

УДК 579.262:579.861.2:615.281.9:544.722.132  
DOI: 10.15587/2519-8025.2018.128653

## АНТИБІОПЛІВКОВА АКТИВНІСТЬ АЗИТРОМІЦИНУ ВІДНОСНО *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS*

© Н. І. Гринчук, Н. О. Вринчану, Л. Г. Степура

Метою дослідження було встановлення специфічної активності азитроміцину відносно біоплівки, сформованої *S. epidermidis* та деяких аспектів механізму дії препарату.

Здатність стафілококу до адгезії на абіотичній поверхні (полістиролові пластики) визначали за методикою Christensen (фіксація 96 % етанолом, фарбування 0,1 % р-ном генціанвіолету). Антибіоплівкову активність азитроміцину досліджували методом сорбції генціанвіолету на структурах біоплівки з подальшою десорбцією в 96 % етиловий спирт. Гідрофобність штаму досліджували за допомогою ВАН-тесту у двофазній системі з етилацетатом. Для визначення здатності епідермального стафілокока до продукування полісахаридного міжклітинного адгезина (PIA) використовували агаризоване середовище Luria-Bertani (LB) з додаванням 0,08 % Конго червоного.

Дослідження антибіоплівкової активності азитроміцину показало, що антибіотик порушує прикріплення до абіотичної поверхні та плівкоутворення *S. epidermidis* 2265 у концентрації 5,0 МІК, проте не виявляє інгібуючої дії на сформовану 1-добову біоплівку. Було встановлено, що у клінічного штаму епідермального стафілококу *S. epidermidis* 2265 відсутня здатність до продукції полісахаридного міжклітинного адгезина (PIA).

Проведені дослідження показали, що дія азитроміцину спрямована на початкові стадії утворення біоплівки. Встановлено, що механізм впливу антибіотика на біоплівкові бактерії не зумовлений зміною гідрофобності поверхні бактерій та продукуванням PIA

**Ключові слова:** біоплівки, *Staphylococcus*, антибіотики, механізми дії, адгезія, гідрофобність, Конго червоний, PIA

### 1. Вступ

Нині на шляху прогресу антибіотикотерапії існує кілька великих перешкод, одна пов'язана з генетичною та набутою резистентністю мікроорганізмів, інша – із здатністю бактерій до формування біоплівок. Біоплівки – прикріплені до поверхні та оточені біополімерним матриксом мікробні угруповання, здатні формуватись на біотичних поверхнях (слизові оболонки, тканини) та абіотичних (медичні пристрої, катетери, імпланти, протези) та спричиняти катетер-та пристрій-асоційовані захворювання. Бактеріальні клітини у складі біоплівок характеризуються високим рівнем патогенності, стійкістю до ефекторів імунної системи та резистентністю до антибіотиків. На сьогодні в клінічну практику не впроваджено жодного антимікробного препарату, який би у нетоксичних для пацієнта дозах, впливав на біоплівкові форми мікроорганізмів.

### 2. Літературний огляд

До середини ХХ століття бактерії сприймалися як одноклітинні, планктонні мікроорганізми, але досягнення сучасної лабораторної техніки дали змогу встановити, що основна форма існування мікроорганізмів – біоплівки. У 1978 р була сформульована загальна теорія існування біоплівок – структурованих мікробних спільнот, оточених біополімерним матриксом, які утворюються внаслідок адгезії мікроорганізмів до біотичного чи абіотичного субстрату. Існування бактерій у біоплівці забезпечує їм чисельні переваги порівняно з ізольованими клітинами. Особливо важливо, що бактерії в біоплівках характеризуються підвищеною стійкістю до дії агресивних речовин, факторів імунного захисту та антимікробних препаратів [1].

Процес формування біоплівок включає в себе дві основні функціональні фази: первинну адгезію з адаптацією бактерій до поверхні і формування багаточисельних клітинних кластерів, що контролюється системою *Quorum Sensing*.

На початковій стадії бактеріальної колонізації виникають короточасні контакти бактерій з поверхнею. У цей період первинна адгезія мікроорганізмів в значній мірі визначається фізико-хімічними властивостями поверхонь як бактеріальних клітин, так і субстрату. Головними факторами на цьому етапі є Ван-дер-Ваальсові сили, рівень гідрофобності клітинної поверхні, величина заряду клітин, а також гідрофобність, заряд, шорсткість і хімічний склад поверхні субстрату. Гідрофобність бактеріальних клітин визначається складом клітинних стінок (присутністю поверхнево-асоційованих білків), який багато в чому відображає фізіологічний стан та умови проживання бактерій. Гідрофобність поверхні бактеріальних клітин є важливим фізичним чинником, що визначає інтенсивність адгезії, особливо коли поверхня субстрату має виражені гідрофобні властивості [2, 3].

На другій стадії – фазі безпосереднього розвитку біоплівки відбувається експресія генів, що відповідають за синтез міжклітинних адгезинів. Одним з перших адгезинів виявлений в біоплівках *S. epidermidis* був полісахаридний міжклітинний адгезин (PIA). PIA виявлений в клінічних штамів як *S. epidermidis*, так і *S. aureus*.

У стафілококів також наявні білкові фактори, які відіграють важливу роль у формуванні біоплівок – білок Аар (accumulation associated protein), що ідентифікується як полісахарид-незалежний

міжклітинний адгезин, який може опосередковувати формування біоплівки у *S. epidermidis* та *S. aureus* [4].

В наш час при лікуванні стафілококових інфекцій у дорослих та дітей альтернативними препаратами вибору є макроліди, представником яких є азитроміцин [5]. Азитроміцин є «золотим стандартом» підкласу азалідів, виявляє виразну активність відносно грампозитивних коків: в-гемолітичного стрептококу групи А (*S. pyogenes*), пневмококу (*S. pneumoniae*), стафілококів. Відносно стафілококів та стрептококів від дещо поступається еритроміцину, активність відносно метицилінрезистентного золотистого стафілококу у азитроміцину не виявлена. Показаннями для застосування азитроміцину є інфекції ЛОР-органів (середній отит, ларингіт і синусит, фарингіт, тонзиліт) та дихальних шляхів (загострення хронічного бронхіту, пневмонія), неускладнені захворювання сечостатевої системи (уретрит і цервіцит), спричинені *Chlamydia trachomatis*, інфекції шкіри і м'яких тканин (бешиха, імпетиго, вторинні інфіковані дерматози), у складі схем ерадикації *Helicobacter pylori*. Фармакокінетичні параметри вигідно відрізняють азитроміцин від інших макролідних антибіотиків: біодоступність після перорального прийому складає близько 38 %, рівень азитроміцину у тканинах у 10-200 разів перевищує таку у системному кровотоці, період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) – до 4 діб, ефективна концентрація у тканинах зберігається впродовж 4–7 днів після завершення лікування.

Обов'язковою умовою розвитку гострої та хронічної бактеріальної інфекції є адгезія мікроорганізмів до слизових оболонок і формування мікробних біоплівок. Згідно [6], азитроміцин порушує адгезію, зменшує прилипання *Pseudomonas aeruginosa* до булькалого епітелію, порушує плівкоутворення попереджує хронізацію інфекційного процесу або позитивно впливає на перебіг захворювання. Так, встановлено, що субінгібуючі концентрації препарату інгібують експресію флагеліну-4 і пригнічують рухливість синьогнійної палички, що має важливе значення у пацієнтів з муковісцидозом.

Доведено, що азитроміцин у субінгібуючих концентраціях пригнічує синтез альгінату мікроорганізмами, що призводить до порушення плівкоутворення *P. aeruginosa*.

Як відомо, здатність мікроорганізмів до плівкоутворення створює суттєві проблеми у клінічній практиці: по-перше, біоплівки спричинюють хронічні форми захворювань, серед яких хвороби ЛОР-органів, інфекції м'яких тканин, дихальної, видільної системи, запальні процеси статевих органів, шлунково-кишкового тракту, хронічний остеомиєліт та ін.; по – друге, жоден із антимікробних препаратів, впроваджених в медичну практику, не рекомендовано для застосування при патологіях, зумовлених біоплівками [7, 8] Причина – у необхідній мірі не досліджено антибіоплівкову дію препаратів різних груп та не встановлено їх механізм дії на кожен з етапів її утворення.

### 3. Мета та задачі дослідження

Мета дослідження – встановити антибіоплівкову активність азитроміцину відносно біоплівок *Staphylococcus epidermidis*.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. Визначити вплив азитроміцину на адгезію *S. epidermidis* до абіотичної поверхні та плівкоутворення.
2. Встановити чутливість 1-добових біоплівок *S. epidermidis* до дії азитроміцину.
3. Встановити вплив азитроміцину на гідрофобні властивості стафілокока та здатність продукувати полісахаридний міжклітинний адгезин (PIA).

### 4. Матеріали та методи

У експериментах використовували клінічний штам *Staphylococcus epidermidis* 2265, виділений від хворого урологічного профілю. Культура епідермального стафілокока виявила чутливість до дії оксациліну, кліндаміцину, ципрофлоксацину, еритроміцину та ванкоміцину.

Здатність стафілококу до адгезії на абіотичній поверхні (полістиролові планшети) визначали за методикою Christensen (фіксація 96 % етанолом, фарбування 0,1 % р-ном генціанвіолету) з використанням рідкого поживного середовища № 8 [9]. Мікроорганізми з азитроміцином (концентрації 0,5 МІК та 5,0 МІК) інкубували при 37 °С протягом 1 та 2 год. Після закінчення терміну інкубації, культуру витримували у планшетах протягом 24 год при 37 °С. Адгезивність культури визначали за зміною оптичної густини (OD) на аналізаторі «AbsorbanceMicroplateReader ELx800» (BioTek, США) при довжині хвилі 630 нм.

Антибіоплівкову активність азитроміцину визначали за здатністю впливати на процес формування та на сформовані 1-добові біоплівки бактерій. Дослідження проводили згідно методу сорбції молекул барвника на структурах біоплівки, з подальшою їх десорбцією в органічні розчинники [10]. Експерименти проводили в 96-лункових полістиролових планшетах [11]. При дослідженні впливу сполук на процес плівкоутворення, внесення розчинів досліджуваних речовин та культур проводили одночасно, для сформованих біоплівок розчини сполук вносили на 1-у добу експерименту. Використовували 1-добові культури вирощені на рідкому поживному середовищі № 8. Для приготування інюкуляту, культуру у поживному середовищі розводили у 100 разів (1:100). Термін інкубації складав 24 год при 37 °С. Вміст планшетів видаляли та промивали тричі дистильованою водою, вносили 0,1 % розчин генціанвіолету та витримували 10–15 хв. Для виявлення сформованої біоплівки барвник екстрагували етанолом протягом 15 хв. Вимірювання оптичної щільності проводили на Absorbance Microplate Reader ELx800 (BioTek, США) при довжині хвилі 630 нм. Контролем слугували інтактні культури мікроорганізмів, вирощені за тих самих умов.

Гідрофобність штаму досліджували за допомогою ВАН-тесту у двофазній системі з етилацетатом з наступною оцінкою спорідненості клітин до неполярних розчинників [12]. В експериментах викорис-

тані клітини у логарифмічній фазі росту, які осаджували шляхом центрифугування при 3000 об/хв протягом 15 хв, двічі відмивали розчином 0,9 % NaCl та ресуспендували в цьому розчині до оптичної густини (OD) 0.18–0.22 ( $A_0$ ). Оптичну густину вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 600 нм, в контрольні проби вносили 0,9 % NaCl. До пробірки з бактеріальною суспензією (3 мл) додавали розчинник (0,5 мл) і витримували впродовж 10 хв при кімнатній температурі для насичення. Кожну досліджувану пробу струшували на вортексі протягом 2 хв та залишали при кімнатній температурі до повного розділення фаз (на 15 хв). Після цього водну фазу відбирали у кварцеві кювети для визначення оптичної густини (A). Величину адгезивної активності бактеріальних клітин обчислювали за формулою:

$$Ad \% = 100[1 - (A/A_0)],$$

де  $A_0$  і A – оптична густина водної фази суспензії бактерій до і після розділення фаз відповідно.

Визначення здатності бактерій до продукування полісахаридного міжклітинного адгезина (PIA) проводили з використанням агаризованого середовища *Luria-Bertani* (LB) з додаванням 0,08 % Конго червоного. Однодобові культури, вирощені на агарі LB з 0,5 % глюкози, висівали на чашки Петрі з середовищем (15 мл) та інкубували 24 год при 37 °C. За забарвленням колоній (червоного чи чорного кольору) оцінювали здатність мікроорганізмів до продукції полісахариду: чорні колонії характеризували як полісахарид-продукуючі штами, червоні – полісахарид-непродукуючі штами [1, 4].

### 5. Результати досліджень та їх обговорення

Результати щодо впливу азитроміцину на адгезивність *S. epidermidis* 2265 зображені на рис. 1.

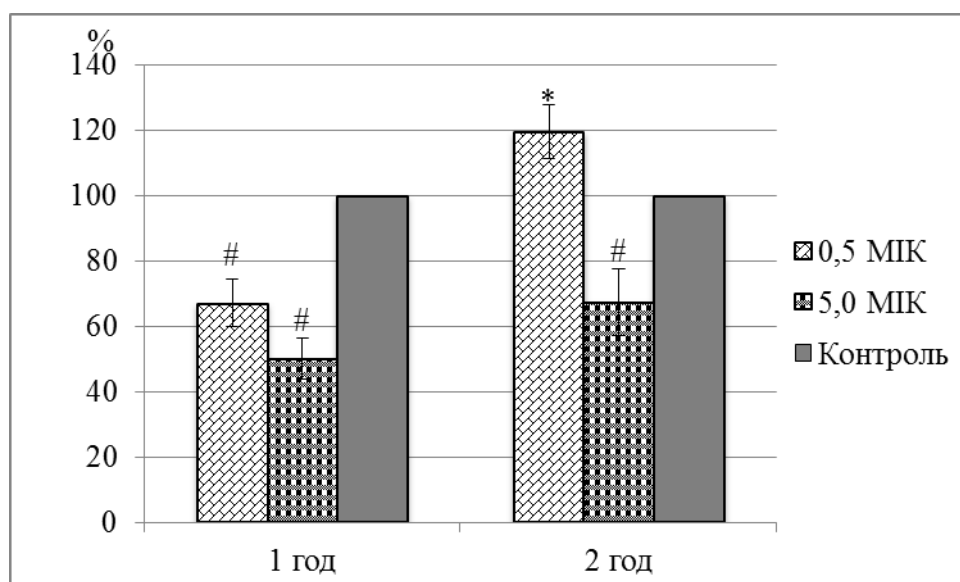


Рис. 1. Вплив азитроміцину на адгезивні властивості *S. epidermidis* 2265 (% адгезованих клітин): \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з 0,5 МІК АЗТ 1 год; \*\* –  $p < 0,05$  у порівнянні з 5,0 МІК АЗТ 1 год; # –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем, АЗТ – азитроміцин

Отримані дані (рис. 1) свідчать, що *S. epidermidis* 2265 характеризується виразними адгезивними властивостями ( $0,24 < OD$ ) до абіотичної поверхні. При дослідженні впливу азитроміцину на першу стадію плівкоутворення (адгезію) встановлено, що препарат впродовж першої години дії дозозалежно порушує адгезію епідермального стафілокока до абіотичної поверхні: у субінгібуючій концентрації (0,5 МІК) інгібіція складає 32,87 %, при 5,0 МІК – 49,87 %. Отримані результати показали, що збільшення терміну інкубації до 2 год не супроводжується посиленням адгезивних властивостей тест-штама мікроорганізму, при 0,5 МІК інгібіція відсутня, при 5,0 МІК складає 32,67 %. Також встановлено, що азитроміцин при дії протягом 1 год у концентрації 0,5 МІК достовірно перевершує таку при інкубації протягом 2 год.

На наступному етапі було оцінено здатність азитроміцину порушувати плівкоутворення та впливати на сформовану 1-добову біоплівку *S. epidermidis* 2265. Отримані результати наведено на рис. 2, 3.

Отримані дані (рис. 2) свідчать, що азитроміцин статистично достовірно порушує плівкоутворення епідермального стафілокока на абіотичній поверхні, ступінь інгібування становить при 0,5 МІК – 80,63 %, при 5,0 МІК – 86,35 % у порівнянні з контролем.

Експериментально встановлено, що азитроміцин не виявляє активності відносно сформованої 1-добової біоплівки *S. epidermidis* 2265, специфічна антимікробна дія не реєструється як при 0,5 МІК, так і при 5,0 МІК (рис. 3).

Отримані результати не є статистично достовірними у порівнянні з контролем.

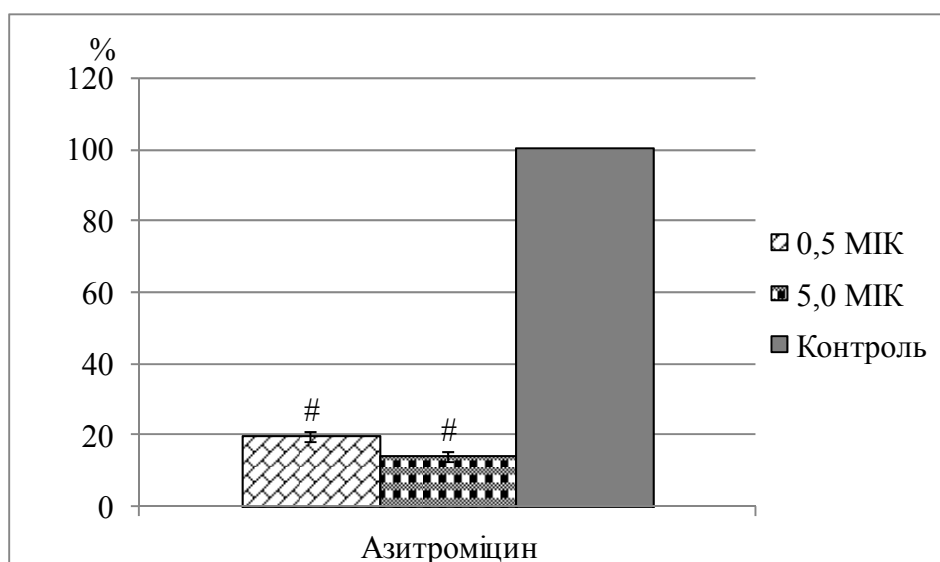


Рис. 2. Вплив азитроміцину на плівкоутворення *S. epidermidis* 2265 (% утворення біоплівки): # –  $p < 0,05$  у порівнянні з контролем

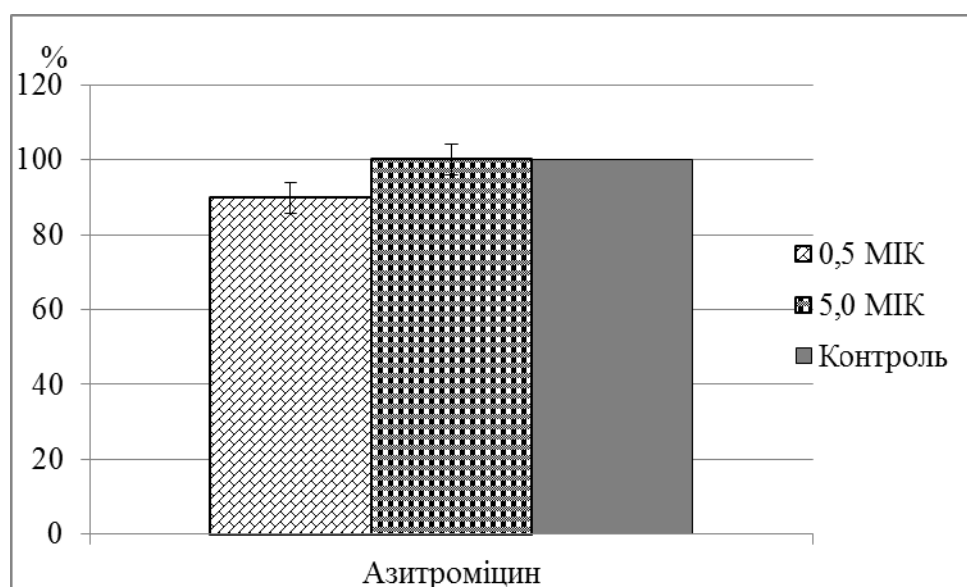


Рис. 3. Вплив азитроміцину на сформовану 1-добову біоплівку *S. epidermidis* 2265 (% утворення біоплівки)

Таким чином, проведені експерименти свідчать про здатність макролідного антибіотика азитроміцину порушувати перші етапи утворення біоплівок, що може бути використано у клінічній практиці для профілактики хронізації гнійно-запальних процесів.

Оскільки антибіоплівковий ефект антимікробних препаратів може бути зумовлений декількома механізмами, серед яких вплив на гідрофобність клітин та продукцію полісахаридного міжклітинного адгезину (PIA), у подальших експериментах ми визна-

чали зміну гідрофобності клітин *S. epidermidis* 2265 та його здатність до продукції PIA.

Отримані результати показали, що азитроміцин у досліджених концентраціях (0,5 МІК та 5,0 МІК) не змінює гідрофобність клітин *S. epidermidis* 2265, адгезивна активність клітин у контролі складає 82,1 % і при дії азитроміцину вона практично не змінюється:

- 82,8 % – при 0,5 МІК;
- 81,1 % – при 5,0 МІК.

Отримані дані відображено на рис. 4.

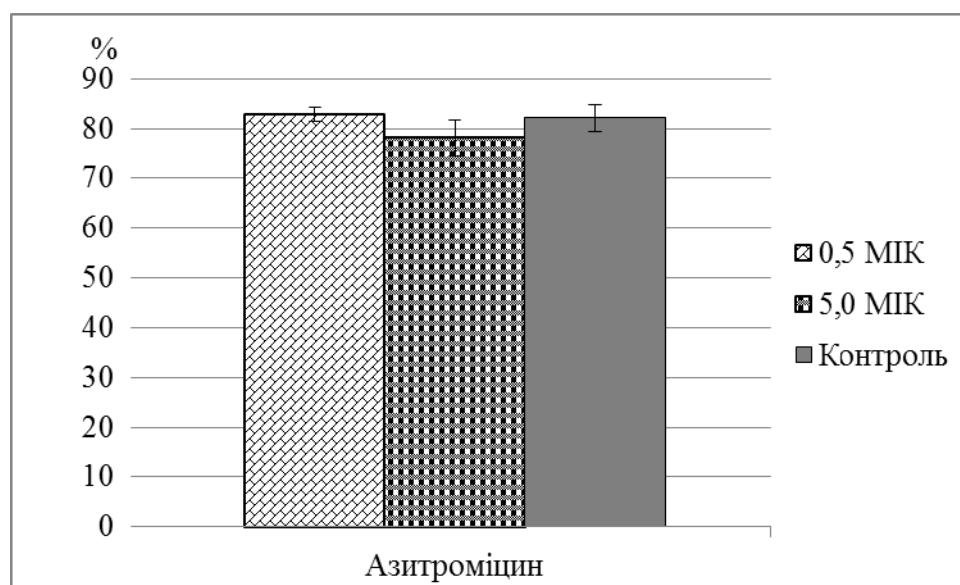


Рис. 4. Вплив азитроміцину на гідрофобні властивості *S. epidermidis* 2265 (% гідрофобності)

В експериментах з використанням Конго червоного встановлено, що у клінічного штаму епідермального стафілококу *S. epidermidis* 2265 відсутня здатність до продукції РІА, усі колонії були червоного кольору. Відсутність продукції полісахаридного міжклітинного адгезину у тест-штаму епідермального стафілококу можливо свідчить про переважання у мікроорганізмі білкових компонентів матриксу [4].

## 5. Висновки

1. Макролідний антибіотик азитроміцин виявляє високу здатність порушувати адгезію та плівкоутворення епідермального стафілококу у концентрації 5,0 МІК.

2. Досліджуваний препарат не виявляє активності відносно сформованої 1-добової біоплівки *S. epidermidis* 2265.

3. Механізм антибіоплівкової дії азитроміцину не зумовлений зміною гідрофобності клітин *S. epidermidis* 2265 та не пов'язаний з продукцією міжклітинного полісахаридного адгезину, що свідчить про необхідність подальших поглиблених досліджень. Можливо його антибіоплівкова активність пов'язана зі впливом на Вар- білок або інші компоненти матриксу мікробної біоплівки. Також, можливий вплив на систему *Quorum sensisg*, що опосередковує синтез інших специфічних факторів, які беруть участь у формуванні стафілококових біоплівок.

## Література

1. Ерошенко Д. В. Влияние факторов внешней среды на первые этапы образования биопленок бактериями *Staphylococcus epidermidis*: дис. ... канд. биол. наук. Пермь, 2015. 137 с.
2. Effect of Antibiotics on Cell Surface Hydrophobicity of Bacteria Causing Orthopedic Wound Infections / Kustos T. et. al. // *Chemotherapy*. 2003. Vol. 49, Issue 5. P. 237–242. doi: 10.1159/000072447
3. The role of hydrophobicity in bacterial adhesion / Oliveira R. et. al. // *BioLine*. 2001. P. 11–22.
4. Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections / Rohde H. et. al. // *Biomaterials*. 2007. Vol. 28, Issue 9. P. 1711–1720. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.11.046
5. Козлова Л. В. Эффективность азитромицина в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей у детей // *Вопросы современной педиатрии*. 2012. Т. 11, № 1. С. 51–55. doi: 10.15690/vsp.v11i1.132
6. Майданник В. Г., Срибная В. Д. Азитромицин: антибактериальные и неантибактериальные эффекты // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. 2013. Т. 3, № 1. С. 64–74.
7. Недашківська В. В., Дронова М. Л., Вринчану Н. О. Біоплівки та їх роль в інфекційних захворюваннях // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. № 4. С. 10–19.
8. Компендиум 2010 – лекарственные препараты / ред. Коваленко В. Н., Викторов А. П. Киев: Морион, 2010. 2240 с.
9. Adherence of coagulase-negative staphylococci to plastic tissue cultures: a quantitative model for the adherence of staphylococci to medical devices / Christensen G. D. et. al. // *Journal of Clinical Microbiology*. 1985. Vol. 22, Issue 6. P. 996–1006.
10. O'Toole G. A. Microtiter dish biofilm formation assay // *Journal of Visualized Experiments*. 2011. Issue 47. P. 2437. doi: 10.3791/2437
11. Образование биопленок – пример «социального» поведения бактерий / Романова Ю. М. и др. // *Микробиология*. 2006. Т. 75, № 4. С. 556–661.
12. Bellon-Fontaine M.-N., Rault J., van Oss C. J. Microbial adhesion to solvents: a novel method to determine the electron-donor/electron-acceptor or Lewis acid-base properties of microbial cells // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 1996. Vol. 7, Issue 1-2. P. 47–53. doi: 10.1016/0927-7765(96)01272-6

Дата надходження рукопису 01.03.2018

**Гринчук Наталія Ігорівна**, кафедра мікробіології та імунології, Навчально-науковий центр "Інститут біології і медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка, пр. Академіка Глушкова, 2, м. Київ, Україна, 03127  
E-mail: natali72grynchuk@gmail.com

**Вринчану Ніна Олексіївна**, доктор медичних наук, завідувач лабораторії, Лабораторія фармакології протимікробних засобів, Державна установа "Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України", вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, Україна, 03057  
E-mail: nvgrinchanu@gmail.com

**Степура Лариса Григорівна**, кандидат технічних наук, доцент, кафедра мікробіології та імунології, Навчально-науковий центр "Інститут біології і медицини" Київського національного університету імені Тараса Шевченка, пр. Академіка Глушкова, 2, м. Київ, Україна, 03127  
E-mail: larisastepura@ukr.net

УДК 614.777:628.1/3

DOI: 10.15587/2519-8025.2018.129681

## РЕЗУЛЬТАТИ МОНІТОРИНГУ ЯКОСТІ ПИТНИХ ВОД ФАСОВАНИХ І ДООЧИЩЕНИХ З ПУНКТИВ РОЗЛИВУ ЗА САНІТАРНО-ХІМІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ

© О. В. Зоріна

*Метою дослідження було провести гігієнічну оцінку якості питних вод фасованих та з пунктів розливу для визначення санітарно-хімічних показників, що не відповідають гігієнічним вимогам, та чинників їх невідповідності з метою подальшої розробки профілактичних заходів. При проведенні досліджень використані методи: санітарно-хімічні, експертної оцінки, гігієнічного моніторингу. Виявлено, що 57 % проб питних вод з пунктів розливу та фасованих після безпосереднього встановлення обладнання або їх тривалого виробництва не відповідали гігієнічним вимогам. Кожна друга проба питної води після додаткового очищення водопровідних питних вод, в першу чергу, поверхневих джерел питного водопостачання, не відповідала гігієнічним вимогам щодо вмісту тригалогенметанів (ТГМ). Найпоширеніший метод зворотного осмосу не спроможний забезпечити вилучення з води ТГМ більше ніж на 40–60 %, що не враховується виробниками доочищених питних вод. Серед 33 вод доочищених водопровідних та 38 з підземних джерел, якість яких не відповідала гігієнічним вимогам, майже 33 % та 24 % відповідно (фактично суттєво більше) мали сухий залишок менше 100 мг/л. За частотою відхилення від гігієнічних нормативів показники якості питних вод можливо розташувати у наступний ряд: хлороформ та інші ТГМ > сухий залишок > перманганатна окиснюваність > забарвленість > амоній та нітрати > феноли > водневий показник, кремній, натрій, хлориди, йод (для питних вод, що виготовляються з водопровідних); кремній > сухий залишок > забарвленість > нітрати > лужність, марганець, водневий показник, загальна жорсткість, каламутність > загальне залізо > фтор, перманганатна окиснюваність, нітрити (для питних вод з підземних джерел). До невідповідної якості питної води приводе відсутність професійного підбору водоочисного обладнання (порушення чинних нормативних вимог щодо проведення попередніх лабораторних досліджень вихідної води, вибору раціональної схеми, технології водопідготовки) та державного нагляду за їх якістю*

**Ключові слова:** фасована питна вода, пункти розливу, доочищення питних вод

### 1. Вступ

Проведення моніторингу якості питних вод є одним із базових завдань в розробці системи профілактичних заходів з охорони навколишнього середовища і здоров'я населення. Дана робота була використана для вирішення задач проекту "Підтримка України в апроксимації європейського законодавства" («Support to Ukraine in approximation of the EU environmental acquis») «APENA проєкт», що мав за мету імплементацію в Україні Директиви 98/83/ЄС «За питної води, призначеної для вживання людиною» (зі змінами 2015 року).

### 2. Літературний огляд

Моніторинг, що проводиться у сфері питного водопостачання, свідчить про незадовільну якість водопровідної питної води в цілому по країні і критичний її стан в окремих регіонах півдня та південного сходу [1, 2]. Одним з виходів із скрутного положення є використання альтернативного питного водопостачання, до якого належить питна вода фасована та з пунктів розливу [3, 4]. Однак, у разі виробництва цих вод не завжди забезпечується їх кваліфікована експлуатація водоочисного обладнання, а також належний контроль як за техноло-