

## МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ

Дьяченко А.Г., Зарицкий А.М.

Сальмонеллы – грамм-негативные, факультативные анаэробные бактерии из семейства *Enterobacteriaceae*, получившие свое название в честь первооткрывателя патолога Сальмона свыше 100 лет назад [1]. Род *Salmonella* включает 2 вида, *S.enterica* и *S.bongori*. Большинство патогенных для человека сероваров относятся к виду *S.enterica*, который ранее назывался *S.choleraesuis*. Последний далее делится на 6 подвидов, обозначаемых I, II, IIIa и IIIb (*S.arizonae*), IV и VI; V сейчас выделен в отдельный вид *S.bongori* [2,3]. Из них наиболее важным является *Salmonella enterica ssp. enterica*. Различия в соматическом (O) и жгутиковом (H) антигенах позволили выделить свыше 2500 серотипов сальмонелл [2,3].

Сальмонеллы могут колонизовать кишечник человека и животных или вызвать системную инфекцию. Некоторые виды сальмонелл лучше адаптированы к людям, другие – к животным. Например, *S.Thyphi* не имеет резервуара среди животных и передается только людьми, в то время как *S.Dublin* поражает почти исключительно телят. Для сальмонелл характерен типичный фекально-оральный жизненный цикл, хотя они могут распространяться через носовую полость в кишечник. Адаптация позволяет бактериям существовать как патоген в восприимчивом хозяине или быть временным членом кишечной микробиоты в менее благоприятном окружении. В практическом смысле это означает, что некоторые серотипы могут выживать в пищевых животных, не вызывая клинических манифестаций заболевания, однако могут вызвать пищевую инфекцию после употребления в пищу мяса такого животного.

Сальмонеллы могут вызывать различные патологические синдромы, включая гастроэнтериты, бактериемию, тифоидную лихорадку, из которых чаще всего встречаются гастроэнтериты. Для нетифоидного сальмонеллеза наиболее характерны клинические проявления в основном со стороны кишечника: тошнота, абдоминальные спазмы, диарея, рвота, головная боль, иногда лихорадка. Типично, симптомы гастроэнтерита развиваются в течение 6-72 ч после поглощения бактерий с пищей. Как правило, заболевание самоограничено, однако в небольшом проценте случаев может наблюдаться инвазивная инфекция и септицемия с диссеминацией возбудителя по всему телу. При этом возможны более серьезные манифестации сальмонеллеза, такие как артриты, пневмонии, остеомиелиты и др. Дети и пожилые люди, а также пациенты с различными иммунодефицитами более чувствительны к такого рода проявлениям сальмонеллеза. Антимикробная терапия в таких случаях обязательна.

**Источник инфекции и пути передачи.** Сальмонеллы являются одной из ведущих причин пищевых интоксикаций в мире. Утверждается, что наилучшим образом проблема контролируется в США и Норвегии – 3 подтвержденных случая сальмонеллеза на 100000 населения [3,4]. В то же время установлено, что на 1 зарегистрированный случай заболевания приходится 38 не зарегистрированных [4]. При этом общее количество инфекций колеблется в пределах 1,4 млн. случаев в год при уровне смертности около 600 случаев в год [4,5]. В других регионах мира и даже в благополучной Европе ситуация значительно сложнее. Так, в Великобритании текущий уровень заболеваемости составляет 28 случаев на 100000 населения, Германии – 96, Чехии – 390 [6]. Наивысшая заболеваемость среди стран ЕС отмечается в Болгарии – 2741 случай на 100000 населения, далее следуют Турция и Мальта, соответственно

2344/100000 и 2141/100000 [6]. По приблизительным подсчетам от 0,8 до 1,4 млрд. людей во всем мире ежегодно заболевает сальмонеллезом. Диарея, наиболее общий симптом сальмонеллеза, ежегодно убивает 3 млн. детей в развивающихся странах [7]. В Африке сальмонеллы являются также важной причиной оппортунистических инфекций и смертности пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [8]. Около 95% случаев сальмонеллеза связаны с употреблением контаминированных пищевых продуктов животного происхождения, таких как мясо, яйца, молоко и молокопродукты, морепродукты, хотя свежие овощи и фрукты также являются важным источником инфекции. Одним из наиболее частых источников сальмонеллезной инфекции в течение многих лет являются яйца, внутренняя часть которых и особенно скорлупа часто контаминированы возбудителями. Так, большинство из 65 вспышек (2119 случаев заболеваний) сальмонеллезом в США в 1986-1987 гг. было связано с этим источником [9]. Однако употребляемые в пищу животные составляют главный вектор передачи сальмонелл людям [10,11]. Другой путь передачи включает стоки с ферм или прямой контакт с пищевыми животными или их фекалиями [12]. Инфекции водного происхождения тоже наблюдаются, однако очень редко [13]. Дополнительным источником инфекции могут быть животные-носители сальмонелл в случае несоблюдения правил личной гигиены. Например, в США зарегистрированы многочисленные случаи передачи возбудителя от нескольких видов рептилий, прежде всего небольших черепах, змей, ящериц. Впрочем, риск инфицирования от этих животных не превышает 3-5% случаев сальмонеллезом в США. Даже домашние животные, такие как кошки, собаки, хомяки, их продукты питания или предметы ухода за ними могут быть причастны к распространению возбудителей и вспышкам инфекции. Наконец, спорадические заболевания и даже вспышки сальмонеллезом могут быть следствием прямого личного контакта, включая случаи нозокомиальной инфекции [14-15]. Таким образом, сальмонеллы достаточно широко распространены в окружающей среде и пищевых животных. Однако поскольку сальмонеллы в пищевых животных могут оставаться практически не распознанными, риск для потребителя является наиболее высоким [16]. Исходя из этого понимания, в ЕС с 1999 г. запрещено использование в сельском хозяйстве в качестве ротовых стимуляторов (т.е. в субтерапевтических дозах) нескольких антибиотиков, включая авопарцин, бацитрацин, спирамицин, тилозин и виргиниамицин. В США подобный запрет действует с 2005 г. и касается терапевтического использования энрофлоксацина в птицеводстве [17].

Обычно бактерии изолируют из образцов свежего стула посевом на слабо селективную плотную среду (агар MacConkey) или более селективную для сальмонелл среду (агар Нектоен). Высоко селективная среда (например, селенитовая с бриллиантовым зеленым) используется для диагностики носительства или во время вспышек заболевания [18]. Инвазивная системная инфекция обычно диагностируется посредством гемокультуры или путем посева образца, взятого из места инфекции. Большинство клинических лабораторий используют антисыворотки или агглютинационные тесты для определения специфических групп сальмонелл, но без идентификации специфических серотипов. Серотипирование изолятов осуществляется в хорошо оснащенных лабораториях при помощи более тонких и совершенных методов (например, основанный на ПЦР фингепринтинг, многолокусное секвенирование и др.).

**Связь серотипов с эпидемическим процессом.** Согласно данным ВОЗ (WHO Global Salm-Serv, [4]) в 2000-2002 гг. среди 15 наиболее часто выделявшихся от людей в мире сероваров сальмонелл наиболее общим был серовар *S.enteritidis* (65% всех изолятов), вслед за ним шли серовары *S.Thyphimurium* (12%) и *S.Newport* (4%). В первую пятерку входили также серовары

*S.Heidelberg*, *S.Infantis*. В списке штаммов сальмонелл, наиболее часто выделяемых от больных людей в США в последние годы, лидируют *S.Thyphimurium*, *S.enteritidis*, *S.Newport*, *S.Heidelberg*, *S.Javiana*. Относительная частота серотипов варьирует от года к году. Как и в Соединенных Штатах, особенностью эпидемического процесса сальмонеллезом в мире является то, что большинство вспышек и эпидемий ассоциированы с одним из двух доминантных сероваров *S.enterica*, который в то же время демонстрирует вариации во времени и пространстве. До 80-х годов прошлого века *S.enterica* серовар *Thyphimurium* (*S.Thyphimurium*) был наиболее широко распространенным сероваром в человеческой популяции по всему миру [19,20]. Однако в конце 80-х серотип *S.enteritidis* стал наиболее частой причиной сальмонеллезом в Европе и его пропорция продолжает возрастать во многих странах мира до сих пор [19-21]. В 1995 г. *S.enteritidis* была причиной 36% всех зарегистрированных случаев инфекции в мире по сравнению с 65% в 2002 г. В то же время *S.Thyphimurium* продолжает лидировать по числу случаев сальмонеллезом в США, хотя разрыв между этими двумя штаммами резко сократился [22]. Причина подобной смены возбудителя практически во всем мире остается неизвестной. Одна из гипотез предполагает существование резервуара *S.enteritidis* в популяции грызунов, другая считает, что эпидемические изменения индуцированы вакцинацией кур на птицефермах против серовара *Gallinarum*, который является близко родственным серовару *S.enterica* [23].

Следует указать, что несмотря на огромное количество зарегистрированных сероваров, сальмонеллы отличаются высокой генетической гомогенностью. Так, в течение 13 лет один и тот же субтип *S.enterica* серотип *enteritidis* доминировал в спорадических и эпидемических проявлениях сальмонеллезной инфекции на Тайване [24]. Клональная диффузия ограниченного числа штаммов наблюдается в Европе, США и других странах [11,25,26]. Различия наблюдаются, как правило, не на генном, а на нуклеотидном уровне, и не сопровождаются структурными изменениями генома. Показано, что свыше 230 хромосомных генов и плазида, несущая гены вирулентности, отвечают за вариабельность изолятов *S.enteritidis*. Кажется, фаги играют критическую роль в генерации генетической дивергенции сальмонелл. 10 из 16 наиболее вариабельных хромосомных областей соответствуют фагоподобным последовательностям, среди которых наиболее важным является фаг  $\phi$ SE20 (ST64b). Именно этот фаготип (*S.enteritidis* PT4) доминирует в Европе, а *S.enteritidis* PT8 – в США [25,26]. Более того, присутствие этих профагов является маркером опасности соответствующих изолятов как эпидемических штаммов. Несмотря на высокую консервативность профаговых областей генома, последние являются важнейшими двигателями эволюции *S.enteritidis*. В сероваре *Thyphimurium* наиболее общим фаготипом является DT104.

*S.enterica* серотип *enteritidis* (*S.enteritidis*) ведущая причина пищевых сальмонеллезом в мире. Его распространенность, по крайней мере частично, объясняется необычной биологией возбудителя – тропностью к репродуктивному тракту птиц, в результате чего внешне здоровые куры несут контаминированные сальмонеллами яйца [27]. Это единственный патоген человека, который рутинно обнаруживают в интактных куриных яйцах, хотя другие серовары сальмонелл также широко распространены на птицефермах и могут заражать яйца через поврежденную скорлупу [28]. Показано, что оба ведущих серотипа сальмонелл (*S.enteritidis* и *S.Thyphimurium*) могут инфицировать репродуктивные органы кур и контаминировать формирующиеся яйца до их созревания. Однако только *S.enteritidis* способна к персистенции после того, как яйца снесены [29]. Контаминированные яйца могут затем переносить возбудителей и инфицировать людей при потреблении сырых яиц. Поэтому

контаминация и персистенция *S. enterica* серовар *enteritidis* в куриных яйцах является уникальной биологической особенностью этих бактерий и очень важной для распространения их в человеческой популяции. Поскольку генетические различия между упомянутыми сероварами сальмонелл не превышают 10-12% [30], причину фенотипических особенностей *S. enteritidis* следует искать, по-видимому, в различной регуляции некоторых генов. Действительно, недавними исследованиями показано, что устойчивость *S. enteritidis* к действию высоких концентраций овальбумина (250 мг/мл) определяется генами *putP*, *proP* и *proU*, контролирующими транспорт пролина, который защищает бактерии от высокого осмотического давления [31]. Кроме того, гены *yafD* и *xthA* необходимы для репарации бактериальной ДНК и выживания бактерий в овальбумине [31].

**Лекарственная устойчивость сальмонелл.** Открытие и широкое применение антибиотиков и других противомикробных препаратов привело к развитию лекарственной устойчивости в результате направленной селекции и распространению в популяции устойчивых штаммов микроорганизмов, обладающих преимуществом при выживании в условиях применения этих препаратов. В числе факторов, способствующих распространению лекарственной устойчивости, следует упомянуть общедоступность антибиотиков, их низкую стоимость, свободную продажу, необоснованное применение, нарушение схемы лечения, немотивированную отмену и т.д. В ряде стран наблюдается четкая корреляция между уровнем продаж антибиотиков и распространенностью резистентных штаммов бактерий [32]. Однако наибольшую угрозу распространения лекарственно устойчивых штаммов сальмонелл и других эпидемически значимых возбудителей несут все возрастающие масштабы применения антибиотиков на животноводческих и птицефермах. Так, из произведенных в 2008 г. в США 12000 т антибиотиков 11500 т были использованы в сельском хозяйстве. Это несет прямую угрозу проникновения и распространения в человеческой популяции устойчивых штаммов сальмонелл через контаминированных ими пищевых животных. Особую опасность представляют возбудители, обладающие множественной лекарственной резистентностью (МЛР). Несущие МЛР-локусы штаммы бактерий обладают важными селективными преимуществами, что приводит к доминированию этих штаммов в бактериальной популяции и вытеснению штаммов, не имеющих таких преимуществ. Как известно, именно это произошло с микобактериями туберкулеза: до 98% первичных случаев туберкулеза ассоциированы с возбудителем, резистентным ко всем известным противотуберкулезным препаратам, что, по сути, вернуло проблему борьбы с туберкулезом в доантибиотиковую эру, а течение болезни стало более злокачественным. Кроме того, распространяющиеся среди пищевых животных МЛР-штаммы сальмонелл формируют резервуар генетических элементов, которыми они могут обмениваться с бактериями, составляющими нормальную микрофлору кишечника. Нельзя забывать, что хромосомные локусы или плазмиды кроме генов, обеспечивающих устойчивость к антибиотикам, содержат, как правило, и другие детерминанты вирулентности, способные превратить условно патогенные или даже сапрофитные микроорганизмы в перманентные патогены. Наконец, в настоящее время даже не оценивается (из-за отсутствия методологии) риск переноса искусственно сформированных и чрезвычайно опасных для человека генетических структур в биосферу в качестве эволюционно значимого фактора. Учитывая высокий консерватизм подобных элементов, их необычайную подвижность, способность к конструированию функционально разнообразных структур, влияние этого фактора на микробиоту будет, несомненно, весьма существенным. Медленно, но неуклонно повышающаяся устойчивость сальмонелл к противомикробным

препаратам становится все более серьезной проблемой для здравоохранения прежде всего потому, что она превратилась в важнейшую эпидемическую детерминанту.

Принимая во внимание все возрастающую угрозу, в январе 2000 г. ВОЗ инициировал международную программу по надзору за сальмонеллезом (WHO Global Salm-Serv, WHO-GSS), в рамках которой была развернута международная система контроля чувствительности сальмонелл к противомикробным препаратам (External Quality Assurance System, EQAS) [24]. В США аналогичные функции выполняет функционирующая в рамках FDA программа контроля лекарственной резистентности бактерий (NARMS). Получаемые в рамках этих и других национальных программ данные необходимы для контроля бактериальной лекарственной устойчивости и сведения к минимуму этой серьезной проблемы. Проблему устойчивости сальмонелл к противомикробным препаратам следует рассматривать с точки зрения медицинской и ветеринарной. NARMS показала неоднозначные тенденции в развитии устойчивости сальмонелл. Так, в 2003 г. 22,5% всех нетифозных штаммов сальмонелл были устойчивы по крайней мере к одному противомикробному препарату по сравнению с 33,8% в 1996 г. В то же время отмечается рост резистентности к амоксициллину/клавулановой кислоте, цефтриаксону, цефтиофуру. Наиболее общим фенотипом МЛР была устойчивость к ампициллину (А), хлорамфениколу/левомицетину (Л), стрептомицину (С), сульфонидам (Су), тетрациклину (Т) – (АЛССуТ) 9,3% изолятов. Фенотип АЛССуТ является преобладающим МЛР-фенотипом во всем мире. Всего не более 6% изолятов бактерий, полученных от людей, обладали лекарственной устойчивостью. Напротив, 44% штаммов сальмонелл, изолированных от пищевых животных на бойнях и товарных фермах были резистентны по меньшей мере к одному противомикробному препарату [33]. Фенотип АЛССуТ также был наиболее характерным для ветеринарных МЛР-штаммов.

**Механизмы лекарственной устойчивости сальмонелл.** Микроорганизмы применяют ряд стратегий для нейтрализации эффекта антибиотиков и других агентов, включая синтез ферментов, инактивирующих препарат посредством его деградации или модификации, уменьшение проницаемости клеточной стенки для антибиотиков, активация отсасывающего (эфлюкс) насоса, модификация клеточной мишени для препарата, которая препятствует взаимодействию препарата с мишенью или делает ее невосприимчивой [34].

Устойчивость сальмонелл к **пенициллинам и цефалоспорином** является следствием продукции ферментов под общим названием  $\beta$ -лактамазы, которые способны разрушать химическую структуру антибиотиков.  $\beta$ -лактамазы – большая и разнообразная группа ферментов, некоторые из которых обладают высокой аффинностью к ограниченному числу противомикробных препаратов, а другие  $\beta$ -лактамазы обладают широким спектром активности против многих антибиотиков [35]. Продукция  $\beta$ -лактамаз сальмонеллами стала важным и общим механизмом устойчивости к  $\beta$ -лактамам [35]. Один из этих ферментов, AmpC, кодируемый *bla<sub>amp</sub>*, определяет устойчивость к большому числу  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, включая **ампициллин, цефтиофур и цефтриаксон**. В других случаях ферменты инактивируют антибиотики, модифицируя их структуру. Скажем, устойчивость сальмонелл к **аминогликозидам** определяется модифицирующими ферментами, такими как аминогликозид-фосфотрансферазы, аминогликозид-ацетилтрансферазы, аминогликозид-аденилтрансферазы, функция которых заключается в фосфорилировании, ацетилировании и аденилировании соответствующих аминогликозидов [36]. Так, аминогликозид-фосфотрансфераза, кодируемая *aphA*, обеспечивает резистентность к канамицину, аминогликозид-ацетилтрансфераза, кодируемая *aacC*, вызывает устойчивость к

**гентамицину**, наконец, аминогликозид-аденилтрансферазы, которые кодируются генами *aadA* и *aadB*, отвечают за устойчивость к **стрептомицину** и гентамицину, соответственно [37].

Один из видов устойчивости связан с модификацией клеточной мишени. Так, резистентность к **фторхинолонам (ФХ)** ассоциирована с мутацией в гене, кодирующем бактериальную топоизомеразу. В клетке для ФХ имеются две мишени: топоизомераза II (ДНК-гираза) и топоизомераза IV, генетически родственные, но отличные ферменты, принимающие участие в репликации ДНК. ФХ стабилизируют разрывы нитей ДНК, образованные гиразой или топоизомеразой IV, связываясь с ДНК и ферментом в единый комплекс. Этот комплекс блокирует движение репликазы вдоль нити ДНК. Два фермента обладают значительной гомологией на белковом уровне и имеют тетрамерную структуру  $A_2B_2$ . *GyrA* и *GyrB* субъединицы гиразы кодируются генами *gyrA* и *gyrB*. *ParC* и *ParE* субъединицы топоизомеразы IV детерминируются в свою очередь генами *parC* и *parE*. ДНК-гираза имеет две функции: удаление позитивных суперспиралей во время репликации ДНК и введение негативных суперспиралей (одна суперспираль на 15-20 вращений ДНК спирали) в присутствии АТФ для упаковки ДНК [38]. АТФ-связывающий домен находится в N-терминальной половине *GyrB*, в то время как функция связывания и разрезания ДНК зависит от *GyrA*. Роль топоизомеразы IV заключается в разделении двух соединенных ДНК молекул [38-40]. Как гираза, так и топоизомераза IV необходимы для роста и размножения клеток. Таким образом, они представляют собой потенциально летальные мишени для ФХ. Мутация препятствует связыванию (или уменьшает его аффинитет) препарата с ферментом, предотвращая тем самым его противомикробную активность. У ФХ-устойчивых клинических изолятов наиболее часто встречаются мутации в генах *gyrA* и *parC* [38-40]. Как правило, серин в 83 положении замещается на лейцин или фенилаланин. Возможны также замещения аспарагина 87 на тирозин или глицин. В гене *parC* возможна замена тирозина 57 на серин [39]. Важным представляется наблюдение, что ФХ способны не только индуцировать формирование защитных мутаций в чувствительных штаммах сальмонелл, но и обеспечивать селективное накопление в популяции микроорганизмов штаммов, несущих подобные мутации [40].

Устойчивость к **тетрациклину и хлорамфениколу** обусловлена активацией эфлюкс-насосов, которые удаляют токсические вещества из бактериальной клетки. Гены и белки эфлюкс-насосов имеются как у чувствительных, так и устойчивых к антимикробным препаратам бактериям. Некоторые из систем индуцируются своими субстратами, так что восприимчивые штаммы становятся резистентными. Противомикробная устойчивость эфлюкс-мутантов есть следствие двух механизмов: повышенной экспрессии белков эфлюкс-насоса или мутации в белках насосов, которые делают удаление внутриклеточных контаминантов более эффективным. В любом случае внутриклеточная концентрация антимикробных субстратов снижается, и организм становится менее чувствительным к этому агенту. Эфлюкс-насосы могут быть специфичными для одного определенного субстрата или могут переносить ряд структурно разнородных компонентов, включая антибиотики разных классов. Такие насосы часто ассоциированы с МЛР. Однако, как правило, речь не идет о полной лекарственной устойчивости. Обычно устойчивость в этом контексте проявляется в виде повышения минимальной подавляющей концентрации (МПК) определенного препарата. Таким образом, клиническое значение эфлюкс-медиированной устойчивости зависит от вида, препарата или инфекции. Гены, кодирующие эфлюкс-насосы, могут быть локализованы на хромосоме или на подвижных элементах, таких как плазмиды (например, *tet* и *gac* гены). Для удаления первого активируется *tet* ген, в то время как устойчивость к хлорамфениколу

кодируется генами *floR* и *cml* [41]. В ряде видов бактерий устойчивость к хлорамфениколу кодируется через модификацию мишени ферментом ХА-ацетилтрансфераза, который кодируется геном *cat*.

**Триметоприм и сульфонамиды** ингибируют ряд ферментов метаболического пути биосинтеза фолиевой кислоты в бактериальной клетке. Резистентность к сульфонамидам обеспечивается генами *sulI* и *sulII*, которые кодируют модифицированные дигидроптероат синтетазы, имеющие низкую аффинность к сульфонамидам, но сохраняющие функциональную активность. Подобным же образом устойчивость к триметоприму кодируется геном *dhfr*, продукт которого, дигидрофолат редуктаза, имеет слабую аффинность к лекарственному средству.

**Механизмы диссеминации антибиотикорезистентности.** Лишь немногие из более чем 2500 сероваров сальмонелл обладают эпидемическими потенциями, с которыми, среди прочих, связывают множественную лекарственную резистентность бактерий. Горизонтальный перенос эпидемически значимых последовательностей может осуществляться разными способами, в том числе посредством различных подвижных генетических элементов. Одним из наиболее распространенных в мире эпидемических вариантов сальмонелл является *Salmonella enterica* серовар *Typhimurium* DT104. Этот серовар, скорее всего, обязан своим происхождением двум независимым эволюционным событиям. Одно из них – интеграция первого геномного острова сальмонеллы размером 43 т.п.н. (SGI1), который несет МЛР-гены (*pse* детерминирует устойчивость к ампициллину, *flo R* – хлорамфениколу, *str* или *aad* – стрептомицину, *sulI* – сульфаниламидам, *tetR* или *tetG* – тетрациклину) [42]. Второе – интеграция P22-подобного фага в хромосому с образованием профага PDT17 или ST104, который кодирует 64 открытых рамок считывания размером 41 т.п.н., но без генов устойчивости к антибиотикам. В сероваре *Typhimurium* DT104 SGI1 расположен между генами *thdF* и *int2*, кодирующим интегразу, с неполными 18-п.н. прямыми повторами на обоих концах фрагмента [43]. На одном из концов SGI1 расположен генный кластер размером 13 т.п.н., ответственный за АЛССуТ фенотип и включающий интегрон 1 класса группы In4 [42]. Интегроны как мобильные генетические элементы участвуют в диссеминации резистентных генов и могут быть расположены на плазмиде или интегрированы в бактериальную хромосому. Интегроны содержат гены, необходимые для встраивания и исключения генетического материала из плазмид, транспозонов и хромосом, факторы, необходимые для экспрессии резистентных генов, сайт рекомбинации (*attI*) и набор встраиваемых генов. Интеграза может рекомбинировать кластер генов в специфический сайт рекомбинации. Вслед за набором генов, кодирующим фенотип АЛССуТ, следуют гены *qacEd* и *sulI*, которые детерминируют резистентность к производным четвертичного аммония и сульфонамидам, соответственно. Способность интегровов преодолевать внутри- и межвидовые барьеры обеспечивает возможность переноса генов, обеспечивающих резистентность бактерий, из разных источников сальмонеллам и между штаммами этого вида возбудителей.

Другими важными механизмами переноса генов резистентности являются трансформация, конъюгация и трансдукция [34]. Трансформация характеризуется поглощением, интеграцией и экспрессией свободных молекул ДНК. Молекулы ДНК высвобождаются во внеклеточную среду из распадающихся клеток или вирусов. Если высвобождающаяся ДНК содержит гены резистентности, клетки-реципиенты могут приобрести соответствующую резистентность. При трансдукции в ходе нормального инфекционного процесса часть ДНК хозяина может переноситься в реципиентные клетки фагами. Эта новая ДНК может интегрироваться в геном

хозяина и экспрессировать. В процессе конъюгации перенос плазмид медируется межклеточными мостиками (пилями), которые кодируются плазмидами [34]. Многие из генов резистентности обнаруживаются также в транспозоне Tn21 – мобильном генетическом элементе.

Таким образом, детальный анализ фенотипических особенностей и генотипический анализ наиболее чувствительных областей генома необходим для надзора за биологией сальмонелл, изменения которой могут привести к появлению эпидемических вариантов возбудителя.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Salmon D.E. The bacterium of swine-plague / D.E. Salmon, T. Smith // *Am.Month.Microb.J.*-1886.-V.7.-P.214.
2. Coburn B. Salmonella, the host and disease: a brief review / B. Coburn, G.A. Grassl, B.B. Finlay // *Immunol.Cell Biol.*-2007.-V.85.-P.112-118.
3. Centers for Disease Control and prevention (CDC) / Salmonella surveillance: annual summary, 2005 // US Dept.Health Human Services.
4. Food-related illness and death in the United States / P.S.Mead, L.Slutsker, V.Dietz [et al.] // *Emerg.Infect.Dis.*-1999.-V.5.-P.607-625.
5. Web-based surveillance and global Salmonella distribution, 2000-2002 / E.Galanis, D.Wong, M.E.Patric [et al.] // *Emerg.Infect.Dis.*-2006.-V.12.-P.1-7.
6. de Jong B. The comparative burden of salmonellosis in the European Union member states, associated and candidate countries / B.de Jong, K.Ekdahl // *BMC Public Health.*-2006.-V.6: 4.
7. White P.L. Strategies to control Salmonella and Campylobacter in raw poultry products / P.L.White, A.R.Baker, W.O.James // *Rev.Sci.Tech.*-1997.-V.16.-P.525-541.
8. Les salmonelles au centre hospitalier universitaire de Fann a Dakar: aspects bacteriologiques / A.I.Sow, M.Seydi, M.Thiaw [et al.] // *Med.Mal.Infect.*-2000.-V.30.-P.657-660.
9. The emergence of grade A eggs as a major source of Salmonella enteritidis infections: new implications for the control of salmonellosis / M.E.Louis, D.L.Morse, M.E.Potter [et al.] // *JAMA.*-1988.-V.259.-P.2103-2107.
10. E.coli O157 and Salmonella spp. In white-tailed deer and livestock / L.A.Branham, M.A.Carr, C.B.Scott, T.R.Callaway // *Curr.Issues Intest.Microbiol.*-2005.-V.6.-P.25-29.
11. Epidemiological analysis of Salmonella enterica ssp. enterica serovars Hadar, Brancaster and Enteritidis from humans and broiler chickens in Senegal using PFGE and antibiotic susceptibility / E.Cardinale, J.D.P.Gros-Claude [et al.] // *J.Appl.Microbiol.*-2005.-V.99.-P.968-977.
12. Hill V.R. Performance of swine waste lagoons for removing Salmonella and enteric microbial indicators / V.R.Hill, M.D.Sobsey // *Trans.Am.Soc.Agric.Eng.*-2003.-V.46.-P.781-788.
13. A community waterborne outbreak of salmonellosis and the effectiveness of a boil water order / F.J.Angulo, S.Tippen, D.J.Sharp [et al.] // *Am.J.Public Health.*-1997.-V.87.-P.580-584.
14. Reptile-associated salmonellosis in New York State / D.M.Ackman, P.Drabkin, G.Birkhead, P.Cieslak // *Pediatr.Infect.Dis.J.*-1995.-V.14.-P.955-959.
15. Finley R. Human health implications of Salmonella-contaminated natural pet treats and raw pet food / R.Finley, R.Reid-Smith, S.Weese // *Clin.Infect.Dis.*-2006.-V.42.-P.686-691.
16. Prevalence of Salmonella in diverse environmental farm samples / A.Rodriguez, P.Pangloli, H.A.Richards [et al.] // *J.Food Prot.*-2006.-V.69.-P.2576-2580.
17. Changes in antimicrobial susceptibility in a population of Salmonella enterica serovar Dublin isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005 / M.Akiba, Y.Nakaoka, M.Kida [et al.] // *J.Antimicrob.Chemother.*-2007.-V.60.-P.1235-1242.



18. Pegues D.A. *Salmonella* species, including *Salmonella typhi* / D.A.Pegues, M.E.Ohi, S.I.Miller // In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6<sup>th</sup> ed.-2005.-P.2636-2654.
19. Cogan T.A. The rise and fall of *Salmonella* Enteritidis in the UK / T.A. Cogan, T.J. Humphrey // J.Appl.Microbiol.-2003.-V.94(Suppl).-P.114S-119S.
20. Poppe C. Epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis / C. Poppe // In: *Salmonella enterica* serovar Enteritidis in human and animals, ed. A.M. Saed., M.E. Potter, and P.G. Wall. Iowa: Ames, Iowa State University Press.- 1999.-P.3-19.
21. Epidemiological analysis of *Salmonella enterica ssp. enterica* serovars Hadar, Brancaster and Enteritidis from humans and broiler chickens in Senegal using pulsed-field gel electrophoresis and antibiotic susceptibility / E.Cardinale, J.D.Gros-Claude, K.Rivoal [et al.] // J.Appl.Microbiol.-2005.-V.99.-P.968-977.
22. Gastrointestinal microbial ecology and the safety of our food supply as related to *Salmonella* / T.R.Callaway, T.S.Edrington, R.C.Anderson [et al.] // J.Anim.Sci.-2008.-V.86.-P.E163-E172.
23. *Salmonella enteritidis* epidemic / L.R.Ward, J.Threlfall, H.R.Smith, S.J.O'Brien // Science.-2000.-V.287.-P.1753-1754.
24. Pulsed-field gel electrophoresis, plasmid profiles and phage types for the human isolates of *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis obtained over 13 years in Taiwan / J.-C.Pang, T.-H.Chiu, C.-S.Chiou [et al.] // J.Appl.Microbiol.-2005.-V.99.-P.1472-1483.
25. Genotypic characterization by PFGE of *Salmonella enterica* serotype Enteritidis phage types 1, 4, 6 and 8 isolated from animal and human sources in three European countries / I.Laconcha, D.L.Baggesen, A.Rementeria, J.Garaizar // Vet.Microbiol.-2000.-V.75.-P.155-165.
26. *Salmonella* Enteritidis infections, United States, 1985-1999 / M.E.Patric, P.M.Adcock, T.M.Gomez [et al.] // Emerg.Infect.Dis.-2004.-V.10.-P.1-7.
27. Humphrey T. *Salmonella*, stress responses and food safety / T.Humphrey // Nat.Rev.Microbiol.-2004.-V.2.-P.504-509.
28. Guard-Pettr J. The chicken, the egg and *Salmonella enteritidis* / J.Guard-Pettr // Environ.Microbiol.-2001.-V.3.-P.421-430.
29. *Salmonella enteritidis* colonization of the reproductive tract and forming and freshly laid eggs of chickens / L.Keller, C.Benson, K.Krotec, R.Eckroade // Infect.Immun.-1995.-V.63.-P.2443-2449.
30. Ekena K. Activation of a new proline transport system in *Salmonella* Thyphimurium / K.Ekena, M.K.Liao., S.Maloy // J.Bacteriol.-1990.-V.172.-P.2940-2945.
31. Identification of genes associated with survival *Salmonella enterica* Serovar Enteritidis in chicken egg albumen / R.I.Clavijo, C.Loui, G.L.Andersen [et al.] // Appl.Environ.Microbiol.-2006.-V.72.-P.1055-1064.
32. European study on the relationship between antimicrobial use and antimicrobial resistance / S.Bronzwaer, O.Cars, U.Buchholz [et al.] // Emerg.Infect.Dis.-2002.-V.8.-P.278-282.
33. National antimicrobial resistance monitoring system-enteric bacteria (NARMS) / 2003 Executive report // US FDA: Rockville, MD.-2006.
34. Foley S.L. food animal-associated *Salmonella* challenges: pathogenicity and antimicrobial resistance / S.L.Foley, A.M.Lynne // J.Anim.Sci.-2008.-V.86.-P.E173-E187.
35. Bush K. Beta-lactam antibiotics: penicillins / K.Bush // In: Antibiotic and Chemotherapy: anti-infective agents and their use in therapy. R.G.Finch, D.Greenwood, S.R.Norrby and R.J.Whitley, ed. Churchill Livingstone: Edinburg, UK.-2003.-P.224-258.

36. Poole K. Aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* / K.Poole // *Antimicrob.Agents Chemother.*-2005.-V.49.-P.479-487.
37. Multiple antimicrobial resistance in plague: an emerging public health risk / T.J.Welch, W.F.Fricke, P.F.McDermott [et al.] // *PLoS ONE.*-2007.-2.-e309.
38. Chen F.-J., Lo H.-J. Molecular mechanisms of fluoroquinolone resistance / F.-J.Chen, H.-J.Lo // *J.Microbiol.Immunol.Infect.*-2003.-V.36.-P.1-9.
39. Mutations in topoisomerase genes of fluoroquinolone-resistant *Salmonella* in Hong Kong / J.M.Ling, E.W.Chan, A.W.Lam, A.F.Cheng // *Antimicrob.Agents Chemother.*-2003.-V.47.-P.3567-3573.
40. Fluoroquinolone treatment of experimental *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 infections in chickens selects for both *gyrA* mutations and changes in efflux pump gene expression / L.P.Randall, D.J.Eaves, S.W.Cooles [et al.] // *J.Antimicrob.Chemother.*-2005.-V.56.-P.297-306.
41. Butaye P., Cloeckaert A., Schwarz S. Mobile genes coding for efflux-mediated antimicrobial resistance in gram-positive and gram-negative bacteria // *Int.J.Antimicrob.Agents.*-2003.-V.22.-P.205-210.
42. Detection of multidrug-resistant *Salmonella enterica* Serovar Thyphimurium phage types DT102, DT104, and U302 by multiplex PCR / C.-H.Chiu, L.-H.Su, C.-H.Chu [et al.] // *J.Clin.Microbiol.*-2006.-V.44.-P.2354-2358.
43. The *Salmonella* genomic island 1 is an integrative mobilization element / B.Doublet, D.Boyd, M.R.Mulvey, A.Cloeckaert // *Mol.Microbiol.*-2005.-V.55.-P.1911-1924.