

Опасные патогены из группы *Bacillus cereus complex*

Л.И.Маринин, Н.А.Шишкова, К.В.Хлопова, Г.М.Титарева, А.Н.Мокриевич, Е.А.Тюрин, И.А.Дятлов

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Оболенск, Московская область, Российская Федерация

К началу 1990-х гг. было признано выделение некоторых спорообразующих микроорганизмов в отдельную группу *Bacillus cereus complex*, или *Bacillus cereus sensu lato* (в широком смысле). В группу включили три основных вида: *B. cereus* (*B. cereus sensu stricto* – *B. cereus* в узком смысле), *B. thuringiensis* и *B. anthracis*. Наиболее опасными патогенами из группы *B. cereus complex* являются *B. anthracis* и *B. cereus sensu stricto*. При попадании в организм с инфицированными продуктами *B. anthracis* и *B. cereus s.s.* вызывают у человека и животных кишечную форму сибирской язвы и пищевую токсикоинфекцию. По клиническим проявлениям заболевания дифференцируются с трудом. Сибирская язва быстро завершается смертельным исходом (летальность 50–100%), а токсикоинфекция заканчивается в течение 3–5 суток выздоровлением (летальность ~1%). В дополнение проводят лабораторные исследования. Для лабораторной диагностики используют морфологические, биохимические, серологические и молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция) методы. Однако из-за стремительного развития кишечной формы сибирской язвы получение результатов лабораторных исследований запаздывало и использовалось в основном для постморального диагноза.

Ключевые слова: *Bacillus anthracis*, сибирская язва, возбудитель, *Bacillus cereus*, инфекция, комплекс, диагностика

Для цитирования: Маринин Л.И., Шишкова Н.А., Хлопова К.В., Титарева Г.М., Мокриевич А.Н., Тюрин Е.А., Дятлов И.А. Опасные патогены из группы *Bacillus cereus complex*. Бактериология. 2023; 8(4): 67–75. DOI: 10.20953/2500-1027-2023-4-67-75

Dangerous pathogens from the *Bacillus cereus complex* group

L.I.Marinin, N.A.Shishkova, K.V.Khlopova, G.M.Titareva, A.N.Mokrievich, E.A.Tyurin, I.A.Dyatlov

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

By the early 1990-s, it was recognized that some spore-forming microorganisms, were separated into a separate group of *Bacillus cereus complex* or *Bacillus cereus sensu lato* (in the broad sense). The group included three main species – *B. cereus* (*B. cereus sensu stricto* – *B. cereus* in the narrow sense), *B. thuringiensis* and *B. anthracis*. The most dangerous pathogens from the *B. cereus complex* group are *B. anthracis* and *B. cereus sensu stricto*. When ingested with infected products, *B. anthracis* and *B. cereus s.s.* cause intestinal anthrax and food poisoning in humans and animals. According to the clinical manifestations of the disease, it is difficult to differentiate. Anthrax is quickly fatal (mortality rate 50–100%), and toxicoinfection ends within 3–5 days with recovery (mortality rate about 1%). In addition, laboratory tests are carried out. Morphological, biochemical, serological and molecular genetic (PCR) methods are used for laboratory diagnostics. However, due to the rapid development of the intestinal form of anthrax, obtaining the results of laboratory tests was delayed and was used mainly for postmortem diagnosis.

Key words: *Bacillus anthracis*, anthrax, causative agent, *Bacillus cereus*, infection, complex, diagnostics

Для цитирования: Marinin L.I., Shishkova N.A., Khlopova K.V., Titareva G.M., Mokrievich A.N., Tyurin E.A., Dyatlov I.A. Dangerous pathogens from the *Bacillus cereus complex* group. Bacteriology. 2023; 8(4): 67–75. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2023-4-67-75

Для корреспонденции:

Маринин Леонид Иванович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская обл., г.о. Серпухов, п. Оболенск, территория «Квартал А», 24
Телефон: (4967) 36-0003

Статья поступила 02.10.2023, принята к печати 25.12.2023

For correspondence:

Leonid I. Marinin, MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Anthrax Microbiology of the Department of Particularly Dangerous Infections of the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Address: 24 «Quarter A» Territory, 142279, Obolensk, City District Serpukhov, Moscow Region, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0003

The article was received 02.10.2023, accepted for publication 25.12.2023

Возбудителями инфекционных заболеваний могут быть микроорганизмы из рода *Bacillus*. В роду *Bacillus*, насчитывающем 263 вида, выделяют группу *Bacillus cereus complex*, или *Bacillus cereus sensu lato* (в широком смысле). Эта группа бацилл представлена тремя основными видами: *B. cereus* (*B. cereus sensu stricto* – *B. cereus* в узком смысле), *B. thuringiensis* и *B. anthracis*. Это деление было признано к началу 1990-х гг., потому что каждый из видов проявлял различные фенотипические черты. В дополнение к этим трем историческим обозначениям видов включены три менее признанных и исследованных вида: *B. mycoides*, *B. weichenstephanensis* и *B. pseudomycoides* [1].

Наиболее опасным патогеном из группы *B. cereus complex* является *B. anthracis*, вызывающий у человека и парнокопытных животных сибирскую язву (Anthrax, Milzbrand, Charbon, Pustula maligna, Milignant edema). Биологические и молекулярно-генетические свойства возбудителя сибирской язвы изложены в обширной литературе, в т.ч. в наших работах [2, 3]. Основными факторами патогенности являются образование капсулы и синтез токсина. Отличительным признаком, присущим только лишь возбудителю сибирской язвы, является его способность образовывать капсулу в живом макроорганизме и на специальных питательных средах.

Ведущая роль в развитии сибиреязвенной инфекции и ее исходе принадлежит токсину, специфика действия которого проявляется на ранних этапах патологического процесса и который определяет клиническое течение болезни.

Сибиреязвенный экзотоксин относится к бинарным двухкомпонентным токсинам АВ-типа и обладает двумя разными видами биологической активности. В настоящее время выявлено три белковых компонента (фактора) токсина *B. anthracis*, различающихся серологически [3]. Английские исследователи условно назвали их факторами I, II, III, а американские – соответственно факторами отека (EF), защитным или протективным антигеном (РА) и фактором летальности (LF). Каждый из компонентов в отдельности не обладает патогенными свойствами. Для полного проявления биологической активности токсина необходимы все три компонента. Синтез сложного токсина контролируется плазмидой рХ01 с молекулярной массой 110–114 МД. Протективному антигену, являющемуся белком с молекулярной массой 83 кДА (РА83) и не токсичному для лабораторных животных, принадлежит центральная ассоциативно-рецепторная роль в структуре сибиреязвенного экзотоксина. Под воздействием тканевых протеаз от молекулы РА отщепляется фрагмент РА-20, экранирующий сайт ассоциации с LF или EF, и происходит самосборка компонентов в токсические комплексы. Сочетание факторов EF и РА вызывает отек кожи («отечный токсин»), а LF и РА – гибель лабораторных животных («летальный токсин»). Установлено, что LF и EF в сочетании с РА потенцируют сибиреязвенную инфекцию, избирательно угнетая функцию макрофагов. При этом токсин действует на моноциты человека при слабом влиянии на функциональное состояние лимфоцитов. Летальный фактор имеет сложную химическую структуру, является цинк-зависимой металлопротеазой, которая расщепляет МАРК-киназы различных типов клеток, однако только макрофаги погибают под действием этого токсина. Причина

такой избирательности не ясна, но очевидно, что в процесс интоксикации могут быть вовлечены и другие факторы. Были отмечены выраженные изменения физиологических параметров макрофагов после обработки летальным токсином.

Штаммы *B. anthracis*, обладающие факторами патогенности, при попадании в макроорганизм вызывают сибирскую язву. В организм животного и человека возбудитель может попадать различными путями. Человек может заразиться через поврежденную кожу (ссадины, царапины, ранки, расчесы и др.), что бывает наиболее часто. Может произойти заражение через желудочно-кишечный тракт с пищей или водой при наличии повреждения слизистой кишечника. Возбудитель может проникать через дыхательный тракт при вдыхании инфицированной пыли.

В зависимости от способа заражения и путей внедрения возбудителя, патогенности штамма, дозы, иммунного состояния макроорганизма развивается клиническая форма сибиреязвенной инфекции у человека.

И.В.Шестакова [4] на основании анализа публикаций по сибирской язве и вспышки заболевания в 2016 г. на Ямале рекомендует использовать в практическом здравоохранении обновленную классификацию форм сибирской язвы. В зависимости от пути заражения выделены кожная, ингаляционная, желудочно-кишечная и инъекционная формы сибирской язвы. Клиническая классификация сибирской язвы включает внутреннюю (генерализованную) форму сибирской язвы с разновидностями: легочная, желудочно-кишечная (с разновидностями: интестинальная (кишечная) и орофарингеальная).

В данном изложении нас интересует желудочно-кишечная форма сибирской язвы. Во-первых, это связано с возможностью заражения при употреблении в пищу инфицированного мяса, как это произошло в 2016 г. в Ямало-Ненецком автономном округе [5]; во-вторых, необходимо для дифференциации от пищевых токсикоинфекций при инфицировании *B. cereus*.

Описаны многочисленны случаи энтерального заражения людей сибирской язвой [3]. Так, после употребления в пищу вареной колбасы заболели и умерли 27 человек [6]. У всех заболевших наблюдались понос с кровью, боли в животе, тяжелое общее состояние, высокая температура тела.

Весьма характерный случай заболевания приводит Л.А.Розеньер [7]: «Домашняя хозяйка, 38 лет, готовящая пельмени для гостей, несколько раз пробовала сырой мясной фарш и на другой день заболела. Началось с болей в животе и общей слабости, невысокой температуры. Участковый врач поставил диагноз острого гастроэнтерита, но общее состояние ухудшилось, усилились боли в кишечнике, стали нарастать явления общей интоксикации и сердечной слабости с потерей сознания; врач дал направление в больницу, но больная скончалась и была доставлена в прозектуру без диагноза».

В июле 1998 г. в Краснодарском крае один из участвовавших в разделке вынужденно забитой коровы заболел на 6-й день после употребления в пищу вареного мяса и ливера, когда у него появились тошнота, многократная рвота и жидкий стул. Развился инфекционно-токсический шок, приведший к летальному исходу.

Имеются сообщения о пероральном заражении и в иностранной литературе. На Филиппинах в 1932 г. произошла вспышка сибирской язвы с проявлениями со стороны кожи и кишечника. Из 250 человек, употреблявших в пищу мясо больного животного, умерли 17 заболевших, из них у 12 отмечались признаки заражения через желудочно-кишечный тракт [8]. В 2004 г. в Уганде (Африка) от сибирской язвы скончались 10 местных жителей, употреблявших в пищу мясо гиппопотамов, погибших от сибирской язвы.

В отдельных странах, например, в США, «кишечная» форма сибирской язвы документально вообще не зарегистрирована и поэтому не известна широкому кругу практических врачей [9]. Некоторые исследователи отмечали, что они никогда не наблюдали в США случаев заражения сибирской язвой человека в результате употребления в пищу контаминированного мяса или молока [10]. Однако в августе 2000 г. из 6 больных, зарегистрированных в штате Миннесота, у двух, употреблявших в пищу мясо павшего бычка, была отмечена гастроинтестинальная форма заболевания [11]. В связи с профилактическим применением антибиотиков заболевание протекало относительно легко (диарея в течение 1–3 дней, боли в животе, повышение температуры тела) и закончилось выздоровлением.

Клиническая картина и течение болезни при этой разновидности сибирской язвы имеет мало характерных признаков, отличается большим разнообразием проявлений на начальных этапах [3, 7, 12, 13] и заканчивается совершенно одинаковой картиной синдрома полиорганной недостаточности (как финального этапа декомпенсации инфекционно-токсического шока).

Ввиду разнообразия клинической картины Г.П.Руднев [14] делит «кишечную» форму сибирской язвы на несколько разновидностей:

- напоминающую непроходимость кишечника, ущемленную грыжу, острый перитонит или тяжелое отравление;
- напоминающую дизентерийные поносы, но в отличие от них сопровождающуюся вздутием живота;
- молниеносные случаи с тяжелыми менингеальными явлениями;
- холероподобные формы;
- гриппозные формы (неопределенного характера) и др.

Такое деление не всегда оправдано, но оно ориентирует врачей в дифференциации сибирской язвы от других заболеваний желудочно-кишечного тракта.

При типичном течении развитие болезни можно разделить на три периода, хотя это не всегда возможно из-за быстрого и тяжелого протекания процесса.

Инкубационный период при данной форме составлял от 1 до 5, иногда 7, суток. Начало болезни острое и выражалось местными симптомами со стороны желудочно-кишечного тракта или общими проявлениями бурно развивающейся интоксикации. Нередко заболевание начиналось недомоганием, слабостью, ознобом, повышением температуры тела до 38–39°C и выше, жесточайшей головной болью, головокружением.

Вторая фаза болезни характеризовалась присоединением абдоминальных признаков. Появлялись острые, разлитые, режущие или тупые боли в животе, преимущественно в нижней части, иногда в области червеобразного отростка

или желчного пузыря, боли в пояснице. Вскоре присоединялись сильная тошнота, кровавая рвота с желчью, чувство напряженности с режущими болями и вздутием живота, а затем понос, вначале кашицеобразный с серозно-слизистыми испражнениями, приобретающими в дальнейшем кровянистый характер. При обследовании таких больных выявлялись сухой и обложенный белым налетом язык, учащенный пульс, аритмичный, малого наполнения, позже нитевидный, артериальное давление низкое; дыхание учащенное, в легких застойные явления с обилием влажных хрипов. Некоторые больные отмечали чувство стеснения в груди, ощущение недостатка воздуха. Кожа и видимые слизистые цианотичны. На коже часто возникали вторичные пустулезные и различные геморрагические высыпания. Живот вздут, при пальпации подложечная область болезненна, мышцы напряжены, печень и селезенка увеличены. В брюшной полости может определяться скопление жидкости – до 3–5 л кислой бледно-желтой или серозно-кровянистой жидкости, содержащей большое количество бацилл [15]. Создавалась картина «острого живота». Возможно развитие пареза кишечника, что напоминало признаки непроходимости кишечника, поэтому известны случаи проведения оперативных вмешательств по поводу «острого живота», аппендицита, непроходимости кишок [16, 17].

Сибирезверное поражение кишечника иногда приводило к сильному раздражению брюшины, геморрагическому выпоту и, в дальнейшем, к прободению с развитием перитонита. Одновременно с этим появлялись признаки поражения органов грудной клетки: кашель, сильная одышка, выделение мокроты и другие характерные для легочной формы симптомы болезни, т.е. «кишечная» форма как таковая даже с клинической точки зрения существовать перестает. Были ярко выражены явления общей интоксикации. Температура тела повышена, пульс ослаблен, артериальное давление понижено. При виде таких больных в разгаре болезни возникает подозрение о тяжелом общем отравлении с прогрессирующим упадком сердечной деятельности [18].

В третьей фазе болезни, кроме указанных выше признаков, отмечались выраженная бледность и синюшность кожи. Катастрофически нарастала декомпенсация сердечной деятельности. Артериальное давление низкое, пульс нитевидный, дыхание учащенное. Больные беспокойны, возбуждены, бывают бред и эйфория, состояние ступора. Рвотные массы и кал могут содержать примесь крови [3, 19].

Иногда заражение через кишечник вело к быстрому развитию токсико-инфекционного шока, не поддающегося лечению. В качестве примера можно привести одно из последних наблюдений «кишечной формы» сибирской язвы у заболевшего через 20 ч после употребления в пищу шашлыка из инфицированного мяса [6]. При поступлении в больницу состояние крайне тяжелое, резкая общая слабость, повторная рвота, понос, температура тела 37,5°C. Тотальный цианоз. Тахипноэ. Тахикардия. Артериальное давление 60/40 мм рт. ст. Жесткое дыхание. Выраженный метеоризм. Печень на 4 см ниже реберной дуги. Интенсивная терапия была неэффективной. Перед смертью кратковременное возбуждение, клонико-тонические судороги. Из прямой кишки выделение обильного количества темной жидкой крови. Смерть наступила через 22 ч 30 мин после употребления мяса.

Во время вспышки сибирской язвы в 2016 г. на Ямале у одного больного была диагностирована гастроинтестинальная форма заболевания [5, 20], развившаяся после употребления в пищу крови и сырого мяса больных оленей. Клинические проявления характеризовались острым началом с появления слабости, снижения аппетита, рвоты до 5 раз в сутки. В течение 1–2 дней присоединились боли в животе. При поступлении в клинику состояние больного было средней тяжести. Отмечались слабость, вялость, выраженность которых прогрессивно нарастала. Температура тела при поступлении была 36,5°C и в дальнейшем не повышалась. Кожных аффектов и патологии лимфоузлов не выявлено. Живот мягкий, болезненный в мезогастрии. При исследовании крови выявлен выраженный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. В течение суток состояние пациента прогрессивно ухудшалось за счет нарастания инфекционно-токсического шока. Проводимая терапия (антибиотикотерапия, иммунотерапия, дезинтоксикационная и патогенетическая терапия) не смогла предотвратить летальный исход, наступивший в течение суток и связанный с развитием вторичного сибирезявленного сепсиса, инфекционно-токсического шока и, как следствие, полиорганной недостаточности.

Температура тела при заражении через кишечник вначале кратковременно субфебрильная, быстро поднималась до 39–40°C и выше, держалась на высоком уровне, а в терминальном периоде могла резко упасть даже ниже нормы (до 35°C), что является плохим прогностическим признаком.

Продолжительность болезни при данной форме сибирской язвы невелика и обычно через 3–4 суток, а иногда и раньше, наступала смерть при явлениях декомпенсированного токсико-инфекционного шока (полиорганная недостаточность). Даже при условии интенсивного лечения удавалось спасти не более половины больных. Считается, что летальность при «кишечной форме» составляет от 50 до 100% [3]. Лечение, как правило, запаздывало. Все это заставляет обратить пристальное внимание на каждый случай кишечного проявления сибирской язвы с целью детального описания и широкой популяризации особенностей проявления этой формы среди практических медицинских работников, так как она совершенно незнакома практическим врачам.

Таким образом, хотя кишечная форма сибирской язвы в обычных условиях явление чрезвычайно редкое, необходимо помнить о ее возможности и учитывать анамнестические сведения об употреблении в пищу инфицированных мясопродуктов.

Во всех случаях при подозрении на заболевание сибирской язвой проводят лабораторные исследования. Для лабораторной диагностики сибирской язвы используют морфологические, биохимические, серологические и молекулярно-генетические (полимеразная цепная реакция (ПЦР)) методы [3, 21, 22]. Однако из-за стремительного развития кишечной формы сибирской язвы получение результатов лабораторных исследований запаздывало и использовались в основном для постмортального диагноза. В Ямало-Ненецком автономном округе диагноз был подтвержден обнаружением в крови ДНК *B. anthracis* методом ПЦР и выделением культуры возбудителя сибирской язвы из крови, рвотных масс и перитонеальной жидкости [5, 20].

Вторым опасным патогеном из группы *B. cereus complex* является *B. cereus sensu stricto*, способный при определенных условиях вызывать у человека широкий спектр заболеваний, включающих пищевые токсикоинфекции, системные и местные гнойные инфекции. Впервые этиологическая роль *B. cereus* при пищевых отравлениях была изучена и описана Nauge в 1950 г. Начиная с 1951 г. накопились сообщения об острых желудочно-кишечных заболеваниях у человека, вызываемых *B. cereus* [23, 24]. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в США ежегодно регистрируется более 60 тыс. случаев заболеваний, вызванных *B. cereus*.

Описываемый микроорганизм был открыт и назван *B. cereus* в 1888 г. Frankland, синонимы: *B. pseudoanthracis* (Wahrlich, 1890/91) и *B. anthracoides* (Kiippi Wood, 1889). В определитель Берджи (1957) этот микроб входит под своим первоначальным названием, которое является общепринятым в современной литературе. По систематическому положению *B. cereus* относятся к роду *Bacillus*, к группе апатогенных аэробных спорообразующих микроорганизмов, т.е. по первичной характеристике были отнесены к сапрофитам. Вследствие этого длительное время оставалась неизученной их роль в патологии человека. Правда, в отдельных сообщениях содержались описания возбудителей отравлений, изолированных из пищи, которых можно было отнести к *B. cereus* [25], но авторы ошибочно относили их к другим видам микробов.

К настоящему времени биологические свойства *B. cereus* достаточно изучены. Прежде всего обращает на себя внимание то, что морфологически эти бактерии очень похожи на *B. anthracis* [26]. Даже считали, что *B. anthracis* является патогенной разновидностью *B. cereus* [27].

Бактерии *B. cereus* относятся к грамположительным факультативно-анаэробным подвижным спорообразующим палочковидным бактериям, широко распространенным в окружающей среде (почве, пресной и морской воде, кишечнике беспозвоночных, на растениях и т.д.) и имеющим фенотипические и генетические (16S рРНК) признаки, сходные с рядом других видов рода *Bacillus*: *B. mycoides*, *B. pseudomycoides*, *B. thuringiensis* и *B. anthracis* [28, 29].

Основные факторы патогенности *B. cereus* связаны с выделением разрушающих ткани реактивных экзоферментов: четырех гемолизин, трех фосфолипаз, индуцирующего рвоту токсина и порообразующих энтеротоксинов (HBL, NHE и токсина К) [30, 31].

Ю.В.Езепчук и А.Р.Битцаев [32] считают, что существует структурное и функциональное сходство между диареогенным летальным токсином (DLT) *B. cereus* и экзотоксином *B. anthracis*. DLT обладает тремя типами биологической активности: диареогенным, летальным и васкулярным. Однако механизмы действия токсина *B. cereus* остаются не до конца изученными. Считается, что патогенность *B. cereus* связана с ее способностью синтезировать и секретировать два экзотоксина. Один из них состоит из трех белковых компонентов, обладает, как выше указывалось, диареогенной, летальной активностью и повышает проницаемость сосудов (диареогенно-летальный токсин). Второй токсин – цереолизин – вызывает цитолитический и летальный эффект и также нарушает проницаемость кровеносных сосудов. Попадая в пище-

вые продукты, патогенные варианты *B. cereus* размножаются в них и продуцируют экзотоксины. Под влиянием протеолитических и других ферментов, выделяемых *B. cereus*, в продуктах накапливаются различные ядовитые вещества (птомаины). Все это вместе взятое и приводит к развитию пищевого отравления.

Пищевую токсикоинфекцию с преобладающим диарейным синдромом вызывает употребление в пищу недостаточно термически обработанных мясных и рыбных блюд, невымытых овощей, непастеризованного молока, в то время как контаминированный *B. cereus* (10^5 – 10^8 КОЕ/г) рис и другие крахмалсодержащие продукты, а также сыр вызывают гастроэнтерит с ведущим рвотным синдромом [33].

Заболевание характеризуется коротким инкубационным периодом – несколько часов, редко более суток. Продолжительность инкубационного периода может зависеть от многих факторов (дозы попавшего возбудителя, степени его патогенности, сопротивляемости макроорганизма и др.). Болезнь возникает внезапно, сопровождается рвотой и острой диареей.

Симптомы заболевания в большинстве случаев исчезали через 11–14 ч, и в пределах 24–48 ч больные полностью выздоравливали [34]. Однако наблюдались случаи тяжелого течения заболевания с летальным исходом. Летальность составляла <1%. Смерть наступала у лиц с ослабленным здоровьем, главным образом у стариков и детей [35].

Пищевое отравление, вызываемое *B. cereus*, имеет как общеклинические проявления (тошноту и абдоминальные боли), так и превалирующие симптомы, на основании которых выделяют две формы заболеваний: диарейную и токсикозоподобную (рвотную). Диарейная форма развивается при попадании в организм больших количеств *B. cereus* – $>10^6$ микробных клеток, которые продуцируют энтеротоксин диарейного типа. Клиническая картина развивается через 24 ч после употребления инфицированного продукта. Диарея частая, водянистая, с большим количеством слизи наблюдается в течение 6–15 ч без присоединения рвоты. Температура тела, как правило, не повышается.

Токсикозоподобная (рвотная) форма пищевого отравления имеет чрезвычайно короткий инкубационный период (от 30 мин до 6 ч) и характеризуется тошнотой и рвотой, длящейся до 24 ч. В «виновном» продукте и рвотных массах регистрируется специфический термостабильный токсин.

Диагностика пищевого отравления, вызванного *B. cereus*, основана на изоляции и идентификации выделенных штаммов.

Для подтверждения наличия *B. cereus* и/или ее токсинов в пищевых продуктах и клинических образцах используются морфологические, биохимические, серологические (иммуноферментный анализ) и молекулярно-генетические (ПЦР) методы [24, 36, 37].

В настоящее время определение бактерий *B. cereus* производится по Межгосударственному стандарту «Горизонтальный метод подсчета презумптивных бактерий *B. cereus*». Термин «презумптивный» указывает на то, что данный метод не предусматривает дифференциацию *B. cereus* от других видов *Bacillus*, в т.ч. *B. anthracis*.

Для обнаружения *B. cereus* и/или его токсинов в пищевых продуктах и клинических образцах чаще всего используют

метод времяпролетной масспектрометрии на масспектрометре MALDI-TOF. Так же используют ELISA (обнаружение бактериальных токсинов компонентов NheA и энтеротоксин Hbl) и RPLA (обратная пассивная агглютинация латекса). Аккредитованных тест-систем на основе ПЦР не существует. Описаны методики оценки токсического эффекта на культурах клеток или анализ подвижности сперматозоидов хряка, но данные методы не нашли применения в практическом здравоохранении. Также ведутся работы по подбору биологической модели для исследования токсического эффекта *B. cereus* [24, 36].

Для выделения культуры *B. cereus* используют плотные и жидкие питательные среды [23, 38–40]. Посевы термостатируют при $36 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 24–48 ч. Отбирают колонии, характерные для *B. cereus*, и изучают морфологические и биохимические особенности микроорганизмов.

В мазках *B. cereus* имеет вид крупных грамположительных палочек размером $1,0$ – $1,2 \times 3,0$ – $5,0$ мкм со слегка закругленными концами, лежащих в виде цепочек или штакетобразных скоплений, реже – отдельно друг от друга. При дальнейшем культивировании в мазках наблюдаются центрально и субтерминально расположенные споры.

Одним из важных тестов является определение подвижности микробных клеток. Клетки *B. cereus* подвижны, однако могут встречаться штаммы со слабо выраженной подвижностью.

При дифференциации *B. cereus* используют ряд биохимических тестов. От других сапрофитных споровых аэробов *B. cereus* отличается по ряду свойств: образованию лецитиназы, ацетилметилкарбинола, утилизации цитратных солей, ферментации маннита и рост в анаэробных условиях на среде с глюкозой.

В результате анализа литературных данных и результатов собственных исследований Н.А.Феоктистовой с соавт. [41, 42] была сформирована схема выделения и идентификации бактерий *B. cereus*, основанная на определении 30 биохимических свойств и использовании специфических цереусных бактериофагов Вс-4 и Вс-8 УГСХА.

Однако нестабильность ферментативных реакций *B. cereus* затрудняет межвидовую дифференциацию бактерий группы рода *Bacillus* и, кроме того, требует серьезных временных затрат. В связи с этим вопрос о разработке ускоренного достоверного метода идентификации *B. cereus* все еще остается актуальным.

Ключевое значение для определения патогенности штаммов имеет идентификация генов токсинов, которые определяют патогенный потенциал. Для синдрома диареи были описаны три энтеротоксина: цитотоксин CytK [43], негемолитический энтеротоксин Nhe [44] и гемолизин Hbl [45].

Методы, основанные на ПЦР, были разработаны для поиска генов хромосомных токсинов Nhe, Hbl и CytK, а также кластера гена рвотного токсина *ces*. Было показано, что гены *Nhe* находятся у всех микроорганизмов группы *B. cereus*, включая *B. weihenstephanensis*, *B. thuringiensis* и даже *B. anthracis*.

Продукцию цереулидов можно определить с помощью геноспецифической ПЦР на ген *ces* [46]. Исследования показали, что ген *ces* может быть не только у рвотных штаммов *B. cereus*, но и у двух изолятов *B. weihenstephanensis* [47]. Синтез цереулида кодируется в локусе гена *ces*, кото-

рый расположен на мегаплазмиде, называемой pCER270 (или pCERE01). Эта плаزمида родственна плазмиде токсина *B. anthracis* pX01 [46].

Н.А.Феокистова с соавт. [48] в результате проведенных исследований подобрали специфические праймеры на основе гена *16S* рРНК для бактерий группы *B. cereus complex*. Постановка ПЦР с детекцией в режиме реального времени с применением праймеров, специфичных для представителей группы *B. cereus complex*, рекомендуется как метод первичной идентификации вышеназванных бактерий и способ индикации в объектах ветеринарно-санитарного надзора. Чувствительность метода составляет 10^2 – 10^3 мк/г.

Следует, однако, подчеркнуть, что положительные результаты ПЦР не являются подтверждением наличия полного и функционального гена, но они обеспечивают надежную индикацию присутствия микроорганизмов.

Заключение

Наиболее опасными патогенами из группы *B. cereus complex* является *B. anthracis*, вызывающая у человека и парнокопытных животных сибирскую язву, а также *B. cereus sensu stricto*, вызывающая у человека и животных широкий спектр заболеваний, включающих пищевые токсикоинфекции, системные и местные гнойные инфекции.

При выяснении этиологии пищевых отравлений большое значение имеет дифференциация *B. cereus* и *B. anthracis*, так как кишечная форма сибирской язвы по клиническим признакам может быть принята за пищевое отравление. *B. anthracis* отличается от *B. cereus* рядом характерных признаков: рост в бульоне и желатине, способность образовывать капсулу в организме и на специальных питательных средах, чувствительность к пенициллину (тест «жемчужного ожерелья») [22]. Кроме того, имеются различия по чувствительности к специфическим бактериофагам и в реакции преципитации.

Для дифференциации *B. cereus* и *B. anthracis* используется тест на фосфатазу [2, 21]. На дифференциально-диагностической среде для выявления и культивирования сибиреязвенного микроба с фенолфталеинфосфатом натрия бактерии *B. cereus* растут в виде распластанных матовых колоний. При взаимодействии с парами аммиака колонии *B. cereus* и других спорообразующих сапрофитов приобретают розовый или красный цвет, колонии же *B. anthracis* не изменяют своего цвета либо слабо розовеют (рис. 1).

Для выделения и дифференциации *B. cereus* и *B. anthracis* можно использовать разработанную в ГНЦ ПМБ питатель-

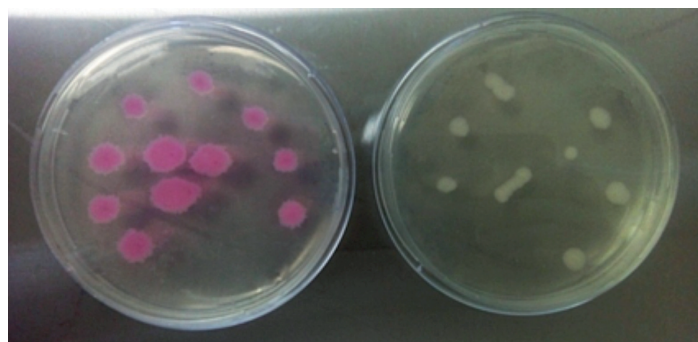


Рис. 1. Фосфатазная активность у *B. cereus* и *B. anthracis*.
Fig. 1. Phosphatase activity in *B. cereus* and *B. anthracis*.

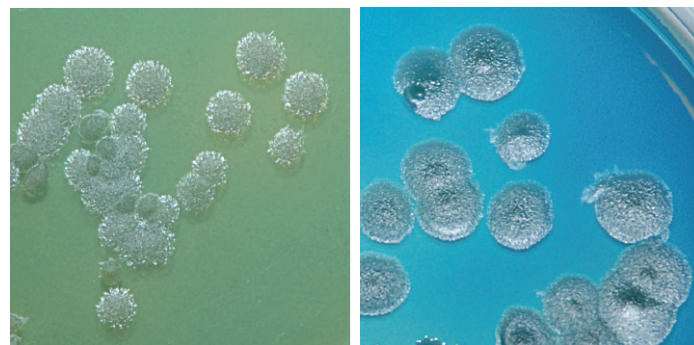


Рис. 2. Рост колоний *B. anthracis* (слева) и *B. cereus* (справа) на диагностической питательной среде.

Fig. 2. Growth of *B. anthracis* and *B. cereus* colonies on diagnostic nutrient medium.

ную среду, содержащую D-сорбит, бромтимоловый синий и полимиксин [2].

Выращивание на среде с D-сорбитом позволяет провести дифференциацию колоний близкородственных сапрофитов от штаммов *B. anthracis* по цвету среды и по морфологии. На рис. 2 представлен характер роста возбудителя сибирской язвы и *B. cereus* на питательной среде с D-сорбитом.

B. cereus защелачивает среду с D-сорбитом, колонии и питательная среда окрашиваются в синий цвет. Сибиреязвенные штаммы, утилизируя D-сорбит, закисляют среду, в результате чего колонии и питательная среда приобретают желто-зеленое или зеленое окрашивание.

Если при изучении культуральных, морфологических и биохимических свойств микроорганизмов, выделенных из колоний, обнаружены подвижные, крупные грамположительные палочки со спорами, продуцирующие лецитиназу и не ферментирующие маннит, нитратредуцирующие, способные образовывать ацетилметилкарбинол, ферментировать в анаэробных условиях глюкозу, то дают заключение о том, что обнаруженные микроорганизмы относятся к *B. cereus*.

Описанные выше тесты обычно достаточны для того, чтобы отличить типичные штаммы *B. cereus* от других представителей группы *Bacillus*. Однако результаты по атипичным штаммам *B. cereus* довольно разнообразны, и может потребоваться дальнейшее тестирование для идентификации изолятов. В качестве дополнительной дифференциации изолятов *B. cereus* в сомнительных случаях возможна постановка ПЦР с видоспецифическими праймерами, например, на ген *gyrB*. Ген *gyrB* кодирует белок субъединицы В ДНК-гиразы (топоизомераза типа II), который необходим для репликации ДНК [49]. Ген используется в филогенетическом и таксономическом анализе, поскольку он присутствует у различных видов бактерий. Кроме того, ген обладает более высокой специфичностью, чем *16S* рРНК, благодаря более быстрой эволюции, которая способствует меньшему проценту сходства генов даже среди близкородственных видов [50] и, следовательно, подходит для идентификации видов бактерий.

Кроме инфекций, связанных с пищевым отравлением, *B. cereus* была выявлена при множестве других клинических состояний. Сообщалось о молниеносном сепсисе, менингите и абсцессах головного мозга, эндофтальмите, эндокардите, остеомиелите, кожной инфекции по типу газовой гангрены и т.д. [51]. В последние годы появились сведения о пневмони-

ях, вызываемых *B. cereus*. Так, A.R.Hoffmaster et al. [52] сообщают о выделении из слюны и крови больного пневмонией человека штамма *B. cereus* G9241, имеющего плазмиду pBCX01, гомология которой с плазмидой pX01 *B. anthracis* составила 99,6%. При проведении диагностических тестов у полученного изолята было обнаружено сходство с сибиреязвенным микробом. По вирулентности для белых мышей штамм G9241 находился на уровне штамма *B. anthracis* Sterne. Течение заболевания у больного было сходным с заболеванием у людей, подвергшихся аэрогенному заражению возбудителем сибирской язвы. Наблюдались случаи пневмонии с летальными исходами, при которых выделяли штаммы *B. cereus*, продуцирующие токсин, подобный сибиреязвенному [28, 29, 49, 53].

Приведенные сведения указывают на то, что близкородственные спорообразующие сапрофиты могут быть потенциальными возбудителями серьезных инфекций [54].

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора

Funding information

The work was carried out within the framework of the industry program of Rosпотребнадзор.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References

- Okinaka RT, Keim P. The Phylogeny of *Bacillus cereus sensu lato*. *Microbiol Spectr*. 2016 Feb;4(1). DOI: 10.1128/microbiolspec.TBS-0012-2012
- Маринин ЛИ, Дятлов ИА, Мокриевич АН. Методы изучения биологических свойств возбудителя сибирской язвы. Учебно-методическое пособие. М.: «Гигиена», 2009. / Marinin LI, Dyatlov IA, Mokrievich AN, et al. Metody izucheniya biologicheskikh svoystv vozbuditelya sibirskoi yazvy. M.: «Gigiena», 2009. (In Russian).
- Маринин ЛИ, Дятлов ИА, Шишкова НА, Фирстова ВВ. Сибирская язва вчера и сегодня. М.: Издательство «Династия», 2021. / Marinin LI, Dyatlov IA, Shishkova NA, Firstova VV. Sibirskaya yazva vchera i segodnya. M.: Dinasty, 2021. (In Russian).
- Попова АЮ, Демина ЮВ, Ежлова ЕБ, и др. Опыт ликвидации вспышки сибирской язвы на Ямале в 2016 г. Ижевск: ООО «Принт-2», 2017. / Popova AYU, Demina YuV, Ezhlova EB, i dr. Opyt likvidatsii vspyshki sibirskoi yazvy na Yamale v 2016 g. Izhevsk: ООО «Print-2», 2017. (In Russian).
- Шестакова ИВ. Сибирская язва ошибок не прощает: оценка информации после вспышки на Ямале летом 2016 года. Журнал инфектологии. 2016;8(3):5-27. / Shestakova IV. Anthrax does not forgive mistakes: the information assessment following the yamal peninsula outbreak in the summer of 2016. *Journal Infectology*. 2016;8(3):5-27. (In Russian).
- Бондарев ЛС, Туйнов ВА, Голоденко МА, Туйнов СВ. Сибирская язва в Донецкой области. Эпидемиология и инфекционные болезни. 1998;2:16-18. / Bondarev LS, Tuinov VA, Golodenko MA, Tuinov SV. Sibirskaya yazva v Donetskoi oblasti. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 1998;2:16-18. (In Russian).
- Розеньер ЛА. Сибирская язва у человека. Кишинев, 1948. / Rozener LA. Sibirskaya yazva u cheloveka. Kishinev, 1948. (In Russian).
- Farinas EC. The last anthrax outbreak in La Union Luzon. *Philippine Islands. Symp. Anthrax in Man. Hospital of the University of Pennsylvania. Philadelphia*. 1954; 13-20.
- Brachman PS, Kaufman AF, Dalldorf FG. Industrial inhalation Anthrax. *Bacteriol Rev*. 1966 Sep;30(3):646-59. DOI: 10.1128/br.30.3.646-659.1966
- Steele JH, Helvig RJ. Anthrax in the United States. *Public Health Rep (1896)*. 1953 Jun;68(6):616-23.
- Kobuch WE, Davis J, Fleischer K, Turnbull PC. A clinical and epidemiological study of 621 patients with anthrax in Western Zimbabwe. *Proc. Intern. Workshop on Anthrax. Winchester, England. Salisbury Med. Bull. Special Supplement*. 1990 Apr;68:33-38.
- Лобзин ЮВ, Волжанин ВМ, Захаренко СМ. Сибирская язва. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2002;4(2):104-127. / Lobzin YuV, Volzhanin VM, Zakharenko SM. Sibirskaya yazva. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2002;4(2):104-127. (In Russian).
- Маринин ЛИ, Онищенко ГГ, Кравченко ТБ. Сибирская язва человека. М.: ЗАО МП «ГИГИЕНА», 2008. / Marinin LI, Onishchenko GG, Kravchenko TB. Sibirskaya yazva cheloveka. M.: ZAO MP «GIGIENA», 2008. (In Russian).
- Руднев ГП. Сибирская язва человека (Патогенез. Клиника. Дифференциальный диагноз. Лечение). В кн.: Антракс (Вопросы иммунологии, клиники и лабораторной диагностики). 1964: 22-28. / Rudnev GP. Sibirskaya yazva cheloveka (Patogenez. Klinika. Differentsial'nyi diaznoz. Lechenie). V kn.: Antraks (Voprosy immunologii, kliniki i laboratornoi diagnostiki). 1964: 22-28. (In Russian).
- Dutz W, Saidi F, Kohout E. Gastric anthrax with massive ascites. *Gut*. 1970 Apr;11(4):352-4. DOI: 10.1136/gut.11.4.352
- Глазунова МГ. Клиническая характеристика сибирской язвы по данным клиники инфекционных болезней. Советское здравоохранение Киргизии. 1986;2:36-39. / Glazunova MG. Klinicheskaya kharakteristika sibirskoi yazvy po dannym kliniki infektsionnykh boleznei. *Sovetskoe zdравookhranenie Kirgizii*. 1986;2:36-39. (In Russian).
- Журин ПН. Диагностика и эпидемиология двух случаев кишечной формы сибирской язвы в одной семье. Микробиология. 1969;4. / Zhurin PN. Diagnostika i epidemiologiya dvukh sluchaev kishhechnoi formy sibirskoi yazvy v odnoi sem'e. *Mikrobiologiya*. 1969;4. (In Russian).
- Jena GP. Intestinal anthrax in man: a case report. *Cent Afr J Med*. 1980 Dec;26(12):253-4.
- Адилов ДА, Бругинская ГВ, Туляганов КС. К клинике и диагностике антракса. В сб.: Вопросы иммунопрофилактики и иммунодиагностики. 1970: 235-241. / Adilov DA, Broginskaya GV, Tulyaganov KS. K klinike i diagnostike antraksa. V sb.: Voprosy immunoprofilaktiki i immunodiagnostiki. 1970: 235-241. (In Russian).
- Попова АЮ, Демина ЮВ, Плоскирева АА, Горячева ЛГ. Поражение желудочно-кишечного тракта при сибирской язве. Лечащий врач. 2017;2:29-31. / Popova AYU, Demina YuV, Ploskireva AA, Goryacheva LG. Porazhenie gastrointestinal'nogo trakta pri sibirskoi yazve. *Lechashchii vrach*. 2017;2:29-31. (In Russian).
- Груз ЕВ. Изучение и рационализация некоторых лабораторных методов индикации и идентификации *Bac. anthracis*. Автореф. дис... канд. мед. наук. Одесса, 1965. / Gruz EV. Izuchenie i ratsionalizatsiya nekotorykh laboratornykh metodov indikatsii i identifikatsii *Bac. anthracis*. Diss. Odessa, 1965. (In Russian).
- Лабораторная диагностика и обнаружение возбудителя сибирской язвы. Методические указания №4.2.2413-2008. / Laboratornaya diagnostika i obnaruzhenie vozbuditelya sibirskoi yazvy. *Metodicheskie ukazaniya №4.2.2413-2008*. (In Russian).
- Ахундова КА. Значение *B. cereus* в патологии человека. Микробиология. 1967;10:129-132. / Akhundova KA. Znachenie *B. cereus* v patologii cheloveka. *Mikrobiologiya*. 1967;10:129-132. (In Russian).

24. Маринин ЛИ, Шишкова НА. Возбудители инфекционных заболеваний из рода *Bacillus*. В кн.: Микробиологический контроль качества пищевой продукции. М.: Издательство «Династия». 2020; 285-307. / Marinin LI, Shishkova NA. Vozbuditeli infektsionnykh zabolevaniy iz roda *Bacillus*. V kn.: Mikrobiologicheskii kontrol' kachestva pishchevoi produktsii. Moscow: Dinasty. 2020; 285-307. (In Russian).
25. Bodnar S. Ueber durch *Bacillus cereus* verursachte Lebensmittel vergiftungen. Ges. Hyg. Grenzgeb. 1962;8:368-370.
26. Калдыркаев АИ, Феоктистова НА, Мустафин АХ, Васильев ДА. Методика выделения фагов бактерий вида *Bacillus cereus* и *Bacillus subtilis*, перспективы их применения. Естественные и технические науки. 2011;2(52):83-84. / Kaldyrkaev AI, Feoktistova NA, Mustafin AKh, Vasil'ev DA. Metodika vydeleniya fagov bakterii vida *Bacillus cereus* i *Bacillus subtilis*, perspektivy ikh primeneniya. Estestvennye i tekhnicheskie nauki. 2011;2(52):83-84. (In Russian).
27. Priest FG, Barker M, Baillie LW, Holmes EC, Maiden MC. Population structure and evolution of the *Bacillus cereus* group. J Bacteriol. 2004 Dec;186(23):7959-70. DOI: 10.1128/JB.186.23.7959-7970.2004
28. Han CS, Xie G, Challacombe JF, Altherr MR, Bhotika SS, Brown N, et al. Pathogenomic sequence analysis of *Bacillus cereus* and *Bacillus thuringiensis* isolates closely related to *Bacillus anthracis*. J Bacteriol. 2006 May;188(9):3382-90. Erratum in: J Bacteriol. 2006 Nov;188(21):7711. Brown, Nancy [added]; Green, Lance D [added]. DOI: 10.1128/JB.188.9.3382-3390.2006
29. Rasko DA, Altherr MR, Han CS, Ravel J. Genomics of the *Bacillus cereus* group of organisms. FEMS Microbiol Rev. 2005 Apr;29(2):303-29. DOI: 10.1016/j.femsre.2004.12.005
30. Езепчук ЮВ. Патогенность как функция биомолекул. М.: Медицина, 1985. / Ezerchuk YuV. Patogennost' kak funktsiya biomolekul. M.: Meditsina, 1985. (In Russian).
31. Ghelardi E, Celandroni F, Salvetti S, Ceragioli M, Beecher DJ, Senesi S, et al. Swarming behavior of and hemolysin BL secretion by *Bacillus cereus*. Appl Environ Microbiol. 2007 Jun;73(12):4089-93. DOI: 10.1128/AEM.02345-06
32. Езепчук ЮВ, Битцаев АР. Структурное сходство токсинов *Bacillus cereus* и *Bacillus anthracis*. М., 1990. / Ezerchuk YuV, Bittsaev AR. Strukturnoe skhodstvo toksinov *Bacillus cereus* i *Bacillus anthracis*. M., 1990. (In Russian).
33. Wijnands LM, Dufrenne JB, Zwietering MH, van Leusden FM. Spores from mesophilic *Bacillus cereus* strains germinate better and grow faster in simulated gastro-intestinal conditions than spores from psychrotrophic strains. Int J Food Microbiol. 2006 Nov 1;112(2):120-8. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2006.06.015
34. Wildfuhr G. Medizinische Mikrobiologie, Immunologic und Epidemiologic. Leipzig, 1959.
35. Temper K. Exitus letalis nach Lebensmittel vergiftung durch *Bacillus cereus*. Z. Gesamte Hyg. Grenzgeb. 1963;9:481-490.
36. Tallent SM, Kotewicz KM, Strain EA, Bennett RW. Efficient isolation and identification of *Bacillus cereus* group. J AOAC Int. 2012 Mar-Apr;95(2):446-51. DOI: 10.5740/jaoacint.11-251
37. Межгосударственный стандарт Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Горизонтальный метод подсчета презумптивных бактерий *Bacillus cereus*. Метод подсчета колоний при температуре 30°C. ГОСТ ISO 21871-2013. / Mezghosudarstvennyi standart Mikrobiologiya pishchevykh produktov i kormov dlya zhivotnykh. Gorizonta'nyi metod podsчета prezumptivnykh bakterii *Bacillus cereus*. Metod podsчета kolonii pri temperature 30°C. GOST ISO 21871-2013. (In Russian).
38. Gordon R. The genus *Bacillus*. In Handb. Microbiol. Cleveland (Ohio). 1973;1:71-88.
39. Васильев ДА, Калдыркаев АИ, Феоктистова НА, Алешкин АВ. Идентификация бактерий *Bacillus cereus* на основе их фенотипической характеристики. Ульяновск: НИИЦМ и Б УЛГСХА им. П.А.Столыпина, 2013. / Vasilev DA, Kaldyrkaev AI, Feoktistova NA, Aleshkin AV. Identifikatsiya bakterii *Bacillus cereus* na osnove ikh fenotipicheskoi kharakteristiki. Ul'yanovsk: NIITsM i B UIGSKhA im. P.A.Stolykina, 2013. (In Russian).
40. Султанов ЗЗ, Кулакова ЛС, Перепелица ЛГ, Абдулганиева СК. Питательная среда для выделения *Bacillus cereus*. Патент 220/2201965.html / Sultanov ZZ, Kulakova LS, Perepelitsa LG, Abdulganieva SK. Pitatel'naya sreda dlya vydeleniya *Bacillus cereus*. Patent 220/2201965.html (In Russian).
41. Феоктистова НА, Калдыркаев АИ, Васильев ДА, Золотухин СН. Распространение *Bacillus cereus* и *Bacillus mycoides* в объектах санитарного надзора. Вестник Ульяновской ГСХА им. П.А.Столыпина. 2014;1:68-76. / Feoktistova NA, Kaldyrkaev AI, Vasil'ev DA, Zolotukhin SN. Rasprostraneniye *Bacillus cereus* i *Bacillus mycoides* v obektakh sanitarnogo nadzora. Vestnik Ul'yanovskoi GSKhA im. P.A.Stolykina. 2014;1:68-76. (In Russian).
42. Феоктистова НА, Калдыркаев АИ, Мустафин АХ. Разработка схемы исследования материала с целью выделения и ускоренной идентификации бактерий видов *Bacillus subtilis* и *Bacillus cereus*. Биологические науки. 2011;4(32-1):288-290. / Feoktistova NA, Kaldyrkaev AI, Mustafin AKh. Razrabotka skhemy issledovaniya materiala s tsel'yu vydeleniya i uskorennoi identifikatsii bakterii vidov *Bacillus subtilis* i *Bacillus cereus*. Biologicheskie nauki. 2011;4(32-1):288-290. (In Russian).
43. Lund T, De Buisser ML, Granum PE. A new cytotoxin from *Bacillus cereus* that may cause necrotic enteritis. Mol Microbiol. 2000 Oct;38(2):254-61. DOI: 10.1046/j.1365-2958.2000.02147.x
44. Granum PE, O'Sullivan K, Lund T. The sequence of the non-haemolytic enterotoxin operon from *Bacillus cereus*. FEMS Microbiol Lett. 1999 Aug 15;177(2):225-9. DOI: 10.1111/j.1574-6968.1999.tb13736.x
45. Beecher DJ, Schoeni JL, Wong AC. Enterotoxic activity of hemolysin BL from *Bacillus cereus*. Infect Immun. 1995 Nov;63(11):4423-8. DOI: 10.1128/iai.63.11.4423-4428.1995
46. Schulten SM, Veld PH, Nagelkerke NJ. Evaluation of the ISO 7932 standard for the enumeration of *Bacillus cereus* in foods. Int. J. Food. Microbiol. 2000;5:53-63.
47. Thorsen L, Hansen BM, Nielsen KF, Hendriksen NB, Phipps RK, Budde BB. Characterization of emetic *Bacillus weihenstephanensis*, a new cereulide-producing bacterium. Appl Environ Microbiol. 2006 Jul;72(7):5118-21. DOI: 10.1128/AEM.00170-06
48. Феоктистова НА, Васильев ДА, Мастиленко АВ. Подбор специфических праймеров на основе гена *16S* рРНК для бактерий «группы *Bacillus cereus*». Вестник Ульяновской ГСХА им. П.А.Столыпина. 2018;3:197-201. / Feoktistova NA, Vasil'ev DA, Mastilenko AV. Podbor spetsificheskikh praimerov na osnove gena *16S* rRНК dlya bakterii «gruppy *Bacillus cereus*». Vestnik Ul'yanovskoi GSKhA im. P.A.Stolykina. 2018;3:197-201. DOI 10.18286/1816-4501-2018-3-196-201 (In Russian).
49. Tallent SM, Kotewicz KM, Strain EA, Bennett RW. Efficient isolation and identification of *Bacillus cereus* group. J AOAC Int. 2012 Mar-Apr;95(2):446-51. DOI: 10.5740/jaoacint.11-251
50. Bavykin SG, Lysov YP, Zakhariev V, Kelly JJ, Jackman J, Stahl DA, et al. Use of *16S* rRNA, *23S* rRNA, and *gyrB* gene sequence analysis to determine phylogenetic relationships of *Bacillus cereus* group microorganisms. J Clin Microbiol. 2004 Aug;42(8):3711-30. Erratum in: J Clin Microbiol. 2006 Jul;44(7):2676. DOI: 10.1128/JCM.42.8.3711-3730.2004
51. Wang LT, Lee FL, Tai CJ, Kasai H. Comparison of *gyrB* gene sequences, *16S* rRNA gene sequences and DNA-DNA hybridization in the *Bacillus subtilis* group. Int J Syst Evol Microbiol. 2007 Aug;57(Pt 8):1846-1850. DOI: 10.1099/ijs.0.64685-0
52. Dohmae S, Okubo T, Higuchi W, Takano T, Isobe H, Baranovich T, et al. *Bacillus cereus* nosocomial infection from reused towels in Japan. J Hosp Infect. 2008 Aug;69(4):361-7. DOI: 10.1016/j.jhin.2008.04.014
53. Hoffmaster AR, Ravel J, Rasko DA, Chapman GD, Chute MD, Marston CK, et al. Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness resembling inhalation anthrax. Proc Natl Acad Sci USA. 2004 Jun 1;101(22):8449-54. DOI: 10.1073/pnas.0402414101
54. Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. Clin Microbiol Rev. 2010 Apr;23(2):382-98. DOI: 10.1128/CMR.00073-09

Информация о соавторах:

Шишкова Нина Андреевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы отдела особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Хлопова Ксения Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Титарева Галина Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии сибирской язвы ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Мокриевич Александр Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом особо опасных инфекций ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Тюрин Евгений Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник лаборатории биологической безопасности ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Дятлов Иван Алексеевич, академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор, директор ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Information about co-authors:

Nina A. Shishkova, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Anthrax Microbiology of the Department of Particularly Dangerous Infections of the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Ksenia V. Khlopova, Junior Researcher of the Laboratory of Anthrax Microbiology of the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Galina M. Titareva, MD, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of anthrax Microbiology of the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Aleksander N. Mokrievich, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Highly Dangerous Infections of the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

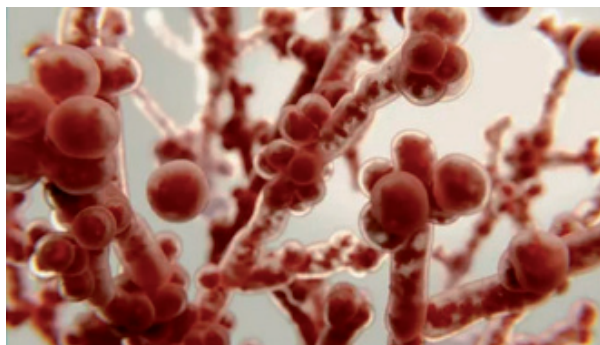
Evgeny A. Tyurin, MD, PhD, Leading Researcher of the Laboratory of Biological Safety of the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rosпотребнадзор

Ivan A. Dyatlov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DScs, Professor, Director of the State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rosпотребнадзор

НОВОСТИ НАУКИ

Обнаружен новый способ борьбы с грибковыми инфекциями

Лекарственная устойчивость патогенных грибов в сочетании с ограниченным противогрибковым арсеналом представляет собой растущую угрозу для здоровья человека. Чтобы идентифицировать противогрибковые соединения проверено хранилище натуральных продуктов RIKEN на репрезентативные изоляты четырех основных грибковых патогенов человека. Этот скрининг выявил NPD6433, триазенил-индол с широким спектром активности против всех скрининговых штаммов, а также нитчатой плесени *Aspergillus fumigatus*. Исследования показали, что NPD6433 нацелен на еноилредуктазный домен синтазы жирных кислот 1 (Fas1), ковалентно ингибируя его флаavinмоноклеотид-зависимую активность НАДФН-окисления и останавливая биосинтез незаменимых жирных кислот. Надежное ингибирование Fas1 убивает *Candida albicans*, тогда как сублетальное ингибирование ухудшает различные признаки вирулентности. При хорошей переносимости воздействия NPD6433 продлевал продолжительность жизни нематод, инфицированных устойчивым к азолу *C. albicans*. В целом, идентификация NPD6433 предоставляет инструмент для изучения липидного гомеостаза как терапевтической мишени у патогенных грибов и раскрывает механизм, с помощью которого функция Fas1 может ингибироваться.



Iyer KR, Li SC, Revie NM, Lou JW, Duncan D, Fallah S, et al.
Identification of triazeryl indoles as inhibitors of fungal fatty acid biosynthesis with broad-spectrum activity.
Cell Chem Biol. 2023 Jul 20;30(7):795-810.e8. DOI: 10.1016/j.chembiol.2023.06.005