

ОБЗОРЫ

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-140>



Молекулярные детерминанты резистентности *Salmonella enterica* к антибиотикам

Павлова А.С.¹, Бочарова Ю.А.², Кулешов К.В.^{1✉}, Подколзин А.Т.¹, Чеботарь И.В.²

¹ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация

Нетифоидные штаммы *Salmonella enterica* представляют большую опасность для здоровья человека. Проблема сальмонеллёзов осложняется прогрессирующим распространением нечувствительности к антибиотикам среди клинических и сельскохозяйственных штаммов *S. enterica*. Настоящий обзор литературы обобщает современные сведения о механизмах устойчивости *S. enterica* к антибиотикам и иллюстрирует многообразие и сложность молекулярных систем, обеспечивающих антибиотикорезистентность (АР) у *S. enterica*. Описан спектр природной резистентности и тщательно охарактеризованы адаптивные (приобретённые) механизмы устойчивости к представителям основных классов антибиотиков, включая β-лактамы, фторхинолоны, аминогликозиды, тетрациклины, нитрофураны, сульфонамиды, фосфомицин, хлорамфеникол (левомицетин) и полимиксины (колистин). Перечислены генетические детерминанты резистентности, передающиеся горизонтальным путём. В обзоре проанализированы только те варианты молекулярных механизмов АР, клиническая значимость которых была доказана комплексом корректных генетических (секвенирование) и биохимических (подтверждение спектра гидролизуемых β-лактамов) исследований. Описаны общие характеристики устойчивости к антибиотикам у нетифоидных сальмонелл. У многих штаммов *S. enterica* наблюдаются сочетание различных механизмов АР и множественная резистентность. Поднят вопрос о неоднородности распространения резистентности среди различных групп/серотипов внутри вида *S. enterica*. В частности, некоторые клональные комплексы с признаками резистентности оказываются более успешными патогенами человека и животных. Сальмонеллы, как и большинство других бактерий, демонстрируют неканонический вид устойчивости к антибиотикам — биоплёночную резистентность, которая реализуется за счёт нескольких механизмов, главными из которых являются фильтрующая/сорбционная способность биоплёночного матрикса и трансформация биоплёночных клеток в дормантные и персистирующие формы.

Несмотря на то что функциональная значимость молекулярных ансамблей, определяющих устойчивость к антибиотикам, однотипна для всех энтеробактерий, конкретизация механизмов резистентности у сальмонелл является необходимым звеном для разработки молекулярно-диагностических систем оценки чувствительности сальмонелл к антимикробным препаратам.

Ключевые слова: обзор, *Salmonella enterica*, антибиотики, антибиотикорезистентность, гены

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания по теме НИР № АААА-А21-121011990054-5 «Клинико-эпидемиологическая характеристика инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта и ассоциированных состояний».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Павлова А.С., Бочарова Ю.А., Кулешов К.В., Подколзин А.Т., Чеботарь И.В. Молекулярные детерминанты резистентности *Salmonella enterica* к антибиотикам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(6):721–730.
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-140>

Review article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-140>

Molecular determinants of antibiotic resistance in *Salmonella enterica* antibiotic resistance

Anastasia S. Pavlova¹, Yuliya A. Bocharova², Konstantin V. Kuleshov^{1✉}, Aleksandr T. Podkolzin¹, Igor V. Chebotar²

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Nontyphoid strains of *Salmonella enterica* pose a great threat to human health. The problem of salmonellosis is aggravated compounded by the progressive spread of antibiotic resistance among clinical and agricultural strains of *S. enterica*. This literature review summarizes the current knowledge of the mechanisms of antibiotic resistance in *S. enterica* and illustrates the diversity and complexity of molecular systems providing antibiotic resistance. The spectrum of natural resistance is described and the adaptive (acquired) mechanisms of resistance to representatives of the main classes of antibiotics, including fluoroquinolones, aminoglycosides, tetracyclines, nitrofurans, sulfonamides, fosfomycin and chloramphenicol, are thoroughly characterized. Particular emphasis is placed on the analysis of the molecular genetic mechanisms of *S. enterica* resistance to representatives of the most important classes of antibiotics — β -lactams, and to reserve antibiotics — polymyxins (colistin). Genetic determinants of resistance, transmitted by a horizontal path route are also described. The review analyzes only those variants of the molecular mechanisms of antibiotic resistance where the clinical significance has been proven by a set of correct genetic (sequencing) and biochemical (confirmation of the spectrum of hydrolyzed β -lactams) studies. The main ways of regulating the expression of antibiotic resistance are also described. Many *S. enterica* strains exhibit a combination of different mechanisms of antibiotic resistance and have a multiple resistance. The question was raised about the heterogeneity of the distribution of resistance among different groups/serotypes within the *S. enterica* species. In particular, some clonal complexes with signs of resistance are more successful pathogens in humans and animals. *Salmonella*, like most other bacteria, exhibit a non-canonical type of antibiotic resistance — biofilm resistance, which is realized through several mechanisms, the main of which are the filtering/sorption capacity of the biofilm matrix and the transformation of biofilm cells into dormant and persistent forms.

Despite the fact that the functional significance of the molecular assemblies that determine antibiotic resistance is the same for all enterobacteria, the specification of the mechanisms of resistance in *Salmonella* is a necessary link for the development of molecular diagnostic systems for assessing the sensitivity to antimicrobial drugs.

Keywords: overview, *Salmonella enterica*, antimicrobials, antibiotic resistance, genes

Funding source. The work was carried out within the framework of the state assignment on the topic of research work No. AAAA-A21-121011990054-5 "Clinical and epidemiological characteristics of infectious pathology of the gastrointestinal tract and associated conditions".

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Pavlova A.S., Bocharova Yu.A., Kuleshov K.V., Podkolzin A.T., Chebotar I.V. Molecular determinants of antibiotic resistance in *Salmonella enterica* antibiotic resistance. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(6):721–730. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-140>

Введение

Говоря о распространении антибиотикорезистентности (АР) бактерий, следует акцентировать внимание на видах, представляющих наибольшую опасность для здоровья человека. К числу таких патогенов принадлежат нетифоидные штаммы *Salmonella enterica*¹. Их эпидемиологическая и клиническая актуальность определяется несколькими

причинами. Во-первых, *Salmonella* занимает одну из лидирующих позиций среди всех пищевых бактериальных патогенов человека [1]. Только в США ежегодно сальмонеллёзом заболевают более 1 200 000 человек, у 23 000 из которых болезнь протекает в тяжёлой форме и требует госпитализации². Заболеваемость гастроинтестинальным сальмонеллёзом в Европейском союзе в 2018 г. составила 20,1 на 100 тыс. населения [2]. Распространённость вирулентных клонов *S. enterica* сохраняется на

¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Salmonella Surveillance Annual Report, 2011. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, CDC; 2013. Available at: <https://www.cdc.gov/ncezid/dfwed/PDFs/salmonella-annual-report-2011-508c.pdf>

² Salmonella data now at your fingertips. CDC Press Release; 2014. Available at: <https://www.cdc.gov/media/releases/2014/p0326-salmonella-data.html>

высоком уровне, что подтверждается статистикой смертности и заболеваемости некишечными (инвазивными) формами сальмонеллёза, летальность при которых доходит до 21%, а у иммунокомпрометированных пациентов — до 30% [3]. Во-вторых, генетическая гетерогенность и выраженная способность к полигостальной адаптации сальмонелл пока не даёт реальных результатов управления сальмонеллёзной инфекцией при помощи иммунопрофилактики в естественных резервуарах. В-третьих, экологическая пластичность сальмонеллы позволяет ей адаптироваться к условиям массового применения антимикробных препаратов не только в здравоохранении, но и в сельхозпроизводстве, что вызывает глобальное распространение АР-штаммов и усиливает риск их переноса в организм человека [4–6]. Именно устойчивые к антибиотикам формы *S. enterica* расцениваются экспертами Центра по контролю и профилактике заболеваний США в качестве наиболее серьёзной угрозы для современного здравоохранения³.

Первостепенная задача, которую ставит Всемирная организация здравоохранения в рамках глобальной борьбы с АР, формулируется как «улучшение понимания вопросов устойчивости к противомикробным препаратам»⁴.

Цель настоящего обзора — показать многообразие и сложность молекулярных механизмов АР *S. enterica*, понимание которых необходимо для разработки качественных молекулярно-диагностических систем для оценки устойчивости сальмонелл к антимикробным препаратам. В обзоре перечислены только те варианты молекулярных механизмов АР, которые были доказаны комплексом корректных генетических (секвенирование) и биохимических (подтверждение спектра гидролизуемых β-лактамов) исследований.

Напомним, что все известные механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам включают: нарушение доставки антибиотика до его мишени, ферментативную инактивацию антибиотика, модификацию/защиту мишени, активное выведение (эффлюкс) антибиотика из бактериальной клетки, биоплёночную АР, формирование устойчивости за счёт трансформации в персистирующие формы [7–9].

Природная резистентность

Согласно заключению экспертов Европейского комитета по тестированию антимикробной резистентности, *S. enterica* обладает природной (видовой)

резистентностью к бензилпенициллину, гликопептидам, линкозаминам, стрептограминам, рифампицину, даптомицину, линезолиду, фузидину. Интересная ситуация сложилась с макролидами. Несмотря на то что *S. enterica* природно устойчива к макролидам (главным образом за счёт эффлюкс-механизмов), применение азитромицина в терапии брюшного тифа и паратифов считается возможным⁵.

Приобретённая (адаптивная) резистентность

Резистентность к β-лактамным антибиотикам

Мишенями для β-лактамных антибиотиков являются участвующие в синтезе пептидогликана ферменты (транс- и карбоксипептидазы), которые названы пенициллинсвязывающими белками (penicillin-binding proteins, PBP). В клетке грамотрицательных бактерий они локализованы в периплазматическом пространстве, следовательно β-лактамам для взаимодействия с мишенью необходимо транспортироваться через наружную мембрану и не нужно проникать через цитоплазматическую мембрану. Поэтому бактерии не используют для защиты от β-лактамов эффлюкс-помпы цитоплазматической мембраны, которые откачивают субстанции из цитоплазмы в периплазму. Эффлюкс-системы, обеспечивающие откачку антибиотика из периплазматического пространства, действуют очень эффективно и успешно используются бактериями для выживания при терапии β-лактамами. Чтобы снизить концентрацию β-лактамных антибиотиков в периплазме сальмонеллы, успешно используют два механизма: блокаду поступления извне и удаление их из периплазмы наружу. К подавлению поступления извне приводит поломка или снижение экспрессии поринов, через которые происходит транспорт β-лактамов. К таким поринам *S. enterica* принадлежат OmpF, OmpD, Ail/OmpX-подобный порин [10–12]. Удаление из периплазмы β-лактамов у *S. enterica* реализуется посредством гиперактивности эффлюкс-систем AcrAB-TolC [13, 14].

Однако самым сильным инструментом нейтрализации β-лактамов у *S. enterica*, как и у других грамотрицательных бактерий, являются ферменты β-лактамазы [15–21]. Доказано, что сальмонелла может продуцировать β-лактамазы всех четырех типов классификации Ambler [21]:

- класс А — КРС (карбапенемаза), ТЕМ (β-лактамаза расширенного спектра или БЛРС), СТХ-М (БЛРС), SHV (БЛРС);

³ CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services; 2019. <http://doi.org/10.15620/cdc:82532>

⁴ World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. WHO, Library Cataloguing-in-Publication Data, 2015. Retrieved from <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en> (дата обращения 26.02.2020)

⁵ The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). EUCAST advice on intrinsic resistance and exceptional phenotypes v 3.2, 2020. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Expert_Rules/2020/Intrinsic_Resistance_and_Unusual_Phenotypes_Tables_v3.2_20200225.pdf (дата обращения 26.02.2020)

- класс В — GIM (карбапенемаза), VIM (карбапенемаза), IMP (карбапенемаза), NDM (карбапенемаза), SPM (карбапенемаза);
- класс С — CMY (цефалоспориноаза), FOX (БЛРС/слабая карбапенемаза);
- класс D — OXA (спектр гидролизуемых β-лактамов различен — от оксациллина до карбапенемов).

Выработка β-лактамаз у сальмонелл чаще носит постоянный (конститутивный) характер, реже она является индуцибельной.

Модификация мишени, защищающая *S. enterica* от β-лактамовых антибиотиков, проявляется в виде мутаций пенициллинсвязывающих белков RVP3, RVP4 and RVP6 [22]. Для *S. enterica* отсутствуют корректно доказанные данные о возможности резистентности к β-лактамам за счёт экранирования мишеней.

Резистентность к фторхинолонам

Мишени фторхинолонов — ДНК-гираза, топоизомераза IV — находятся внутри клеток, поэтому для того, чтобы связаться с мишенями грамотригативных бактерий, фторхинолоны должны транспортироваться через две мембраны — цитоплазматическую и наружную. Если транслокация фторхинолонов через цитоплазматическую мембрану не вызывает затруднений, то проникновение через наружную мембрану, содержащую плотно расположенные липополисахариды (ЛПС), возможно только через специфические порины. Для того чтобы понизить эффективность фторхинолонов, бактерии используют относительно простые эффлюкс-помпы, локализованные исключительно в цитоплазматической мембране и обеспечивающие откачку антибиотика из цитоплазмы в периплазму со скоростью, превышающей диффузию фторхинолона в обратном направлении. Такой механизм характерен для большинства грамотригативных бактерий в отношении антибиотиков, мишени которых находятся в цитоплазматическом пространстве (фторхинолоны, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол).

Для *S. enterica* доказано существование фторхинолон-резистентности, зависимой от дефекта поринов наружной мембраны OmpF, через которые происходит транспорт фторхинолонов [23]. Резистентность *S. enterica* к фторхинолонам за счёт эффлюкс-механизмов может возникнуть при гиперфункции хромосомно-кодируемых мульти-субстратных эффлюкс-систем AcrAB-TolC, MdtK, MdfA, а также за счёт эффлюкс-помп цитоплазматической мембраны, oqxAB и qerA, гены которых локализованы в плазмидах и передаются горизонтальным путём [24, 25]. Инактивация фторхинолонов у сальмонеллы осуществляется аминогликозид-ацетилтрансферазой AAC(6′)-Ib-cr. Устойчивость *S. enterica* за счёт модификации мишени для фтор-

хинолонов возникает из-за мутаций в генах ДНК-гиразы (*gyrA*, *gyrB*) и топоизомеразы IV (*parC*, *gyrE*). Кроме этого, мишень может быть защищена за счёт особых белков, экранирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV [25]. Гены, которые кодируют экранирующие белки (гены семейства *qnr*, включая *qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qnrC*, *qnrD*), являются плазмидными и переносятся горизонтально.

Резистентность к аминогликозидам

Мишенью для аминогликозидов у *S. enterica* является 16S рРНК в составе 30S субъединицы рибосомы. Устойчивость к аминогликозидам за счёт эффлюкса реализуется у *S. enterica* при гиперфункции эффлюкс-системы AcrAD [24]. Ферментативная инактивация аминогликозидов у сальмонеллы осуществляется аминогликозид-ацетилтрансферазой (AAC(6′)-Ib) и аминогликозид-фосфотрансферазой [26, 27]. Передача генов указанных ферментов осуществляется путём плазмидного переноса.

Модификация мишени для аминогликозидов (16S рРНК) может происходить у сальмонеллы через два противоположно направленных механизма: гиперметилирование и полную блокаду метилирования в позиции G527 16S rRNA. Гиперметилирование детерминируется плазмидно-приобретёнными 16S рРНК-метилтрансферазами, отсутствие метилирования является следствием потери гена *gidB* [28, 29]. Для *S. enterica* отсутствуют корректно доказанные данные возникновения резистентности к аминогликозидам за счёт нарушения пориновой проницаемости и механизмов защиты мишени.

Резистентность к тетрациклинам

Мишенью для тетрациклинов у *S. enterica* является 16S рРНК в составе 30S субъединицы рибосомы, тигециклин имеет дополнительную мишень — 23S рРНК. Устойчивость к тетрациклинам за счёт эффлюкс-механизмов осуществляется у *S. enterica* при гиперактивации мульти-субстратной эффлюкс-системы AcrAB-TolC, а также эффлюкс-помп цитоплазматической мембраны MdtK, MdfA (синоним — CmlA/Cmr), TetA, TetB, TetC, TetD, TetG и TetL [24, 30–32]. Гены эффлюкс-помп цитоплазматической мембраны *mdtK*, *mdfA* (синоним — *cmlA/cmr*), *tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetD*, *tetG*, *tetL* являются плазмидными и могут передаваться горизонтальным путём. Тетрациклины могут инактивироваться под действием флавинозависимой монооксигеназы TetX, которая приводит к их деструкции через гидроксילирование/окисление [32]. Гены этого фермента (*tetX*) переносятся плазмидами и могут передаваться горизонтальным путём.

У *S. enterica* может присутствовать механизм защиты мишени, который реализуется при помощи протеина TetM, который катализирует GTP-зависимое освобождение рибосом от тетрациклинов [32].

Гены *tetM* также являются плазмидными, что обеспечивает возможность их горизонтального переноса. Для *S. enterica* отсутствуют корректно доказанные данные о молекулярных механизмах устойчивости к тетрациклинам за счёт модификации мишени и нарушения пориновой проницаемости.

Резистентность к хлорамфениколу (левомецетину)

Мишенью для хлорамфеникола является 23S рРНК в составе 50S субъединицы рибосомы. Достаточное для проявления резистентности снижение концентрации хлорамфеникола в цитоплазме *S. enterica* может возникать вследствие поломки порына OmpF, через который хлорамфеникол поступает в клетку, а также за счёт гиперактивации мультисубстратной эффлюкс-системы AcrAB-TolC и эффлюкс-помп цитоплазматической мембраны Cml, FloR [24, 33]. Гены эффлюкс-помп *cml*, *floR* являются плазмидными и передаются горизонтально. Инактивация хлорамфеникола сальмонеллами ферментируется СНL-ацетилтрансферазами, гены которых (*cat*-гены) тоже переносятся плазмидами [34]. Возможность модификации мишени хлорамфеникола у *S. enterica* вследствие мутации показана только в экспериментах *in vitro*. Ввиду консервативности сайта связывания хлорамфеникола резистентность к хлорамфениколу, связанная с модификацией мишени, у диких и клинических штаммов *S. enterica* практически не встречается. Для *S. enterica* отсутствуют корректно доказанные данные о возникновении резистентности к хлорамфениколу путём защиты мишени.

Резистентность к фосфомицину

Мишенью для фосфомицина служит фермент UDP-N-ацитилглюкозамин-енолпирувил трансфераза (синоним — энзим MurA), участвующий в синтезе пептидогликана. Фосфомицин поступает внутрь бактериальной клетки при помощи белков-транспортёров, обеспечивающих активный транспорт фосфомицина (инфлюкс) через наружную мембрану. Доказано, что резистентность к фосфомицину может возникать из-за подавления функции GlpT-транспортёра и гипотетического UhpT-транспортёра фосфомицина, а также из-за мутаций в их генах *glpT* и *uhpT* [35, 36].

Предполагается, что резистентность к фосфомицину может возникать за счёт гиперфункции мультисубстратной эффлюкс-системы MdtEF-Tol, активируемой через глобальный регулятор CRP [35]. Фосфомицин может быть инактивирован ферментативным путём под воздействием глутатион-S-трансферазы FosA7, разрушающей эпоксидное кольцо фосфомицина [37]. Гены этого фермента *fosA* являются плазмидными и передаются горизонтальным путём. Для *S. enterica* отсутствуют коррек-

тно доказанные данные развития фосфомицин-резистентности за счёт модификации либо защиты мишени.

Резистентность к нитрофуранам

По механизму действия нитрофураны не похожи на другие антибиотики. Попадая в микробную клетку, нитрофураны деградируют под действием бактериальных кислород-независимых нитроредуктаз, кодируемых генами *nfsA* и *nfsB*. Продукты распада нитрофуранов повреждают рибосомальные протеины, ДНК и другие жизненно важные для бактерии молекулы. Показано, что гиперфункция мультисубстратных эффлюкс-систем *S. enterica* MdsABC и AcrAB-TolC может приводить к развитию устойчивости к нитрофуранам [21, 35].

Во многом механизмы возникновения резистентности *S. enterica* к нитрофуранам остаются неизвестными. В частности, для сальмонеллы отсутствуют корректные данные о том, что в возникновении устойчивости к нитрофуранам участвуют системы транспорта внутрь клетки через наружную мембрану. Нет данных о возможности *S. enterica* катализировать инактивацию нитрофуранов. Однако мишени могут быть защищены косвенным образом — путём инактивации кислород-независимых нитроредуктаз за счёт мутаций в кодирующих генах *nfsA* и *nfsB* [38].

Резистентность к сульфонамидам, триметоприму

Сульфонамиды воздействуют на дигидроптероат-синтетазу, триметоприм — на дигидрофолат-редуктазу. Повреждение обеих мишеней вызывает нарушение синтеза тетрагидрофолиевой кислоты, являющейся предшественником тимидина, что приводит к подавлению синтеза нуклеиновых кислот и блокаде метаболизма бактериальной клетки.

Важнейший механизм резистентности к этой группе антимикробных препаратов у *S. enterica* связан с приобретением плазмидных генов, кодирующих ферменты-мишени с высокой устойчивостью к сульфонамидам/триметоприму: гены семейства *sul* кодируют выработку невосприимчивой к сульфонамидам дигидроптероат-синтазы, а гены семейства *dfi* детерминируют синтез резистентной к триметоприму дегидрофолат-редуктазы [34, 39].

Резистентность к колистину (полимиксинам)

Полимиксины повреждают мембранные структуры грамотрицательных бактерий, включая главную мишень — ЛПС. Колистин-резистентность *S. enterica* определяется двумя основными механизмами. Первый вариант устойчивости не передаётся горизонтально и возникает вследствие мутаций в генах семейства *pmr*, которые регулирует синтез ЛПС [40]. Второй механизм более опасен с эпиде-

миологической точки зрения: его детерминирует плазмид-переносимый ген *mcr-1*, который кодирует фермент фосфатидилэтаноламинтрансферазу, нарушающую нормальный синтез ЛПС [41].

В 2012 г. Y. Agero и соавт. предположили, что снижение чувствительности к колистину связано с конкретными сероварами *S. enteritidis* и *S. Dublin*, принадлежащими к одной O-группе (O:1,9,12) [42]. Дальнейшие исследования в этой области показали, что устойчивость к колистину сероваров группы D связана с эпитопом O-антигена, определяющим их антигенную структуру [43].

Некоторые исследователи предполагают, что у сальмонеллы присутствуют и другие механизмы колистин-резистентности, однако корректных доказательств этого пока не существует.

Общие характеристики антибиотикорезистентности нетифоидных сальмонелл

В зависимости от молекулярного механизма адаптивная резистентность к антибиотикам у *S. enterica* может экспрессироваться постоянно либо может быть индуцибельной, т.е. проявляться только в стрессовых условиях при контакте с антибиотиками. Примером индуцибельной резистентности является оверэкспрессия эффлюкс-систем (AcrAB-TolC, AcrAD, MdtEF), которая может сочетаться со снижением экспрессии генов поринов наружной мембраны. Индукция оверэкспрессии эффлюкс-систем зависит от глобальной регуляции сигнальных систем, в частности системы кворум-сенсинга SdiA-LuxS [44]. Это лишь частный случай регуляции. Сложные сети внутриклеточных сигнальных путей предусматривают множество других вариантов индукции AP.

У многих штаммов *S. enterica* наблюдается сочетание различных механизмов AP [45]. Это касается как комбинации различных механизмов резистентности к одному антибиотику, так и феномена кросс-резистентности, когда развитие устойчивости к одной группе антибиотиков сопровождается снижением чувствительности к другим видам антимикробных препаратов.

Интересным фактом является неоднородность распространения резистентности среди штаммов внутри вида *S. enterica*. Некоторые клональные комплексы с признаками резистентности оказываются более успешными — об этом свидетельствует их глобальное преобладание в качестве зоопатогенов и патогенов человека. Примером такого успеха является *S. enterica*, серотип Kentucky, ST198-клон [46]. Он начал своё восхождение в начале 2000-х гг. (изолирован во Франции от пациента с сальмонеллёзом, вернувшегося из Египта) с приобретения резистентности к фторхинолонам. В течение нескольких лет, успешно используя для расширения спектра рези-

стентности набор транспозонов и приобретённых от других энтеробактерий плазмид, клон *S. enterica* Kentucky ST198 получил глобальное распространение в странах Европы, Америки, Африки, Ближнего Востока и Юго-Восточной Азии. Вопрос о том, каковы молекулярные основы успеха подобных клонов, пока остаётся без ответа. Эксперты ограничиваются лишь общими рассуждениями о фитнес-механизмах причин клонального успеха.

Повышенная устойчивость к антибиотикам и дезинфектантам наблюдается у сальмонелл, находящихся в составе биоплёнок [47]. Биоплёночная резистентность реализуется за счёт нескольких механизмов, главными из которых являются (1) фильтрующая и сорбционная способность биоплёночного матрикса и (2) трансформация биоплёночных клеток в дормантные и персистирующие формы [7, 48].

Сальмонеллы, в том числе не обладающие способностью вызывать манифестные формы заболеваний у человека, но представленные в продукции животноводства, способны выполнять роль вектора в трансфере генетических детерминант AP нормальной микрофлоры кишечника человека. С другой стороны, сальмонеллы сами являются реципиентом генетического материала от других микроорганизмов. Несмотря на потенциальную возможность горизонтального переноса мобильных генетических элементов при конъюгации, трансформации и трансдукции, основным механизмом в переносе плазмид и транспозонов является конъюгация [49]. Возможности горизонтального переноса мобильных генетических элементов не ограничиваются филогенетически близкими таксонами микроорганизмов. Например, для транспозонов из семейства Tn916 была установлена возможность конъюгативного переноса между грампозитивными и грамотрицательными бактериями [50]. Горизонтальный перенос активно используется сальмонеллами, что подтверждается, в частности, анализом состава плазмид *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium* (плазмиды pU302L), свидетельствующим об активном обмене генетическим материалом с таксономически близкими микроорганизмами [51].

Заключение

Анализ информации о механизмах AP *S. enterica* позволяет сделать вывод о том, что в целом устойчивость сальмонелл реализуется согласно закономерностям, которые не являются уникальными. Функциональная значимость молекулярных ансамблей, определяющих резистентность, однотипна для всех энтеробактерий. Однако это не уменьшает важности изучения структурных особенностей молекулярно-генетических детерминант резистентности у *S. enterica*, знание которых необходимо для решения эпидемиологических задач, разработки

диагностических инструментов, а также для прогнозирования эволюции резистентности сальмонелл в локальных и глобальных масштабах. Острота проблемы особенно ярко проявляется в контексте трансформации сальмонеллы в резистентного «супермикроба» как следствия неконтролируемого применения антибиотиков в сельскохозяйственном производстве [6, 52]. Надеемся, что фактическая информация о молекулярных детерминантах AP *S. enterica*, изложенная в настоящем обзоре, сможет заполнить пробелы, существующие в современной научной периодике.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Widdowson M.A., Roy S.L., et al. Foodborne illness acquired in the United States — major pathogens. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(1): 7–15. <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>
2. The European Union one health 2018 zoonoses report. *EFSA J.* 2019; 17(12): e05926. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5926>
3. Dhanoa A., Fatt Q.K. Non-typhoidal *Salmonella* bacteraemia: epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2009; 8: 15. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-15>
4. Van Boeckel T.P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B.T., Levin S.A., Robinson T.P., et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(18): 5649–54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
5. Economou V., Gousia P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infect. Drug. Resist.* 2015; 8: 49–61. <http://doi.org/10.2147/IDR.S55778>
6. Chen H.M., Wang Y., Su L.H., Chiu C.H. Nontyphoid *Salmonella* infection: microbiology, clinical features, and antimicrobial therapy. *Pediatr. Neonatol.* 2013; 54(3): 147–52. <http://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.010>
7. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.В., Козлов С.Н. *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск: МакМаХ; 2007.
8. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биоплёночных бактерий. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012; 14(1): 51–8.
9. Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Гурьев А.С., Маянский Н.А. Стратегии выживания бактерий в условиях контакта с антибиотиками. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(2): 116–21. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-116-121>
10. Uddin M.J., Ahn J. Characterization of β -lactamase-and efflux pump-mediated multiple antibiotic resistance in *Salmonella typhimurium*. *Food Sci. Biotechnol.* 2018; 27(3): 921–8. <https://doi.org/10.1007/s10068-018-0317-1>
11. Fernández J., Guerra B., Rodicio M.R. Resistance to carbapenems in non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars from humans, animals and food. *Vet. Sci.* 2018; 5(2): 40. <https://doi.org/10.3390/vetsci5020040>
12. Hu W.S., Lin J.F., Lin Y.H., Chang H.Y. Outer membrane protein STM3031 (Ail/OmpX-like protein) plays a key role in the ceftriaxone resistance of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Agents Chemother.* 2009; 53(8): 3248–55. <https://doi.org/10.1128/AAC.00079-09>
13. Nikaido H., Basina M., Nguyen V.Y., Rosenberg E.Y. Multidrug efflux pump AcrAB of *Salmonella typhimurium* excretes only those β -lactam antibiotics containing lipophilic side chains. *J. Bacteriol.* 1998; 180(17): 4686–92. <https://doi.org/10.1128/jb.180.17.4686-4692.1998>
14. Saw H.T.H., Webber M.A., Mushtaq S., Woodford N., Pidcock L.J.V. Inactivation or inhibition of AcrAB-TolC increases resistance of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* to carbapenems. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(6): 1510–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw028>
15. Tate H., Folster J.P., Hsu C.H., Chen J., Hoffmann M., Li C., et al. Comparative analysis of extended-spectrum- β -lactamase CTX-M-65-producing *Salmonella enterica* serovar Infantis isolates from humans, food animals, and retail chickens in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(7): e00488-17. <http://doi.org/10.1128/AAC.00488-17>
16. Miriagou V., Tzouveleki L.S., Rossiter S., Tzelepi E., Angulo F.J., Whichard J.M. Imipenem resistance in a *Salmonella* clinical strain due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47(4): 1297–300. <http://doi.org/10.1128/AAC.47.4.1297-1300.2003>
17. Carroll L.M., Wiedmann M., den Bakker H., Siler J., Warchoczek S., Kent D., et al. Whole-genome sequencing of drug-resistant *Salmonella enterica* isolates from dairy cattle and humans in New York and Washington states reveals source and geographic associations. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017; 83(12): e00140-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00140-17>
18. Yates C., Amyes S. Extended-spectrum β -lactamases in non-typhoidal *Salmonella* spp. isolated in the UK are now a reality: why the late arrival? *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56(2): 262–4. <https://doi.org/10.1093/jac/dki237>
19. Usha G., Chunderika M., Prashini M., Willem S.A., Yusuf E.S. Characterization of extended-spectrum β -lactamases in *Salmonella* spp. at a tertiary hospital in Durban, South Africa. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 62(1): 86–91. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.014>
20. Fischer J., Schmoger S., Jahn S., Helmuth R., Guerra B. NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Corvallis* isolated from a wild bird in Germany. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68(12): 2954–6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt260>
21. Ambler R.P. The structure of β -lactamases. *Philos. Trans R. Soc. Lond.* 1980; 289: 321–31. <https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>
22. Sun S., Selmer M., Andersson D.I. Resistance to β -lactam antibiotics conferred by point mutations in penicillin-binding proteins PBP3, PBP4 and PBP6 in *Salmonella enterica*. *PLoS One*. 2014; 9(5): e97202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097202>
23. Vidovic S., An R., Rendahl A. Molecular and physiological characterization of fluoroquinolone-highly resistant *Salmonella enteritidis* strains. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 729. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00729>
24. Andersen J., He G.X., Kakarla P., Ranjana K.C.R., Kumar S., Lakra W.S., et al. Multidrug efflux pumps from *Enterobacteriaceae*, *Vibrio cholerae* and *Staphylococcus aureus* bacterial food pathogens. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015; 12(2): 1487–547. <https://doi.org/10.3390/ijerph120201487>
25. Cuyper W.L., Jacob J., Wong V., Klemm E.J., Deborggraeve S., Puyvelde S.V. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella*: insights by whole-genome sequencing. *Microb. Genom.* 2018; 4(7): e000195. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000195>
26. Magalhães M.L., Vetting M.W., Gao F., Freiburger L., Auclair K., Blanchard J.S. Kinetic and structural analysis of bi-substrate inhibition of the *Salmonella enterica* aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase. *Biochemistry.* 2008; 47(2): 579–84. <https://doi.org/10.1021/bi701957c>
27. Woegerbauer M., Zeininger J., Springer B., Hufnagl P., Indra A., Korschneck I., et al. Prevalence of the aminoglycoside phosphotransferase genes aph (3')-IIIa and aph (3')-IIa in

- Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* and *Staphylococcus aureus* isolates in Austria. *J. Med. Microbiol.* 2014; 63(2): 210–7. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.065789-0>
28. Wachino J.I., Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist. Updat.* 2012; 15(3): 133–48. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2012.05.001>
 29. Mikheil D.M., Shippey D.C., Eakley N.M., Okwumabua O.E., Fadl A.A. Deletion of gene encoding methyltransferase (gidB) confers high-level antimicrobial resistance in *Salmonella*. *J. Antibiot.* 2012; 65(4): 185–92. <https://doi.org/10.1038/ja.2012.5>
 30. Roberts M.C. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol. Rev.* 1996; 19(1): 1–24. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1996.tb00251.x>
 31. Nishino K., Latifi T., Groisman E.A. Virulence and drug resistance roles of multidrug efflux systems of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Mol. Microbiol.* 2006; 59(1): 126–41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04940.x>
 32. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001; 65(2): 232–60. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>
 33. Toro C.S., Lobos S.R., Calderon I., Rodríguez M., Mora G.C. Clinical isolate of a porinless *Salmonella typhi* resistant to high levels of chloramphenicol. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; 34(9): 1715–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.34.9.1715>
 34. Schwarz S., Kehrenberg C., Doublet B., Cloeckert A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol. Rev.* 2004; 28(5): 519–42. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.04.001>
 35. Khatoon A., Malik H.M.T., Aurongzeb M., Raza S.A., Karim A. Draft genome of a macrolide resistant XDR *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A strain using a shotgun sequencing approach. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2019; 19: 129–31. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.001>
 36. Island M.D., Wei B.Y., Kadner R.J. Structure and function of the uhp genes for the sugar phosphate transport system in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *J. Bacteriol.* 1992; 174(9): 2754–62. <https://doi.org/10.1128/jb.174.9.2754-2762.1992>
 37. Rehman M.A., Yin X., Persaud-Lachhman M.G., Diarra M.S. First detection of a fosfomycin resistance gene, fosA7, in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolated from broiler chickens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(8): e00410-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00410-17>
 38. García V., Montero I., Bances M., Rodicio R., Rodicio M.R. Incidence and genetic bases of nitrofurantoin resistance in clinical isolates of two successful multidrug-resistant clones of *Salmonella enterica* serovar *typhimurium*: pandemic “DT 104” and pUO-StVR2. *Microb. Drug Resist.* 2017; 23(4): 405–12. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0227>
 39. Matayoshi M., Kitano T., Sasaki T., Nakamura M. Resistance phenotypes and genotypes among multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar *Choleraesuis* strains isolated between 2008 and 2012 from slaughter pigs in Okinawa Prefecture, Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2015; 77(6): 705–10. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0683>
 40. Sun S., Negrea A., Rhen M., Andersson D.I. Genetic analysis of colistin resistance in *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(6): 2298–305. <https://doi.org/10.1128/AAC.01016-08>
 41. Lima T., Domingues S., Da Silva G.J. Plasmid-mediated colistin resistance in *Salmonella enterica*: A review. *Microorganisms.* 2019; 7(2): 55. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7020055>
 42. Agero Y., Torpdahl M., Zachariassen C., Seyfarth A., Hammerum A.M., Nielsen E.M. Tentative colistin epidemiological cut-off value for *Salmonella* spp. *Foodborne Pathog. Dis.* 2012; 9(4): 367–9. <https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1015>
 43. Ricci V., Zhang D., Teale C., Piddock L.J.V. The O-antigen epitope governs susceptibility to Colistin in *Salmonella enterica*. *mBio.* 2020; 11(1): e02831-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02831-19>
 44. Ahmer B.M.M. Cell-to-cell signalling in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica*. *Mol. Microbiol.* 2004; 52(4): 933–45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04054.x>
 45. McDermott P.F., Zhao S., Tate H. Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella*. *Microbiol. Spectrum.* 2018; 6(4): ARBA-0014-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0014-2017>
 46. Le Hello S., Hendriksen R.S., Doublet B., Fisher I., Nielsen E., Whichard J.M., et al. International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(5): 675–84. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir409>
 47. Cadena M., Kelman T., Marco M.L., Pitesky M. Understanding antimicrobial resistance (AMR) profiles of *Salmonella* biofilm and Planktonic bacteria challenged with disinfectants commonly used during poultry processing. *Foods.* 2019; 8(7): 275. <https://doi.org/10.3390/foods8070275>
 48. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Маянский Н.А. Матрикс микробных биопленок. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016; 18(1): 9–19.
 49. von Wintersdorff C.J.H., Penders J., van Niekerk J.M., Mills N.D., Majumder S., van Alphen L.B., et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 173. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>
 50. Bertram J., Strätz M., Dürre P. Natural transfer of conjugative transposon Tn916 between gram-positive and gram-negative bacteria. *J. Bacteriol.* 1991; 173: 443–8. <https://doi.org/10.1128/jb.173.2.443-448.1991>
 51. Chen C.Y., Nace G.W., Solow B., Fratamico P. Complete nucleotide sequences of 84.5- and 3.2-kb plasmids in the multi-antibiotic resistant *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* U302 strain G8430. *Plasmid.* 2007; 57: 29–43. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2006.05.005>
 52. Michael G.B., Freitag C., Wendlandt S., Christopher Eidam C., Feßler A.T., Lopes G.V., et al. Emerging issues in antimicrobial resistance of bacteria from food-producing animals. *Future Microbiol.* 2015; 10(3): 427–43. <https://doi.org/10.2217/FMB.14.93>

REFERENCES

1. Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J., Tauxe R.V., Widdowson M.A., Roy S.L., et al. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(1): 7–15. <https://doi.org/10.3201/eid1701.p11101>
2. The European Union one health 2018 zoonoses report. *EFSA J.* 2019; 17(12): e05926. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5926>
3. Dhanoa A., Fatt Q.K. Non-typhoidal *Salmonella* bacteraemia: epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2009; 8: 15. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-8-15>
4. Van Boeckel T.P., Brower C., Gilbert M., Grenfell B.T., Levin S.A., Robinson T.P., et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015; 112(18): 5649–54. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>
5. Economou V., Gousia P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infect. Drug Resist.* 2015; 8: 49–61. <http://doi.org/10.2147/IDR.S55778>

6. Chen H.M., Wang Y., Su L.H., Chiu C.H. Nontyphoid *Salmonella* infection: microbiology, clinical features, and antimicrobial therapy. *Pediatr. Neonatol.* 2013; 54(3): 147–52. <http://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.010>
7. Strachunskiy L.S., Belousov Yu.V., Kozlov S.N. *Practical Guide to Anti-Infective Chemotherapy [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoy khimioterapii]*. Smolensk: MakMaKh; 2007. (in Russian)
8. Chebotar' I.V., Mayanskiy A.N., Konchakova E.D., Lazareva A.V., Chistyakova V.P. Antimicrobial resistance of bacteria in biofilms. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2012; 14(1): 51–8. (in Russian)
9. Chebotar' I.V., Bocharova Yu.A., Gur'ev A.S., Mayanskiy N.A. Bacteria survival strategies in contact with antibiotics. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2020; 65(2): 116–21. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-2-116-121> (in Russian)
10. Uddin M.J., Ahn J. Characterization of β -lactamase-and efflux pump-mediated multiple antibiotic resistance in *Salmonella Typhimurium*. *Food Sci. Biotechnol.* 2018; 27(3): 921–8. <https://doi.org/10.1007/s10068-018-0317-1>
11. Fernández J., Guerra B., Rodicio M.R. Resistance to carbapenems in non-typhoidal *Salmonella enterica* serovars from humans, animals and food. *Vet. Sci.* 2018; 5(2): 40. <https://doi.org/10.3390/vetsci5020040>
12. Hu W.S., Lin J.F., Lin Y.H., Chang H.Y. Outer membrane protein STM3031 (Ail/OmpX-like protein) plays a key role in the ceftriaxone resistance of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Agents Chemother.* 2009; 53(8): 3248–55. <https://doi.org/10.1128/AAC.00079-09>
13. Nikaïdo H., Basina M., Nguyen V.Y., Rosenberg E.Y. Multidrug efflux pump AcrAB of *Salmonella typhimurium* excretes only those β -Lactam antibiotics containing lipophilic side chains. *J. Bacteriol.* 1998; 180(17): 4686–92. <https://doi.org/10.1128/jb.180.17.4686-4692.1998>
14. Saw H.T.H., Webber M.A., Mushtaq S., Woodford N., Piddock L.J.V. Inactivation or inhibition of AcrAB-TolC increases resistance of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* to carbapenems. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(6): 1510–9. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw028>
15. Tate H., Folster J.P., Hsu C.H., Chen J., Hoffmann M., Li C., et al. Comparative analysis of extended-spectrum- β -lactamase CTX-M-65-producing *Salmonella enterica* serovar *Infantis* isolates from humans, food animals, and retail chickens in the United States. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(7): e00488-17. <http://doi.org/10.1128/AAC.00488-17>
16. Miriagou V., Tzouveleki L.S., Rossiter S., Tzelepi E., Angulo F.J., Whichard J.M. Imipenem resistance in a *Salmonella* clinical strain due to plasmid-mediated class A carbapenemase KPC-2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003; 47(4): 1297–300. <http://doi.org/10.1128/AAC.47.4.1297-1300.2003>
17. Carroll L.M., Wiedmann M., den Bakker H., Siler J., Warchocki S., Kent D., et al. Whole-genome sequencing of drug-resistant *Salmonella enterica* isolates from dairy cattle and humans in New York and Washington states reveals source and geographic associations. *Appl. Environ. Microbiol.* 2017; 83(12): e00140-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00140-17>
18. Yates C., Amyes S. Extended-spectrum β -lactamases in non-typhoidal *Salmonella* spp. isolated in the UK are now a reality: why the late arrival? *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 56(2): 262–4. <https://doi.org/10.1093/jac/dki237>
19. Usha G., Chunderika M., Prashini M., Willem S.A., Yusuf E.S. Characterization of extended-spectrum β -lactamases in *Salmonella* spp. at a tertiary hospital in Durban, South Africa. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2008; 62(1): 86–91. <http://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2008.04.014>
20. Fischer J., Schmogger S., Jahn S., Helmuth R., Guerra B. NDM-1 carbapenemase-producing *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Corvallis* isolated from a wild bird in Germany. *J. Antimicrob. Chemother.* 2013; 68(12): 2954–6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkt260>
21. Ambler R.P. The structure of β -lactamases. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 1980; 289: 321–31. <https://doi.org/10.1098/rstb.1980.0049>
22. Sun S., Selmer M., Andersson D.I. Resistance to β -lactam antibiotics conferred by point mutations in penicillin-binding proteins PBP3, PBP4 and PBP6 in *Salmonella enterica*. *PLoS One.* 2014; 9(5): e97202. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097202>
23. Vidovic S., An R., Rendahl A. Molecular and physiological characterization of fluoroquinolone-highly resistant *Salmonella enteritidis* strains. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 729. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00729>
24. Andersen J., He G.X., Kakarla P., Ranjana K.C.R., Kumar S., Lakra W.S., et al. Multidrug efflux pumps from *Enterobacteriaceae*, *Vibrio cholerae* and *Staphylococcus aureus* bacterial food pathogens. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2015; 12(2): 1487–547. <https://doi.org/10.3390/ijerph120201487>
25. Cuypers W.L., Jacob J., Wong V., Klemm E.J., Deborggraeve S., Puyvelde S.V. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella*: insights by whole-genome sequencing. *Microb. Genom.* 2018; 4(7): e000195. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000195>
26. Magalhães M.L., Vetting M.W., Gao F., Freiburger L., Auclair K., Blanchard J.S. Kinetic and structural analysis of bi-substrate inhibition of the *Salmonella enterica* aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase. *Biochemistry.* 2008; 47(2): 579–84. <https://doi.org/10.1021/bi701957c>
27. Woegerbauer M., Zeininger J., Springer B., Hufnagl P., Indra A., Korschneck I., et al. Prevalence of the aminoglycoside phosphotransferase genes aph (3')-IIIa and aph (3')-IIa in *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* and *Staphylococcus aureus* isolates in Austria. *J. Med. Microbiol.* 2014; 63(2): 210–7. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.065789-0>
28. Wachino J.I., Arakawa Y. Exogenously acquired 16S rRNA methyltransferases found in aminoglycoside-resistant pathogenic Gram-negative bacteria: an update. *Drug Resist. Updat.* 2012; 15(3): 133–48. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2012.05.001>
29. Mikheil D.M., Shippey D.C., Eakley N.M., Okwumabua O.E., Fadl A.A. Deletion of gene encoding methyltransferase (gidB) confers high-level antimicrobial resistance in *Salmonella*. *J. Antibiot.* 2012; 65(4): 185–92. <https://doi.org/10.1038/ja.2012.5>
30. Roberts M.C. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol. Rev.* 1996; 19(1): 1–24. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1996.tb00251.x>
31. Nishino K., Latifi T., Groisman E.A. Virulence and drug resistance roles of multidrug efflux systems of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium*. *Mol. Microbiol.* 2006; 59(1): 126–41. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04940.x>
32. Chopra I., Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2001; 65(2): 232–60. <https://doi.org/10.1128/MMBR.65.2.232-260.2001>
33. Toro C.S., Lobos S.R., Calderon I., Rodriguez M., Mora G.C. Clinical isolate of a porinless *Salmonella typhi* resistant to high levels of chloramphenicol. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; 34(9): 1715–9. <https://doi.org/10.1128/AAC.34.9.1715>
34. Schwarz S., Kehrenberg C., Doublet B., Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol. Rev.* 2004; 28(5): 519–42. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.04.001>
35. Khatoon A., Malik H.M.T., Aurongzeb M., Raza S.A., Karim A. Draft genome of a macrolide resistant XDR *Salmonella enterica* serovar *Paratyphi A* strain using a shotgun sequencing approach. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2019; 19: 129–31. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.001>

36. Island M.D., Wei B.Y., Kadner R.J. Structure and function of the *uhp* genes for the sugar phosphate transport system in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *J. Bacteriol.* 1992; 174(9): 2754–62. <https://doi.org/10.1128/jb.174.9.2754-2762.1992>
37. Rehman M.A., Yin X., Persaud-Lachhman M.G., Diarra M.S. First detection of a fosfomycin resistance gene, fosA7, in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolated from broiler chickens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017; 61(8): e00410-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00410-17>
38. García V., Montero I., Bances M., Rodicio R., Rodicio M.R. Incidence and genetic bases of nitrofurantoin resistance in clinical isolates of two successful multidrug-resistant clones of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium: pandemic “DT 104” and pUO-StVR2. *Microb. Drug Resist.* 2017; 23(4): 405–12. <https://doi.org/10.1089/mdr.2016.0227>
39. Matayoshi M., Kitano T., Sasaki T., Nakamura M. Resistance phenotypes and genotypes among multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar *Choleraesuis* strains isolated between 2008 and 2012 from slaughter pigs in Okinawa Prefecture, Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2015; 77(6): 705–10. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0683>
40. Sun S., Negrea A., Rhen M., Andersson D.I. Genetic analysis of colistin resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(6): 2298–305. <https://doi.org/10.1128/AAC.01016-08>
41. Lima T., Domingues S., Da Silva G.J. Plasmid-mediated colistin resistance in *Salmonella enterica*: a review. *Microorganisms.* 2019; 7(2): 55. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7020055>
42. Agerso Y., Torpdahl M., Zachariassen C., Seyfarth A., Hammerum A.M., Nielsen E.M. Tentative colistin epidemiological cut-off value for *Salmonella* spp. *Foodborne Pathog. Dis.* 2012; 9(4): 367–9. <https://doi.org/10.1089/fpd.2011.1015>
43. Ricci V., Zhang D., Teale C., Piddock L.J.V. The O-antigen epitope governs susceptibility to Colistin in *Salmonella enterica*. *mBio.* 2020; 11(1): e02831-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02831-19>
44. Ahmer B.M.M. Cell-to-cell signalling in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica*. *Mol. Microbiol.* 2004; 52(4): 933–45. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04054.x>
45. McDermott P.F., Zhao S., Tate H. Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonella*. *Microbiol. Spectrum.* 2018; 6(4): ARBA-0014-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0014-2017>
46. Le Hello S., Hendriksen R.S., Doublet B., Fisher I., Nielsen E., Whichard J.M., et al. International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. *J. Infect. Dis.* 2011; 204(5): 675–84. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir409>
47. Cadena M., Kelman T., Marco M.L., Pitesky M. Understanding antimicrobial resistance (AMR) profiles of *Salmonella* biofilm and planktonic bacteria challenged with disinfectants commonly used during poultry processing. *Foods.* 2019; 8(7): 275. <https://doi.org/10.3390/foods8070275>
48. Chebotar' I.V., Mayanskiy A.N., Mayanskiy N.A. Matrix of microbial biofilms. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2016; 18(1): 9–19. (in Russian)
49. von Wintersdorff C.J.H., Penders J., van Niekerk J.M., Mills N.D., Majumder S., van Alphen L.B., et al. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 173. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00173>
50. Bertram J., Strätz M., Dürre P. Natural transfer of conjugative transposon Tn916 between gram-positive and gram-negative bacteria. *J. Bacteriol.* 1991; 173: 443–8. <https://doi.org/10.1128/jb.173.2.443-448.1991>
51. Chen C.Y., Nace G.W., Solow B., Fratamico P. Complete nucleotide sequences of 84.5- and 3.2-kb plasmids in the multi-antibiotic resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium U302 strain G8430. *Plasmid.* 2007; 57: 29–43. <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2006.05.005>
52. Michael G.B., Freitag C., Wendlandt S., Christopher Eidam C., Feßler A.T., Lopes G.V., et al. Emerging issues in antimicrobial resistance of bacteria from food-producing animals. *Future Microbiol.* 2015; 10(3): 427–43. <https://doi.org/10.2217/FMB.14.93>

Информация об авторах

Павлова Анастасия Сергеевна — м.н.с. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-4619-9337>

Бочарова Юлия Александровна — к.м.н., с.н.с. лаб. молекулярной микробиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0197-0255>

Кулешов Константин Валерьевич[✉] — к.б.н., с.н.с. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ЦНИИ Эпидемиологии, Москва, Россия, konstantinkul@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5238-7900>

Подколзин Александр Тихонович — д.м.н., зам. директора по эпидемиологии ЦНИИ эпидемиологии, Россия, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-0044-3341>

Чеботарь Игорь Викторович — д.м.н., зав. лаб. молекулярной микробиологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6691-2171>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 03.03.2021;
принята к публикации 11.06.2021;
опубликована 20.07.2021

Information about the authors

Anastasia S. Pavlova — junior researcher, Laboratory of molecular diagnostics and epidemiology of intestinal infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-4619-9337>

Yuliya A. Bocharova — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of molecular microbiology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0197-0255>

Konstantin V. Kuleshov[✉] — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of molecular diagnostics and epidemiology of intestinal infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, konstantinkul@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5238-7900>

Aleksandr T. Podkolzin — Dr. Sci. (Med.), Deputy director, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-0044-3341>

Igor V. Chebotar — Dr. Sci. (Med.), Head, Laboratory of molecular microbiology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6691-2171>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 03.03.2021;
accepted for publication 11.06.2021;
published 20.07.2021