

17. Visnjic D., Kalajzic Z., Rowe D.W. et al. Hematopoiesis is severely altered in mice with an induced osteoblast deficiency. *Blood*. 2004, 103: 3258-3264.
18. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012, 143(4): 913-916.
19. Wang S., Xu M., Wang W. Systematic review: Adverse events of fecal microbiota transplantation. *Public Library of Science ONE* 2016, 11(8) — doi: 10.1371/journal.pone.0161174.

Поступила 25.05.18

Контактная информация: Воеводин Дмитрий Анатольевич, к.м.н., 105064, Москва, М. Казенный пер., д. 5 А, р.т. (495)917-87-41

© В.И.ПУШКАРЕВА, С.А.ЕРМОЛАЕВА, 2018

В.И.Пушкарева, С.А.Ермолаева

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РОЛИ РАСТЕНИЙ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ САПРОНОЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, Москва

С экологических позиций охарактеризована эпидемиологическая специфика природной очаговости сапронозов. Отмечено, что многие патогенные бактерии (сальмонеллы, эшерихии и другие условно патогенные энтеробактерии) связаны с возбудителями сапронозов общей экологической чертой — возможностью автономно существовать во внешней среде. Обзор акцентирован на роли сельскохозяйственных культур как альтернативных хозяев ряда патогенных бактерий (иерсиний, сальмонелл, листерий, энтерогеморрагических кишечных палочек и пр.). Приводятся экспериментальные доказательства способности возбудителей болезней человека и животных проникать и размножаться внутри тканей многих культурных растений, которые вызывают вспышки пищевых инфекций. Обсуждаются альтернативные нестандартные подходы к минимализации этой глобальной проблемы в перспективе: поиск природных растений, устойчивых к энтеропатогенам, и конструирование на их основе трансформированных агрокультур путем использования генов антимикробных пептидов (АМП). Констатированы многочисленные исследования дикорастущих растений медицинского значения, которые с помощью природоподобных биотехнологий могут служить источником для получения новых высокоактивных соединений, способных также преодолевать барьеры полирезистентности ряда антибиотиков. Приводятся собственные результаты по выявлению биологической активности экстрактов ряда дикорастущих растений России в отношении листерий и токсинпродуцирующих эшерихий.

Журн. микробиол., 2018, № 5, С. 113—121

Ключевые слова: сапронозы, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7(H4), растения, биологическая активность, пищевая безопасность, антимикробные пептиды

V.I.Pushkareva, S.A.Ermolaeva

EXPERIMENTAL EVIDENCES ON A CROP PLANT ROLE IN EPIDEMIOLOGY OF SAPRONOTIC (SOIL-BORNE) BACTERIAL INFECTIONS

Gamaleya National Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow

Specific epidemiology of sapronotic (soil-borne) bacteria is characterized from the ecological point of view. The characteristic feature of soil-borne pathogens is an ability to exist autonomously in the environment. This analytical review is focused on crops as alternative hosts for a number of soil-borne pathogenic bacteria (*Yersinia*, *Salmonella*, *Listeria*, *Escherichia* etc).

Published experimental results evidence capabilities of human and animal pathogens to colonize plant tissues. Novel approaches are discussed to minimize risks of infection spreading with crops. These approaches include an analysis of wild plant natural resistance to pathogenic bacteria and a construction of transgenic plant crops expressing antimicrobial peptides. Multiple studies are cited that established wild plants used in traditional medicine as a source for obtaining molecules effective against resistant pathogens. The review includes recent author results on activity of wild plant extracts against *Listeria* and toxin-producing *Escherichia*.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No.5, P. 113—121

Key words: soil-borne pathogens, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* O157:H7(H4), crop plants, bioactivity, biosafety, antimicrobial peptides

Экологический принцип, заложенный в условное разделение класса сапронозов на почвенные, водные и зоофильные (сапрозоонозы), лишь подчеркивает их выраженную эпидемиологическую специфику, характеризующуюся разными источниками и путями заражения человека. К почвенным сапронозам относятся клостридиозы (столбняк, газовая гангрена, ботулизм), сибирская язва, псевдотуберкулез, листериоз, некоторые микобактериозы, условно патогенные бактерии семейства Enterobacteriaceae, родов *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и др., для них уже выявлены природные резервуары, первичные из которых — почвы [1,3], а также ряд висцеральных микозов (гистоплазмоз, бластомикоз, актиномикоз и др.). Типичные водные сапронозы — легионеллез, холера и другие вибриозы, мелиоидоз, аэромонозы и др. Впрочем, положение некоторых инфекций не вполне определено: так, псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз, листериоз иногда относят к сапрозоонозам как и чуме. Совершенно очевидно, что сапронозы, возбудители которых — полноправные компоненты естественных экосистем, в полной мере отвечают критерию природноочаговых инфекций [2, 3]. Вместе с тем, они обладают существенными особенностями, из которых основными мы считаем: первичная и основная среда обитания возбудителей сапронозов — почвы и водоемы, откуда они могут проникать в наземные экосистемы, заражая животных, человека, растения; полигостальность возбудителей сапронозов — беспрецедентно широкий круг потенциальных хозяев в почвенных, водных, наземных экосистемах и полипатогенность — для простейших, многих беспозвоночных, позвоночных животных, человека и даже растений [29, 30]; широкие адаптивные возможности микроорганизмов при смене среды обитания.

Реальность растений как резервуаров и источников возбудителей пищевых инфекций была осознана и теоретически обоснована 30 лет назад [8]. Самые крупные вспышки псевдотуберкулеза (дальневосточной скарлатиноподобной лихорадки) на Дальнем Востоке, зарегистрированные с 50-х годов XX века, в 97,5% возникали после употребления в пищу капусты, моркови либо салатов из свежих овощей. Расшифровка всех случаев заболеваний на протяжении многих лет доказала основную роль овощей как резервуаров и источников возбудителя псевдотуберкулеза. Экологические особенности дальневосточного региона (совокупность климатических, абиотических и биотических факторов) сформировали самый большой ареал природноочаговых сапронозов, где многие возбудители: иерсинии, листерии, псевдомонады и условно патогенные представители семейства Enterobacteriaceae существуют в оптимальных условиях [1-5, 8].

Эпидемиологический анализ многочисленных и постоянных вспышек иерсиниозов в других географических зонах России, а также в странах Западной Европы показал, что при псевдотуберкулезе, реже — при кишечном иерсиниозе, главным фактором передачи возбудителя являются овощные культуры либо салаты, приготовленные из них [4, 5].

Экспериментальные исследования прошлых лет по взаимодействию *Y. pseudotuberculosis* и *Y. enterocolitica* с сельскохозяйственными растениями выявили проникновение бактерий из ризосферы через корневые волоски в проростки капусты, салата, бобовых, которые не только сохранялись, но и накапливались в высоких концентрациях в стеблях и листьях. Впервые нами была воспроизведена трофическая цепь по скармливанию зараженных побегов кормовых растений зеленоядным грызунам (полевкам), специально отловленным в природных экосистемах, что со-

проводилось неоднократной изоляцией иерсиний из кишечного содержимого и появлением антител в крови животных через 14 суток после кормления. Доказано, что существует принципиальная возможность передачи возбудителя алиментарным путем, а циркуляция иерсиний по цепочке почва — растение — животное вполне реальна в естественной среде обитания грызунов [1, 2].

Наиболее детальное и разностороннее изучение воздействия *Y. pseudotuberculosis* на клеточные культуры (калусы) капусты *Brassica oleracea* проведено Персияновой Е.В. [4], которая выявила быстрое накопление *Y. pseudotuberculosis* в тканях капусты. После инфицирования образцов численность иерсиний возрастала в течение 3 суток в 100 000 раз и сохранялась до 60 суток даже на отмирающих тканях каллусов. Трансмиссионная электронная микроскопия инфицированных каллусов, проведенная в динамике, выявила адгезию бактерий к клеточной стенке капусты на вторые сутки с последующим лизисом и размножением возбудителя в межклеточном пространстве. В более поздние сроки (3 — 5 суток) зарегистрировано очевидное фитопатогенное воздействие иерсиний на клетки-мишени. По мнению авторов, внутриклеточная локализация бактерий в растениях защищает их от воздействия пищеварительных ферментов ЖКТ теплокровных при поедании растительной пищи и позволяет иерсиниям с пищевым комком достигать тонкого кишечника, где переваривается пища, возбудитель при этом высвобождается, проникает в эпителий, и реализуется инфекционный процесс в организме человека или животного.

Возбудители кишечных инфекций *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Campylobacter* и др., не относящиеся в настоящее время к классу сапронозов, тем не менее, постоянно и длительно выделяются из природных и урбанизированных экосистем (почвы, водоемов, бассейнов, субстратов агрокомплексов, прудов орошения, предприятий пищевой индустрии и пр.), что свидетельствует об их способности к автономному существованию во внешней среде.

Несмотря на традиционные представления о симбиотических связях представителей семейства *Enterobacteriaceae* исключительно с теплокровными животными, растет число публикаций о растениях как потенциальных хозяевах для них. Экспериментальным путем показана динамика размножения бактерий на листовых салатах, проростках злаковых, бобовых, кинзе, капусте и др., однако при этом растения рассматриваются, скорее, в качестве питательной среды, чем как живые организмы [10, 11, 13, 17-22, 25, 34, 36].

Роль агрокультур как источника и фактора передачи при пищевых инфекциях (листериозе, эшерихиозе, сальмонеллезе, кампилобактериозе и др.) принято считать второстепенной, несмотря на регулярную регистрацию «растительных» вспышек в Европе и в Новом Свете, связанных с употреблением листовых салатов, шпината, кинзы, проростков сои, фаст-фуда с их включением и даже бахчевых культур [12, 20].

Крупные резонансные вспышки таких инфекций инициировали разработку нового междисциплинарного направления по изучению растений как альтернативных хозяев энтеропатогенов, обладающих защитными механизмами, иммунитетом и возможностью неоднозначного взаимодействия с энтеробактериями при инфицировании различными путями (контаминация пророщенных семян, листьев, стеблей либо из ризосферы) [4 — 7, 22, 25, 28, 36].

Экспериментальные доказательства способности микроорганизмов, не являющихся фитопатогенными, проникать и размножаться внутри тканей многих культурных растений (изучено более 20 видов) получены в зарубежных странах, в основном, в Америке [10 — 15, 17, 18, 21, 25, 28, 34, 36].

Листерииоз, относящийся по определению ВОЗ к особо важным пищевым инфекциям [41], характеризуется высокой летальностью, достигающей 43%, а у пожилых пациентов — до 90%, обусловлен проникновением в желудочно-кишечный тракт грамположительных бактерий *L. monocytogenes*, убиквитарно распространенных на всех континентах.

Инфекция, занимающая третье место в США после ботулизма и вибриоза (*Vibrio vulnificus*), является фатальной по своим последствиям. Например, вспышка в 2011 году (штат Колорадо, США), возникшая у 147 человек, связанная с употреблением дынь, привела к смерти 33 заболевших, несмотря на лечение антибиотиками. В

Швеции при некоторых вспышках погибало 90% пожилых людей, что свидетельствует о неэффективности стандартных антибиотиков [12, 20].

Глобальный (в 67 странах) эпидемиологический метаанализ заболевания, проведенный впервые специальной группой под эгидой ВОЗ, с количественной оценкой перинатального и неперинатального листериоза, однозначно связал его с трудностью контроля биологической безопасности в пищевой индустрии и выявлением листерий в антропогенно-преобразованной среде. Несмотря на беспрецедентные статистические материалы, вопросы о причинах, механизмах укоренения и путях распространения возбудителей в современных техногенных очагах даже не формулируются [20]. Россия остается белым пятном на эпидемиологической карте мира (статистика по листериозу и энтерогеморрагическому эшерихиозу в материалах ВОЗ отсутствует), и только отдельные научные группы (Москва, Владивосток) занимаются фундаментальными основами этой проблемы.

По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется около трети миллиарда диарейных заболеваний [41]; лабораторно-подтвержденные вспышки опасного энтерогеморрагического эшерихиоза (ЕНЕС), постоянно встречающиеся в Европе, к 2015 году уже достигли 45% среди токсин-продуцирующих возбудителей. В Северной Америке наблюдаются спорадические случаи на 100 000 населения, Аргентине — до 22 случаев на 100 000, причем, инфекции всегда связывают с животными, однозначно причисляя их к зоонозам, но не с «пищевыми» растениями [12,20].

Эпидемия эшерихиоза, вызванная *Escherichia coli* серовара O157: H7 в Японии (более 10 000 человек), возникшая в результате употребления школьных завтраков с проростками редиса, вызвала серьезные осложнения у детей и инициировала работы по изучению взаимодействий растений с бактериями, патогенными для человека и животных [37].

За последнее десятилетие в мире зарегистрировано более 40 серьезных вспышек эшерихиоза (ЕНЕС), причиной которых были овощи и салаты, не подвергающиеся тепловой обработке [12, 13, 41]. В 2011 году Европу охватила «зеленая эпидемия» (около 4000 человек), вызванная энтерогеморрагической *Escherichia coli* серовара O104:H4. Возбудитель отличался полирезистентностью к нескольким классам антибиотиков, что затрудняло лечение больных, в результате чего засвидетельствован летальный исход у 52 человек, причем в контингент заболевших входили, в основном, здоровые люди работоспособного возраста. Все пациенты употребляли овощи: лук порей, огурцы, сою и др., однако вспышка осталась эпидемиологически нерасшифрованной, с невыясненным резервуаром и источником возбудителя [12, 20].

Как указано выше, многочисленные эпидемические вспышки в разных странах инициировали работы по изучению взаимодействий токсин-продуцирующих эшерихий с агрокультурами. В модельных опытах выявлено, что *E.coli* интенсивно колонизируют филлосферу салата при поверхностной контаминации, длительно сохраняются как в вегетирующих растениях, так и на срезанных листьях [11, 13, 17, 18].

Наш выбор для изучения в качестве приоритетных фито-бактериальных моделей с участием *L. monocytogenes* и энтерогеморрагических *E. coli*, принадлежащих к разным таксономическим группам, обусловлен тем, что они конвергентно связаны общей экологической чертой — возможностью автономно существовать во внешней среде [5 — 7].

Показано, что *L. monocytogenes* EGD при контаминации вегетирующих растений петрушки, листовых салатов, капусты демонстрируют высокую кинетику роста при посевах зеленой массы в течение 7 суток. Углубленные исследования на клеточном и ультраструктурном уровнях клеточных культур (каллусов) через 2 суток выявили цитопатогенное воздействие вирулентных листерий на растительные клетки с разрушением клеточных стенок, локализацией бактерий в вакуолях и последующим некрозом. Гистологические срезы тканей показали глубокое проникновение листерий (до 32 мкм) и их значительные скопления. Потенциал вирулентности возбудителя сохранялся на протяжении опыта [6]. Вегетирующие растения по внешним признакам значительно отличались от интактных: пожелтение, некроз листьев и пр. В контрольных опытах с аттенуированным штаммом *L. monocytogenes* EGD Δhly и свободноживущими *L.innocua*, несмотря на колонизацию растений бактериями,

фитопатогенного воздействия не обнаружено, что подтверждается цитологическими и гистологическими исследованиями.

В сравнительных экспериментах с грамотрицательными энтерогеморрагическими *E. coli*, продуцирующими шигаподобный токсин, и листовыми культурами салатов, капусты, базилика, которые входят в состав фаст-фуда, методами трансмиссионной и сканирующей микроскопии зафиксирована активная колонизация тканей эшерихиями, заполнившими не только поверхностные структуры, но и межклеточные каналы.

Популяционная динамика патогенных *E. coli*, инокулированных в ризосферу базилика, выявила быстрое (2 суток) накопление эшерихий в вегетативных органах до опасных концентраций (10^5 КОЕ/г) и сохранение их на протяжении срока наблюдения. Визуальный ряд, полученный 3-D микроскопией (прибор Quanta), продемонстрировал формирование биопленки на поверхности растительных тканей, при этом, биопленочный матрикс был выражен, на его фоне заметны делящиеся бактерии, что свидетельствует об их максимальной численности в образцах. Полимеразная цепная реакция подтвердила длительное сохранение токсина, что является чрезвычайно опасным при энтерогеморрагических эшерихиозах [5, 7]. В параллельных опытах доказана роль почвы и технологической воды в сохранении эпидемически опасных эшерихий в объектах окружающей среды [7, 12].

Фундаментальные исследования симбиотических связей сельскохозяйственных растений с патогенными бактериями фрагментарны и малочисленны, с констатацией, в основном, что многие энтеропатогены используют их в качестве альтернативных хозяев наряду с человеком и животными [5]. Однако расшифрованы молекулярно-генетические механизмы взаимодействия патогенных бактерий с организмом-хозяином, претендующие на универсальность характера некоторых молекулярных основ патогенности грамотрицательных бактерий, прежде всего, за счет схожести структуры системы секреции III типа (ССТТ) у фитопатогенных бактерий и возбудителей заболеваний человека и млекопитающих животных, которые позволяют реализовать их потенциал патогенности. ССТТ называют «молекулярным шприцем», т.к. эта система секреции состоит из полой «иглы» (пиля), закрепленной на так называемом «базальном теле», пронзающем цитоплазматическую и наружную мембраны бактериальной клетки, и транслокаторного комплекса, который находится на другом конце иглы и встраивается в цитоплазматическую мембрану клетки-мишени. Основной разницей в структуре ССТТ патогенов растений и животных является длина «иглы» — пиля: если для взаимодействия с клетками млекопитающих достаточно длины 40-80 нм, то для преодоления клеточной стенки растительной клетки необходима игла порядка 1 мкм.

Эффекторные и структурные белки ССТТ дают очевидный пример сходства молекулярных основ патогенности у возбудителей болезней человека, животных и растений [14, 15].

У грамположительных листерий основной фактор патогенности — листериолизин О — универсален при взаимодействии патогенных листерий с различными эукариотическими клетками — высшими и низшими (простейшими), а также с растениями [5, 6, 29, 30].

Остается неизвестным, способны ли растения природных экосистем вступать в симбиотические отношения с возбудителями пищевых инфекций? Для корректных экспериментов необходимо конструирование моделей трансформированных агрокультур путем использования генов антимикробных пептидов растений, устойчивых к патогенам человека и животных. Основы для развития этого направления нами заложены [31].

В последние годы по рекомендации ВОЗ [39, 40] во многих странах развернуты интенсивные исследования, связанные с прикладными аспектами взаимодействия энтеропатогенов с дикорастущими растениями (их субстанциями) медицинского значения, поскольку абсолютное доминирование антибиотиков при лечении пищевых и других инфекций порождает глобальную проблему — полиантибиотикорезистентность возбудителей: более 700 000 больных погибают ежегодно от неэффективности стандартной антибактериальной терапии.

Многokrратно констатировано, что сальмонеллы, в частности, устойчивы к фторхинолонам, хлорамфениколу, триметоприму, ампициллину и др. [19]. Обследованные

дети с длительной диареей, обусловленной различными возбудителями кишечных инфекций, не были восприимчивы к этиотропному лечению, а культуры выделенных бактерий (сальмонеллы, эшерихии, холерные вибрионы и др.) обладали полирезистентностью к современным антибиотикам [32].

Существует единичная работа по изучению резистентности *L.monocytogenes* к 19 антибиотикам, широко применяемым в ветеринарии и медицине. На когорте из 120 штаммов, изолированных как из продуктов, так и из окружающей среды, на протяжении всей технологической цепи на пищевых предприятиях выявлено, что от 2,5 до 11,4% культур были устойчивы к традиционным антимикробным препаратам [16].

Следует отметить, что клинические изоляты или культуры, выделенные из объектов (субстратов) внешней среды, имеют значительные отличия от коллекционных штаммов по чувствительности к антибиотикам в тестах, выполненных *in vitro* [40].

Альтернативным путем преодоления проблемы резистентности является изучение антимикробных субстанций растительного происхождения, способных ингибировать популяции патогенных бактерий.

Обзор современной литературы свидетельствует о масштабных исследованиях дикорастущих растений — эндемиков, произрастающих в странах с жарким климатом (Африка, Азия, Латинская Америка) и Европе как ингибиторов патогенных микроорганизмов различных семейств, а также источников для получения антиоксидантных и других биологически активных веществ [23, 24, 27, 32, 33, 35, 38].

Высокой антибактериальной активностью в отношении широкого спектра патогенных бактерий (стафилококков, сальмонелл, эшерихий и других представителей семейства *Enterobacteriaceae*) обладали экстракты из растений, произрастающих в Египте: имбирь, тимьян, кориандр, майоран и ряд других. Имбирь, кориандр, тимофила подавляли рост бактерий на 99% (в диско-диффузионном тесте диаметр границ зоны лизиса составлял 80-90 мм); майоран, мускат и ромашка также были высоко активны (зона ингибции составляла до 70 мм). Наименьший эффект отмечен для солодки и чернушки, которые известны и в России [26]. Размеры зоны задержки роста при воздействии растительных экстрактов на бактерии значительно превосходили данные, приведенные в таблицах стандартов, для выбора антибиотиков в клинической практике.

Эндемичные растения Индии, Египта, Пакистана и других тропических стран: кассия трубчатая (бобовые), холарена пушистая (олеандр), терминалия, паэдерия (листья и кора), известные с древних времен как лекарственные средства при кишечных инфекциях, использовались для получения этанольного, этилацетатного и метанольного экстрактов. Антибактериальную активность препаратов изучали на когорте энтеропатогенов, изолированных из клинического материала больных с длительной диареей. В отличие от коллекционных штаммов, полученные культуры сальмонелл, эшерихий, шигелл и даже холерные вибрионы обладали мультирезистентностью к антибиотикам (макролидам, аминогликозидам, триметоприму, бета-лактамам, цефалоспорином, сульфамидам). Авторы детально изучили фитохимический состав экстрактов, который был представлен алкалоидами, эфирными маслами, гликозидами, терпеноидами, сахарами, сапонинами, таннинами, флавоноидами, индолом (паэдерия). В диско-диффузионном тесте испытали образцы экстрактов на бактериальных изолятах, полученных от больных с тяжелыми случаями диареи. Экстракты показали высокую и среднюю бактерицидную активность: зоны задержки роста патогенов колебались от 16 до 25 мм, что сопоставимо с коммерческими антибиотиками, однако *Vibrio cholerae* слабо ингибировались даже при высоких концентрациях. Рекомендовано включать экстракты лекарственных растений как интегративные компоненты в дополнение к антибиотикотерапии, используемой в алгоритмах ведения больных с острыми кишечными инфекциями [32].

Оставалось неизвестным, способны ли потенциально лекарственные растения разных географических зон России проявлять биологическую активность в отношении значимых возбудителей пищевых инфекций — листерий и токсинпродуцирующих эшерихий.

Для получения экстрактов были использованы дикорастущие растения: *Chenopodium album* (марь белая), *Plantago major* (подорожник), *Elythrigia elongata* (пырей), *Filipendula ulmaria* (таволга), принадлежащие к 4 семействам, произраста-

ющие повсеместно в Московском регионе, и *Nigella sativa* (чернушка, тмин), ареал распространения — Кавказ, Средняя Азия, многие южные страны. Фитохимический анализ выявил у растений наличие биологически активных соединений: алкалоидов, эфирных масел, гликозидов, терпеноидов, редуцированных сахаров, сапонинов, таннинов, флавоноидов.

С помощью жидкостной хроматографии получены различные экстракты — гексановый, этилацетатный, этанольный и 2 фракции уксуснокислого экстракта. Скрининговый анализ 24 препаратов, проведенный диско-диффузионным методом, выявил ингибирующую активность несвязавшейся уксуснокислой фракции подорожника, пырея и таволги на грамположительных листерий; грамотрицательные эшерихии были высокочувствительными к этим же фракциям. Гексановый и этилацетатный экстракты таволги и подорожника также обладали бактерицидным эффектом. В опытах по скорости редукции популяций *E.coli* и *L.monocytogenes* при обработке наиболее эффективными препаратами показано падение численности эшерихий через сутки (подорожник, пырей), листерий — через 2 суток (подорожник, таволга) [31].

Сравнение биологической активности антибиотиков, стандартно применяемых в этиотропной терапии листериоза и энтерогеморрагического эшерихиоза (ампициллина, гентамицина и цефтриаксона) с экстрактами *in vitro*, выявило их дозозависимое 6-кратное преимущество.

В свете новых научных достижений можно заключить: проблема природной очаговости болезней традиционно охватывает вопросы функционирования и эпидемического проявления как природных, так и антропоургических очагов. Техническая цивилизация создает новые места обитания для патогенных бактерий в объектах окружения человека (агрокомплексы, хранилища овощей, предприятия переработки пищевых продуктов), что провоцирует возникновение дополнительных путей их распространения. Эпидемическая опасность «рукотворных» очагов связана с формированием мощных вторичных резервуаров возбудителей.

Не менее важным является минимализация проблемы пищевых инфекций, связанных с растениями путем создания перспективных устойчивых к патогенам человека сельскохозяйственных культур, путем использования генов АМП дикорастущих растений для генетической трансформации; разработка на их основе новых высокоактивных соединений, преодолевающих барьеры полирезистентности ряда антибиотиков, стандартно применяемых в ветеринарии и медицине. Экологическая стратегия, направленная на поиск природных растений, являющихся уникальным источником биологически активных веществ, может быть использована в различных целях: в фармакологии как дополнение к традиционным антимикробным препаратам, для консервации пищевых продуктов, косметической медицине и др.

ЛИТЕРАТУРА

1. Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.И. и др. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. М., 1998.
2. Литвин В.Ю., Пушкарева В.И. Биоценотические основы природной очаговости сапронозов. Журн. микробиол. 2004, 4: 21-24.
3. Литвин В.Ю., Сомов Г.П., Пушкарева В.И. Сапронозы как природно-очаговые болезни. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010, 1:10-16.
4. Персиянова Е.В. Характеристика взаимоотношений *Yersinia pseudotuberculosis* с растительными клетками. Автореф. дисс. канд.биол.наук. Владивосток, 2008.
5. Пушкарева В.И., Литвин В.Ю., Ермолаева С.А. Растения как резервуар и источник возбудителей пищевых инфекций. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012, 2:10-20.
6. Пушкарева В.И., Диденко Л.В., Годова Г.В., Овод А.А., Калашникова Е.А., Ермолаева С.А. *Listeria monocytogenes* — взаимодействие с агрокультурами и стадии формирования биопленок. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013, 1:42-49.
7. Пушкарева В.И., Диденко Л.В., Ермолаева С.А. Взаимодействие *Escherichia coli* с растениями на популяционном и клеточном уровнях. Успехи современной биологии. 2015, 135, (3): 297-306.
8. Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий. Новосибирск, Наука, 1988.

9. Abreu A.C., McBain A.J., Simxes M. Plants as sources of new antimicrobials and resistance-modifying agents. *Nat. Prod. Rep.* 2012, 29:1007-1021.
10. Barak J. D., Schroeder B.K. Interrelationships of food safety and plant pathology: the life cycle of human pathogens on plants. *Ann. Rev. Phytopathol.* 2012, 50:12-26.
11. Berger C.N., Sodha S.V., Shaw K. Fresh fruit and vegetables as vehicles for the transmission of human pathogens. *Environ. Microbiol.* 2010, 12(9): 2385-2397.
12. Boqvist S., Söderqvist K., Vegsholm I. Food safety challenges and One Health within Europe. *Acta Vet. Scand.* 2018, 3; 60(1):11186.
13. Brandl M.T., Amundson R. Leaf age as a risk factor in contamination of lettuce with *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enterica*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008, 74(8):2298-2306.
14. Buttner D., Bonas U. Common infection strategies of plant and animal pathogenic bacteria. *Current Opinion in Plant Biology.* 2003, 6:312-319.
15. Buttner D., He S.Y. Type III protein secretion in plant pathogenic bacteria. *Plant Physiol.* 2009, 150 (4):1656-1664.
16. Conter M., Paludi D., Zanardi E. Characterization of antimicrobial resistance of foodborne *Listeria monocytogenes*. *Int. Foodborn Infect.* 2009, 15;128(3):497-500.
17. Dinu L.d., Bach S. Induction of viable but nonculturable *Escherichia coli* O157:H7 in the phyllosphere of lettuce: a food safety risk factor. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011, 77 (23):8295-8302.
18. Dong Y., Iniguez A.L., Ahmer B.M. Kinetics and strain specificity of rhizosphere and endophytic colonization by enteric bacteria on seedlings of *Medicago sativa* and *Medicago truncatula*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2003, 69 (3): 1783-1790.
19. EFSA and ECDC. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2011. *EFSA Journal.* 2013.
20. Europe PMC Funders Group. *Lancet Infect. Dis.* 2014, 11: 1073-1082.
21. Heaton J.S., Jones K. Microbial contamination of fruit and vegetables and the behavior of enteropathogens in the phyllosphere. *J. Appl. Microbiol.* 2008, 104: 613-626.
22. Hernandez-Reyes. *Salmonella*, a cross-kingdom pathogen infecting humans and plants. *FEMS Microbiology Letters.* 2013, 343:1-7.
23. Kim S.Y., Kang D.H., Kim J.K. Antimicrobial activity of plant extracts against *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* O157:H7, and *Listeria monocytogenes* on fresh lettuce. *J. of Food. Science.* 2011, 76: 41-46.
24. Mardafkan N., Iranmanesh M., Larijani K. et al. Chemical components and antibacterial activities of essential oils obtained from Iranian local *Lavandula officinalis* and *Thymus vulgaris* against pathogenic bacteria isolated from human. *J. Food Biosci. Technol.* 2015, 5:31-36.
25. Martinez J.L. Bacterial pathogens: from natural ecosystems to human hosts. *Environ. Microbiol.* 2013, 15: 325-333.
26. Mohamed H.G., Gaafar A.M., Soliman A.Sh. Antimicrobial Activities of Essential Oil of Eight Plant Species from Different Families Against some Pathogenic Microorganisms. *Res. J. Microbiol.* 2016, 11:28-34.
27. Perestrelo R., Silva C.L., Rodrigues F. et al. A Powerful approach to explore the potential of medicinal plants as a natural source of odor and antioxidant compounds. *J. Food Sci. Technol.* 2016, 53:132-144.
28. Prithiviraj B., Weir T., Bais H.P. Plant models for animal pathogenesis. *Cell. Microbiol.* 2005, 7:315-324.
29. Pushkareva V.I., Ermolaeva S.A., Litvin Yu. V. Hydrobionts as reservoir hosts for infectious agents of saponoses. *Biology Bulletin.* 2010, 37:1-10.
30. Pushkareva V.I., Ermolaeva S.A. *Listeria monocytogenes* virulence factor listeriolysin O favors bacterial growth with the ciliate *Tetrahymena pyriformis* causes protozoan encystment and promotes bacterial survival inside cysts. *BMC Microbiology.* 2010, 10:26. doi:10.1186/1471-2180-1026.
31. Pushkareva V.I., Slezina M. P., Korostyleva T.V. et al. Antimicrobial Activity of Wild Plant Seed Extracts against Human Bacterial and Plant Fungal Pathogens. *American J. Plant Sciences.* 2017, 8: 1572-1592.
32. Rath S.H., Radhy R.N. Antibacterial efficacy of five medicinal plants against multidrug-resistant enteropathogenic bacteria infecting under 5 hospitalized children. *J. Integrative Medicin.* 2015, 13:45-57.
33. Savoia D. Plant-derived antimicrobial compounds: alternatives to antibiotics. *Future Microbiol.* 2012: 979-990.

34. Schikora A., Garcia A.V., Hirt H. Plants as alternative hosts for Salmonella. *Trends in Plant Science*. 2012, 17(5): 245-249.
35. Soni S., Soni U.N. In-vitro Antibacterial and antifungal activity of select essential oils. *Int. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2014, 6: 586-591.
36. Tyler H.L., Triplett E.W. Plants as a habitat for beneficial and/or human pathogenic bacteria *Annual Review of Phytopathology*. 2008, 46: 53-73.
37. Watanabe Y., Ozasa K., Mermin J.H. et al. Factory outbreak of Escherichia coli O157:H7 infection in Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 1999, 5:123-153.
38. Witkowska A.M., Hickey D.K., Alonso-Gomes M., Wilkinson M. Evaluation of commercial herb and spice extract against selected food-borne bacteria. *J. Food Res.* 2013, 2:37-54.
39. World Health Organization (WHO). Critically important antimicrobials for human medicine. Geneva, 2013.
40. WHO. Antimicrobial resistance. *Antimicrob Resist Glob Rep surveillance*. Geneva, 2014.
41. WHO. Estimates of the global burden of foodborne diseases. Geneva, 2015.

Поступила 08.04.18

Контактная информация: Пушкарева Валентина Ивановна, д.б.н.,
123098, Москва, ул. Гамалеи, 18, р.т. (495)193-73-61

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

О.А.Носкова¹, Е.В.Анганова², Г.В.Гвак^{1,3}, Е.Д.Савилов^{2,3}

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СЕПСИСА

¹Иркутская государственная областная детская клиническая больница; ²Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск; ³Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования

В течение последних десятилетий значительно возрос интерес мирового сообщества к проблеме сепсиса. Несмотря на достижения современной фундаментальной и клинической медицины, сепсис по-прежнему отличается значительная распространенность и высокая летальность. В статье обсуждены вопросы распространенности сепсиса в различных странах; показано, что ежегодно диагностируются миллионы случаев генерализованных гнойно-септических инфекций, отмечается устойчивый рост регистрируемого сепсиса в индустриально развитых странах, доля тяжелого сепсиса в структуре патологии на различных территориях варьирует от 2 до 43%. Сепсис по-прежнему остается в числе ведущих причин смерти больных, характеризуюсь существенным размахом госпитальной летальности (от 30,6 до 80,4%). Перечислены категории больных, относящиеся к группам высокого риска развития сепсиса. Обращено внимание на эпидемиологические проявления этого патологического синдрома в педиатрии. Показаны особенности этиологического спектра возбудителей сепсиса, возрастающая этиологическая значимость микроорганизмов с множественной антибиотикоустойчивостью (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., MRSA, VRE и др.). Учитывая клинико-эпидемиологическую, социальную и экономическую значимость сепсиса, изучение его эпидемиологических аспектов является важнейшим направлением работы здравоохранения.

Журн. микробиол., 2018, № 5, С. 121—126

Ключевые слова: сепсис, эпидемиология, этиология, летальность, дети

О.А.Носкова¹, Е.В.Анганова², Г.В.Гвак^{1,2}, Е.Д.Савилов^{2,3}

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF SEPSIS

¹Irkutsk State Regional Children's Clinical Hospital, ²Scientific Center of Problems Family Health and Human Reproduction, Irkutsk; ³Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Russia

Last decades a sepsis problem attracts the increased interest in the world community. In spite of definite achievements of modern fundamental and clinical medicine, sepsis as before is characterized by significant dissemination and high lethality. The problems of sepsis spread in various countries are