

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ САЛЬМОНЕЛЛ-ДОМИНИРУЮЩИХ СЕРОВАРОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РФ В 2004–2018 ГГ. ИЗ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ

А.В. Забровская¹, С.А. Егорова², Н.А. Антипова³, Е.В. Смирнова⁴, Л.И. Семченкова⁴,
Т.Е. Быстрая⁴, С.Е. Сокольник⁵, Н.П. Уткина⁵, Л.Ю. Сихандо⁵, Н.В. Сатосова⁶

¹ Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины,
Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии
и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург, филиал № 3,
Санкт-Петербург, Россия

⁵ Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург, филиал № 6,
Санкт-Петербург, Россия

⁶ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Antimicrobial susceptibility of dominant *Salmonella* serovars, isolated in North-West federal district in 2004–2018 from different sources

A.V. Zabrovskaya¹, S.A. Egorova², N.A. Antipova³, E.V. Smirnova⁴, L.I. Semchenkova⁴, T.E. Bystraya⁴, S.E. Sokolnik⁵, N.P.
Utkina⁵, L.Y. Sikhando⁵, N.V. Satosova⁶

¹ Saint-Petersburg State University of Veterinary Medicine, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg,
Russia

³ Leningrad Interregional Veterinary Laboratory, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology in Saint-Petersburg, division № 3, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Center for Hygiene and Epidemiology in Saint-Petersburg, division № 6, Saint-Petersburg, Russia

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: сравнительный анализ устойчивости к анти-микробным препаратам штаммов *Salmonella* сероваров *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, *S. Typhimurium*, выделенных от людей, продуктивных животных, продукции животноводства.

Материалы и методы. Исследовано 898 штаммов *Salmonella*, выделенных от людей (673), продуктивных животных (132), продуктов питания животного происхождения (93). Чувствительность к антибиотикам определяли согласно рекомендациям EUCAST. Поиск генов, кодирующих продукцию бета-лактамаз, проводили методом ПЦР. Характер мутаций в QRDR-регионе гена *gyrA* установили путем амплификации и прямого секвенирования внутреннего фрагмента гена.

Результаты. Устойчивость к антибиотикам выявлена у 69,9 % штаммов, выделенных от людей, 78,5 % — из пищевых продуктов, и 88,6 % от сельскохозяйственных животных. 68,7 % штаммов *S. Enteritidis*, выделенных от людей, 61,4 % из продуктов питания и 21,1 %, выделенных от животных было резистентно к хинолонам. Доля штаммов *S. Typhimurium* с MDR-фенотипом составляла от 21,6 % до 88,2 % в зависимости от источника вы-

Abstract

Objective: Comparative analysis of antimicrobial resistance of *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, and *S. Typhimurium* isolated from humans, farm animals, and animal products.

Materials and methods. 898 *Salmonella* strains isolated from humans (673), farm animals (132), and animal products (93) were studied. Antimicrobial susceptibility was determined according to the EUCAST recommendations. The detection of beta-lactamase genes was performed by PCR. The mutations in the QRDR region of the *gyrA* gene were determined by amplification and direct sequencing of the internal fragment of the gene.

Results. Antimicrobial resistance in 69,9 % of strains isolated from humans, 78,5 % — from food, and 88,6 % — from farm animals was detected. 68,7 % of *S. Enteritidis* strains isolated from humans, 61,4 % from food, and 21,1 % isolated from animals were resistant to quinolones. The proportion of MDR *S. Typhimurium* strains ranged from 21,6 % to 88,2 %, depending on the source of isolation. From the *S. Infantis* strains 89,3 % of strains isolated from humans, 94,5 % — from animals and 97,8 % — from food were resistant to antimicrobials, 67,9 % of strains isolated from humans, 80,0 % — from food and 89,0 % from animals were MDR. The production

геления. Из штаммов *S. Infantis* устойчивыми к АМП были 89,3% штаммов, выделенных от людей, 94,5% — от животных и 97,8% — из пищевых продуктов, множественной устойчивостью обладали 67,9% штаммов, выделенных от людей, 80,0% — из пищевых продуктов и 89,0% — от животных. Выявлена продукция бета-лактамаз генетических групп TEM-1, CTX-M1, CTX-M2, CMY-2. Устойчивость к хинолонам обусловлена хромосомным механизмом: выявлены одонуклеотидные замены в гене *gyrA*: Asp87Tyr, Ser83Phe, Asp87Asn, Ser83Tyr, Asp87Gly.

Заключение. Чувствительность к антибиотикам у штаммов доминирующих сероваров имела специфические особенности. Штаммы, выделенные от животных, имели выраженные отличия от штаммов, выделенных от людей и из продуктов питания. Устойчивость к хинолонам и бета-лактамам у *Salmonella*, вне зависимости от источника выделения и серовара, была обусловлена универсальными для энтеробактерий молекулярными механизмами.

Ключевые слова: резистентность к антимикробным препаратам, *Salmonella*, продукция животноводства, сельскохозяйственные животные.

Введение

В Российской Федерации (РФ) сальмонеллезы входят в первую десятку болезней, имеющих наибольшую экономическую значимость. В большинстве стран ведущее положение в этиологической структуре сальмонеллезозов как людей, так и животных, занимают штаммы серологических вариантов *S. Enteritidis*, *S. Infantis* и *S. Typhimurium* [1, 2, 3]. В РФ в течение многих лет доминирующее положение занимает серовар *S. Enteritidis*, доля которого среди штаммов, выделенных от людей в 2018 г. составила 81,0%. В тройку лидирующих сероваров также входят *S. Typhimurium* и *S. Infantis* (2,0–11,7% и 1,3–9,0% соответственно) [3–5].

Источником и резервуаром большинства возбудителей болезней, передающихся с продуктами питания, включая бактерии рода *Salmonella* spp., являются продуктивные животные [6]. Серотиповой пейзаж сальмонелл, изолированных от клинически здоровых и больных сельскохозяйственных животных различных видов, а также продукции из них, различается в зависимости от страны, вида животного и продукции животноводства. Однако серологические варианты *S. Enteritidis*, *S. Infantis* и *S. Typhimurium* встречаются практически у всех видов продуктивных животных и имеют широкое трансконтинентальное распространение [7].

Активное применение антимикробных препаратов (АМП) в сельском хозяйстве способствует возникновению устойчивых штаммов возбудителей болезней, общих для человека и животных [8, 9, 10, 11]. Международная торговля животными и продукцией животноводства приводит к глобальному распространению резистентных штаммов

of beta-lactamases TEM-1, CTX-M1, CTX-M2, and CMY-2 was detected. Resistance to quinolones was determined by a chromosomal mechanism: single-nucleotide substitutions in the *gyrA* gene were identified: Asp87Tyr, Ser83Phe, Asp87Asn, Ser83Tyr.

Conclusion. Antimicrobial susceptibility in *Salmonella* of dominant serovars had specific traits. Strains isolated from animals differed significantly from strains from humans and animal products. Resistance to quinolones and beta-lactams in *Salmonella*, regardless of the source of isolation and serovar, was due to molecular mechanisms universal for Enterobacteriaceae.

Key words: antimicrobial resistance, *Salmonella*, animal products, farm animals.

[8, 12]. По мнению экспертов ЕС, резистентность к АМП связана с конкретными сероварами и генетическими линиями (клонами) [13], поэтому нами была проанализирована чувствительность к АМП наиболее значимых сероваров *Salmonella*: *S. Infantis*, *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*, выделенных как от людей, так и от продуктивных животных, а также из продуктов питания животного происхождения.

Цель исследования — сравнительный анализ устойчивости к АМП штаммов *Salmonella* сероваров *S. Enteritidis*, *S. Infantis* и *S. Typhimurium*, выделенных от людей, продуктивных животных и из продукции животноводства.

Задачи исследования — изучить чувствительность к широкому спектру АМП штаммов *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*, выделенных из различных источников; выявить особенности, характерные для конкретных сероваров; сравнить чувствительность к АМП штаммов, выделенных из различных источников; установить механизмы резистентности штаммов к цефалоспорином 3–4 поколения (ЦЗ–4) и хинолонам.

Материалы и методы

В исследование включили 898 штаммов сероваров *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Infantis*, выделенных в 2004–2018 гг. на территории Северо-Западного федерального округа РФ из проб испражнений взрослых людей (больных ОКИ, контактных или из группы декретированных лиц), а также от продуктивных животных (больных, павших и вынужденно убитых) и из продуктов питания животного происхождения (табл. 1).

Таблица 1

Штаммы *Salmonella* ведущих сероваров, выделенные из различных источников, включенные в исследование

Серовар	Источник выделения											
	Люди			Животные			Продукты питания			Всего		
	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ	абс.	%	95% ДИ
<i>S.Enteritidis</i>	594	88,3	85,6–90,5	38	28,8	21,8–37,0	34	36,6	27,5–46,7	666	74,2	71,2–76,9
<i>S.Typhimurium</i>	51	7,6	5,8–9,8	76	57,6	49,0–65,7	14	15,0	9,2–23,7	141	15,7	13,5–18,2
<i>S.Infantis</i>	28	4,1	2,9–5,9	18	13,6	8,8–20,5	45	48,4	38,5–58,4	91	10,1	8,3–12,3
ВСЕГО	673	100	—	132	100	—	93	100	—	898	100	—

Штаммы были выделены в бактериологических лабораториях Центра гигиены и эпидемиологии в г. Санкт-Петербурге, бактериологической лаборатории ООО «Глобус Мед», Ленинградской межобластной ветеринарной лаборатории», Санкт-Петербургском государственном университете ветеринарной медицины, Всероссийском научно-исследовательском ветеринарном институте птицеводства, в рамках совместной научно-исследовательской работы поступали в лабораторию кишечных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера для изучения чувствительности к АМП и молекулярных механизмов резистентности.

Идентификацию штаммов до рода проводили методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LRF (Bruker Daltonics, Германия), до вида — с использованием бактериологического анализатора Vitek 2 Compact (BioMérieux, Франция). Определение принадлежности к сероварам согласно схеме «Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars» [14] проводили в реакции агглютинации с диагностическими сальмонеллезными адсорбированными сыворотками к О- и Н-антигенам сальмонелл ПЕТСАЛ (СПбНИИВС, РФ). Чувствительность к АМП определяли согласно рекомендациям Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) версия 2018 г. и Клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018 г.) [15, 16]. Чувствительность к ампициллину, амоксициллину/клавулановой кислоте, цефтазидиму, цефотаксиму, цефепиму, меропенему, налидиксовой кислоте, пefлоксацину, гентамицину, тобрамицину, амикацину, тетрациклину, триметоприм/сульфаметоксазолу и хлорамфениколу определяли диско-диффузионным методом (агар Мюллера—Хинтон и диски производства

Oxoid, Великобритания), к ципрофлоксацину — методом градиентной диффузии (определение минимальных подавляющих концентраций, МПК) с использованием МІС-тестов производства Oxoid (Великобритания).

Бактериальную ДНК выделяли с помощью реагента InstaGen Matrix (BioRad, США) согласно инструкции производителя. Поиск генов, кодирующих механизмы резистентности к бета-лактамам, проводили методом ПЦР с электрофоретической (*bla*_{PSE-1}, *bla*_{ACC, FOX, MOX, DHA, CIT, EBC}) или флуоресцентной детекцией продуктов амплификации (*bla*_{TEM/SHV/OXA}, *bla*_{CTX-M-1,-2,-9,-8,-25}), используя ранее опубликованные праймеры (ЗАО Евроген, РФ) и протоколы [17, 18, 19]. Характер мутаций в QRDR-регионе гена *gyrA* установили путем амплификации и прямого секвенирования внутреннего фрагмента гена согласно ранее опубликованному протоколу [20], используя набор BigDye Terminator v3.1 Matrix Standard Kit (Applied Biosystems, США). Анализ продуктов секвенирующей реакции проводили на генетическом анализаторе Applied Biosystem 3500 (Applied Biosystems, США). Для оценки качества хроматограмм использовали программное обеспечение Chromas version 2.6.6 (Technelysium Pty Ltd). Полученные нуклеотидные последовательности сравнивали с помощью программы Basic Local Alignment Search Tool (BLAST, <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) с референсными последовательностями указанных генов штамма *S. Typhimurium* LT2, чувствительного к хинолонам (GenBank CP014051.2). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью Microsoft Office Excel 2007 и on-line калькулятора biometrika.ru.

Результаты и обсуждение

При изучении 898 штаммов *Salmonella* доминирующих сероваров устойчивость к АМП выявлена у 78,5% штаммов, выделенных из пищевых продуктов, у 69,9% — изолированных от людей и у 88,6% — от сельскохозяйственных животных. Доля устой-

чивых штаммов варьировала в зависимости от серовара и источника выделения.

Удельный вес устойчивых к АМП штаммов серовара *S. Enteritidis* независимо от источника выделения составлял не более 70,0% (табл. 2). Доля штаммов с множественной резистентностью к 3 и более классам АМП (multidrug resistant, MDR) составляла 2,9% для штаммов, выделенных из продуктов, 6,7% — от людей, 13,1% — от животных. Наибольшее количество устойчивых штаммов *S. Enteritidis* было резистентно к хинолонам (68,7% штаммов, выделенных от людей и 61,4% — из продуктов питания). У штаммов, выделенных от животных, доля устойчивых к хинолонам была значительно ниже (21,1%), при относительно высокой доле резистентных к тетрациклину (31,6%), в отличие от штаммов, выделенных от людей и из продуктов питания (6,4% и 8,8%). Устойчивость к другим классам АМП не превышала 9,0%. Более половины MDR-штаммов *S. Enteritidis*, представленных идентичным профилем (устойчивость к хинолонам, хлорамфениколу и тетрациклину), были выделены от людей.

Среди штаммов серовара *S. Typhimurium* доля устойчивых к АМП колебалась от 42,9% (продукты питания) до 97,4% штаммов (животные) (табл. 3). Доля штаммов с MDR-фенотипом была в 7–8 раз выше, чем у штаммов *S. Enteritidis* (21,6–88,2% в зависимости от источника выделения). В отличие от *S. Enteritidis*, отмечена устойчивость к большему количеству классов АМП: аминопенициллинам (21,4–82,9%), тетрациклинам (28,5–77,6%), хлорамфениколу (7,8–63,2%) триметоприм/сульфаметоксазолу (15,7–84,2%), ЦЗ-4 (7,8%). Вне зависимости от источника выделения для серовара *S. Typhimurium* не характерна устойчивость к хинолонам (7,1% — из пищевых продуктов, около 13,0% — от животных и людей). В то же время у штаммов этого серовара отмечены выраженные отличия в резистентности в зависимости от источника выделения. Штаммы, выделенные от животных, обладали более выраженными показателями устойчивости, чем штаммы от людей и из продуктов питания: 97,4% штаммов были устойчивы к АМП, причем 88,2% — с множественной устойчивостью.

Серовар *S. Infantis*, вне зависимости от источника выделения, характеризовался чрезвычайно высокими показателями устойчивости к АМП: 89,3% штаммов, выделенных от людей, 94,5% штаммов — от животных и 97,8% — из пищевых продуктов, причем большую часть устойчивых штаммов составляли штаммы с множественной устойчивостью (67,9% от людей, 80,0 — из пищевых продуктов и 89,0% — от животных) (табл. 4). Штаммы этого серовара отличались максимальными показателями устойчивости к хинолонам (88,9–94,4%) и тетрациклинам (82,1–97,8%), доля штаммов устой-

чивых к триметоприм/сульфаметоксазолу, также достигала высоких значений (35,6–64,3%). В то же время у штаммов *S. Infantis* не выявлена устойчивость к ЦЗ-4 и хлорамфениколу. Достоверных различий в зависимости от источника выделения не выявлено.

У 34 изученных штаммов, устойчивых к аминопенициллинам (*S. Typhimurium* — 21, *S. Enteritidis* — 12, *S. Infantis* — 1), выявлен ген *bla*_{TEM-1}. Устойчивые к ЦЗ-4 штаммы *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium* продуцировали бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и AmpC-цефалоспориказы. Гены, кодирующие продукцию БЛРС генетического семейства CTX-M группы CTX-M1, обнаружены у 4 штаммов *S. Typhimurium* и 3 штаммов *S. Enteritidis*, группы CTX-M2 — у 2 штаммов *S. Typhimurium*. Один штамм *S. Typhimurium* продуцировал одновременно БЛРС групп CTX-M1 и CTX-M2. Гены AmpC-цефалоспориказы генетической группы CMY-2 выявлены у 2 штаммов *S. Enteritidis*. Следует отметить, что устойчивые к ЦЗ-4 штаммы выделены только от людей.

У 41 штамма *Salmonella* различного происхождения провели поиск мутаций, ответственных за устойчивость к хинолонам, в хромосомном гене *gyrA*. Выявлены 5 вариантов единичных однонуклеотидных замен в 83 и 87 кодонах гена: Asp87Tyr — у 39,0% штаммов; Ser83Phe — у 24,4%; Asp87Asn — у 17,1%; Ser83Tyr и Asp87Gly — у 9,8%. Некоторые виды замен обнаружены только у штаммов одного серовара: Ser83Phe и Asp87Gly — у штаммов *S. Enteritidis*, Asp87Tyr — *S. Infantis*. Серовар *S. Enteritidis* характеризовался наибольшим разнообразием мутаций — обнаружены 4 из 5 вариантов замен, наиболее характерна Ser83Phe, выявленная у половины исследованных штаммов этого серовара. Серовар *S. Infantis* был представлен, в основном, штаммами с заменой Asp87Tyr (13 из 15 исследованных штаммов).

Наше исследование подтвердило широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов в популяции бактерий рода *Salmonella*, вызывающих заболевания у людей, а также выделенных от сельскохозяйственных животных и из пищевых продуктов: устойчивость к АМП отмечена у 42,9–97,8% штаммов в зависимости от серовара и источника выделения.

В ходе исследования выявлены отличия в показателях резистентности штаммов *Salmonella*, характерные для сероваров вне зависимости от источника выделения (человек, животные или продукты питания). *S. Enteritidis* характеризовался наибольшей среди 3 сероваров чувствительностью к АМП: 30,1–32,4% штаммов сохраняли чувствительность ко всем тестируемым классам АМП. Отмечена наименьшая среди сероваров доля штаммов с множественной устойчивостью

Таблица 2

Чувствительность к АМП штаммов *S. Enteritidis*, выделенных из различных источников

	Люди (n = 594)			Животные (n = 38)			Продукты (n = 34)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Чувствительные (S)	179	30,1	26,6–33,9	12	31,6	19,1–47,5	11	32,4	19,1–49,2
Устойчивые (R) к	415	69,9	66,1–73,4	26	68,4	52,5–80,9	23	67,6	50,8–80,9
– 1 и более классам АМП, из них:									
– 1–2 классам	375	63,1	59,2–66,9	21	55,3	39,7–69,9	22	64,7	47,9–78,5
– 3 и более классам (MDR)	40	6,7	5,0–9,0	5	13,1	5,8–27,3	1	2,9	0,5–14,9
Устойчивые к различным классам АМП:									
Аминопенициллины ¹	13	2,2	1,3–3,7	1	2,6	0,5–13,5	1	2,9	0,5–14,9
ЦЗ-4 ²	7	1,2	0,6–2,4	0	0	0–9,2	0	0	0–10,2
Карбапенемы	0	0	0–0,6	0	0	0–9,2	0	0	0–10,2
Хинолоны	408	68,7	64,8–72,3	8	21,1	11,1–36,3	21	61,4	45,0–76,1
Аминогликозиды	1	0,2	0–0,9	2	5,2	1,5–17,3	0	0	0–10,2
Триметоприм/сульфаметоксазол	15	2,5	1,5–4,1	3	7,9	2,7–20,8	0	0	0–10,2
Хлорамфеникол	26	4,4	3,0–6,3	3	7,9	2,7–20,8	1	2,9	0,5–14,9
Тетрациклин	38	6,4	4,7–8,7	12	31,6	19,1–47,5	3	8,8	3,0–23,0

АМП – антимикробный препарат, ДИ – доверительный интервал, MDR – multidrug resistance.

¹Штаммы, чувствительные к ЦЗ–4.

²ЦЗ–4 – цефалоспорины 3–4 поколения.

Таблица 3

Чувствительность к АМП штаммов *S. Typhimurium*, выделенных из различных источников

	Люди (n = 51)			Животные (n = 76)			Продукты (n = 14)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Чувствительные (S)	20	39,2	27,0–52,9	2	2,6	0,7–9,1	8	57,1	32,5–78,6
Устойчивые (R) к	31	60,8	47,1–73,0	74	97,4	90,9–99,3	6	42,9	16,3–61,2
– 1 и более классам АМП, из них:									
– 1–2 классам	20	39,2	27,0–52,9	7	9,2	4,5–17,8	2	14,3	4,0–39,9
– 3 и более классам (MDR)	11	21,6	12,5–34,6	67	88,2	79,0–93,6	4	28,6	11,7–54,6
Устойчивые к различным классам АМП:									
Аминопенициллины ¹	22	43,1	30,5–56,7	63	82,9	72,9–89,7	3	21,4	7,6–47,6
ЦЗ–4 ²	4	7,8	3,1–18,5	0	0	0–4,8	0	0	0–21,5
Карбапенемы	0	0	0–7,0	0	0	0–4,8	0	0	0–21,5
Хинолоны	7	13,7	6,8–25,7	10	13,2	7,3–22,6	1	7,1	1,3–31,5
Аминогликозиды	3	5,9	2,0–15,9	56	73,7	62,8–82,3	4	28,5	11,7–54,6
Триметоприм/сульфаметоксазол	8	15,7	8,2–28,0	64	84,2	74,4–90,7	5	35,7	16,3–61,2
Хлорамфеникол	4	7,8	3,1–18,5	48	63,2	51,9–73,1	2	14,2	4,0–39,9
Тетрациклин	21	41,2	28,8–54,8	59	77,6	67,1–85,5	4	28,5	11,7–54,6

АМП – антимикробный препарат, ДИ – доверительный интервал, MDR – multidrug resistance.

¹Штаммы, чувствительные к ЦЗ–4.

²ЦЗ-4 – цефалоспорины 3–4 поколения.

(2,9 – 13,1%). Штаммы *S. Enteritidis*, выделенные от животных, характеризовались более высокой долей устойчивых к «старым» классам АМП (тетрациклину, аминогликозидам, хлорамфениколу, триметоприм/сульфаметоксазолу).

В отличие от других сероваров, для *S. Typhimurium* не характерна устойчивость к хинолонам (7,1 – 13,0%), но показатели устойчивости к бета-лактамам достигали максимальных значений (аминопенициллины – от 21,4 до 82,9%; ЦЗ-4 – 7,8%). Именно к этому серовару принадлежали штаммы *Salmonella* с наиболее широким спектром резистентности, устойчивые к 5–6 классам АМП. Только у штаммов *S. Typhimurium* наблюдались выраженные отличия в резистентности в зависимости от источника выделения. Штаммы, выделенные от животных, обладали более выраженными показателями устойчивости: практически все штаммы были устойчивы к АМП, причем 88,2% – с множественной устойчивостью, как правило, к «старым» антибиотикам: ампициллину (82,9%), триметоприм/сульфаметоксазолу (84,2%), тетрациклину (77,6%), аминогликозидам (73,7%), хлорамфениколу (63,2%).

У штаммов серовара *S. Infantis* практически не выявлены различия в показателях устойчивости в зависимости от источника выделения. В целом, серовар отличался чрезвычайно высокими показателями устойчивости к АМП (89,3 – 97,8% штаммов), причем большую часть устойчивых штаммов (67,9 – 89,0%) составляли штаммы с идентичным MDR-фенотипом (хинолоны, триметоприм/сульфаметоксазол и тетрациклин), что может быть обусловлено клональным распространением резистентной генетической линии *S. Infantis*.

При сравнении устойчивости штаммов, выделенных из различных источников, к отдельным АМП, достоверных различий в показателях резистентности не выявлено только у серовара *S. Infantis*. Штаммы *S. Enteritidis* достоверно отличались по чувствительности к хинолонам: доля устойчивых штаммов от людей и из продуктов питания была в три раза выше (61,4 – 68,7%), чем у штаммов от животных (21,1%). Различия в зависимости от источника выделения были наиболее выражены у серовара *S. Typhimurium*: показатели резистентности почти ко всем классам АМП, а также доля MDR-штаммов, выделенных от животных, значительно превышали таковые у штаммов от людей и продуктов питания.

В целом, отмечено сходство показателей устойчивости штаммов, выделенных от людей и из пищевых продуктов. У штаммов, выделенных от сельскохозяйственных животных, по сравнению с выделенными от людей и из продуктов питания,

отмечен более значительный удельный вес устойчивых к АМП, в первую очередь, «старых» классов (ампициллин, тетрациклин, триметоприм/сульфаметоксазол, аминогликозиды), также были отличия по профилям множественной резистентности. Это может быть связано с практикой использования антибиотиков при выращивании, откорме, лечении и профилактике инфекций у сельскохозяйственных животных, а также с циркуляцией у животных штаммов определенных генетических линий *Salmonella*, геном которых содержит ассоциированные друг с другом детерминанты резистентности к различным классам АМП. Выявленные отличия могли быть связаны с тем, что материалом для исследования служил патологический материал от животных с клиническими признаками сальмонеллеза (павших, вынужденно убитых или больных), которые не могли быть отправлены на убойные пункты. С другой стороны, для производства продуктов питания используется сырье от клинически здоровых животных, которые могут быть контаминированы штаммами сальмонелл, не вызвавшим яркие клинические проявления болезни. Одной из причин выявленных различий также может являться завоз животноводческого сырья из других регионов страны и из-за рубежа.

Устойчивость к клинически значимым классам АМП (хинолонам и бета-лактамам) у штаммов *Salmonella*, вне зависимости от источника выделения и серовара, была обусловлена универсальными для энтеробактерий молекулярными механизмами, хромосомными и плазмидными. Устойчивые к бета-лактамам штаммы продуцировали бета-лактамазы генетических групп TEM-1, CTX-M1, CTX-M2, CMY-2, гены которых, как правило, расположены на плазидах. Устойчивость к хинолонам была вызвана хромосомным механизмом: выявлены 5 вариантов однонуклеотидных замен в гене *gyrA*.

Выводы

1. Для бактерий рода *Salmonella* характерны серовароспецифические различия в спектре устойчивости к АМП, которые необходимо учитывать при назначении антимикробной терапии сальмонеллезом.

2. Штаммы сероваров *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium* имели характерные особенности чувствительности к АМП в зависимости от источника выделения (от людей, животных и из продукции животноводства).

3. Молекулярные механизмы устойчивости к бета-лактамам и хинолонам у штаммов *Salmonella* универсальны для энтеробактерий и не зависели от серовара и источника выделения.

Таблица 4

Чувствительность к АМП штаммов *S. Infantis*, выделенных из различных источников

	Люди (n = 28)			Животные (n = 18)			Продукты (n = 45)		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
Чувствительные (S)	3	10,7	3,7 – 27,2	1	5,5	1,0 – 25,8	1	2,2	0,4 – 11,6
Устойчивые (R) к	25	89,3	72,8 – 96,3	17	94,5	74,2 – 99,0	44	97,8	88,4 – 99,6
– 1 и более классам АМП, из них:									
– 1 – 2 классам	6	21,4	10,2 – 39,5	1	5,5	1,0 – 25,8	8	17,8	9,3 – 31,3
– 3 и более классам (MDR)	19	67,9	49,3 – 82,1	16	89,0	67,2 – 96,9	36	80,0	66,2 – 89,1
Устойчивые к различным классам АМП:									
Аминопенициллины ¹	2	7,1	2,0 – 22,6	0	0	0 – 17,6	0	0	0 – 7,9
ЦЗ – 4 ²	0	0	0 – 12,1	0	0	0 – 17,6	0	0	0 – 7,9
Карбапенемы	0	0	0 – 12,1	0	0	0 – 17,6	0	0	0 – 7,9
Хинолоны	25	89,3	72,8 – 96,3	17	94,4	74,2 – 99,0	40	88,9	76,5 – 95,2
Аминогликозиды	1	3,6	0,6 – 17,7	3	16,7	5,8 – 39,2	8	17,8	9,3 – 31,3
Триметоприм/сульфаметоксазол	18	64,3	45,8 – 79,3	11	61,1	38,6 – 79,7	16	35,6	23,2 – 50,2
Хлорамфеникол	0	0	0 – 12,1	0	0	0 – 17,6	0	0	0 – 7,9
Тетрацилин	23	82,1	64,4 – 92,1	16	89,0	67,2 – 96,9	44	97,8	88,4 – 99,6

АМП – антимикробный препарат, ДИ – доверительный интервал, MDR – multidrug resistance.

¹Штаммы, чувствительные к ЦЗ – 4.

²ЦЗ – 4 – цефалоспорины 3 – 4 поколения.

Литература

1. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015/EFSA Journal. – 2016. – Vol.14(2). – P.4634 doi: 10.2903/j.efsa.2016.

2. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre of Disease Prevention and Control) The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015/EFSA Journal. – 2017. – Vol.15. – №2. – P.4964 DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4694.

3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2019. – 254с. – Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf

4. Куземцева, С.В. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за сальмонеллезом / С.В. Куземцев, О.А. Михайлова // Национальные приоритеты России. – 2017. – Т. 26, № 4. – С. 92 – 96.

5. Рожнова, С.Ш. Перспективы организации расширенной системы надзора за сальмонеллезом в России / С.Ш. Рожнова, Н.К. Акулова, О.А. Христюхина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 85, № 6. – С. 28 – 34.

6. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с точки зрения безопасности пищевых продуктов в Европе. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Режим доступа: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf

7. FDA NARMS Retail Meat Interim Report for *Salmonella*. Режим доступа:

www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM498134.pdf

8. Baker, S. Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens / S. Baker, N. Thomson, F-X. Weill, K.E. Holt // Science. – 2018. – Vol. 360 (6390). – P.733-738.

9. Williams-Nguyen, J. Antibiotics and Antibiotic Resistance in Agroecosystems: State of the Science / J. Williams-Nguyen, J.B. Sallach, S. Bartelt-Hunt, A.B. Boxall, L.M. Durso, J.E. McLain, R.S. Singer, D.D. Snow, J.L. Zilles // J Environ Qual. – 2016. – Vol. 45(2). – P. 394-406.

10. CDC. National Salmonella Surveillance Annual Report, 2016 [Электронный ресурс] // Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services. – CDC. – 2018. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/national-surveillance/pdfs/2016-Salmonella-report-508.pdf>

11. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 // EFSA Journal. – 2018. – Vol. 16(12). – Article 5500.

12. Fonteneau, L. Multinational outbreak of travel-related *Salmonella* Chester infections in Europe, summers 2014 and 2015 / L. Fonteneau, Da Silva N. Jourdan, L. Fabre, P. Ashton, M. Torpdahl, L. Miller, B. Bouchrif, A. El Boulani, E. Valkanov, W. Mattheus, I. Friesema, S. Herrera Leon, C. Varela Mart nez, J. Mossong, E. Severi, K. Grant, F-X. Weill, C.M. Gossner, S. Bertrand, T. Dallman, S. Le Hello // Euro Surveill. – 2017. – Vol. 22(7). – Article 30463.

13. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2015. EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013/EFSA Journal. – 2015. – Vol.3. – №2. – P.4036 doi:10.2903/j.efsa.2015.4036.

14. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars [Электронный ресурс]. – 9th edition. – 2007. – 167 p. –

Режим доступа: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/veng_0.pdf

15. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версии 2014, 2015, 2018 г.) [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>

16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [Электронный ресурс] // European Society of Clinical Microbiology and Infectious. — 2020. — Режим доступа: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/Publications/antimicrobial-resistance-Salmonella-Campylobacter-harmonised-monitoring.pdf

17. Мудрак, Д.Е. Молекулярно-генетические особенности устойчивости к бета-лактамам антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов — возбудителей нозокомиальных инфекций: дис. канд. биол. наук: 03.02.03/ Д.Е. Мудрак. М., 2010. 140 с.

18. Dallenne, C. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae / C. Dallenne, A. Da Costa, D. Decr, C. Favier, G. Arlet // J Antimicrob Chemother. — 2010. — Vol. 65(3). — P. 490-495.

19. Wang, M. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, qnrC, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis* / M. Wang, Q. Guo, X. Xu, X. Wang, X. Ye, S. Wu, D.C. Hooper, M. Wang // Antimicrob Agents Chemother. — 2009. — Vol. 53(5). — P. 1892—1897.

20 Nakaya, H. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with mutations in both *gyrA* and *parC* / H. Nakaya, A. Yasuhara, K. Yoshimura, Y. Oshihoi, H. Izumiya, H. Watanabe // Emerg Infect Dis. — 2003. — Vol. 9(2). — P.255-257

References

1. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015/EFSA Journal. — 2016. — Vol.14(2). — P.4634 doi: 10.2903/j.efsa.2016.

2. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015/EFSA Journal. — 2017. — Vol.15. — №2. — P.4964 DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4694.

3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад [Электронный ресурс]. — Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — 2019. — 254с. — Режим доступа: <https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno-epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf>

4. Kuzemceva, S.V. Mikrobiologicheskij monitoring v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za sal'monellezami / S.V. Kuzemcev, O.A. Mihajlova // Nacional'nye priority Rossii. — 2017. — Т. 26, № 4. — С. 92-96.

5. Rozhnova, S.SH. Perspektivy organizatsii rasshirennoj sistemy nadzora za sal'monellezami v Rossii / S.SH. Rozhnova, N.K. Akulova, O.A. Hristyuhina // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. — 2015. — Т. 85, № 6. — С. 28-34.

6. Бор'ба з устійчивост'ю к антибіотикам с точки зренія безпеки їжі в Європі. Всесвітня організація здоров'я. Європейське регіональне бюро.

Rezhim dostupa: http://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf

7. FDA NARMS Retail Meat Interim Report for *Salmonella*. Режим доступа:

www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM498134.pdf

8. Baker, S. Genomic insights into the emergence and spread of antimicrobial-resistant bacterial pathogens / S. Baker, N. Thomson, F-X. Weill, K.E. Holt // Science. — 2018. — Vol. 360 (6390). — P.733-738.

9. Williams-Nguyen, J. Antibiotics and Antibiotic Resistance in Agroecosystems: State of the Science / J. Williams-Nguyen, J.B. Sallach, S. Bartelt-Hunt, A.B. Boxall, L.M. Durso, J.E. McLain, R.S. Singer, D.D. Snow, J.L. Zilles // J Environ Qual. — 2016. — Vol. 45(2). — P. 394-406.

10. CDC. National Salmonella Surveillance Annual Report, 2016 [Электронный ресурс] // Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services. — CDC. — 2018. — Режим доступа: <https://www.cdc.gov/national-surveillance/pdfs/2016-Salmonella-report-508.pdf>

11. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017 // EFSA Journal. — 2018. — Vol. 16(12). — Article 5500.

12. Fonteneau, L. Multinational outbreak of travel-related *Salmonella* Chester infections in Europe, summers 2014 and 2015 / L. Fonteneau, Da Silva N. Jourdan, L. Fabre, P. Ashton, M. Torpdahl, L. Mller, B. Bouchrif, A. El Boulani, E. Valkanov, W. Matheus, I. Friesema, S. Herrera Leon, C. Varela Mart nez, J. Mossong, E. Severi, K. Grant, F-X. Weill, C.M. Gossner, S. Bertrand, T. Dallman, S. Le Hello // Euro Surveill. — 2017. — Vol. 22(7). — Article 30463.

13. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2015. EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013// EFSA Journal. — 2015. — Vol.3. — №2. — P.4036 doi:10.2903/j.efsa.2015.4036.

14. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars [Электронный ресурс]. — 9th edition. — 2007. — 167 p. — Режим доступа: https://www.pasteur.fr/sites/default/files/veng_0.pdf

15. Klinicheskie rekomendatsii «Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam» (versii 2014, 2015, 2018 g.) [Elektronnyj resurs]. — Rezhim dostupa: <http://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf>

16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters [Электронный ресурс] // European Society of Clinical Microbiology and Infectious. — 2020. — Режим доступа: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/Publications/antimicrobial-resistance-Salmonella-Campylobacter-harmonised-monitoring.pdf

17. Mudrak, D.E. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti ustojchivosti k beta-laktamnym antibiotikam gramotricatel'nyh mikroorganizmov — vozбудitelej nozokomial'nyh infekcij: dis. kand. biol. nauk: 03.02.03/ Mudrak Dar'ya Evgen'evna. — М., 2010. — 140 с.

18. Dallenne, C. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important beta-lactamases in Enterobacteriaceae / C. Dallenne, A. Da Costa, D. Decré, C. Favier, G. Arlet // J Antimicrob Chemother. — 2010. — Vol. 65(3). — P. 490-495.

19. Wang, M. New plasmid-mediated quinolone resistance gene, qnrC, found in a clinical isolate of *Proteus mirabilis* / M. Wang, Q. Guo, X. Xu, X. Wang, X. Ye, S. Wu, D.C. Hooper,

M. Wang // Antimicrob Agents Chemother. — 2009. — Vol. 53(5). — P. 1892–1897.

20. Nakaya, H. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with

mutations in both *gyrA* and *parC* /H. Nakaya, A. Yasuhara, K. Yoshimura, Y. Oshihoi, H. Izumiya, H. Watanabe // Emerg Infect Dis. — 2003. — Vol. 9(2). — P.255-257

Авторский коллектив:

Забровская Анна Владленовна — доцент кафедры паразитологии им. В.Л. Якимова Санкт-Петербургского государственного университета ветеринарной медицины, д.вет.н., тел.: 8(812)388-27-56, e-mail: beringa20@mail.ru

Егорова Светлана Александровна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)232-48-83, e-mail: egorova72@mail.ru

Антипова Наталия Алексеевна — заведующая лабораторией Ленинградской межобластной ветеринарной лаборатории; тел.: 8(812)373-51-43, доб.106, e-mail: lmv1.bak@bk.ru

Смирнова Елена Викторовна — заведующая бактериологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 3; тел.: 8(812)298-00-00, e-mail: vf@78cge.ru;

Семченкова Людмила Ивановна — врач-бактериолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 3; тел.: 8(812)298-00-00, e-mail: vf@78cge.ru

Быстрая Татьяна Евгеньевна — врач-бактериолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 3; тел.: 8(812)298-00-00, e-mail: vf@78cge.ru

Сокольник Светлана Евгеньевна — заведующая бактериологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 6; тел.: 8(812)735-59-43, e-mail: S.sokolnik@78cge.ru

Уткина Надежда Петровна — врач-бактериолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербурге, филиал № 6, тел.: 8(812)735-59-43, e-mail: S.sokolnik@78cge.ru

Сиханго Людмила Юрьевна — врач-бактериолог Центра гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-Петербург, филиал № 6; тел.: 8(812)735-59-43, e-mail: S.sokolnik@78cge.ru

Сатосова Надежда Викторовна — ассистент кафедры эпидемиологии, дезинфектологии и паразитологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-921-336-86-12, e-mail:satosovanv@mc21.ru