

## ГЕНОМ САЛЬМОНЕЛЛ

<sup>1</sup>Чугунова Е.О., <sup>1</sup>Татарникова Н.А.

*ФГБОУ ВПО Пермская государственная сельскохозяйственная академия, Пермь, Россия (614000, Пермь, ул. Петропавловская, 23), e-mail: [chugunova.elen@yandex.ru](mailto:chugunova.elen@yandex.ru)*

Геном сальмонелл состоит из одной кольцевой хромосомы размером 4,8 млн пар нуклеотидов и ряда плазмид от 3 до 100 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.). Обуславливают генетическое разнообразие сальмонелл острова патогенности. Остров патогенности-1 (SPI-1) представляет собой участок ДНК размером 40 тысяч пар оснований, SPI-2 - 40 т.п.н. SPI-3 имеет размер 36 тысяч пар оснований, участвует в процессе внутриклеточного выживания и кодирует транспорт магния. SPI - 4 представляет собой 24 т.п.н. и участвует в адгезии к эпителиальным клеткам. SPI - 5 содержит менее 8 т.п.н. и необходим для инвазирования эпителия кишечника. SPI - 6 кодирует работу T6SS. SPI - 7 самый большой остров патогенности на сегодняшний день, содержит гены биосинтеза капсульного антигена Vi, отвечающего за вирулентность бактерии. SPI - 8 представляет собой фрагмент ДНК и является частью SPI-13. SPI-9 представляет собой locus размером 16 т.п.н. и содержит три гена, кодирующих T1SS. SPI-10 в *S. typhi*, состоит из 33 т.п.н. и включает несколько функционально несвязанных генов. SPI-11 участвует в интрамакрофагальной выживаемости сальмонелл. SPI - 12 кодирует специфические O-антигены. SPI - 13 состоит из 25 т.п.н. SPI-14 соответствует 9 т.п.н., кодирует цитоплазматические белки. SPI-15 состоит из 6,5 т.п.н., SPI - 16 из 4,5 т.п.н. SPI-17 кодирует остров в 5 т.п.н. SPI-18 размером 2,3 т.п.н., отвечает за инвазию сальмонелл в эпителиальные клетки кишечника человека. Другие острова патогенности не были идентифицированы как модули SPI, но они кодируют гены, ответственные за вирулентность бактерий.

Ключевые слова: сальмонеллы, геном сальмонелл, плазмиды, серотипы, остров патогенности.

## GENOME OF SALMONELLAS

<sup>1</sup>Chugunova E.O., <sup>1</sup>Tatarnikova N. A.

*Permskaya state agricultural academy, Perm, Russia (614000, Perm, Petropavlovskaya St., 23), e-mail: [chugunova.elen@yandex.ru](mailto:chugunova.elen@yandex.ru)*

The genome of salmonellas consists of one ring chromosome of 4.8 million couples in size of nucleotides and a number of plasmids from 3 to 100 thousand couples of nucleotides. Genetic variety of salmonellas depend on the spot island of pathogenicity (SPI). The island of pathogenicity-1 (SPI-1) represents a site of DNA of 40 thousand couples in size of the bases. SPI-2 has the size of 40 thousand couples. SPI-3 has the size of 36 thousand couples of the bases, participates in process of an intracellular survival and codes magnesium transport. SPI-4 represents 24 thousand couples and participates in adhesion to epithelial cells. SPI-5 has less than 8 thousand couples in size. It is necessary for inoculation to intestines epithelial cells. SPI - 6 codes work of T6SS. SPI-7 is the biggest island of pathogenicity today. It contains genes of biosynthesis of a Vi-capsular anti-gene. It is responsible for a virulence of a bacterium. SPI-8 is represents a fragment of DNA and it is part SPI-13. SPI-9 is represents a locus of 16 thousand couples in size and contains three genes coding T1SS. SPI-10 is consists of 33 thousand couples (in *S. typhi*) and includes some functionally untied genes. SPI-11 help to survive salmonellas inside macrophagocytes. SPI-12 is codes specific O-antigeny. SPI-13 consists of 25 thousand couples. SPI-14 is consist of 9 thousand couples. It is codes cytoplasmic proteins. SPI-15 is consist of 6.5 thousand couples. SPI-16 makes of 4.5 thousand couples. SPI-17 codes the island in 5 thousand couples. SPI-18 is consist of 2.3 thousand couples. It is responsible for an invasion of salmonellas in epithelial cells of intestines of person. Other islands of pathogenicity weren't identified as SPI modules, but they code the genes responsible for a virulence of a bacterium.

Keywords: salmonellas, genome of salmonellas, plasmids, serotypes, island of pathogenicity.

Сальмонеллы - лактозонегативные грамотрицательные палочки удлинённой формы, с закругленными концами длиной 1...4 и шириной 0,3...0,8 мкм. Подавляющее большинство представителей рода *Salmonella* подвижны (за исключением *S. gallinarum-pullorum*), органами их движения являются 4-5 жгутиков, расположенных равномерно по всей поверхности микробной клетки [1, 3, 12]. Геном сальмонелл состоит из одной кольцевой

хромосомы размером 4,8 млн пар нуклеотидов и ряда плазмид от 3 до 100 тысяч пар нуклеотидов (т.п.н.), при этом обнаружено значительное сходство между плазмидами вирулентности различных серотипов [8, 43, 46].

Геном серовара *S.typhimurium* полностью расшифрован в 2001 г.[4, 31, 42]. Ранее было установлено, что большинство штаммов *S.typhimurium* состоят из вирулентных плазмид размером около 90 т.п.н. [18, 19, 25].

Плазида *S. dublin* размером 76 т.п.н., включает 3 района вирулентности [43]. По данным азиатских ученых плазида *S. choleraesuis* варьирует от 50 до 110 т.п.н., а у *S. enteritidis* – 60 т.п.н. [11]. Известно, что некоторые штаммы сальмонелл не имеют плазмид вирулентности, при этом они не теряют своей инвазивной способности [9, 24]. Хромосома *S. enterica* очень сходна с таковой *E.coli* и состоит из единственной циркулярной молекулы ДНК размером около 4 млн пар оснований. Среднее суммарное содержание в ней цитозина и гуанина составляет 52% [4].

Информацию о ферментах, ответственных за синтез и сборку полисахаридных частей О-антигена, кодирует кластер генов в локусе *rfb* хромосомы. Изменения О-антигена происходят в результате лизогенной конверсии хромосомных генов бактериофагами или мутаций [4, 39].

Образование жгутиков зависит от 3 классов генов, функции которых контролируются рядом регуляторов, в т.ч. сигма-фактором *FliA* и его антагонистом антисигма-фактором *FlgM*. У многих сероваров сальмонелл 2 набора генов флагеллина, из которых в экспрессии белка задействована только 1 аллель. Опероны, контролирующие синтез каждой фазы жгутикового антигена, также кодируют репрессор синтеза другой фазы флагеллина.

У *S. enterica* имеется 4 пильных оперона: *fim* (типа 1), *lrf* (длинных полярных пилей), *ref* (плазмидокодируемых пилей) и *agf* (тонких агрегативных пилей) [4].

Хромосомный локус *inv* включает 14 генов, наиболее известными из них являются *invA*, *invE*. Продукты данных генов необходимы для инвазии бактерий через эпителиальные клетки кишечника. Часть этих генов гомологична генам *E.coli*, регулирующим сборку жгутиков [16, 28].

В тесной связи с локусом *inv* функционирует рядом лежащий локус *Spa*. Между его 12 генами и генами плазмиды вирулентности шигелл выявлена высокая степень идентичности и сходная последовательность локализации. Сходство ряда генов этих локусов с генами *LcrD*, *LcrE* и *YscA* йерсиний позволяет предположить, что транспортировка инвазивных протеинов сальмонелл осуществляется по тем же механизмам, что и экспорт жгутиковых белков.

Упомянутые локусы включают в себя острова патогенности, обуславливающие генетическое разнообразие сальмонелл. Сальмонеллы содержат ряд генов вирулентности, известных как модули или острова патогенности. На сегодняшний день известен двадцать один модуль SPI [35, 42]. Остров патогенности-1 (SPI-1) представляет собой участок ДНК размером 40 тысяч пар оснований [16]. Данный модуль кодирует 33 протеина, в т.ч. компоненты секретионной системы типа III (Т3SS), регуляторные и секретионные эффекторный протеины, а также опероны. Т3SS используются бактериями для введения белков, называемых эффекторами, непосредственно внутрь клеток-хозяев, которые будут выступать в качестве медиаторов вторжения клеток и модификаций, способствующих внутриклеточному росту [35]. Изменение генов *invA*, *invF*, *invG*, *hilA*, *sipC*, *sipD*, *spaR* и *orgB* этой системы ведет к 16-100-кратному снижению вирулентности *S. enterica*. Остров патогенности 2 (SPI-2) имеет размер 40 тысяч пар оснований. Он кодирует второй вид секретионной системы типа III, который участвует во внутриклеточной выживаемости и системе сборки жгутиков. Приобретение SPI-2 позволило сальмонеллам перейти от выживания к репродукции в клетках хозяина и от местной инфекции пищеварительного тракта к системной диссеминации. Остров патогенности-3 (SPI-3) имеет размер 36 тысяч пар оснований, участвует в процессе внутриклеточного выживания и кодирует транспорт магния. Только один его ген (*mgtC*) ассоциирован с вирулентностью – кодируемый им продукт обеспечивает рост бактерии в макрофагах и проявление системной вирулентности за счет адаптации к условиям низкого содержания ионов магния и низкому рН фагосомы [7]. SPI - 4 представляет собой 24 т.п.н. и участвует в адгезии к эпителиальным клеткам [17, 33, 34, 44]. SPI - 5 является небольшим островом патогенности размером менее 8 т.п.н., он необходим для инвазирования эпителия кишечника [44]. SPI - 6 кодирует работу Т6SS, *safABCD* фимбриальный кластер генов и инвазивный *pagN* [15, 41]. SPI - 7 самый большой остров патогенности на сегодняшний день (отсутствует в *S. Typhimurium*, но присутствует в *S. Typhi*) [35]. В *S. Typhi* размер данного модуля составляет 134 т.п.н., что соответствует примерно 150 генов [22, 36]. Этот остров содержит гены биосинтеза капсульного антигена Vi, отвечающего за вирулентность бактерии [23, 47]. SPI - 8 представляет собой фрагмент ДНК и является частью SPI-13 [35]. SPI-9 представляет собой локус размером 16 т.п.н. и содержит три гена, кодирующих Т1SS [33, 34]. SPI-10 наиболее полно изучен в *S. typhi*, состоит из 33 т.п.н. и включает несколько функционально несвязанных генов [6, 13, 35]. Опыты Haneda et al.(2009) показали, что удаление SPI-10 из *S. typhimurium* штамм 14028 приводит к ослаблению вирулентности сальмонелл [21]. SPI-11 был первоначально идентифицирован в геномной последовательности серовара *S. choleraesuis*, его размер соответствовал 14 т.п.н. Несколько короче данный остров

патогенности в *S. typhimurium* (6,7 т.п.н.) и в *S. typhi* (10 т.п.н.). SPI-11 участвует в интрамакрофагальной выживаемости сальмонелл [10, 20, 32]. SPI – 12 состоит из 15,8 т.п.н. в *S. typhimurium* и 6,3 т.п.н. в *S. typhi*, кодирует специфические O-антигены [22, 31, 39]. SPI - 13 был первоначально идентифицирован в серотипе *S. gallinarum*. Состоит из 25 т.п.н., однако 8 т.п.н. несут различную функциональную нагрузку в разных серотипах сальмонелл. Отвечают за гены, кодирующие работу лиазы, гидролазы, оксидазы; вирулентность бактерии; репликацию внутри макрофагов [21, 37, 38]. SPI-14 соответствует 9 т.п.н., (отсутствует в *S. Typhi*) [33, 37]. Функция SPI-14 на сегодняшний день невыяснена, но известно, что данный остров патогенности кодирует цитоплазматические белки [14]. SPI-15 остров патогенности размером 6,5 т.п.н. (отсутствует в *S. typhimurium*). SPI - 16 находится в *S. typhimurium* и *S. typhi*, размер его составляет 4,5 т.п.н. SPI-17 кодирует остров в 5 т.п.н. (отсутствует в *S. typhimurium*) [42]. SPI-18 был идентифицирован в *S. Typhi*, размером 2,3 т.п.н., в опытах *in vitro* установлено, что модуль отвечает за инвазию сальмонелл в эпителиальные клетки кишечника человека. Другие острова патогенности не были идентифицированы как модули SPI, но они кодируют гены, ответственные за вирулентность бактерии. [5, 26, 27].

Регуляторная система PhoP/PhoQ регулирует изменения липополисахаридов самой бактерии, что повышает ее резистентность к меняющимся условиям внешней среды и антимикробным препаратам, а также ведет к затруднению распознавания липополисахарида иммунной системой.

Гены *spv* (*spvR*, *spvA*, *spvB*, *spvC* и *spvD*) у *S.typhimurium* и *S.enteritidis* локализируются в крупной (размером 50-100 тысяч пар оснований) плазмиде, а у остальных сероваров в хромосоме. Кодируемые ими факторы обеспечивают распространение сальмонелл по организму, репродукцию в моноцитах, а также индукцию апоптоза последних.

Ген *shdA* размером в 6105 пар оснований проявляет гомологию с участками ДНК шигелл и диареогенных штаммов *E.coli*. Он обеспечил *S. enterica* адаптацию к теплокровным животным и регулирование интенсивности выделения бактерии с фекалиями.

Уникальный ген *sifA* состоит из 300 пар оснований и имеет более низкое суммарное содержание гуанина и цитозина (41%), чем другие части ДНК. Отвечает за образование филаментов, связывающих агента с мембраной фагосомы клеток эукариотов [4].

Итак, патогенные свойства микроорганизмов детерминированы в геноме. Причем некоторые из них имеют одну группу детерминант, другие — четыре, чем и определяются различия в патогенности сальмонелл [2].

## Список литературы

1. Зайнуллин Л.И. Электрофоретические и антигенные свойства полипептидов сальмонелл и идентификация их геномов ПЦР : дис...канд. биол. наук Казань, 2003. – 157 с.
2. Зарицкий А.М. Сальмонеллезы. Киев. – «Здоровье». – 1988. – 160 с.
3. Колычев Н.М., Госманов Р.Г. Ветеринарная микробиология и иммунология. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: КолосС, 2003. – 432 с.
4. Шуляк Б.Ф. Руководство по бактериальным инфекциям собак. Том 2. Грамотрицательные бактерии. – М.: Издательство «ОЛИТА», 2003. – 608 с.
5. Abd E.I., Ghany M., Jansen A., Clare S., Hall L., Pickard D., Kingsley R., Dougan G. Candidate live, attenuated *Salmonella enterica* serotype Typhimurium vaccines with reduced fecal shedding are immunogenic and effective oral vaccines. // *Infect Immun.* 2007. Vol. 75. P. 1835–1842.
6. Bishop A., Baker S., Jenks S. et al. Analysis of the hypervariable region of the *Salmonella enterica* genome associated with tRNA(LeuX). // *J Bacteriol.* 2005. Vol. 187. P. 2469–2482.
7. Blanc-Potard A., Groisman E. The *Salmonella selC* locus contains a pathogenicity island mediating intramacrophage survival. // *EMBO J.* 1997. Vol. 16. P. 5376–5385.
8. Buisan M., Rodriguez-Pena J.M., Rotger R. Restriction map of *Salmonella enteritidis* virulence plasmid and its homology with the plasmid of the *Salmonella typhimurium* // *Microb Pathog.* 1994. Vol. 16. P. 165 – 169.
9. Bukholm G., Figenschau K.J. Invasiveness of enterobacteria related to the presence of high molecular weight plasmids // *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand.* 1988. Vol. 96. P. 30 – 36.
10. Chiu C., Tang P., Chu C. et al. The genome sequence of *Salmonella enterica* serovar *Choleraesuis*, a highly invasive and resistant zoonotic pathogen. // *Nucleic Acids Res.* 2005. Vol. 33. P. 1690–1698.
11. Chu C., Hong S.F., Tsai C., Lin W.S., Liu T.P., Ou J.T. Comparative physical and genetic maps of the virulence plasmids of *Salmonella enterica* serovars *typhimurium*, *enteritidis*, *choleraesuis*, and *Dublin* // *Infect. Immun.* 1999. Vol. P. 175 – 188.
12. D'Aoust J.Y. *Salmonella* Species // *J. Food microbiology.* 1997. Vol. 98. P. 223 – 230.
13. Edwards R., Matlock B., Heffernan B., Maloy S. Genomic analysis and growth-phase-dependent regulation of the SEF14 fimbriae of *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis*. // *Microbiology.* 2001. Vol. 147. P. 2705–2715.
14. Eriksson S., Lucchini S., Thompson A., Rhen M., Hinton J.C. Unravelling the biology of macrophage infection by gene expression profiling of intracellular *Salmonella enterica*. // *Mol Microbiol.* 2003. Vol. 47. P. 103–118.

15. Folkesson A., Advani A., Sukupolvi S., Pfeifer J., Normark S., Löfdahl S. Multiple insertions of fimbrial operons correlate with the evolution of *Salmonella* serovars responsible for human disease. // *Mol Microbiol.* 1999. Vol. 33. P. 612–622.
16. Galán J., Curtiss R. III Cloning and molecular characterization of genes whose products allow *Salmonella typhimurium* to penetrate tissue culture cells. // *P Natl Acad Sci USA.* 1989. Vol. 86. P. 6383–6387.
17. Gerlach R.G., Jackel D., Stecher B., Wagner C., Lupas A., Hardt W.D., Hensel M. *Salmonella* pathogenicity island 4 encodes a giant non-fimbrial adhesin and the cognate type 1 secretion system. // *Cell Microbiol.* 2007. Vol. 9. P. 1834–1850.
18. Gulig P., Caldwell A., Chiodo V. Identification, genetic analysis and DNA sequence of a 7.8-kb virulence region of the *Salmonella typhimurium* virulence plasmid. // *Mol Microbiol.* 1992. Vol. 6. P. 1395–1411.
19. Gulig P.A., Doyle T.J. The *Salmonella typhimurium* virulence plasmid increases the growth rate of salmonellae in mice. // *Infect Immun.* 1993. Vol. 61. P. 504–511.
20. Gunn J., Alpuche-Aranda C., Loomis W., Belden W., Miller S. (1995) Characterization of the *Salmonella typhimurium* pagC/pagD chromosomal region. // *J Bacteriol.* 1995. Vol. 177. P. 5040–5047.
21. Haneda T., Ishii Y., Danbara H., Okada N. Genome-wide identification of novel genomic islands that contribute to *Salmonellavirulence* in mouse systemic infection. // *FEMS Microbiol Lett.* 2009. Vol. 297. P. 241–249.
22. Hansen-Wester I., Hensel M. Genome-based identification of chromosomal regions specific for *Salmonella* spp. // *Infect Immun.* 2002. Vol. 70. P. 2351–2360.
23. Hashimoto Y., Li N., Yokoyama H., Ezaki T. Complete nucleotide sequence and molecular characterization of *ViaB* region encoding Vi antigen in *Salmonella typhi*. // *J Bacteriol.* 1993. Vol. 175. P. 4456–4465.
24. Horiuchi S., Goto N., Ingki Y., Nakaya R. The 106-kilobase plasmid of *Salmonella braenderup* and the 100-kilobase plasmid *Salmonella typhimurium* are not necessary for the pathogenicity in experimental models // *Microbiol Immunol.* 1991. Vol. 35. P. 187 – 198.
25. Jones G., Rabert D., Svinarich D., Whitfield H. Association of adhesive, invasive, and virulent phenotypes of *Salmonella typhimurium* with autonomous 60-megadalton plasmids. // *Infect Immun.* 1982. Vol. 38. P. 476–486.
26. Kingsley R., Bäumlér A. Pathogenicity islands and host adaptation of *Salmonella* serovars. // *Curr Top Microbiol.* 2002. Vol. 264. P. 67–87.

27. Kingsley R., Humphries A., Weening E. et al. Molecular and phenotypic analysis of the CS54 island of *Salmonella enterica* serotype Typhimurium: identification of intestinal colonization and persistence determinants. // *Infect Immun*. 2003. Vol. 71. P. 629–640.
28. Kotetishvili M., Stine O.C., Kreger A., Morris J.G., Sulakvedze A. Multilocus Sequence Typing for Characterization of Clinical and Environmental *Salmonella* Strains // *J Clin Microbiol*. 2002. Vol. 40. P. 1626 – 1635.
29. Lesnick M., Reiner N., Fierer J., Guiney D. The *Salmonella* spvB virulence gene encodes an enzyme that ADP-ribosylates actin and destabilizes the cytoskeleton of eukaryotic cells. // *Mol Microbiol*. 2001. Vol. 39. P. 1464–1470.
30. McClelland M., Sanderson K., Spieth J. et al. Complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. // *Nature*. 2001. Vol. 413. P. 852–856.
31. Miao E., Scherer C., Tsolis R., Kingsley R., Adams L., Bäuml A., Miller S. *Salmonella typhimurium* leucine-rich repeat proteins are targeted to the SPI1 and SPI2 type III secretion systems. // *Mol Microbiol*. 1999. Vol. 34. P. 850–864.
32. Miller S.I., Kukral A.M., Mekalanos J.J. A two-component regulatory system (phoP phoQ) controls *Salmonella typhimurium* virulence. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989. Vol. 86. P. 5054–5058.
33. Morgan E. *Salmonella* pathogenicity islands. *Salmonella Molecular Biology and Pathogenesis* (Rhen M., Maskell D., Mastroeni P., Threlfall J. et al.) // Horizon Bioscience, Norfolk. 2007. Pp. 67–88.
34. Morgan E., Campbell J.D., Rowe S.C. et al. Identification of host-specific colonization factors of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. // *Mol Microbiol*. 2004. Vol. 54. P. 994–1010.
35. Parkhill J., Dougan G., James K. et al. Complete genome sequence of a multiple drug resistant *Salmonella enterica* serovar Typhi CT18. // *Nature*. 2001. Vol. 413. P. 848–852.
36. Pickard D., Wain J., Baker S. et al. Composition, acquisition, and distribution of the Vi exopolysaccharide-encoding *Salmonella enterica* pathogenicity island SPI-7. // *J Bacteriol*. 2003. Vol. 185. P. 5055–5065.
37. Shah D., Lee M., Park J., Lee J., Eo S., Kwon J., Chae J. Identification of *Salmonella gallinarum* virulence genes in a chicken infection model using PCR-based signature-tagged mutagenesis. // *Microbiology*. 2005. Vol. 151. P. 3957–3968.
38. Shi L., Adkins J.N., Coleman J.R. et al. Proteomic analysis of *Salmonella enterica* serovar typhimurium isolated from RAW 264.7 macrophages: identification of a novel protein that contributes to the replication of serovar typhimurium inside macrophages. // *J Biol Chem*. 2006. Vol. 281. P. 29131–29140.

39. Slauch J., Lee A., Mahan M., Mekalanos J. Molecular characterization of the *oafA* locus responsible for acetylation of *Salmonella typhimurium* O-antigen: *oafA* is a member of a family of integral membrane trans-acylases. // *J Bacteriol.* 1996. Vol. 178. P. 5904–5909.
40. Taira S. and Rhen M. Molecular organization of genes constituting the virulence determinant on the *Salmonella typhimurium* 96 kilobase pair plasmid // *FEBS Letters.* 1989. Vol. 257. P. 274 – 278.
41. Townsend S., Kramer N., Edwards R. et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi possesses a unique repertoire of fimbrial gene sequences. // *Infect Immun.* 2001. Vol. 69. P. 2894–2901.
42. Vernikos G., Parkhill J. Interpolated variable order motifs for identification of horizontally acquired DNA: revisiting the *Salmonella* pathogenicity islands. // *Bioinformatics.* 2006. Vol. 22. P. 2196–2203.
43. Williamson C.M., Baird G.D., Manning E.J. A common virulence region on plasmids from eleven serotypes of *Salmonella* // *J Gen Microbiol.* 1988. Vol. 134. P. 975 – 982.
44. Wong K., McClelland M., Stillwell L., Sisk E., Thurston S., Saffer J. Identification and sequence analysis of a 27-kilobase chromosomal fragment containing a *Salmonella* pathogenicity island located at 92 minutes on the chromosome map of *Salmonella enterica* serovar typhimurium LT2. // *Infect Immun.* 1998. Vol. 66. P. 3365–3371.
45. Wood M., Jones M., Watson P., Hedges S., Wallis T., Galyov E. Identification of a pathogenicity island required for *Salmonella enteropathogenicity*. // *Mol Microbiol.* 1998. Vol. 29. P. 883–891.
46. Woodward M.J., McLaren I., Wray C. Distribution of virulence plasmids within *Salmonella* // *J Gen Microbiol.* 1989. Vol. 135. P. 503 – 511.
47. Zhang X.L., Tsui I.S., Yip C.M. et al. *Salmonella enterica* serovar Typhi uses type IVB pili to enter human intestinal epithelial cells. // *Infect Immun.* 2000. Vol. 68. P. 3067–3073.

**Рецензенты:**

Кузнецов В.Ф., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России», г. Пермь;

Самоделкин Е.И., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Минздрава России», г. Пермь.