

УДАЛЕНИЕ БИОПЛЕНОК И ОРГАНОМИНЕРАЛЬНЫХ ОТЛОЖЕНИЙ В СЛОЖНЫХ ГИДРАВЛИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ ГЕМОДИАЛИЗНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

А.И. Ушакова¹, А.Д. Орлова¹, В.А. Бердинский¹, И.В. Козлов², О.А. Суворов³, В.М. Бахир²¹ ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия² ООО «Институт электрохимических систем и технологий Витольда Бахира», Москва, Россия³ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Как правило, предлагаемые подходы борьбы с биопленками, основанные на существующем опыте подавления жизнедеятельности планктонных микроорганизмов, не являются эффективными.**Цели и задачи,** направленные на разработку методологических подходов и технологических решений удаления биопленок и органо-минеральных отложений в сложных гидравлических системах гемодиализной техники, могут быть решены посредством поиска и апробации оптимальных методических и конструктивных параметров функционирования отечественного электрохимического оборудования.**Материалы и методы.** Для синтеза метастабильных растворов активно действующих веществ с заданными свойствами и их целевого использования (дезинфекции и декальцинации) использовалась созданная установка АКВАТРОН-05-ГДЛ-200 производительностью 200 л/ч.**Результаты.** Показано, что частицы отложений в течение часа растворялись полностью в 0,5 %-ном растворе лимонной кислоты при температуре 78–84°C, в то время, как в 0,5 %-ном растворе лимонной кислоты с микродобавкой надлимонной кислоты полное растворение в течение часа происходит при температуре 44–46°C.**Выводы.** Решена задача гарантированного применения раствора электрохимически модифицированной лимонной кислоты не только для дезинфекции, но и для декальцинации и удаления биопленок, чего не достигал традиционно применяемый раствор лимонной кислоты. Особенности практических приложений связаны с синтезом метастабильных растворов с заданными свойствами и их целевого использования в биосистемах на месте использования. Возможность постановки новых задач связана с проведением комплексных испытаний в сложных гидравлических системах различной медицинской техники.**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** технологии сбережения здоровья, нефрология, гемодиализ, безопасность, дезинфекция, декальцинация, электрохимические системы**КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ:** Суворов Олег Александрович, e-mail SuvorovOA@ya.ru**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Ушакова А.И., Орлова А.Д., Бердинский В.А. [и др.] Удаление биопленок и органо-минеральных отложений в сложных гидравлических системах гемодиализной медицинской техники // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2024. — Т. 4. — № 4. — С. 67–71. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-4-67-71.**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ:** Создано при грантовой поддержке Департамента Здравоохранения Москвы (проект «Разработка прогрессивных технических средств нового поколения, формирование новых методологических подходов и создание импортозамещающих технологий, обеспечивающих биологическую безопасность пациентов и персонала во время диализной терапии», заявка № 1003-10/23).**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.**ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ:** Данные текущего исследования можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

REMOVAL OF BIOFILMS AND ORGANOMINERAL DEPOSITS IN COMPLEX HYDRAULIC SYSTEMS OF HEMODIALYSIS MEDICAL EQUIPMENT

A.I. Ushakova¹, A.D. Orlova¹, V.A. Berdinsky¹, I.V. Kozlov², O.A. Suvorov³, V.M. Bakhir²¹ City Clinical Hospital № 52 of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia² Vitold Bakhir Electrochemical Systems and Technologies Institute, Moscow, Russia³ Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. As a rule, the proposed approaches of biofilm control, based on the existing experience of suppressing the vital activity of planktonic microorganisms, are not effective.**Purpose.** To develop methodological approaches and technological solutions for the removal of biofilms and organomineral deposits in complex hydraulic systems of hemodialysis equipment, which can be achieved by searching for and approving optimal methodological and design parameters of the operation of electrochemical domestic devices.**Materials and methods.** For the synthesis of metastable solutions of active substances with specified properties and their targeted use (disinfection and decalcification) the created unit AQUATRON-05-GDL-200 with a capacity of 200 l/h was used.**Results.** It was shown that sediment particles dissolved completely within an hour in 0.5% citric acid solution at 78–84°C, while in 0.5 % citric acid solution with micro-supplement of supralimonoic acid complete dissolution within an hour occurs at 44–46°C.

Conclusion. The problem of guaranteed application of electrochemically modified citric acid solution not only for disinfection but also for decalcification and biofilm removal, which was not achieved by traditionally used citric acid solution, has been solved. The peculiarities of practical applications are related to the synthesis of metastable solutions with specified properties and their targeted use in biosystems at the place of use. The possibility of setting new tasks is associated with complex tests in complex hydraulic systems of various medical equipment.

KEYWORDS: health saving technologies, nephrology, hemodialysis, safety, disinfection, decalcification, electrochemical systems

CORRESPONDENCE: Oleg Suvorov, e-mail SuvorovOA@ya.ru.

FOR CITATIONS: Ushakova A.I., Orlova A.D., Berdinsky V.A. [et al] Removal of Biofilms and Organomineral Deposits in Complex Hydraulic Systems of Hemodialysis Medical Equipment // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2024. — V. 4. — №. 4. — P. 67–71. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-4-67-71.

FUNDING SOURCE: Created with grant support from the Moscow Department of Health (project “Development of progressive technical means of new generation, formation of new methodological approaches and creation of import-substituting technologies ensuring biological safety of patients and staff during dialysis therapy”, application №. 1003-10/23).

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data from the current study are available upon reasonable request from the corresponding author.

ВВЕДЕНИЕ

Дезинфекция и очистка гидравлической системы аппарата для гемодиализа производится после каждой процедуры использования аппарата по назначению с целью дезинфекции и очистки от органоминеральных отложений. Наибольшую сложность представляет удаление биопленок с внутренних поверхностей гидравлической системы. Как правило, предлагаемые подходы борьбы с биопленками, основанные на существующем опыте подавления жизнедеятельности планктонных микроорганизмов, не являются эффективными.

Устойчивость биопленок к различному роду внешних воздействий обусловлена наличием матрикса. Средство, побеждающее биопленки, гарантированно уничтожит планктонные микроорганизмы [1–2]. Однако, рассматривая механизм взаимодействия общеизвестных антимикробных средств различной природы в связи с механизмом адаптации микроорганизмов в биопленке к агрессивным внешним воздействиям, можно заключить, что скорость адаптивных биохимических реакций микроорганизмов в биопленке вполне сопоставима со скоростью диффузии и миграции, а также со скоростью рассеивания и деградации собственно антимикробных препаратов. В то же время известно антимикробное действие плазмохимических и наноструктур, ионизирующего излучения, ультрафиолетового облучения и других методов дезинфекции и уничтожения биопленок, имеющих свои преимущества и недостатки [3–4].

Цели и задачи, направленные на разработку методологических подходов и технологических решений уничтожения биопленок микроорганизмов, могут быть решены посредством поиска и апробации оптимальных методических и конструктивных параметров функционирования электрохимических технических систем для синтеза метастабильных растворов активно действующих веществ с заданными свойствами и их целевого использования в биосистемах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для синтеза метастабильных растворов активно действующих веществ с заданными свойствами и их целевого использования (дезинфекции и декальцинации) использовалась установка АКВАТРОН-05-ГДЛ-200 производительностью 200 л/ч.

Анализ структуры микрообъектов на примере полисульфоновых волокон в новых и отработанных капил-

лярных фильтрах диализата осуществляли в лаборатории функциональной микроскопии биоструктур ИТЭБ РАН с использованием сканирующей электронной микроскопии (микроскоп JSM-6390A, Япония) по методике, описанной в [5].

Для проведения сравнительных исследований условий растворения твердого осадка на поверхностях гидравлической системы гемодиализной техники использован стандартный раствор лимонной кислоты концентрацией 500 г/л (50%) и тот же раствор, в котором после электрохимической обработки присутствует надлимонная кислота (электрохимически модифицированный раствор лимонной кислоты) в концентрации 0,5 г/л (0,05%). Для этого вначале были собраны все твердые отложения (суммарно 1340 мг) с разобранных клапанов, редукторов и других частей гидравлической системы аппаратов.

Для анализа осадка его сгущали вакуум-выпаркой и сушили. Структура осадка и его химический состав показали полную идентичность имеющемуся в диализных аппаратах. По-видимому, это не чисто минеральные отложения, а органоминеральные. Осадки при высушивании и прокаливании имели различный вес, реагировали с концентрированным раствором пероксида водорода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Любые процессы, сопровождающиеся быстрыми превращениями активно действующих веществ, скорость которых кратно превышает скорости биохимических реакций в живых организмах, являются потенциально эффективными в процессах борьбы с биопленками. В качестве примера рассмотрим одну из текущих биомедицинских практик.

На рис. 1 слева показана трубка, соединяющая выход обратноосмотического фильтра, смонтированного в зубоврачебном кресле в кабинете стоматолога, с клапанами, подающими воду в гибкие шланги с инструментами стоматолога. Регулярная еженедельная очистка гидравлической системы подачи воды к инструментам стоматолога рекомендуемым составом на основе шести-процентного раствора пероксида водорода позволила образоваться биопленке и не дала удалить ее ни в одном из кресел частной стоматологической клиники в течение длительного времени.

В то же время дозированная добавка анолитной фракции электрохимически активированного раствора

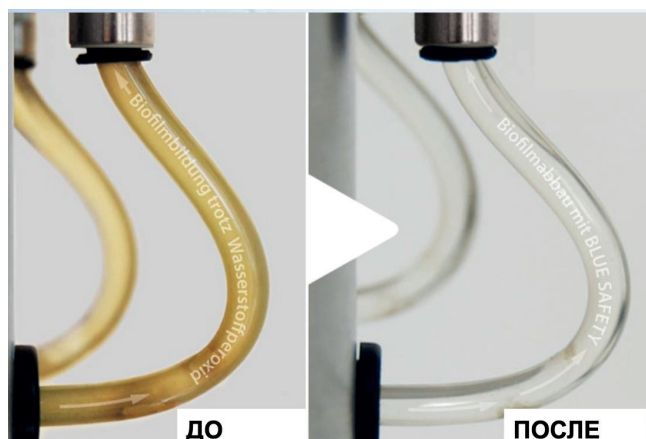


Рис. 1. Трубка для подачи воды после RO-фильтра в кресло стоматолога (г. Мюнстер, Германия) до и после 20 дней обработки питьевой воды, поступающей в кабинет стоматолога, Анолитом АНК до концентрации оксидантов 0,10–0,15 мг/л [2]

(ЭХА-раствора) Анолита АНК в поступающую в стоматологическую клинику водопроводную воду с целью поддержания в ней концентрации смеси электрохимически синтезированных оксидантов 0,10–0,15 мг/л позволила полностью уничтожить биопленку в течение 20 рабочих дней (рис. 1, справа). Объяснение этому факту, приведенное в [2], позволяет убедиться, что только метастабильные субстанции, созданные самой природой, позволяют разрешить эту проблему. Действительно, наиболее эффективным средством борьбы с биопленками, созданным в России и получившим известность и распространение в развитых зарубежных странах, являются анолиты, получаемые электрохимической активацией из водных растворов хлорида натрия.

Представителем нового поколения электрохимически активированных дезинфицирующих средств с широким спектром действия является Анолит АНК СУПЕР (Свидетельство о Государственной регистрации № RU.77.99.88.002.E.000160.01.21 от 23.01.2021). Исходные компоненты — пресная или ультрапресная вода, поваренная соль и электроэнергия. Безопасность Анолита АНК СУПЕР обеспечивается составом активно действующих веществ (АДВ), аналогичных синтезируемых фагоцитами (в частности, клетками иммунной системы человека) в процессах уничтожения проникших в кровь чужеродных субстанций и патогенной микрофлоры. При этом дезсредство абсолютно безвредно для организмов, имеющих иммунную систему. Одновременно обладает универсальным дезинфицирующим, моющим и стерилизующим эффектом. Совместим с любыми типами моющих средств (неионогенные, катионактивные, анионактивные). Приготовленный на обессоленной воде, не оставляет следов после высыхания на гладких полированных поверхностях [2].

Характерным является и подтвержденное более чем тридцатилетними исследованиями принципиальное отсутствие возможности появления резистентной микрофлоры ввиду метастабильности (изменчивости форм АДВ) Анолита АНК СУПЕР. Сертифицирован в качестве средства уничтожения возбудителей полиомиелита, туберкулеза, сибирской язвы, чумы, холеры, фармацевтического препарата для лечения ожогов, гной-

ных ран, пролежней, псориаза, экземы. Единственным продуктом деградации Анолита АНК СУПЕР является пресная вода. При хранении в закрытой таре сохраняет все функциональные свойства, индикатором которых служит споридиная активность, в течение шести месяцев с момента производства. Перед применением может быть разбавлен дистиллированной или умягченной водой от 700 мг/л по АДВ до любого значения, в том числе, до регламентированных различными нормативными документами 500; 300; 200 и 50 мг/л.

Анолит АНК СУПЕР имеет самую низкую коррозионную активность по отношению к черным металлам. Полностью исключить коррозию черных металлов возможно посредством добавки перед применением лимонной кислоты в концентрации 3–5 мг/л или цетилтриметиламмония хлорида в концентрации 2–3 мг/л [2].

Анализируя успешные практики международных публикаций в области формирования и дезинтеграции биопленок, необходимо отметить следующее. В растворах разбавленных минеральных химических соединений, протекающих, в том числе, по гидравлическим линиям (нефрологическим, фармацевтическим, биотехнологическим или др.) на стенках трубопроводов, как правило, образуются органоминеральные отложения, формирование которых начинается на первичных биопленках, покрывающих стенки гидравлической системы [2, 5–7].

Изучение механизма образования первичных биопленок и последующего их превращения в органоминеральные отложения на внутренних поверхностях деталей гидравлической системы гемодиализных аппаратов проводилось методом определения типичных мест образования отложений. На фотографиях (рис. 2, 3) показаны детали аппарата для гемодиализа и места образования органоминеральных отложений, которые сохраняются длительное время вне зависимости от количества выполненных операций по очистке и дезинфекции.

С большой долей вероятности такого рода фрагменты вносят свой вклад в образование органоминеральных отложений, забивающих половолоконные фильтры диализата, используемые в гидравлической системе современных аппаратов для гемодиализа и предназначенные для дополнительной очистки диализирующего раствора, поступающего в диализатор во время процедуры гемодиализа.

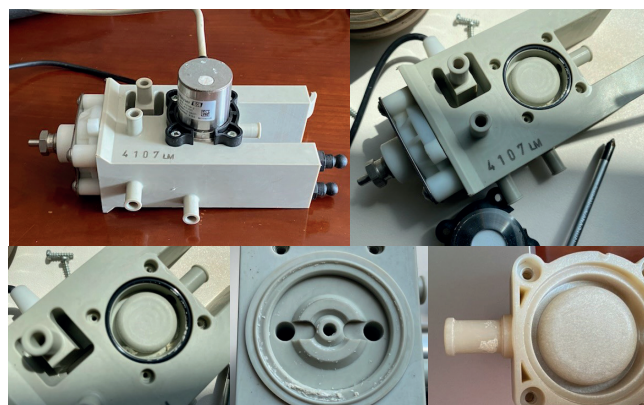


Рис. 2. Фрагменты узла диализного оборудования: последовательный разбор. Визуализация мест образования органоминеральных отложений



Рис. 3. Фрагменты узла диализного оборудования: общий вид. Визуализация внутренних отложений в трубосоединяющих системах

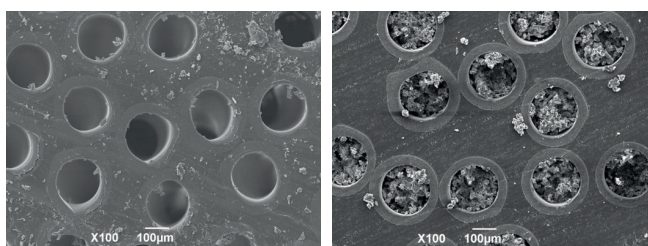


Рис. 4. Микрофотографии торца нового (слева) и проработавшего две недели полволоконного фильтра. Увеличение $\times 100$

На рис. 4 приведены микрофотографии, из которых видно, что вода, подвергнутая обычной стандартной химической предобработке, прошедшая затем через обратноосмотические фильтры и обогащенная химически (но, вероятно не бактериологически) чистыми соединениями — компонентами диализирующего раствора, создает биопленки в виде органоминеральных отложений в полволоконных фильтрах гемодиализных аппаратов.

Практически показано, что обратноосмотические фильтры не гарантируют микробиологическую чистоту воды, и что внутренняя поверхность гемодиализного аппарата может служить источником биологических объектов, образующих отложения. Таким образом, вопрос комплексного удаления биопленок и органоминеральных отложений в сложных гидравлических системах гемодиализной медицинской техники имеющимися дезсредствами, остается открытым.

Преимущества электрохимически активированных растворов перед традиционными растворами химических реагентов обусловлены их высокой реакционной способностью в период времени релаксации, малым содержанием действующих веществ и практически полным отсутствием продуктов распада, что исключает необходимость их утилизации после использования. Преимуществом другого рода является полная безвредность ЭХА-растворов, поскольку в широком секторе имеющих применений (медицина, ветеринария, водоснабжение и др.) в качестве основных расходных компонентов для их производства используются поваренная соль, пресная вода и электроэнергия.

Главными направлениями совершенствования ЭХА-растворов являются увеличение продолжительности времени релаксации (самопроизвольного процесса потери физико-химической и каталитической активности), а также сокращение количества исходных химических веществ, в частности, хлорида натрия. К на-



Рис. 5. Установка АКВАТРОН-05-ГДЛ-200 для синтеза метастабильных растворов активно действующих веществ с заданными свойствами и их целевого использования (дезинфекции и декальцинации) производительностью 200 л/ч

стоящему времени достигнуты следующие параметры зарегистрированного в России дезинфицирующего и стерилизующего раствора Анолита АНК СУПЕР: общая минерализация — не более 0,9 г/л; концентрация смеси оксидантов в пересчете на активный хлор — 700 мг/л; рН — от 5,5 до 7,0.

С целью развития отечественных инновационных технологий в системе охраны здоровья, окружающей среды, экологического менеджмента и микробиологической безопасности авторами выполнен ряд комплексных исследований. Примером, практически подтверждающим эффективность технико-технологических решений обеспечения биологической безопасности в лечебно-профилактических учреждениях системы здравоохранения, является установка АКВАТРОН-05-ГДЛ-200, разработанная для синтеза экологически чистого раствора для обработки гемодиализного аппарата для дезинфекции и декальцинации производительностью 200 л/ч (рис. 5).

Установка отечественного производства принадлежит к новому поколению высокопроизводительных компактных систем очистки воды от железа, марганца, органических примесей, в том числе, от микроорганизмов и микробных токсинов, и может использоваться как основная система очистки воды для гемодиализа, так и в комплексе с другими системами.

Предварительные опыты показали, что частицы отложений в течение часа растворялись полностью в 0,5 %-ном растворе лимонной кислоты при температуре 78–84°C, в то время как в 0,5 %-ном растворе лимонной кислоты с микродобавкой надлимонной кислоты полное растворение за тот же период времени происходит при температуре 44–46°C.

Использование электрохимически активированной обессоленной воды, в которую в качестве активного электролита вводят углекислый газ, в целях анализа воз-

возможности стопроцентной регенерации позволяет получать концентрированный раствор того осадка, который забивает волокна и заставляет периодически менять фильтры. Причем, осадок при такой отмывке не загрязнен никакими посторонними ионами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, была решена задача гарантированного применения раствора электрохимически модифицированной лимонной кислоты не только для дезинфекции, но также для декальцинации и удаления биопленок, чего не достигал традиционно применяемый раствор лимонной кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mei J. et al. Biofilm Microenvironment-Responsive Self-Assembly Nanoreactors for All-Stage Biofilm Associated Infection through Bacterial Cuproptosis-like Death and Macrophage Re-Rousing // *Advanced Materials*. — 2023. — Vol. 35. — №. 36. — P. 2303432. DOI: 10.1002/adma.202303432
2. Bakhr V. M. et al. Electrochemical activation: inventions, systems, technology. Moscow: Viva //Star. — 2021.
3. Sahin F. et al. Disintegration and Machine-Learning-Assisted Identification of Bacteria on Antimicrobial and Plasmonic Ag-Cu₂O Nanostructures // *ACS Applied Materials & Interfaces*. — 2023. — Vol. 15. — №. 9. — P. 11563–11574. DOI: 10.1021/acsami.2c22003
4. Barrett A. et al. Measuring the efficacy of routine disinfection methods on frequently used physical therapy equipment // *Antimicrobial Stewardship & Healthcare Epidemiology*. — 2023. — Vol.3(S2). — S64-S65. DOI: <https://doi.org/10.1017/ash.2023.311>
5. Pogorelov A.G. et al. Disintegration of Bacterial Film by Electrochemically Activated Water Solution // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. — 2018. — Vol. 165. — No. 4. — P. 493–496. DOI: 10.1007/s10517-018-4202-y
6. Novakova G. et al. Serum Iodine and Bromine in Chronic Hemodialysis Patients-An Observational Study in a Cohort of Portuguese Patients // *Toxics*. — 2023. — Vol. 11. — №. 3. — P. 247. DOI: 10.3390/toxics11030247
7. Vu B. et al. Bacterial extracellular polysaccharides involved in biofilm formation // *Molecules*. — 2009. — Vol. 14. — No. 7. — P. 2535–2554. DOI: 10.3390/molecules14072535

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ушакова Анжела Ильинична, заведующая отделением, врач-нефролог высшей квалификационной категории, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы», ORCID: 0000-0002-3959-6281, SPIN-код: 5471-7436, AuthorID: 1084769

Орлова Алена Дмитриевна, врач-нефролог, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы», <https://orcid.org/0009-0000-5428-3649>, SPIN-код: 5492-9502, AuthorID: 1252208

Бердинский Виталий Андреевич, заведующий отделением, врач-нефролог высшей квалификационной категории, ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗ г. Москвы», <https://orcid.org/0000-0001-5966-0415>, SPIN-код: 7649-8358, Author ID: 1234442

Козлов Игорь Владимирович, к.т.н., главный технолог, ООО «Институт электрохимических систем и технологий Витольда Бахира», SPIN-код: 8551-1874, AuthorID: 1188988

Суворов Олег Александрович, д.т.н., доцент, профессор ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2100-0918>; Researcher ID: W-1014-2017; Scopus ID: 23482727600; SPIN-код: 8979-2000, AuthorID: 617079

Бахир Витольд Михайлович, д.т.н., научный руководитель ООО «Институт электрохимических систем и технологий Витольда Бахира», <https://orcid.org/0000-0003-2747-4380>, SPIN-код: 7755-0080, AuthorID: 270514

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Ушакова А.И. — нефрологическая концепция, анализ и систематизация данных

Орлова А.Д. — сбор материала

Бердинский В.А. — обобщение данных

Козлов И.В. — анализ и выработка тактики исследования и технико-технологических решений

Суворов О.А. — поиск и анализ литературных источников, подготовка черновика рукописи

Бахир В.М. — формирование стратегии и дизайна научной работы, написание и корректировка итоговой редакции текста статьи

ПОСТУПИЛА: 11.10.2024

ПРИНЯТА ПОСЛЕ РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ: 11.11.2024

ОПУБЛИКОВАНА: 17.12.2024