

Патогенность пищевых сальмонелл

Pathogenicity of foodborne *Salmonella*

Jean-Yves D'Aoust

Health Protection Branch, Health and Welfare Canada, Sir Frederick Banting Research Centre, Ottawa,
Ontario, Canada

(Получено 18 сентября 1990; принято 9 октября 1990)

Сальмонеллы остаются лидирующим этиологическим агентом бактериальных пищевых заболеваний. Хотя сальмонеллез человека обычно проявляется как самоограниченный эпизод энтероколита, это заболевание может переходить в хроническое состояние и состояние истощения. Лечение антибиотиками неосложненного сальмонеллеза противопоказано, поскольку это способствует состоянию носительства. Клиническое лечение системных инфекций новейшими лекарствами, такими как цефалоспорины третьего поколения и хинолоны, является многообещающим, особенно в свете увеличения устойчивости сальмонелл к традиционным терапевтическим средствам: ампициллину, хлорамфениколу и триметоприм-сульфаметаксозолу. Исследования в разработке эффективных вакцин из авирулентных аукострофных или из штаммов без плазмид вирулентности могут окончательно облегчить контроль сальмонеллеза в человеческих популяциях и в различных секторах сельского хозяйства. Сальмонеллез человека отражает исход конфронтации между гуморальным и клеточным иммунными ответами хозяина, а также детерминанты вирулентности инвазивного возбудителя. Следуя адгезин-зависимому прикреплению сальмонелл к эпителиальным клеткам просвета (кишечника), инвазивный возбудитель усваивается внутри микробной клетки рецепторно-зависимым механизмом эндоцитоза. Цитотоксин, локализованный в бактериальной клеточной стенке, вероятно, может облегчать вход сальмонелл в эпителиальный слой. Цитоплазматическое перемещение инфицированной эндосомы к базальной эпителиальной мембране достигает высшей степени при высвобождении сальмонелл в lamina propria. В течение инвазивного процесса сальмонеллы секретируют термолabile энтеротоксин, который ускоряет сетевое истечение воды и электролитов в просвет кишечника. Хотя небрюшнотифозные сальмонеллы обычно ускоряют локализованный иммунный ответ в тканях кишечника, тифозные и другие высоковирулентные штаммы, такие как *S. dublin* и *S. choleraesuis*, проникают в более глубокие ткани через лимфатические сосуды и капилляры и вызывают основной иммунный ответ. Усилия настоящих исследований сосредоточены на молекулярной характеристике роли плазмид вирулентности и хромосомных генов в патогенности сальмонелл.

Ключевые слова: сальмонелла; патогенность; вирулентность; антибиотикоустойчивость; сальмонеллез; лечение; иммунология; токсины; плазмиды

Key words: *Salmonella*; Pathogenicity; Virulence; Antibiotic resistance; Salmonellosis; Therapy; Immunology; Toxins; Plasmids

Симптоматика и лечение

Краткий обзор клиники

Небрюшнотифозный сальмонеллез

Сальмонеллез человека, вызванный небрюшнотифозными штаммами сальмонелл, обычно проявляется самоограниченным эпизодом энтероколита с разрешением симптомов в пределах 5 дней от начала заболевания (Таблица I). За инкубационным периодом в пределах от 8 до 72 ч нередко следует появление болей в животе, тошноты и водянистой диареи с редкой слизью и следами крови в стуле. Также описаны другие клинические симптомы, такие как анорексия, рвота и головная боль (Johnson and Pape, 1983; Yoshikawa et al., 1980). Небольшое повышение температуры короткой продолжительности (<48 ч) часто сопровождает диарейное заболевание. К инфекции наиболее чувствительны дети первых лет жизни, старики и лица с иммунодефицитами. За исключением *S. choleraesuis* и *S. dublin*, которые имеют определенную склонность к системному распространению, небрюшнотифозный сальмонеллез обычно ограничивается кишечным трактом, где возникает полиморфно-лейкоцитарная воспалительная реакция в lamina propria слизистой оболочки. Клинические симптомы неосложненных эпизодов энтероколита могут сохраняться до 5 дней, за которыми следует состояние асимптомного носительства менее двух месяцев в <15% случаев. Диагноз небрюшнотифозного энтероколита основывается на выделении этиологического агента из проб кала (Hornick, 1988).

Клиническое лечение заболевания в основном поддерживающее и основывается на возмещении жидкостей и электролитов. Назначение слабых мышечных релаксантов для сведения к минимуму болей в животе должно ограничиваться тяжелыми случаями, поскольку

антиперистальтический эффект этих лекарств может продлить состояние диареи. Лечение энтероколита традиционными антибиотиками противопоказано, поскольку они приносят незначительное клиническое улучшение и имеют тенденцию продлевать состояние носительства. Редко встречающееся перемещение небрюшнотифозных сальмонелл из кишечного тракта в кровяное русло (бактериемия) может переродиться в более серьезные очаговые инфекции. Последние могут возникнуть вследствие болезней сосудов, существовавших ранее, таких как аневризмы и абсцессы, таким образом, основывая внутрисосудистую нишу патогенных микроорганизмов (Hornick, 1988). Лечение хлорамфениколом очаговых инфекций широко используется, но требует близкого мониторинга больных на токсичность для костного мозга (т.е. апластическую анемию). Нежелательное действие на больных этих лекарств или инфицирование хлорамфеникол-устойчивыми штаммами требует смены лечения ампициллином. Триметоприм-сульфаметоксазол (ТМХ) или более новые терапевтические препараты могут применяться для лечения очаговых инфекций, вызванных штаммами устойчивыми к хлорамфениколу и ампициллину или при последующем развитии гиперчувствительности к ампициллину или токсичности хлорамфеникола у лечившихся больных.

Брюшной тиф

В противоположность небрюшнотифозному сальмонеллезу, инфекции человека, вызванные *S. typhi* (брюшной тиф) и паратифозными штаммами более тяжелы с характерной особенностью развития системного распространения возбудителя и инвазии внекишечных тканей. Последующий период инкубации варьируется от 8 до 28 дней, неспецифическими симптомами – лихорадкой, ознобами и болью в животе с сопутствующей бактериемией, с постепенно возрастающей интенсивностью в течение первой недели заболевания. Появление водянистого стула (или запора) с сохранением болей в животе, прострации и розеолезной сыпью на коже, которая редко поражает конечности, обычно встречается во вторую неделю заболевания (Таблица 1). Течение заболевания в последующие 2 недели может вызвать постепенное разрешение симптомов, возможны рецидивы спустя 7-14 дней после завершения антибиотикотерапии или более серьезные состояния, такие как перфорация кишечника, остеомиелит и менингит. Частота смертности от инфекции, вызванной *S. typhi*, варьирует от 1% в развитых странах до более 10% в странах третьего мира (Butler, 1988). Диагноз брюшного тифа основан на раннем выделении *S. typhi* из крови или костного мозга у больных, пролеченных антибиотиками. Пробы мочи и кала являются полезным дополнением к клиническому диагнозу. Серодиагностический тест Видаля обнаруживает соматические (O) и жгутиковые (H)-специфические антитела в сыворотке человека, но клинический опыт подчеркивает ограниченную надежность этого диагностического подхода. Недавнее изобретение процедуры ELISA для определения в сыворотке Vi-антител (Losonsky et al., 1987) или изотопный зонд, который специфически распознает Vi-детерминантные гены в пробах инфицированной крови (Rubin et al., 1989), могут доказать значимость в определении брюшного тифа. Лечение этого бактериемического заболевания традиционно основано на 14-дневном курсе перорального применения хлорамфеникола, но его ограниченная бактерицидная активность, несомненно, способствует развитию хронического носительства. При наличии антибиотикоустойчивых штаммов используют альтернативные терапевтические средства, такие как ампициллин и триметоприм-сульфаметоксазол (ТМХ) (Brian et al., 1986). Устойчивость приобретенных иммунопротективных факторов, последующих за инфекциями, вызванными *S. typhi*, значительно различается. Sarasombath et al. (1987) обнаружил, что клеточный иммунитет сохраняется 16 недель, тогда как специфичные для *S. typhi* IgG и IgM, соответственно, были определены в сыворотке спустя 2 года и 16 недель после инфекции. Кроме того, секреторный IgA (sIgA) может определяться в кишечнике на протяжении 48 недель.

Современные лечебные препараты

Увеличивающаяся во всем мире распространенность штаммов сальмонелл, устойчивых к хлорамфениколу, ампициллину и ТМХ, и сопровождающаяся аллергией у больных к этим традиционным химиотерапевтическим препаратам способствует исследованиям и разработке современных препаратов для лечения брюшного тифа, состояний хронического носительства и других системных последствий сальмонеллезных инфекций. Многообещаемыми являются недавние сообщения о лечебных эффектах цефалоспоринов третьего поколения (Таблица II) и хинолонов (Таблица III). Активность *in vitro* цефалоспоринов против *S. typhi* от 2 до 12 раз

больше, чем ампициллина, и в 500 раз больше, чем хлорамфеникола. Их активность против небрюшнотифозных сальмонелл соизмерима (Bryan et al., 1986). Современные цефалоспорины различаются между собой по высоким уровням антибиотика, накапливаемого в крови и спинномозговой жидкости после парентерального введения, и их связью с некоторыми побочными эффектами. Способность цефоперазона достигать эффективных концентраций в желчи и желчном пузыре делает этот препарат особенно хорошо подходящим для лечения брюшного тифа и паратифов (Таблица II). Более быстрое полувыведение цефтриаксона (5-10 ч) среди других цефалоспоринов также имеет терапевтическое значение. Устойчивость цефалоспоринов к бактериальной β -лактамазе (Cherubin et al., 1986), их низкая алергогенность у больных, чувствительных к пенициллину, и высокая бактерицидная активность цефтриаксона и цефотаксима среди кислотного микроокружения фаголизосом подчеркивает ценность этих препаратов в лечении брюшного тифа и других системных инфекций (Soe and Overturf, 1987).

Пероральное назначение хинолонов успешно используют в последние годы для лечения системных сальмонеллезных инфекций (Таблица III). Антибактериальному действию этих препаратов свойственно ингибирование бактериальной ДНК-гиразы посредством связывания хинолона с А и В субединицами целевого фермента (Fass, 1985; Neu, 1987). Хинолоны не поражают активность ДНК млекопитающих, поддерживают эффективные уровни в сыворотке продолжительный период времени, легко проникают в фагоциты, содержащие сальмонеллы, и дают несколько побочных эффектов (Neu, 1987). Эти препараты не выбирают для устойчивых мутантов, и они не уничтожают защитную кишечную микрофлору (Diridl et al., 1986). Ограниченные клинические исследования орального применения ципрофлоксацина привели к способствующим результатам в лечении брюшного тифа и уничтожению состояний брюшнотифозно и небрюшнотифозного хронического носительства (Таблица III). Недавнее сообщение об удачном лечении норфлоксацином небрюшнотифозных носителей, связанных с двумя вспышками в учреждениях поддерживает свидетельство терапевтической эффективности хинолонов (Cherubin and Kowalski, 1990).

Бактерионосительство

Периодическое выделение с калом, которое может следовать за острой фазой сальмонеллеза человека, может быть короткой продолжительности (выздоровливающий носитель) или может сохраняться до года и более (хронический носитель), если последнее состояние не было эффективно пролечено. Состояние носительства касается перерабатывающей и пищевой промышленности, поскольку ощутимый риск перекрестной контаминации пищи инфицированными работниками продовольственных складов и возможностью вспышек пищевых заболеваний. Хотя временное удаление работников продовольственных складов с небрюшнотифозной диареей от работы в чувствительных областях является обычной практикой, нет единодушия о необходимости исключения бессимптомных работников от их обязанностей, связанных с пищей, и необходимости подвергать их дополнительной проверке кала (Cruickshank and Humphrey, 1987).

Обзор 32 работ показал, что средняя продолжительность выделения, следующего за небрюшнотифозным сальмонеллезом, была 5 недель и, что немногим более 1% больных стали хроническими носителями (Buchwald and Blaser, 1984). В последующем было показано, что распространенность и продолжительность выделения сальмонелл был наибольшей у маленьких детей и женщин. В состоянии выздоравливающего носительства дети могут выделять 10^6 - 10^7 сальмонелл на грамм кала, в то время как взрослые выделяют существенно меньше организмов (Cruickshank and Humphrey, 1987). Лечение хронических небрюшнотифозных носителей ампициллином и выполнение холецистэктомии, когда заподозривается инфекция желчного пузыря, приводили к низкой частоте благоприятного исхода (Bryan et al., 1986; Buchwald and Blaser, 1984). Химиотерапия цефоперазоном, который поддерживает высокие концентрации в желчи, или цефтриаксоном с его сравнительно долгим полувыведением является многообещающей (Таблица III). Отмечены случаи успешного лечения хронических небрюшнотифозных носителей ТМХ (Linnemann et al., 1985) и фторхинолоном ципрофлоксацином (Таблица III).

У небольшой доли ($\leq 4\%$) больных брюшным тифом развивается состояние хронического носительства и периодическое выделение до 10^9 *S. typhi* на грамм кала. Пожилые люди более подвержены состоянию хронического носительства (частота 10%) и чаще у женщин, чем мужчин развивается это состояние (Bryan et al., 1986). Продолжительность носительства изменчива, но может продолжаться до 50-60 лет (Shpargel et al., 1985; Sinnott and Teall, 1987). Лечение хронических тифозных носителей основано на продолжительной терапии

ампициллином с или без холецистэктомии (Lahdevirta, 1989). Несмотря на бактерицидную активность ампициллина посредством ингибирования синтеза мукопептида в бактериальной клеточной стенке, это ограничивает благоприятный исход как доказано сообщениями о рецидивах вероятно возникающих вследствие низких концентраций, достигаемых в желчном пузыре (Rodríguez-Noriega et al., 1989). Закупорка желчных путей инородными антителами, инфицированными брюшнотифозными сальмонеллами, также может усиливать недостаточное лечение и рецидивы. Использование бактериостатического хлорамфеникола противопоказано, потому что он ни предохраняет, ни освобождает от состояния хронического брюшнотифозного носительства. Нужно принимать во внимание лечение цефалоспоридами, особенно цефоперазоном и цефтриаксоном, из-за высоких концентраций их в желчи и длительного полувыведения, соответственно. Ограниченное клиническое испытание хинолонов в терапии брюшного тифа и его хронические последствия является многообещающим (Таблица III).

Профилактика

Эффективность убитых иммуногенных препаратов в настоящее время используется как человеческие парентеральные вакцины против брюшного тифа и паратифов А и В является чем-то ограниченным по причине сопутствующих побочных эффектов и необходимости удвоения доз для создания удовлетворительных уровней защиты. В противоположность, живые ослабленные вакцины из *S. typhi* усиливают более большую стимуляцию гуморальных и клеточных ответов, из-за их способности персистировать и размножаться внутри лимфоидной ткани и фагоцитирующих лейкоцитов. Поэтому не удивительно, что в последние годы свидетельствуют о большом прогрессе в разработке и тестировании живых ослабленных пероральных брюшнотифозных вакцин.

Ослабленный мутантный по гену *gale* штамм Ty 21a, возникающий вследствие неспецифического мутагенеза вирулентного родительского штамма *S. typhi*, изучался на его способность вырабатывать иммунитет в двух крупномасштабных испытаниях в эндемических Египте и Чили (Germanier and Fürer, 1975). Повторное (1-3 дозы) пероральное назначение жидкого препарата *S. typhi* Ty 21a с предварительным приемом карбоната натрия для нейтрализации желудочной кислотности показало установленную эффективность вакцины 95% у египетских добровольцев за 3-летний период исследования (Wahdan et al., 1982). Последующее тестирование вакцины Ty 21a, назначаемой в желатиновых капсулах с добавлением бикарбоната, приводило к плохим результатам (Mandal, 1989). Во втором крупном испытании три дозы капсул даваемых через короткие интервалы времени приводило к защите против *S. typhi* у 67% чилийских вакцинированных (Levine et al., 1987a). Методиками генетической рекомбинации также создали живой ослабленный иммуноген *S. typhi* 541, полученный путем трансдукции ауксотрофных генов *aroA* и *purA* в дикотиповой штамм. Оценка иммуногенности, безопасности и устойчивости *in vivo* этого ослабленного штамма показала наиболее умеренную активацию клеточных ответов на все вакцины и низкие титры антител у нескольких добровольцев (Levine et al., 1987b). Кроме того, живые пероральные вакцины Ty 21a и 541Ty недавно испытанные с однократной дозой внутримышечно Vi-антигена в Восточном Трансваале (Klugman et al., 1987) и Непале (Acharya et al., 1987) дали благоприятные результаты. В первом исследовании иммунизация давала уровень защиты 81% в течение последующего 21-месячного периода, и было обнаружено равноценность вакцинации двумя дозами убитого препарата и тремя дозами живой пероральной вакцины. Сопоставимые результаты (эффективность 75%) сообщались в непальском исследовании.

Разработка эффективных человеческих вакцин против небрюшнотифозных сальмонелл пока увеличивается. Ауксотрофные штаммы сальмонелл дают некоторую перспективу как живые иммуногенные вакцины. Их необходимость в метаболитах, таких как *p*-аминобензойная кислота, дигидроксibenзоат и пурины, которые отсутствуют или содержатся в малом количестве в тканях млекопитающих, предотвращала бы инфицирование макроорганизма. Однако беспокоит возможный возврат ауксотрофных штаммов к их дикому фенотипу. Наличие плазмид вирулентности в некоторых, но не всех, сероварах сальмонелл (смотри последующий раздел по Факторам бактериальной вирулентности) возможно, предлагает огромный потенциал для разработки живых человеческих вакцин против небрюшнотифозных сальмонелл. Плазмиды вирулентности могут быть без труда удалены из несущей клетки для устойчивых и авирулентных иммуногенных штаммов. Исследования в этом аспекте профилактической медицины могли бы представлять большой интерес, потому что такая вакцина, например, могла бы защищать скотоводов против высоко вирулентных *S. choleraesuis* и *S. dublin*. Чувствительные популяции, которые особенно уязвимы во время широко распространенных и

длительных эпидемий, таких как современные эпизоды инфекции, вызванной *S. enteritidis*, связанные с яйцами в Европе и Соединенных Штатах, могут извлекать выгоду из такого нововведения в профилактике.

Инвазия и защита макроорганизма

Сальмонеллез человека отражает исход противостояния между защитой макроорганизма и детерминантами бактериальной вирулентности. Некоторые из иммунных механизмов, которые действуют в желудочно-кишечном тракте, являются неспецифическими. Проглоченным клеткам сальмонелл необходимо преодолеть бактерицидное действие лактопероксидазы слюны и кислую pH желудочного микроокружения перед входом в просвет тонкого кишечника. Секрция муцина из бокаловидных клеток слизистой кишечника, продолжительное слушивание эпителиальных клеток и перистальтика кишечника в комбинации противостоит прикреплению сальмонелл к кишечной стенке. Инвазивный возбудитель также должен отражать атаки ферментов в различных областях желудочно-кишечного тракта. Одноклеточный слой кишечного эпителия представляет труднопреодолимый физический барьер для бактериального внедрения и инвазии более глубоких тканей (Pestka and Witt, 1985). Кроме того, конкуренция между сальмонеллами и эндогенной микрофлорой кишечника для мест связывания со слизистой (Pavia et al., 1990), и наличие секреторного IgA из Пейеровых бляшек (смотри ниже) на поверхности эпителиальных клеток в последующем увеличивает препятствие бактериальной адгезии и инвазии подлежащих тканей.

При успешном прикреплении сальмонелл посредством связывания их фимбрий 1 типа с местами рецептора к маннозе на поверхностях эпителиальных клеток (или посредством других механизмов адгезии), комплекс возбудитель-рецептор усваивается мембрано-связанным пузырьком (эндосомой). Процесс обозначенный 'рецептор-опосредованный эндоцитоз' требует функционирующих микрожгутиков макроорганизма и синтез бактериального белка и рибонуклеиновой кислоты (Williams et al., 1988; Finlay and Falkow, 1989a). Окисление (pH 5.0-6.5) эндосомального содержимого посредством работы протонного АТФазного насоса, вероятно, разъединяет комплекс сальмонелла-рецептор на его составные части, следовательно, позволяя рецептору возвратиться в эпителиальную плазматическую мембрану и включиться в другой круг поглощения (Mellman et al., 1986). Сальмонеллы пойманные внутри вакуольных эндосом размножаются и вырабатывают диареогенный энтеротоксин (Finlay and Falkow, 1988). Цитоплазматическая транслокация инфицированных пиноцитозных вакуолей к базальной области эпителиальной клетки завершается высвобождением большого количества жизнеспособных и инвазивных бактериальных возбудителей в lamina propria. Слияние инфицированных эндосом с кислыми (pH 4.5-5.0) лизосомами до высвобождения сальмонелл в lamina propria вероятно вызывает некоторую бактериальную инактивацию как результат действия ацидофильного фермента (Mellman et al., 1986). Значение разрушения эпителиальных клеток, зависящего от цитотоксина бактериальной клеточной стенки, и сальмонеллезной инвазии пока точно не установлено (Reitmeyer et al., 1986).

Небрюшнотифозные сальмонеллы обычно вызывают воспалительный ответ, чьим основной функцией является ограничение локализованной инфекции ткани. Событие, которое запускается с помощью бактериальной инвазии слизистой, соответствует повышенному кровотоку, конвергенции полиморфно-ядерных фагоцитов (моноцитов, макрофагов) в пораженной области и секреции простагландинов клетками макроорганизма (Duebbert and Peterson, 1985). Бактерии, усвоенные фагоцитирующими лейкоцитами, могут быть уничтожены внутри кислых вакуолей (фаголизосом), содержащих лизоцим и микробицидные пептиды. Синтез, зависящий от оксидазы мембраны фагоцитов, токсичных продуктов кислорода, таких как синглетный кислород, анион супероксида, пероксид водорода и гидроксидные радикалы во время окислительного метаболического сгорания фагоцитирующих лейкоцитов также может быть летальным (Quie, 1983; Euteneuer et al., 1985; Stocker and Mäkelä, 1986; Lin et al., 1989). Присутствие миелопероксидазы в нейтрофилах и моноцитах (но не в макрофагах) в последующем добавляет антибактериальный арсенал этих фагоцитов. Сочетание миелопероксидазы с галоидами и пероксидом водорода из окислительного метаболического сгорания приводит к внутриклеточному синтезу и высвобождению хлорноватистой кислоты и гипохлориту (Brubaker, 1985). Способность сальмонелл выживать и размножаться внутри макрофагов происходит частично от бактериального синтеза ферментов супероксида дисмутазы, каталазы и пероксидазы. Такая способность подтверждает их обозначение как факультативные внутриклеточные паразиты (Fields et al., 1986, 1989; Finlay and Falkow, 1989b). Недавняя работа с макрофаго-чувствительными мутантными штаммами *S. typhimurium*

показывает, что способность выживать внутри макрофагов зависит от бактериального штамма и источника макрофагов (Buchmeier and Heffron, 1989). Бактерицидное действие фагоцитов, поддерживаемое литическим действием $T_{\text{киллеров}}$ и активизированным комплементом сыворотки, обычно ограничивает небрюшнотифозную инфекцию локальным кишечным проявлением без системного поражения. Интересно, что недавние гистологические исследования инвазивности сальмонелл на животных моделях наводят на мысль, что изгнание инфицированных полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и абсорбтивные эпителиальные клетки в просвете могут обеспечивать эндогенное очищение инфицированных тканей (Wallis et al., 1986; Clarke and Gyles, 1986).

Пейеровы бляшки являются эпителио-лимфоидной тканью, которая составляет важную сторону механизмов иммунной защиты. Эта специализированная ткань широко распространена в lamina propria слизистой подвздошной кишки, расположенной в основании области более тонкого кишечного эпителия. Тонкий эпителий состоит из фагоцитирующих М клеток с короткими микроворсинками и утративших лизосомальные органеллы. Эти специализированные клетки эффективно снабжали чужеродными антигенами в просвете кишечника и транспортировали их в подлежащие лимфоидные ткани (Walker and Isselbacher, 1977). Активация Пейеровых бляшек ускоряла движение обитающих в этом месте Т лимфоцитов, макрофагов и полученных из В-лимфоцитов плазматических клеток в местные инфицированные области. Большинство вновь образованных плазматических клеток высвобождают секреторный IgA (sIgA) в lamina propria и в эпителиальные межклеточные пространства. Последующая эпителиальная абсорбция и взаимодействие димерного sIgA с гликопротеиновым секреторным компонентом (SC), синтезированным эпителиальными клетками слизистой оболочки приводит к высвобождению комплекса SC-sIgA в слизистый слой (гликокаликс) кишечного эпителия. Комплекс sIgA, по имеющимся сообщениям, задерживает бактериальное прикрепление (колонизация) к эпителию просвета. Интересно, что sIgA персистирует в кишечных выделениях до 1 года после острого энтероколита (Edebo et al., 1981; La Brooy et al., 1982). Массивный ответ Пейеровых бляшек на инвазию брюшнотифозными сальмонеллами как отражено в изъязвлении вышерасположенной слизистой и гиперплазией лимфоидных тканей составляет гистологическую причину кишечной перфорации иногда связанной с брюшным тифом.

Хотя большинство из вышеупомянутых суждений также применимо к человеческому брюшному тифу, это заболевание значительно более тяжелое и ускоряет основные иммунные ответы. *S. typhi* в слизистой оболочке может достигать кровотока непосредственно через тканевые капилляры или в результате лимфатического оттока тканей в грудной проток и последующего внедрения в портальную вену. После этого, бактериальные возбудители мигрируют в печень, селезенку или костный мозг, где они проникают и размножаются внутри обитающих там макрофагов. При их движении из кишечной слизистой оболочки в грудной проток большинство клеток *S. typhi* проникают через соседние лимфатические узлы, где они активируют серию иммунных реакций. Такие реакции занимают несколько дней для достижения их полного потенциала и различаются несколькими часами, требуемыми для активации ПМЯЛ-зависимого иммунного ответа на небрюшнотифозные кишечные инфекции. При внедрении в лимфатический узел *S. typhi* фагоцитируется местными макрофагами. Антигены сальмонелл, расположенные на поверхности этих фагоцитирующих макрофагов, обнаруживаются циркулирующими Т и В лимфоцитами. Местные макрофаг-активированные $T_{\text{хеллеры}}$ стимулируют В-лимфоциты к продукции специфических антител-синтезирующих плазматических клеток, которые обычно остаются в лимфатическом узле. Вновь образованные антитела затем систематично распределяются по лимфатической и кровеносной системам для использования в механизмах фагоцитарной защиты и защиты комплемента сыворотки. Например, прикрепление иммуноглобулина (IgG, IgM) к целевым антигенам (опсонизация) способствует связыванию макрофагов и ПМЯЛ с Fc-участком опсонизированного антитела, приводящего к фагоцитозу опсонизированного антигена (Рис. 1). Эта структура антиген-антитело может также ускорять лизис инвазивной бактерии посредством Fc-зависимой активации подкласса лейкоцитов киллеров (К). Связывание Fc и C1q компонента комплемента также может активировать классический путь комплемента и вызывать бактериальный лизис посредством осаждения комплекса C5b-9 на наружную бактериальную мембрану (Joiner, 1985; Paul, 1988; Fearon, 1988). Цитофильные лейкоциты, которые возникают от связывания Fc-половины IgG и IgM к местам специфических рецепторов на поверхности ПМЯЛ и макрофагов, обеспечивают ускоренный фагоцитоз чужеродных антигенов. Осаждение C3b-фракции комплемента на бактериальной поверхности также может приводить к фагоцитозу макрофагами (Mäkelä et al., 1988) или лизису посредством активации альтернативного пути (Рис. 1). Последний литический механизм также может возникать от прикрепления маннозо-

связывающего белка (опсонина) к липополисахаридам стенки бактериальной клетки (Schweikle et al., 1989). Клеточные иммунные (СМІ) ответы являются защитными механизмами, которые происходят в результате активности Т-лимфоцитов с или без участия макрофагов и без вовлечения антител-продуцирующих В-лимфоцитов. Клеточные иммунные ответы особенно важны в защите против возбудителей, которые размножаются внутри клеток макроорганизма и зависят от эффекторных Т-клеток, которые включают цитотоксичные Т-клетки, Т_{натуральные киллеры} и клетки гиперчувствительности замедленного типа (Т_{ГЗТ}). Роль Т-клеток регуляторов (Т_{хелперов}, Т_{супрессоров} и Т_{регуляторов}) одинаково важна в обеспечении умеренного иммунного ответа (Аноним, 1989). Т_{ГЗТ}-лимфоциты активируются фагоцитирующими макрофагами, которые несут чужеродный антиген на своей поверхности. Активированные Т_{ГЗТ}-клетки секретируют лимфокины, которые стимулируют макрофаги и Т_{натуральные киллеры} к состоянию неспецифического лизиса и притягивают макрофаги к инфицированным тканям. Эти макрофаги секретируют интерлейкин-1, который активирует другие Т-лимфоциты, и снижают уровень железа крови до уровня, который препятствует бактериальному росту и выживанию. Вышеописанное явление состояний хронического тифозного и небрюшнотифозного носительства подчеркивает неспособность иммунной системы человека согласованно искоренить системный сальмонеллез.

Бактериальные факторы вирулентности

Адгезия к клеткам макроорганизма

Способность сальмонелл подрывать механизмы защиты макроорганизма зависит от структурных и физиологических свойств, которые действуют совместно или независимо для поддержания выживания и роста сальмонелл в клетках макроорганизма (D'Aoust, 1989). Фимбрии тип-1 (маннозо-чувствительные) или менее распространенные тип-3 (маннозо-устойчивые), кодируемые хромосомой адгезины бактериальной поверхности, маннозо-устойчивые (нефимбриальные) гемагглютинины (Halula and Stocker, 1987) и эпителиально-клеточная индукция бактериальных полипептидов необходима для адгезии и инвазии (Finlay and Falkow, 1989a; Finlay et al., 1989) могут усиливать прикрепление сальмонелл к кишечным ворсинкам (колонизация). Эти свойства вызывают очистительное действие кишечной перистальтики, регулярное слущивание эпителиальных клеток и sIgA-зависимый барьер для бактериального прикрепления. Хотя бактериальная подвижность обычно не учитывается как важная детерминанта вирулентности, это может способствовать бактериальному продвижению через гликокаликс слизистой оболочки вышележащих поверхностей эпителиальных клеток и стимулировать прикрепление сальмонелл к местам специфических эпителиальных рецепторов. Сальмонеллезный цитотоксин по видимому разрушает структурную целостность эпителиальных клеток и усиливает бактериальную инвазию и доставку диареогенного энтеротоксина внутри поглощающих клеток (Reitmeyer et al., 1986). Прикрепление сальмонелл к субэпителиальному фибронектину показано как результат разрушения цитотоксином эпителиальных клеток, который может обеспечить новый механизм адгезии (Baloda et al., 1985).

Липополисахарид клеточной стенки (ЛПС)

Устойчивость сальмонелл к литическому действию системы комплемента различается непосредственно по длине серотиповых (О) боковых цепей молекул ЛПС. Отсюда следует, что гладкие фенотипы более устойчивы к лизису, чем изогенные шероховатые варианты, потому что стойкая вставка терминального C5b-9 комплекса из классического или альтернативного путей комплемента в гидрофобный домен наружной мембраны блокирована стеарином. Недоступность фактора C5b-9 в его целевой слой клеточной стенки предотвращает лизис клетки (Joiner, 1985; Grossman et al., 1987). Вирулентность сальмонелл как определено с помощью их устойчивости к макрофагальному фагоцитозу также воздействует на состав серотиповых О-цепей. Недавние исследования показали, что распространенное осаждение C3b на поверхности наружной мембраны *S. montevideo* ускоряет быстрый фагоцитоз меченого микроорганизма или гомологичного ЛПС. Напротив, *S. typhimurium* связывается немногими C3b, и была плохо фагоцитирована, в то время как *S. enteritidis* была промежуточной по ее уровню связывания C3b и фагоцитарной чувствительности. Такие различные ответы, по имеющимся сообщениям, основаны на присутствии одного сахара в О-цепи *S. typhimurium* (абеквоза) и *S. enteritidis* (тивелоза). Следовательно, невирулентный штамм – тот, у которого О-цепь активирует альтернативный путь комплемента с одновременным осаждением C3b на бактериальной поверхности, тогда как вирулентный штамм является плохим активатором комплемента (Leive

and Jimenez-Lucho, 1986; Saxen et al., 1987; Joiner, 1988). Похожее исследование с *S. typhi* показало, что Vi-капсульный антиген предотвращает связывание поверхности с C3b и, таким образом, доводит до минимума фагоцитоз макрофагами (Looney and Steinbigel, 1986). ЛПС клеточной стенки также дает защиту против антибактериального действия лизосомальных ферментов в фагоцитирующих лейкоцитах (Quie, 1983).

Сидерофоры

Бактериальные возбудители наделены комплексами железа, называемыми сидерофорами, чьей главной функцией является эффективно конкурировать с доступным железом в тканях макроорганизма. Этот важнейшее бактериальное питательное вещество нерастворимо при нейтральном и щелочном pH и может образовывать комплексы с железо-связывающими белками, такими как трансферрин, ферритин, лактоферрин и гемоглобин в организме животных (Finlay and Falkow, 1989a). Сидерофоры макроорганизма и сальмонелл конкурируют за ограниченное количество неорганического железа в слизистой кишечника. Лактоферрин - это железо-специфический лиганд умеренного сродства, который синтезируется и секретируется эпителиальными клетками просвета. Сальмонеллы, с другой стороны, синтезируют высоко-родственный энтерохелин и низко-родственный аэробактин для связывания необходимого неорганического железа для своего роста (Williams et al., 1988). Бактериальная ассимиляция железа зависит от высвобождения бактериальных сидерофоров в жидкости макроорганизма, захватывания железа, находящегося в просвете, связывания заряженной молекулы лиганда с рецептором бактериальной мембраны, синтезируемым в ответ на ограниченные концентрации железа и внутрицитоплазматическое высвобождение захваченного железа (Finkelstein et al., 1983b). Недавние данные показывают, что сальмонеллы не ограничены в сидерофорах к гидроксомату (энтерохелину) и фенолату или катехолу (аэробактину), но также могут содержать другой класс гидроксомата лигандов железа (III) (Rabsch et al., 1987). Другой механизм защиты макроорганизма против сальмонеллезной инфекции включает снижение железа плазмы крови (гипоферремия), возникающей из-за интерлейкин-1-управляемого уменьшения кишечного всасывания железа и увеличенного накопления в тканях печени.

Порины

Порины – это гидрофобные белки бактериальной клеточной поверхности молекулярного веса колеблющегося от 34 000-36 000, которые обычно функционируют как каналы трансмембранной диффузии. Они увеличивают вирулентность сальмонелл посредством подавления макрофаго- и ПМЯЛ-зависимого фагоцитоза. Хотя механизм действия пока не известен, предварительные данные показывают, что порины активируют аденилатциклазу в мембранах фагоцита, таким образом, ускоряя высокие внутренние концентрации цАМФ (Di Donato et al., 1986; Tufano et al., 1988). Порины также оказывают сильные воздействия на функции ПМЯЛ. Недавнее исследование *S. typhimurium* подчеркивает зависимое от дозы связывание поринов с рецепторами мембран ПМЯЛ человека, которое снижает силу окислительного сгорания ПМЯЛ и хемотаксический ответ (Tufano et al., 1989). Способность очищенных поринов активировать пути комплемента (Galdiero et al., 1984) и вызывать ответ T_{H3}-лимфоцитов (Matsui and Arai, 1989) поднимает вопросы о значении поринов как детерминант вирулентности.

Хромосомные детерминанты

Хромосома сальмонелл кодирует клеточные продукты, которые способствуют бактериальной вирулентности. Вставка репликона инвазии (*inv*) в неинвазивные штаммы *S. typhimurium* дает способность проникать внутрь клеток тканевой культуры. Интересно, что генетический локус, состоящий из четырех отдельных генов, не изменяет степень прикрепления штаммов-реципиентов (Galan and Curtiss, 1989). Похожий хромосомный регион *inv* был недавно описан у *S. typhi*, где вставка этого 33-кб фрагмента в неинвазивный штамм *E. coli* усиливает его инвазию в эпителиальные клетки кишечника человека. Число инвазивно-специфических генов, содержащихся внутри клонированного локуса *inv S. typhi*, пока не определено (Elsinghorst et al., 1989). Изучение генетических рекомбинаций жгутиконосных изогенных пар *S. typhimurium* определило новый ген вирулентности *mviS*. Этот хромосомный фрагмент, примыкающий к гену *flg*, и его перенос в ослабленные бактериальные штаммы восстанавливает вирулентность для инфицированных мышей. Различия в инфективности между членами изогенных пар, по

имеющимся сообщением, не зависели от липополисахаридов или белков наружной мембраны, которые показали равнозначные качественные профили (Carsiotis et al., 1989). Сальмонеллезный ген *PhoP* еще один хромосомный элемент, который способствует бактериальной устойчивости к антимикробным дефензинам, синтезируемым макрофагами и нейтрофилами. Ген *PhoP* кодирует регуляторный белок, который управляет транскрипцией по крайней мере пяти сальмонеллезных генов, один из которых управляет синтезом оболочного белка предположительно вовлеченного в вирулентность. В соответствии с моделью для транскрипционного контроля, присутствие дефензина в фаголизосоме, инфицированной сальмонеллами, определено с помощью бактериального сенсорного белка. Затем раздражитель переносится через сенсублизованный (фосфорилированный) белок *PhoP* с активированными генами детерминанты вирулентности (Groisman and Saier, 1990). Модуль *PhoP* также может способствовать защите *S. typhimurium* против кислотных условий, которые преобладают в фагоцитирующих лейкоцитах (Foster and Hall, 1990). Устойчивость к кислоте, которая требует синтез нового белка и функциональной H⁺-транслоцирующей АТФазы, вероятно играет важную роль в вирулентности штамма и способности выживать в биологически враждебной окружающей среде.

Плазмиды вирулентности

Большие автономные плазмиды с мол. массой от 30 до 60 мегадальтон (MDa) и соответствующие от 45 до 95 тысяч пар оснований (кбп) определены у нескольких сероваров сальмонелл и дают штамму вирулентность. Высоковирулентная *S. typhi*, по имеющимся сообщениям, не содержит плазмиду вирулентности. Элиминация (удаление из клетки) этих фрагментов цитоплазматической ДНК с помощью химической или тепловой обработки родительских штаммов или с помощью сжатия (объединения) их генетического кода посредством вставки транспозона привело к мутантам, показывающим сниженную вирулентность в тканевых культурах и животных моделях (Barrow and Lovell, 1988; D'Aoust, 1989). Хотя предыдущие сообщения связывало 60-MDa плазмиду *S. typhimurium* со способностью присоединяться и поражать клетки HeLa (Jones et al., 1982), совсем недавно доказательство показало, что плазмиды вирулентности мало влияют или не действуют на события, приводящие к инвазии кишечного эпителия и Пейеровых бляшек. В действительности, общерешено, что плазмиды вирулентности способствуют бактериальной инвазии и росту внутри более глубоких тканей, таких как печень и селезенка и их макрофагов (Pardon et al., 1986; Barrow et al., 1987; Gulig and Curtiss III, 1987; Hefferman et al., 1987). Хотя плазмид-управляемые устойчивость к компонентам сыворотки и системное распространение инфекции заметно повышают устойчивость штаммов (Helmuth et al., 1985; Hackett et al., 1987; Terakado et al., 1988), неспособность других исследователей показать устойчивость к сыворотке плазмидосодержащих штаммов сальмонелл свидетельствует о нерешенной и крайне противоречивой проблеме (Barrow et al., 1987; Gulig and Curtiss III, 1987; Poppe and Gyles, 1987; Barrow and Lovell, 1988; Novi et al., 1988).

Раннее предположение о серовароспецифическом распределении плазмид вирулентности уникальной молекулярной массы (Helmuth et al., 1985) не может быть подтверждено в последующих исследованиях, где серовары показали гетерогенные популяции плазмид вирулентности (Poppe and Gyles, 1987; Williamson et al., 1988a). Были обнаружены изолированные плазмидные регионы 1-38 кбп в *S. typhimurium* (Michels et al., 1987; Vandenbosch et al., 1987) и 6.4-14.0 кбп в *S. dublin* (Beninger et al., 1988; Lax et al., 1988; Williamson et al., 1988b), которые кодируют свойства вирулентности. Последующая демонстрация гомологии структурной ДНК с помощью гибридизации фрагментов клонированной плазмиды одного серовара с плазмидами вирулентности других сероваров наводит на мысль, что такие плазмиды были близко родственны и кодируют патогенность посредством общего механизма вирулентности (Baird et al., 1985; Barrow et al., 1987; Beninger et al., 1988; Williamson et al., 1988b; Woodward and Wray, 1988; Korpela et al., 1989; Poppe et al., 1989; Woodward et al., 1989). Родство плазмид вирулентности было впоследствии показано с помощью примеров функциональной гомологии, посредством чего вставка плазмиды от одного серовара восстанавливала вирулентность у штаммов другого серовара с удаленной плазмидой (Guiney et al., 1988; Novi et al., 1988; Williamson et al., 1988a, b; Barrow and Lovell, 1989). Сейчас существуют убедительные улики того, что родство плазмид вирулентности возникает из консервативных нуклеотидных последовательностей. С первых предположений о консервативных областях в *S. dublin* и *S. typhimurium* (Popoff et al., 1984; Baird et al., 1985), наиболее вознаграждены исследовательские усилия по картированию и секвенированию коротких фрагментов плазмид, которые несут детерминанты вирулентности. Например,

генетический анализ фрагмента <7 кбп из 96-кбп плазмиды вирулентности *S. typhimurium* идентифицировал регулон, состоящий из четырех отдельных генов, кодирующих белки от 27 до 20 kDa (Taira and Rhen, 1989; Norel et al., 1989). Двое из этих белков неизвестного действия (mkaA и mkfA), как сообщают, способствуют росту сальмонелл в мышинной печени и макрофагах селезенки. Также секвенированы гены плазмиды вирулентности *S. dublin* и *S. choleraesuis* (Pullinger et al., 1989; Matsui et al., 1990).

Идентичность и роль продуктов плазмидного гена в патогенности плохо обоснована. Более ранняя работа наводит на мысль, что плазмиды вирулентности не влияют на белки наружной мембраны (Helmuth et al., 1985), липополисахариды (Gulig and Curtiss III, 1987; Vandenbosch et al., 1987; Novi et al., 1988) или кодируют адгезины, аэробактин или устойчивость к тяжелым металлам (Pohl et al., 1987). Вопреки вышеупомянутому mkaA-зависимому росту *S. typhimurium* внутри мышинных макрофагов, прямые связи между плазмидами вирулентности и специфическими защитными механизмами обычно утрачиваются. Плазмидный ген *traT* в *S. typhimurium* кодирует белок, который умеренно повышает устойчивость сыворотки, и способность бактериального возбудителя расти в мышинных макрофагах. Однако, присутствие такого же гена в *S. enteritidis* является бесполезным (Rhen and Sukupolvi, 1988; Sukupolvi et al., 1990). 11-kDa плазмид-кодируемый полипептид наружной мембраны дает *S. typhimurium* устойчивость к комплементу (Hackett et al., 1987). В заключение, было обнаружено, что 50-MDa плазида регулирует длину цепи О-специфических полисахаридов в *S. dublin* (Terakado et al., 1988), но не в других сероварах (Kawahara et al., 1989). Как рассмотрено выше, более длинные цепи ЛПС увеличивали бы устойчивость штамма к комплемент-опосредованному лизису.

Энтеротоксин

Диареогенный энтеротоксин является главным фактором бактериальной вирулентности при сальмонеллезе человека. Этот токсин выбрасывается в просвет кишечника и цитоплазму клеток макроорганизма в течение эпителиального перемещения эндосомальных сальмонелл и инвазии вышележащей слизистой. Изобильная потеря кишечной жидкости, которая часто сопровождает сальмонеллезный энтероколит, происходит в результате энтеротоксин-опосредованной активации аденилатциклазы, расположенной в цитоплазматической мембране эпителиальных клеток макроорганизма и сопутствующих высоких цитоплазматических концентраций циклического аденозинмонофосфата (Peterson et al., 1983). Выделение образованной жидкости возникает в результате чистой секреции ионов Ca^{2+} в непонятную область и сниженного всасывания Na^{+} на уровне кишечных ворсин (Fromm et al., 1974). Воспаление слизистой, как сообщается, способствует секреции жидкости посредством стимуляции нервов кишечника в стенке подвздошной кишки (Brunsson, 1987) и активации аденилатциклазы с помощью простагландинов тканей макроорганизма (Duebber and Peterson, 1985).

Энтеротоксин – это термолабильный белок с молекулярной массой 90 000-110 000 и изоэлектрической точкой 4.3-4.8 (Peterson and Sandefur, 1979; Houston et al., 1981). Энтеротоксигенность – это родовой признак, который обычно встречается в *Salmonella* spp. (Kaiga et al., 1982). Токсический белок проявляется в течение нескольких часов в жидкой фазе растущей культуры, и его синтез обусловлен природой питательной среды, аэробностью, pH, температурой и длительностью выращивания в термостате (D'Aoust, 1989). Энтеротоксин близкородственен, функционально и иммунологически, холерному токсину (СТ) и термолабильным токсинам *E. coli* (LT). Он легко нейтрализовался холерным антитоксином (Peterson and Sandefur, 1979) и обычно вызывает удлинение клеток яичника китайского хомячка (СНО), собирает Y-1 клетки надпочечника и вырабатывает детерминанту реакции проницаемости через кожу кролика (Jiwa, 1981). Также полезны для определения энтеротоксина серологические методы и ELISA (Peterson et al., 1981; Shukla and Sharma, 1985).

Текущая работа наводит на мысль о том, что энтеротоксин сальмонелл состоит из субединиц А (активной) и В (связывающей), сопоставимыми по размеру с субединицами А и В термолабильных токсинов *V. cholerae* и *E. coli* (Kétyi, 1979; Finkelstein et al., 1983a). Впоследствии недавние данные показали, что хромосомный ген (*stx*) кодирует сальмонеллезный энтеротоксин (Kristiansen et al., 1987; Chopra et al., 1987). Гибридизация 6.3-кб гена *stx* *S. typhimurium* с геном холерного токсина (СТ) показала некоторую степень гомологии (Chopra et al., 1987). Эта работа также показала, что вставка клонированного гена *stx* в миниклетки приводит к синтезу трех уникальных белков с молекулярной массой 45, 26 и 12 kDa. Связь этих белковых полос с предложенной структурой субединиц А и В сальмонеллезного энтеротоксина пока не объяснена. Генетические исследования также определили ген LT-подобного энтеротоксина в *S. typhi* (Fernandez et al., 1988).

Цитотоксин

Новые данные показали, что большинство штаммов сальмонелл синтезирует, вдобавок к энтеротоксину, цитотоксический фактор, который родственен нейротоксину шигелл по его действиям на животные модели и тканевые культуры (Misrobeanu et al., 1962; Kétyi et al., 1979; Koo and Peterson, 1983; Ashkenazi et al., 1988). Сальмонеллезный цитотоксин является термолабильным белком с молекулярной массой 56 000-78 000 и связан с наружной мембраной бактериальной клеточной стенки (Reitmeyer et al., 1986; Ashkenazi et al., 1988). Этот токсин, который инактивируется антитоксином *Shigella dysenteriae* 1 (Kétyi et al., 1979) разрушает монослои клеток Vero и СНО и постепенно ингибирует синтез белка в клетках макроорганизма (Koo and Peterson, 1983; Koo et al., 1984). Комплексообразование цитотоксином ионов Ca^{2+} мембран макроорганизма грубо ускоряет разрушение монослоев СНО (Peterson and Niesel, 1988).

Антибиотикоустойчивость (R-плазмиды)

Одновременное использование, неправильное использование и злоупотребление антибиотиками в здравоохранении и сельскохозяйственной сфере, несомненно, способствуют безрадостным экологическим тенденциям, определенным в последних сводках об антибиотикоустойчивых штаммах сальмонелл (D'Aoust, 1989). Технологии животноводства, которые в большой степени полагаются на корма с добавлением субтерапевтических доз антибиотиков для профилактических или пищевых целей, вместе с легким бактериальным обменом цитоплазматических плазмид резистентности (R) различных размеров, несомненно, вызывают интерес у ученых и здравоохранения (Cherubin, 1984; Cohen and Tauxe, 1986). Сообщения о затянувшихся сальмонеллезах человека, вызванных устойчивыми штаммами, последовавших за употреблением мяса, полученного от стай, пролеченных антибиотиками (Spika et al., 1987) и о способствующей пищевой сальмонеллезной инфекции лиц, подвергающимся антибиотикотерапии предрасполагающих клинических состояний (Holmberg et al., 1984; Cohen and Tauxe, 1986), вызывают наибольшее беспокойство. Недавнее временное увеличение антибиотикоустойчивости человеческих и нечеловеческих изолятов сальмонелл в одинаковой степени сбивает с толку, и подчеркивает важность конъюгативных между- и внутриродовых переносов R-плазмид (D'Aoust, 1989). Присутствие кодонов множественной устойчивости на единичных плаزمидках резистентности (R), таких как недавнее сообщение об устойчивости к хлорамфениколу, ампициллину и триметоприм-сульфаметоксазолу внутри одной большой плазмиды в *S. typhi* (Schwalbe et al., 1990) еще больше обостряет существующую дилемму (Ling and Chau, 1987; Cohen et al., 1987).

Члены семейства *Enterobacteriaceae* используют различные механизмы защиты для противостояния антимикробным действиям лекарств. Антибиотикоустойчивость может происходить от фермент-зависимой инактивации лекарства, сниженного поглощения или увеличения притока антибиотика, или бактериального повреждения места действия антибиотика (Chopra, 1988). R-плазмиды кодируют факторы специфической устойчивости против хлорамфеникола и триметоприм-сульфаметоксазола (ТМХ), обычно используемым в лечении системного сальмонеллеза. Плазмид-кодируемые ацетилтрансферазы хлорамфеникола преобразуют лекарство в ацетокси-производные, которые становятся неактивными из-за их неспособности связываться с их рибосомальной мишенью. Вторичная плазмид-кодируемая устойчивость к хлорамфениколу происходит от кодирования плазмидой гидрофобного белка, который вставляется в бактериальную цитоплазматическую мембрану, таким образом, препятствуя притоку хлорамфеникола. Заслуживает внимания то, что мутационная утрата или повреждение поринов наружной мембраны (Omp), чья нормальная функция как молекулярных каналов в бактериальной поверхности, также может давать различные уровни антибиотикоустойчивости сальмонеллам и другим энтеробактериям (Gutmann et al., 1988; Bellido et al., 1989). Устойчивость сальмонелл к ТМХ включает в себя биосинтетический путь тетрагидрофолиевой кислоты. Дигидроптероатсинтетазы катализируют превращение *p*-аминобензойной кислоты (ПАБК) в дегидрофолат, который затем трансформируется в тетрагидрофолат посредством действия дегидрофолатредуктазы. Доли сульфаниламида и триметоприма в ТМХ ингибируют первый и последний ферменты, соответственно (Lacey, 1982). В противоположность этим двум хромосомно кодируемым (чувствительным) фолатным ферментам, R-плазмиды управляют синтезом функционально равноценных ферментов - синтетазы и редуктазы, которые нечувствительны к инактивации ТМХ (Chopra, 1988). Бактериальная устойчивость к ампициллину и другим лактамам не связана с плазмидами и

возникает от гидролитического действия хромосомно-кодируемой β -лактамазы, расположенной в периплазматической области клеточной стенки. Новые данные также показывают, что антибактериальная эффективность катионоактивных антибиотиков, таких как аминогликозиды и полимиксины, зависит от электроотрицательности производной бактериальной поверхности, частично, из остатков фосфатов в доле ЛПС основного липида А (Peterson et al., 1987). Последняя работа показала, что устойчивость *S. typhimurium* к полимиксину возникает от большего уровня эстерификации фосфатами основного липида А в устойчивых, чем в чувствительных штаммах. Уменьшенный заряд поверхности посредством эстерификации, следовательно, снижает склонность к электростатическим взаимодействиям бактерии с заряженными антибиотиками, приводя к большей антибиотикоустойчивости.

Выводы

Убиквитарное распространение сальмонелл в окружающей среде, физиологическая приспособленность микроорганизма к неблагоприятным экологическим условиям и их склонность к быстрому распространению при существующих обычаях в животноводстве несомненно подтверждает огромные затраты здравоохранения и сельскохозяйственные потери, связанные с эпизоотическим и зоонозным сальмонеллезом (D'Aoust, 1989). Государственные сообщения о продолжающихся увеличениях в устойчивости человеческих и ветеринарных изолятов сальмонелл к ампициллину и хлорамфениколу имеют большое значение, потому что такая устойчивость подрывает ценность этих лекарств в клиническом лечении системного сальмонеллеза человека. Новое сообщение об устойчивости *S. typhimurium* к цефоперазону, одному из многообещающих цефалоспоринов третьего поколения, является наиболее тревожным (Thien et al., 1987). Исследования по разработке живых пероральных вакцин против небрюшнотифозных сальмонелл, сравнимые с уже описанными выше вакцинами для *S. typhi*, несомненно, обращают на себя внимание. Такая профилактика должна значительно ослабить риск сальмонеллеза, вызванного высоковирулентными, адаптированными к макроорганизму сероварами *S. dublin* (крупный рогатый скот) и *S. choleraesuis* (свиньи), у работников ферм. Иммунизация мясных животных живой вакциной в больших масштабах, могла бы, вероятно, принести ощутимую пользу. В заключение, давняя догма о том, что прием большого количества сальмонелл является необходимым условием для заболевания, больше неприменима. Сообщение о том, что менее 10 клеток *S. typhimurium* в сыре Чеддер были заразны, повторяет необходимость для продолжительной настороженности и строгом контроле за всеми аспектами производства пищи (D'Aoust, 1985).