

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. 55, 2006, č. 3, s. 87-91

Fágotypy a markery virulencie klinických izolátov *Salmonella Enteritidis*

Majtánová L., Majtán V.

Slovenská zdravotnícka univerzita, Odd. mikrobiológie, Bratislava

Súhrn

V súbore 487 klinických izolátov *Salmonella Enteritidis* sa okrem fágotypu hodnotili markery virulencie – hydrofóbnosť bunkového povrchu baktérií, motilita, tvorba biofilmu ako aj prítomnosť sérovar-špecifického 60kb plazmidu virulencie.

Najčastejší fágotyp bol PT8 (48,3%), a ďalšie fágotypy boli PT13a (7,2%), PT15 (6,4%), PT4 (4,5%). 31 kmeňov (6,4%) bolo netypovateľných. Na základe získaných výsledkov z hodnotenia jednotlivých markerov virulencie, 128 kmeňov (26,3%) bolo hydrofóbnych v teste adherencie na xylén, pričom najväčší počet kmeňov s vysokou hydrofóbnosťou sa zistil medzi fágotypmi PT9a (84,6%), PT25 (81,8%), PT15 (54,8%) a PT8 (23,4%). Motilita ≥ 50 mm bola u 294 (60,4%) kmeňov a viditeľný biofilm rôzneho stupňa v skúmavkovom teste tvorilo 448 kmeňov (91,9%). Schopnosť tvorby biofilmu in vitro poukazuje na vysoký virulenčný potenciál študovaných kmeňov. Sérovar-špecifický 60 kb plazmid virulencie obsahovalo 467 (95,9%) kmeňov. Jasná korelácia medzi fágotypom a jednotlivými markermi virulencie v študovanom súbore kmeňov sa nezistila. Získané in vitro výsledky naznačujú flexibilitu *Salmonella Enteritidis* v infikovaní hostiteľa.

Klúčové slová: *Salmonella Enteritidis* – fágotyp – virulencia – sérovar-špecifický plazmid virulencie.

Summary

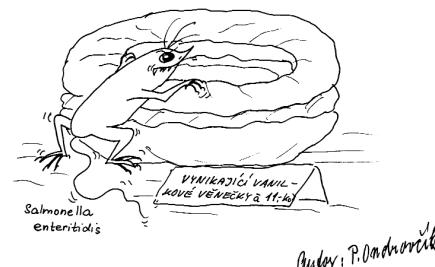
Majtánová L., Majtán V.: Phage Types and Virulence Markers of Clinical Isolates of *Salmonella Enteritidis*

A set of 487 clinical isolates of *Salmonella Enteritidis* were phage typed and analyzed for virulence markers, i.e. bacterial cell surface hydrophobicity, motility, biofilm formation and the presence of a 60 kb serovar-specific plasmid.

The most frequent phage type was PT8 (48.3%), followed by PT13a (7.2%), PT15 (6.4%), and PT4 (4.5%). Thirty-one (6.4%) strains were non-typeable. As many as 128 (26.3%) strains showed hydrophobicity in the hydrocarbon xylene adherence assay, with the highest percentages of highly hydrophobic strains being found among the following phage types: PT9a (84.6%), PT25 (81.8%), PT15 (54.8%) and PT8 (23.4%). Motility ≥ 50 mm was observed in 294 (60.4%) strains and visible biofilm was formed in the test tube assay in different degrees by 448 (91.9%) strains. The capacity of in vitro biofilm formation is indicative of a high virulence potential of the study strains. The 60 kb serovar-specific virulence plasmid was present in 467 (95.9%) strains. Clear correlation between phage types and particular virulence markers was not revealed in the study set of strains. The obtained in vitro results are suggestive of flexibility of *Salmonella Enteritidis* in infecting the host.

Key words: *Salmonella Enteritidis* – phage type – virulence – serovar-specific virulence plasmid.

Salmonella Enteritidis je najčastejší sérovar netýfusových salmonel zapríčinujúci potravou prenášané infekcie u ľudí. Epidemiologické štúdie určili ako hlavné faktory prenosu vajíčka a vaječné produkty [13, 22, 23]. V niektorých Európskych štátoch sa v posledných rokoch zaznamenáva pokles incidencie *Salmonella Enteritidis*, ale v Slovenskej republike (SR) stále vysoký počet salmonelóz, predovšetkým epidemického charak-



teru, je zapríčinených týmto sérovarom. V roku 2004 bolo zaznamenaných 12 667 ochorení (chorobnosť 235,4 na 100 000 obyvateľov). Fágová typizácia uľahčuje epidemiologické sledovanie nárazu, i keď väčšina izolátov patrí k obmedzenému počtu fágotypov.

Cieľom predloženej štúdie bolo určiť fágotyp a markery virulencie – povrchovú hydrofóbnosť, motilitu, tvorbu biofilmu a sérovar-špecifický plazmid virulencie v súbore 487 klinických izolátov *Salmonella Enteritidis*, izolovaných v SR v priebehu rokov 2002–2004.

Materiál a metódy

Bakteriálne kmene: 487 kmeňov *Salmonella Enteritidis* boli izolovaných z klinického materiálu pacientov s gastroenteritidou. Jednalo sa o náhodný výber kmeňov, ktoré boli zaslané na určenie fágotypu Oddeleniami klinickej mikrobiológie pri nemocniacích v rámci celej SR.

Fágová typizácia izolovaných kmeňov bola vykonaná podľa typizačnej schémy [32], použitím fágov WHO Referenčného Centra pre fágovú typizáciu Health Protection Agency, Colindale, Londýn.

Bakteriálna adherencia na hydrokarbón-xylén (BATH) – povrchová hydrofóbnosť bola hodnotená metódou adherencie na xylén podľa Rosenberga et al. [25]. Testovaný kmeň bol hodnotený ako hydrofóbny, keď jeho adsorbcia na xylén bola ≥ 35 %.

Motilita kmeňov bola určená v polotuhom agarovom médiu (0,35 %) podľa Braga et al. [4]. Platne sa inkubovali pri 37 °C počas 6 hodín a hodnotili sa priemery rastových zón z 3 nezávislých experimentov. Výsledok rastovej zóny ≥ 50 mm bol hodnotený ako pozitívny.

Tvorba biofilmu – bakteriálne bunky predinkubované do stacionárnej fázy v tryptóza-sójovom bujóne (TSB) s 0,8 % glukózy, boli premyté a resuspendované v chudobnom adherenčnom testovacom médiu (ATM), ktorého zloženie bolo: 60mM NaCl, 30mM NaHCO₃, 20mM KCl, 111mM glukóza, pH 8.4. Suspenzie sa upravili na absorbanciu A₆₀₀=0.8 a inkubovali sa pri 37 °C pri 200rpm na orbitálnej trepačke 18 hodín. Tvorba biofilmu testovaných kmeňov sa hodnotila v skúmavkách vizuálne: žiadna (-), slabá (+), mierna (++) silná (+++) [3].

Analýza plazmidovej DNA – plazmidová DNA bola izolovaná metódou alkalickej lýzy podľa Birnboim a Doly [2]. Všetky kmene sa kultivovali na krvnom agare pri 37 °C cez noc. Plná bakteriologická kľučka bakteriálnej kultúry sa použila na izoláciu plazmidovej DNA. 7.7 M octan amónny sa použil na neutralizáciu a extrakcia s fenol-chloroformom sa vynechala. Vzorky boli analyzované elektroforézou v 1krátTrisborátovom-EDTA pufri (TBE) pri 150 V 1h v 0,7% agarózovom géli a potom farbené v roztoku ethidium bromidu. Veľkosť plazmidov bola určená podľa výsledkov analýzy DNA referenčných kmeňov *Escherichia coli* V517, *Salmonella Typhimurium* LT2 a pomocou štandardu molekulových hmotností – DNA ladder (Gibco BLL, Prissley, UK).

Výsledky a diskusia

Výsledky fágovej typizácie kmeňov *Salmonella Enteritidis* za časové obdobie 2002 – 2004 sú uve-

dené v tabuľke 1. Použitím 16 štandardných typizačných fágov sa kmene differencovali do 22 fágotypov, z ktorých výrazne dominovali kmene fágotypu PT8 (48,3 %). Na druhom mieste boli kmene fágotypu PT13a s celkovým počtom 35 (7,2 %). Tie-to dva fágotypy patria medzi najčastejšie identifikované v USA a Kanade [1, 11]. Pokial ide o kmene fágotypu PT8 tieto patria medzi dominantné tiež v Českej republike a v Poľsku [24]. Kmene fágotypu PT15 (31–6,4 %) boli príčinou rozsiahlej epidémie v r. 2003 a počet kmeňov s fágotypom PT4 bol 22 (4,5 %). Fágotyp PT4 je uvádzaný ako najčastejší v Anglicku, Nemecku, Francúzsku, Taliansku, Španielsku, Holandsku, Japonsku a Brazílii [6, 9, 20, 24, 26, 30]. Kmene fágotypu PT6 sa identifikovali v 18 prípadoch (3,7 %) a zastúpenie ostatných fágotypov nie je epidemiologicky významné. Kmene atypických lytickej reakcií predstavovali 5,7 % a netypovateľné kmene 6,4 %.

Kmene *Salmonella Enteritidis* sa môžu vo svojej virulencii lísiť aj v rámci toho istého fágotypu [8, 12, 21]. Predmetom tejto práce preto bolo určiť markery virulencie kmeňov tohto sérovaru determinujúce ich patogénny potenciál.

Tab. 1. Fágotyp kmeňov *Salmonella Enteritidis* izolovaných v SR v r. 2002–2004

Table 1. Phage types of *Salmonella Enteritidis* strains isolated in the Slovak Republic in 2002–2004

Fágotyp	Počet kmeňov abs. (%)
PT8	235 (48,3)
PT13a	35 (7,2)
PT15	31 (6,4)
PT4	22 (4,5)
PT6	18 (3,7)
PT1b	14 (2,9)
PT2	13 (2,7)
PT9a	13 (2,7)
PT25	11 (2,3)
PT5	9 (1,8)
PT14b	7 (1,4)
PT21	5 (1,0)
PT1	3 (0,6)
PT5a	3 (0,6)
PT13	2 (0,4)
PT4a	1 (0,2)
PT18	1 (0,2)
PT16	1 (0,2)
PT23	1 (0,2)
PT19	1 (0,2)
PT11a	1 (0,2)
PT32	1 (0,2)
ALR	28 (5,7)
NT	31 (6,4)
Celkom	487

ALR – kmene atypických lytickej reakcií

NT – netypovateľné kmene

ALR – atypical lytic reactions

NT – non-typeable

Je známe, že adherencia baktérií, ako fenomén prispievajúci k vývoju infekcie, je spojená s hydrofóbnosťou [17]. Bakteriálna adherencia sa zvyšuje so zvyšujúcou sa hydrofóbnosťou bunkového povrchu a znižuje so znižujúcou hydrofóbnosťou [10, 31]. Medzi významné testy používané ako markery hydrofóbnosti baktérií patrí adherencia na hydrokarbóny [25]. Tabuľka 2 uvádza hodnotené markery virulencie v študovanom súbore kmeňov *Salmonella Enteritidis*. Z celkového počtu kmeňov rôznych fágotypov len 128 (26,3 %) kmeňov bolo adherentných na xylén v percente $\geq 35\%$. Najväčší počet kmeňov s vysokou hydrofóbnosťou sa zistil medzi fágotypmi PT9a (84,6 %), PT25 (81,8 %), PT15 (54,8 %) a PT8 (23,4 %). Z kmeňov fágotypu PT13a len 3 (8,6 %) a z 22 kmeňov PT4 len 4 (18,2 %) bolo hydrofóbnych. Olsen et al. [21] uvádza kmene PT8, PT13a a PT4 ako mierne virulentné v teste adherencie na líniu buniek MDCK. V našich predchádzajúcich štúdiach s kmeňmi sérovaru *Salmonella Typhimurium* sme zistili vysokú hydrofóbnosť u 51,4 % [18] a u 46,1 % [19] testovaných kmeňov rôznych fágotypov.

Motilita, ako ďalší marker virulencie, podstatne prispieva k invazívnym schopnostiam baktérií [5]. Motilita je všeobecne spojená s prítomnosťou bičíka a bičíku podobným výbežkom, ktoré umožňujú pohyblivosť baktérií. Táto funkcia je spojená

Tab.2. Markery virulencie kmeňov *Salmonella Enteritidis*

Table 2. Virulence markers of *Salmonella Enteritidis* strains

Faktor virulencie	Počet pozitívnych kmeňov (%)
Adherencia na xylén $\geq 35\%$	128 (26,3)
Motilita ≥ 50 mm	294 (60,4)
Tvorba biofilmu	
+	218 (44,8)
++	223 (45,8)
+++	7 (4,1)
Sérovar-špecifický 60kb plazmid virulencie	467 (95,9)

s patogenitou, pretože jej inhibícia redukuje možnosť tvorby nových kolónií a šírenia infekcie. Hoci salmonely patria medzi pohyblivé baktérie, len 294 (60,4 %) kmeňov prejavilo pohyblivosť ≥ 50 mm po 6hodinovej kultivácii v polotuhom agarovom médiu. Táto vlastnosť bola nezávislá od fágotypu.

Okrem pohybu existujú aj mikrobiálne kolónie, ktoré ostávajú adherované na povrch v spoločenstvách nazývaných biofilmy. Biofilmy sú zložené z exopolysacharidov alebo slizu vylučovaného adherujúcimi baktériami [34]. Genetické štúdie ukázali, že podobne ako motilita, aj biofilmy sa

tvoria vo viacerých stupňoch [33] a vyžadujú intracelulárnu signalizáciu [7].

Ako vyplýva z tabuľky 2, až 448 kmeňov (91,9 %) produkovalo biofilm v skúmavkovom teste po kultivácii v chudobnom médiu deficientnom v niekoľkých esenciálnych prvkoch, ako sú dusík, fosfor, vápnik, horčík, síra a železo, s jediným zdrojom uhlíka a energie – glukózou. Najvyššia tvorba biofilmu (++) sa zistila u štyroch kmeňov fágotypov PT8 a PT4, u jedného kmeňa s atypickými lytickými reakciami a u jedného netypovateľného kmeňa. Vo všeobecnosti však produkcia biofilmu nesúvisela s fágotypom jednotlivých kmeňov. Podľa Bonafonteho et al. [3] len najvirulentnejšie kmene *Salmonella Enteritidis* boli schopné produkovať biofilm in vitro. Majtán J. a Majtán V. [18] uvádzajú, že až 90,5 % kmeňov *Salmonella Typhimurium* rôzneho fágotypu tvorilo biofilm v skúmavkovom teste. Na rozdiel od Bonafonteho et al. Turnock et al. [28] zistili, že zvýšená produkcia biofilmu u *Salmonella Typhimurium* nevyhnutne nesúvisela so zvýšenou virulenciou.

Okrem 20 študovaných kmeňov všetky ostatné obsahovali sérovar-špecifický 60 kb plazmid virulencie. Chart et al. [15, 16] dávajú do súvislosti variácie vo virulencii jednotlivých fágotypov s prítomnosťou tohto plazmidu virulencie a Humphrey et al. [14] s toleranciou voči rôznym environmentálnym podmienkam. Exaktný mechanizmus, ktorým plazmid virulencie ovplyvňuje systémovú a lokálnu infekciu nie je známy. V experimentoch sa zistilo, že jeho neprítomnosť nereduкуje virulenciu *Salmonella Enteritidis* u teliat [27], ale na druhej strane jeho prítomnosť udržuje virulenciu kmeňov pre myši [29]. Sérovar-špecifický plazmid virulencie obsahuje 7,8kb spv lokus, ktorý obsahuje päť génov spv RABCD. Expresia génov spv môže hrať úlohu v rozmnožovaní intracelulárnej salmonely predovšetkým v lymfatických tkanivách, slezine a pečeni. Fimbrie *Salmonella Enteritidis* kódované plazmidom sprostredkujú adherenciu na tenké črevo myší [29]. Jasné koreláciu medzi prítomnosťou plazmidu virulencie a jednotlivými markermi virulencie sme nezistili, ale z 20 kmeňov rôznych fágotypov bez tohto plazmidu, 16 bolo nehydrofóbnych, 1 netvoril biofilm a 4 kmene ho tvorili len veľmi slabo (+/-).

Záver

Bolo naznačené, že kmene *Salmonella Enteritidis* varírujú vo svojej virulencii a fágotyp samotný nie je významné kritérium virulencie. Výsledky štúdie 487 klinických izolátov *Salmonella Enteritidis* poukazujú na ich patogénny potenciál a v dôsledku dominancie tohto sérovaru treba venovať pozornosť jeho virulencii v surveillance

salmonelóz. Environmentálne podmienky tiež často ovplyvňujú expresiu faktorov virulencie v patogénnych baktériach.

Poděkování

Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu vedy a techniky prostredníctvom finančnej podpory č. APVT-21-052602.

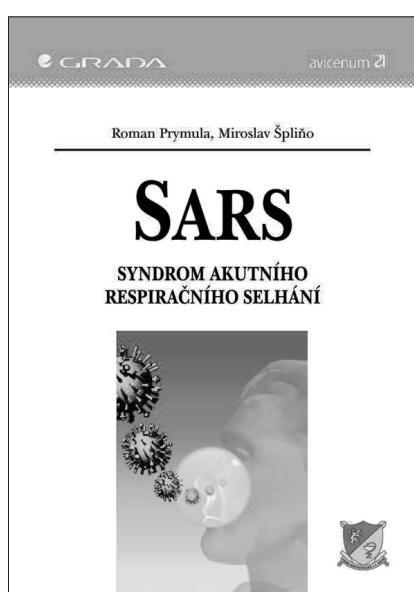
Literatúra

1. **Angulo, F.J., Swerdlow, D.L.** Epidemiology of human *Salmonella Enterica* sérovar Enteritidis infections in the United States, p. 33–41. In A. M. Saeed (ed) *Salmonella enterica serovar Enteritidis in humans and animals*. Epidemiology, pathogenesis and control. Iowa State University Press, Ames, 1999.
2. **Birnboim, H.C., Doly, J.** A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA. Nucleic Acids Res. 1979, 7, 1513–1523.
3. **Bonafonte, M. A., Solano, C., Sesma, B., Alvarez, M., Montuenga, L., Garcia-Ros, D., Gamazo, C.** The relationship between glycogen synthesis, biofilm formation and virulence in *Salmonella Enteritidis*. FEMS Microbiol Lett 2000, 191, 31–36.
4. **Braga P.C., Dal Sasso M., Maci D., Reggio S., Piatti G.** Influence of subinhibitory concentrations of brodimoprim and trimethoprim on the adhesiveness, hydrophobicity hemagglutination and motility of *Escherichia coli*. Chemotherapy 1995, 41, 50–58.
5. **Craven R.C., Montie T.C.** Motility and chemotaxis of three strains of *Pseudomonas aeruginosa* used for virulence studies. Can J Microbiol 1981, 27, 458–460.
6. **Cruchaga, S., Echeita, A., Aladuena, A., García-Peña, J. et al.** Antimicrobial resistance in salmonellae from humans, food and animals in Spain in 1998. J Antimicrob Chemother 2001, 47, 315–321.
7. **Davies, D.G., Parsek, M.R., Pearson, J.P., Iglewski, B.H., Costerton, J.W., Greenberg, E.P.** The involvement of cell-to-cell signals in the development of a bacterial biofilm. Science 1998, 280, 295–298.
8. **Gast, R.K., Benson, S.T.** The comparative virulence for chicks of *Salmonella Enteritidis* phage type 4 isolates and isolates of phage types commonly found in the United States. Avian Dis 1995, 39, 567–674.
9. **Grimont, P.A., Bouvet, P., Grimont, F., Desenclos, J.C.** *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis* in France: epidemiology, prevention and control, p. 43–49. In A. M. Saeed (ed) *Salmonella enterica serovar Enteritidis in humans and animals*. Epidemiology, pathogenesis and control. Iowa State University Press, Ames, 1999.
10. **Hermansson, M., Kjelleberg, S., Korhonen, T.K., Stenström, T.A.** Hydrophobic and electrostatic characterization of surface structures of bacteria and its relationship to adhesion to an air water interface. Arch Microbiol 1982, 131, 306–312.
11. **Hickman-Brenner, F.W., Stubbs, A.D., Farmer III, J.J.** Phage typing of *Salmonella Enteritidis* in the United States. J Clin Microbiol 1991, 29, 2817–2823.
12. **Hinton, M., Threlfall, E.J., Rowe, B.** The invasive potential of *Salmonella Enteritidis* phage types for young chickens. Lett Appl Microbiol 1990, 10, 237–239.
13. **Humphrey, T.J., Baskerville, A., Mawer, S., Rowe, B., Hopper, S.** *Salmonella Enteritidis* phage type 4 from the contents of intact eggs: a study involving naturally infected hens. Epidemiol Infect 1989, 103, 415–423.
14. **Humphrey, T.J., Williams, A., McAlpine, K., Lever, M.S., Guard-Peter, J., Cox, J.M.** Isolates of *Salmonella Enteritidis* PT4 with enhanced heat acid tolerance are more virulent in mice and more invasive in chickens. Epidemiol Infect 1996, 117, 79–88.
15. **Chart, H., Threlfall, E.J., Rowe, B.** Virulence of *Salmonella Enteritidis* phage type 4 is related to the possession of a 38 MDa plasmid. FEMS Microbiol Lett 1989, 58, 299–304.
16. **Chart, H., Threlfall, E.J., Rowe, B.** Virulence studies of *Salmonella Enteritidis* phage types. Lett Appl Microbiol 1991, 12, 188–191.
17. **Magnusson, K.E., Davies, J., Grundstrom, T., Kihlstrom, E., Normark, S.** Surface charge and hydrophobicity of salmonellae, *E. coli* and *gonococci* in relation to their tendency to associate with animal cells. Scand J Infect Dis (Suppl), 1980, 24, 130–140.
18. **Majtán, J., Majtán, V.** Phagetypes, antimicrobial resistance and biological properties of *Salmonella Typhimurium* clinical isolates from the Slovak Republic. Biologia 2003, 58, 387–394.
19. **Majtán, V., Majtánová, L., Szabóová, M.** The virulence markers of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* different phage types strains isolated in the Slovak Republic, Folia Microbiol – v tlači.
20. National Institute of Infectious Diseases and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health and Welfare: Salmonellosis in Japan as of June 2000. Infect Agents Surveillance Rep 2000, 21, 162–163.
21. **Olsen, J.E., Tiainen, T., Brown, D.** Levels of virulence are not determined by genomic lineage of *Salmonella enterica* serotype *Enteritidis* strains. Epidemiol Infect 1999, 123, 423–430.
22. **Perales, I., Audicana, A.** *Salmonella Enteritidis* and eggs. Lancet. 1988, ii, 1133.
23. **Powell, N.G., Threlfall, E.J., Chart, H., Rowe, B.** Subdivision of *Salmonella Enteritidis* PT4 by pulsed-field gel electrophoresis: potential for epidemiological surveillance. FEMS Microbiol Lett 1994, 119, 193–198.
24. **Rabsch, W., Tschäpe, H., Baumler, A.J.** Nontyphoidal salmonellosis: emerging problems. Microbes Infect 2001, 3, 237–247.
25. **Rosenberg, M., Gutnick, D., Rosenberg, E.** Adherence of bacteria to hydrocarbons: a simple method for measuring cell-surface hydrophobicity, FEMS Microbiol Lett 1980, 9, 29–33.
26. **Scuderi, G.** Epidemiology of *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis* infections in Italy, p. 111–115. In A.M. Saeed (ed): *Salmonella enterica serovar Enteritidis in humans and animals*. Epidemiology, pathogenesis, and control. Iowa State University Press, Ames, 1999.
27. **Steinbach, G., Helmuth, R., Koch, H., Methner, U., Meyer, H.** Importance of the serovar-specific plasmid for virulence of salmonellae strains in calves. Zbl Bakt 1997, 286, 371–382.
28. **Turnock, L. L., Somers, E. B., Faith, N. G., Czuprynski, C. J., Lee Wong, A. C.** The effects of prior growth as a biofilm on the virulence of *Salmonella Typhimurium* for mice. Comp Immunol Microbiol Infect Dis 2002, 25, 43–48.
29. **van Asten A.J.A.M., van Dijk, J.E.** Distribution of „classic“ virulence factors among *Salmonella* spp. FEMS Immunol Med Microbiol 2005, 44, s. 251–259.
30. **van Duijkeren, E., Wannet, W.J.B., Houwers, D.J., van Pelt, W.** Serotype and phage type distribution of *Sal-*

- monella* strains isolated from humans, cattle, pigs and chickens in the Netherlands from 1984 to 2001. J Clin Microbiol 2002, 40, 3980–3985.
31. van Loosdrecht, M.C.M., van Lyklema, J., Norde, W., Schraa, G., Zeudher, A.J.B. The role of bacterial cell wall hydrophobicity of bacterial cells. Appl Environ Microbiol 1987, 55, 1893–1897.
 32. Ward, L.R., de Sa, J., Rowe, B. A phage typing scheme for *Salmonella Enteritidis*.- Epidemiol Infect 1987, 99, 291–294.
 33. Watnick, P.I., Kolter, R. Steps in the development of a *Vibrio cholerae* El Tor biofilm. Mol Microbiol 1999, 34, 586–595.
 34. Watnick, P.I., Kolter, R. Biofilm: city of microbes. J Bacteriol 2000, 182, 2675–2679.

Do redakce došlo 27. 12. 2005

Doc. RNDr. Viktor Majtán, CSc.
Slovenská zdravotnícka univerzita
Limbová 12
833 03 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: viktor.majtan@szu.sk



SARS - Syndrom akutního respiračního selhání

Roman Prymula, Miroslav Špliňo

Publikace přináší ucelené a kvalitní zpracování mimořádně aktuálního tématu - průběhu pandemie 21. století. Zároveň dává důležité informace o hrozbě SARS v kombinaci s rizikem bioterorizmu, hrozící pandemií chřipky či ptačí chřipky... Určeno nejen epidemiologům, mikrobiologům a infekcionistům – ale i široké zdravotnické veřejnosti, která v ní najde poučení i informace, jak postupovat a jak se chránit při pandémii nejen SARS.

Vydala Grada Publishing v roce 2005, ISBN 80-247-1550-3, kat. číslo 1062, formát 15x21, brožovaná vazba, 144 stran, cena 195 Kč.

Objednávku můžete poslat na adresu: Nakladatelství a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz