

Fágotypy a markery virulence 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 virulence – hydrofóbnosť bunkového povrchu baktérií, motilita, tvorba biofilmu ako aj prítomnosť sérovar-špecifického 60kb plazmidu virulence.

Najčastejší fágotyp bol PT8 (48,3%), a ďalšie fágotypy boli PT13a (7,2%), PT15 (6,4%), PT4 (4,5%). 31 kmeňov (6,4%) bolo netyfovateľných. Na základe získaných výsledkov z hodnotenia jednotlivých markerov virulence, 128 kmeňov (26,3%) bolo hydrofóbných v teste adhérence 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 virulencný potenciál študovaných kmeňov. Sérovar-špecifický 60 kb plazmid virulence obsahovalo 467 (95,9%) kmeňov. Jasná korelácia medzi fágotypom a jednotlivými markermi virulence v študovanom súbore kmeňov sa nezistila. Získané in vitro výsledky naznačujú flexibilitu *Salmonella Enteritidis* v infikovaní hostiteľa.

Kľúčové slová: *Salmonella Enteritidis* – fágotyp – virulencia – sérovar-špecifický plazmid virulence.

Summary

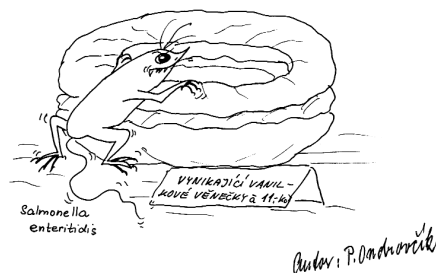
Majtánová L., Majtán V.: Phage Types and Virulence Markers of Clinical Isolates of *Salmonella Enteritidis*

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 virulence 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 zapríčiňujúci potravou prenášané infekcie u ľudí. Epidemiologické štúdie určili ako hlavné faktory prenosu vajíčka a vajecné 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 nákaz, 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* bolo izolovaných z klinického materiálu pacientov s gastroenteritídou. Jednalo sa o náhodný výber kmeňov, ktoré boli zaslané na určenie fágotypu Oddeleniami klinickej mikrobiológie pri nemocniciach 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 adhérenca na hydrokarbón-xylén (BATH) – povrchová hydrofóbnosť bola hodnotená metódou adhérence na xylén podľa Rosenberga et al. [25]. Testovaný kmeň bol hodnotený ako hydrofóbný, keď jeho adsorbcia na xylén bola $\geq 35\%$.

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 adhérenčnom 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 alkalického 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 diferencovali 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 %). Tieto dva fágotypy patria medzi najčastejšie identifikované v USA a Kanade [1, 11]. Pokiaľ 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 lytických reakcií predstavovali 5,7 % a netypovateľné kmene 6,4 %.

Kmene *Salmonella Enteritidis* sa môžu vo svojej virulencii líšiť 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 lytických reakcií

NT – netypovateľné kmene

ALR – atypical lytic reactions

NT – non-typeable

Je známe, že adhérenca baktérií, ako fenomén prispievajúci k vývoju infekcie, je spojená s hydrofóbnosťou [17]. Bakteriálna adhérenca sa zvyšuje so zvyšujúcou sa hydrofóbnosťou bunkového povrchu a znižuje so znižujúcou hydrofóbnosťou [10, 31]. Medzi významné testy používané ako markery hydrofóbnosti baktérií patrí adhérenca 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 hydrofóbných. Olsen et al. [21] uvádza kmene PT8, PT13a a PT4 ako mierne virulentné v teste adhérence na líniu buniek MDCK. V našich predchádzajúcich štúdiách 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 bičika 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 (%)
Adhérenca 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 skúmvkovom 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 skúmvkovom 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 neredukuje virulenciu *Salmonella Enteritidis* u teliat [27], ale na druhej strane jeho prítomnosť udržiava 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 adhérenciu na tenké črevo myši [29]. Jasnú koreláciu medzi prítomnosťou plazmidu virulencie a jednotlivými markermi virulencie sme nezistili, ale z 20 kmeňov rôznych fágotypov bez tohto plazmidu, 16 bolo nehydrofóbných, 1 netvoril biofilm a 4 kmene ho tvorili len veľmi slabou (+/-).

Záver

Bolo naznačené, že kmene *Salmonella Enteritidis* varirujú 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 surveillancii

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

Podakovanie

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

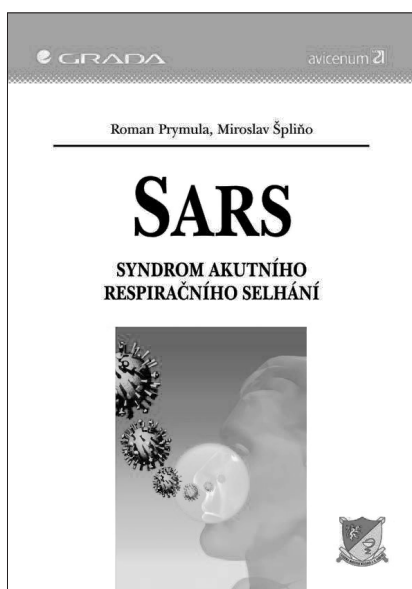
Literatúra

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., Garcia-Pena, 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., Kjielleberg, S., Korhonen, T.K., Stenstrom, 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., Kihlström, 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 tlačí.*
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 Immun 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 Šplíňo

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 infektionistům – ale i široké zdravotnické veřejnosti, která v ní najde poučení i informace, jak postupovat a jak se chránit při pandemii 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: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz