4. Мокиєнко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И. Механізм формування адаптивної мультирезистентності бактерій до біоцидів з точки зору фундаментальних основ супрамолекулярної хімії // Вісник НАН України. – 2010. – № 8. – С. 49–56.
5. Мокиєнко А.В., Гоженко А.И., Петренко Н.Ф. Адаптивная мультирезистентность бактерий: к анализу вклада в эволюцию эпидемического процесса // Профилактика медицина. – 2011. – № 2. – С. 90–95.
6. Calabrese E.J., Blain R. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2005. – V. 202, N 3. – P. 289–301.
7. Шафран Л.М., Мокиєнко А.В., Петренко Н.Ф. и др. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы (обзор литературы и результатов собственных исследований) // Современные проблемы токсикологии. – 2010. – № 2–3. – С. 13–23.
8. Мокиєнко А.В., Петренко Н.Ф. Обеззараживание воды: к анализу вклада в эволюцию адаптивной мультирезистентности водных патогенов // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2011. – № 1(13). – С. 160–161.
9. Мокиєнко А.В. Гормезис и мультирезистентность бактерий: к анализу вклада в эволюцию эпидемического процесса // Проблемы та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності. XV з'їзд мікробіологів, епідеміологів, паразитологів України (23–25 листопада 2011 р., Харків, Україна). – С. 46.
10. Мокиєнко А.В., Петренко Н.Ф. Гормезис как пусковой механизм регуляторных мутаций и его роль в формировании мультирезистентности бактерий // Современные проблемы токсикологии. – 2011. – № 5. – С. 47.
11. Calabrese E.J., Bachmann K.A., Bailer A.J. et al. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose–response framework // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2007. – V. 222, N 1. – P. 122–128.
12. Volkert M.R. Adaptive response of *Escherichia coli* to alkylation damage // Environ. Mol. Mutagen. – 1988. – V. 11, N 2. – P. 241–255.
13. Samson L., Cairns J. A new pathway for DNA repair in *Escherichia coli* // Nature. – 1977. – V. 267. – P. 281–283.
14. Cairns J. Efficiency of the adaptive response of *Escherichia coli* to alkylating agents // Nature. – 1980. – V. 286(5769). – P. 176–178.

15. Alldrick A.J., Rowland I.R., Gangolli S.D. Exposure of *E. coli* to nitrosocimetidine induces the adaptive response to alkylating agents // *Mutat. Res.* — 1984. — V. 139, N 3. — P. 111–114.
16. Jeggo P., Defais T.M., Samson L. et al. An adaptive response of *E. coli* to low levels of alkylating agent: comparison with previously characterised DNA repair pathways // *Mol. Gen. Genet.* — 1977. — V. 157, N 1. — P. 1–9.
17. Wang G., Palejwala V.A., Dunman P.M. et al. Alkylating agents induce UVM, a recA-independent inducible mutagenic phenomenon in *Escherichia coli* // *Genetics.* — 1995. — V. 141, N 3. — P. 813–823.
18. Christman M.F., Morgan R.W., Jacobson F.S. et al. Positive control of a regulon for defenses against oxidative stress and some heat-shock proteins in *Salmonella typhimurium* // *Cell.* — 1985. — V. 41, N 3. — P. 753–762.
19. Folch-Mallol J.L., Garay-Arroyo A., Lledias F. et al. The stress response in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* // *Rev. Latinoam. Microbiol.* — 2004. — V. 46, N 1–2. — P. 24–26.
20. Brozmanová J., Vlcková V., Chovanec M. How heterologously expressed *Escherichia coli* genes contribute to understanding DNA repair processes in *Saccharomyces cerevisiae* // *Curr. Genet.* — 2004. — V. 46, N 6. — P. 317–330.
21. Farr S.B., Kogoma T. Oxidative stress responses in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* // *Microbiol. Rev.* — 1991. — V. 55, N 4. — P. 561–585.
22. Kleibl K. Molecular mechanisms of adaptive response to alkylating agents in *Escherichia coli* and some remarks on O(6)-methylguanine DNA-methyltransferase in other organisms // *Mutat. Res.* — 2002. — V. 512, N 1. — P. 67–84.
23. Rooney J.P., George A.D., Patil A. et al. Systems based mapping demonstrates that recovery from alkylation damage requires DNA repair, RNA processing, and translation associated networks // *Genomics.* — 2009. — V. 93, N 1. — P. 42–51.
24. Bodet C., Sahr T., Dupuy M. et al. *Legionella pneumophila* transcriptional response to chlorine treatment // *Water Res.* — 2012. — V. 46, N 3. — P. 808–816.
25. Wang S., Deng K., Zaremba S. et al. Transcriptomic response of *Escherichia coli* O157:H7 to oxidative stress // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2009. — V. 75, N 19. — P. 6110–6123.
26. Wang S., Phillippy A.M., Deng K. et al. Transcriptomic responses of *Salmonella enterica* serovars Enteritidis and Typhimurium to chlorine-based oxidative stress // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2010. — V. 76, N 15. — P. 5013–5024.
27. Про затвердження Державних санітарних норм та правил «Гігієнічні вимоги до води питної, призначеної для споживання людиною»: Наказ М-ва охорони здоров'я України від 12 травня 2010 р. № 400.
28. Alleron L., Merlet N., Lacombe C. et al. Long-term survival of *Legionella pneumophila* in the viable but non-culturable state after monochloramine treatment // *Curr. Microbiol.* — 2008. — V. 57, N 5. — P. 497–502.
29. Gião M.S., Wilks S.A., Azevedo N.F. et al. Validation of SYTO 9/propidium iodide uptake for rapid detection of viable but noncultivable *Legionella pneumophila* // *Microb. Ecol.* — 2009. — V. 58, N 1. — P. 56–62.
30. Маслов А.К., Зенков В.А., Нестеров С.В. и др. Недостатки метода санитарно-бактериологического анализа водопроводной хлорированной воды // Гигиена и санитария. — 1986. — № 2. — С. 61–63.
31. Reznikoff W.S. Tn5 as a model for understanding DNA transposition // *Mol. Microbiol.* — 2003. — V. 47, N 5. — P. 119–1206.
32. Hindre T., Bruggemann H., Buchrieser C. et al. Transcriptional profiling of *Legionella pneumophila* biofilm cells and the influence of iron on biofilm formation // *Microbiology.* — 2008. — V. 154, N 1. — P. 30–41.
33. Allocati N., Federici L., Masulli M. et al. Glutathione transferases in bacteria // *FEBS J.* — 2009. — V. 276, N 1. — P. 58–75.
34. Zeller T., Klug G. Thioredoxins in bacteria: functions in oxidative stress response and regulation of thioredoxin genes // *Naturwissenschaften.* — 2006. — V. 93, N 6. — P. 259–266.
35. Kumar J.K., Tabor S., Richardson C.C. Proteomic analysis of thioredoxin-targeted proteins in *Escherichia coli* // *PNAS.* — 2004. — V. 101, N 11. — P. 3759–3764.
36. Профілактична токсикологія та медична екологія: Вибрані лекції /за ред. акад. НАМН України І.М. Трахтенберга. — К.: АБІЦЕННА, 2010. — 248 с.
37. Льюис К. Персистируючі клітки і загадка виживання біопленок // Біохімія. — 2005. — Т. 70, Вып. 2. — С. 327–336.
38. Прокопов В.О. Гігієнічні проблеми водопостачання в Україні // Досвід та проблеми наукового супроводу проблем гігієнічної науки і практики. — К., 2011. — С. 106–132.
39. Петросов В.А. Безопасность питьевого водоснабжения // ЕТЕВК-2005: зб. допов. Міжнар. конгр. (24–27 травня 2005 р., Ялта, Україна). — С. 94–99.
40. Петренко Н.Ф. Особливості дослідження і впровадження послідовної комбінованої дії діоксиду хлору та хлору для знезараження питної води // Гігієна населених місць. — 2011. — Вип. 58. — С. 116–122.

Стаття надійшла 18.04.2012 р.



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

Государственное предприятие  
«Украинский научно-исследовательский институт  
медицины транспорта»  
Министерства здравоохранения Украины  
ул. Канатная, 92, Одесса, 65039, Украина

**ХЛОРИРОВАНИЕ ВОДЫ:  
ОБЕЗЗАРАЖИВАНИЕ ИЛИ АДАПТИВНОСТЬ,  
ИНАКТИВАЦИЯ ИЛИ СТИМУЛЯЦИЯ?**

В обзоре приведен анализ данных литературы относительно механизмов адаптивности микроорганизмов к окислительному стрессу. Показана взаимосвязь адаптивности и резистентности микроорганизмов во время их инактивации гуанидинами и некоторыми окислителями. Обоснована значимость этого явления для формирования стратегии обеззараживания воды.

*Ключевые слова:* вода, микроорганизмы, обеззараживание, хлор, адаптивность.

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

State Enterprise  
«Ukrainian Research Institute  
of Medicine of Transport»  
of Ministry of Public Health of Ukraine  
92 Kanatnaya St., Odessa, 65039, Ukraine

**WATER CHLORINATION:  
DISINFECTION OR ADAPTABILITY,  
INACTIVATION OR STIMULATION?**

In the review concerning mechanisms of adaptability of microorganisms to oxidative stress the analysis of data of the literature is given. The interrelation of adaptability and resistance of microorganisms during their inactivation by guanidines and some oxidants is shown. The importance of this phenomenon for formation of strategy of a disinfection of water is proved.

*Keywords:* water, microorganisms, disinfection, chlorine, adaptability.