



Устойчивость к противомикробным препаратам пищевых изолятов *Salmonella enterica* на территории Республики Беларусь

Куликова Н.Г.^{1✉}, Чернышков А.В.¹, Михайлова Ю.В.¹, Зенькович А.Л.²,
Довнар Д.А.², Марейко А.М.², Битюмина Л.А.¹, Шеленков А.А.¹,
Егорова А.Е.¹, Саенко С.С.¹, Манзенюк И.Н.¹

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия;

²Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Республика Беларусь

Аннотация

Введение. Устойчивость к противомикробным препаратам является глобальной проблемой здравоохранения. *Salmonella* spp., которые могут передаваться человеку через контаминированную пищевую продукцию, признаны важными патогенами пищевого происхождения во всём мире.

Материалы и методы. Исследования противомикробной резистентности 358 изолятов микроорганизмов из пищевых продуктов и воды, изолированных на территории Республики Беларусь в 2018–2021 гг., проводились путём изучения фенотипических и генотипических характеристик антибиотикорезистентности микроорганизмов. Таксономическое положение бактерий было идентифицировано методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Фенотипическую чувствительность бактерий к антимикробным препаратам определяли методом минимальной подавляющей концентрации с помощью автоматизированного бактериологического анализатора «Sensititre» и диско-диффузионным методом к 45 противомикробным препаратам. Гены устойчивости к противомикробным препаратам у мультирезистентных изолятов сальмонелл определяли с помощью полногеномного секвенирования.

Результаты. Анализ фенотипической чувствительности бактерий *in vitro* показал высокую чувствительность к фторхинолонам (97,2%), цефалоспорином 3-го поколения (93,9%), карбапенемам (98,0%), ампициллину (81,8%), аминогликозидам (97,5%), тетрациклином (87,5%), хлорамфениколу (93,8%), триметоприм/сульфаметоксазолу (ко-тримоксазолу) (95,3%) и колистину (85,2%). Показано, что механизм резистентности к антибиотикам у *S. enterica* был ассоциирован с наличием генов *blaTEM-1B* (82%), *blaTEM-1C* (7,7%), *blaSHV-12* (2,6%), *blaDHA-1* (2,6%), *blaCMY-2* (7,7%), *qnrB2* (9,1%), *qnrB4* (9,1%), *qnrB5* (9,1%), *qnrB19* (72,7%), *aac(6)-Ib-cr* (9,1%), *aac(6)-Iaa* (100%), *aadA1* (13,2%), *aadA2* (8,8%), *tetB* (74,3%), *tetA* (25,7%), *tetM* (2,9%), *tetD* (28,6%), *mcr-9* (1,5%).

Заключение. Все изоляты микроорганизмов были фенотипически высокочувствительны к препаратам 1-й линии в терапии сальмонеллёза: фторхинолонам и цефалоспорином 3-го поколения. Результаты полногеномного секвенирования мультирезистентных изолятов сальмонелл (19,0%) выявили гены устойчивости к 9 группам антибиотиков: аминогликозидам (100%), бета-лактамам (57,4%), фторхинолонам (16,2%), тетрациклином (51,5%), макролидам (1,5%), фениколам (30,4%), триметоприму (13,0%), сульфаниламидам (47,8%) и колистину (1,4%). Таким образом, для контроля устойчивости к противомикробным препаратам среди сальмонелл пищевого происхождения решающее значение имеет эпидемиологический надзор за их распространением в цепи пищевых продуктов.

Ключевые слова: *Salmonella enterica*, антибиотикорезистентность, полногеномное секвенирование, фторхинолоны, сальмонеллез

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках реализации распоряжений Правительства РФ № 185-р от 03.02.2017 и № 3116-р от 21.12.2019

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

Для цитирования: Куликова Н.Г., Чернышков А.В., Михайлова Ю.В., Зенькович А.Л., Довнар Д.А., Марейко А.М., Битюмина Л.А., Шеленков А.А., Егорова А.Е., Саенко С.С., Манзенюк И.Н. Устойчивость к противомикробным препаратам пищевых изолятов *Salmonella enterica* на территории Республики Беларусь. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(2):153–167.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-343>

EDN: <https://www.elibrary.ru/mqqmxx>

Original article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-343>

Antimicrobial resistance in foodborne *Salmonella enterica* isolates in the Republic of Belarus

Nina G. Kulikova¹✉, Alexey V. Chernyshkov¹, Yuliya V. Mikhaylova¹, Alexander L. Zenkovich², Daria A. Dovnar², Ala M. Mareyko², Lyutsiya A. Bityumina¹, Andrey A. Shelenkov¹, Anna E. Egorova¹, Stepan S. Saenko¹, Igor N. Manzeniuk¹

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

²State Institution Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Abstract

Introduction. Antimicrobial resistance is a global public health concern. *Salmonella* spp., which can be transmitted to humans through contaminated food, are among the most important foodborne pathogens worldwide.

Materials and methods. The antimicrobial resistance of 358 bacterial isolates collected from food and water in the Republic of Belarus (Belarus) in 2018–2021 was studied by analyzing phenotypic and genotypic characteristics of antibiotic bacterial resistance. MALDI-TOF mass spectrometry was used to classify and identify bacteria. Phenotypic antimicrobial susceptibility of bacteria was measured by the minimum inhibitory concentration method using a Sensititre automated bacteriological analyzer and the disk diffusion test for 45 antimicrobial agents. Antimicrobial resistance genes in multidrug-resistant *Salmonella* isolates were identified by whole-genome sequencing.

Results. The *in vitro* testing of phenotypic bacterial susceptibility showed high susceptibility to fluoroquinolones (97.2%), third-generation cephalosporins (93.9%), carbapenems (98.0%), ampicillin (81.8%), aminoglycosides (97.5%), tetracyclines (87.5%), chloramphenicol (93.8%), trimethoprim/sulfamethoxazole (co-trimoxazole) (95.3%) and colistin (85.2%). It was found that the antibiotic resistance mechanism in *S. enterica* was associated with the presence of genes *bla*TEM-1B (82%), *bla*TEM-1C (7.7%), *bla*SHV-12 (2.6%), *bla*DHA-1 (2.6%), *bla*CMY-2 (7.7%), *qnr*B2 (9.1%), *qnr*B4 (9.1%), *qnr*B5 (9.1%), *qnr*B19 (72.7%), *aac*(6')-Ib-cr (9.1%), *aac*(6')-Iaa (100%), *aad*A1 (13.2%), *aad*A2 (8.8%), *tet*B (74.3%), *tet*A (25.7%), *tet*M (2.9%), *tet*D (28.6%), *mcr*-9 (1.5%).

Conclusion. All the bacterial isolates were phenotypically susceptible to first-line antibiotics used in treatment of salmonellosis: fluoroquinolones and third-generation cephalosporins. The whole-genome sequencing of multidrug-resistant *Salmonella* isolates (19.0%) detected resistance genes for 9 groups of antibiotics: aminoglycosides (100%), beta-lactams (57.4%), fluoroquinolones (16.2%), tetracyclines (51.5%), macrolides (1.5%), phenicols (30.4%), trimethoprim (13.0%), sulfonamides (47.8%) and colistin (1.4%). Thus, epidemiological surveillance of the *Salmonella* spread through the food chain is of critical importance for the monitoring of antimicrobial resistance among foodborne *Salmonella*.

Keywords: *Salmonella enterica*, antibiotic resistance, whole-genome sequencing, fluoroquinolones, salmonellosis

Funding source. The study was carried out as part of the implementation of the orders of Government of the Russian Federation No. 185-p of February 3, 2017 and No. 3116-p of December 21, 2019.

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

For citation: Kulikova N.G., Chernyshkov A.V., Mikhaylova Yu.V., Zenkovich A.L., Dovnar D.A., Mareyko A.M., Bityumina L.A., Shelenkov A.A., Egorova A.E., Saenko S.S., Manzeniuk I.N. Antimicrobial resistance in foodborne *Salmonella enterica* isolates in the Republic of Belarus. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(2):153–167.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-343> EDN: <https://www.elibrary.ru/mqqmxx>

Введение

Ведущую позицию по бактериальной инвазии желудочно-кишечного тракта среди всех пищевых патогенов занимают различные серовары *Salmonella enterica* [1]. Сальмонеллезная инвазия у людей представляет большую опасность из-за способности формировать длительное бактерионосительство и вызывать осложнения [2]. Вследствие высокой экологической пластичности микроор-

ганизмы рода *S. enterica* легко находят экологические ниши, адаптируются к различным условиям и могут сохранять жизнеспособность в сухих и замороженных пищевых продуктах [1, 2], а также адаптироваться к условиям массового применения антимикробных препаратов в здравоохранении и сельском хозяйстве, способствуя тем самым распространению резистентности к противомикробным препаратам.

Механизмы лекарственной устойчивости микроорганизмов зависят от различных фермент-опосредованных факторов [3]. Учитывая способность *Salmonella* spp. выступать в роли вектора передачи генов резистентности другим микроорганизмам, важное значение для контроля распространения антибиотикоустойчивости имеет изучение как фенотипического, так и генотипического профилей устойчивости сальмонелл.

Материалы и методы

Коллекция микроорганизмов

Материалом для исследования служили культуры *S. enterica* ($n = 358$), изолированные на территории Республики Беларусь в 2018–2021 гг. Выделение и первичная идентификация бактериальных изолятов проводились в Республиканском центре гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья (Минск).

Источниками выделения изолятов микроорганизмов служили птицепродукты ($n = 113$), мясная ($n = 52$), рыбная ($n = 1$), молочная ($n = 2$), кондитерская ($n = 3$), кулинарная ($n = 158$) продукция, сточные воды и смывы с рабочих поверхностей ($n = 29$). Окончательная видовая идентификация изолятов микроорганизмов и определение их чувствительности к противомикробным препаратам проводились в Референс-центре Роспотребнадзора по мониторингу остаточного количества антибиотиков и антибиотикорезистентности бактерий в продовольственном сырье и пищевых продуктах в ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва).

Видовая идентификация и хранение изолятов микроорганизмов

Все исследованные изоляты микроорганизмов были идентифицированы до рода методом матрично-активированной лазерной ионизации — времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS) с применением системы «Microflex LT» и программного обеспечения «MALDI Biotyper Compass v.4.1.80» («Bruker Daltonics»). В качестве критерия надёжной видовой идентификации на MALDI-TOF MS использовали рекомендуемые значения Score $\geq 2,0$. Серотипирование сальмонелл проводили при помощи реакции агглютинации с сальмонеллезными сыворотками («ПЕТСАЛ») согласно схеме Кауффмана–Уайта. Хранение изолятов бактерий осуществляли при -70°C в бульоне Мюллера–Хинтона с добавлением 10% глицерина [4].

Определение чувствительности в отношении противомикробных препаратов

Профили чувствительности к противомикробным препаратам пищевых изолятов микроорганизмов, выделенных в 2018–2019 гг., определяли

диско-диффузионным методом в отношении следующих антибиотиков: ампициллина, цефотаксима, цефтазидима, меропенема, ципрофлоксацина, левофлоксацина, амикацина, гентамицина, хлорамфеникола и ко-тримоксазола. Клинические категории чувствительности изолятов микроорганизмов в отношении противомикробных препаратов определяли на основании пограничных значений минимальной подавляющей концентрации, установленных EUCAST (версии 8.0, 2018 и 9.0, 2019 соответственно).

Профили чувствительности к противомикробным препаратам пищевых изолятов микроорганизмов, выделенных в 2020–2021 гг., проводили методом микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона с определением минимальной подавляющей концентрации с помощью полуавтоматического бактериологического анализатора «Sensititre» («TREK Diagnostics Systems»). Инокуляцию микроорганизмов проводили с использованием 96-луночных микропланшетов с антибиотиками для грамотрицательных микроорганизмов RUGNF и GN4F. Анализ результатов определения чувствительности изолятов микроорганизмов, выделенных из пищевых продуктов и продовольственного сырья, в отношении противомикробных препаратов проводили с помощью программного обеспечения «SWIN» до категории согласно стандарту интерпретации CLSI (30-е издание, 2020) и/или EUCAST (версии 10.0, 2020 и 11.0, 2021 соответственно). Для контроля качества определения чувствительности использовали культуры *Escherichia coli* ATCC25922 и *E. coli* ATCC35218.

Определение генетических детерминант резистентности

Генетические детерминанты резистентности определяли у мультирезистентных изолятов сальмонелл с помощью полногеномного секвенирования. Экстракцию ДНК выполняли с использованием набора реагентов «РИБО-преп» (ЦНИИ Эпидемиологии). Приготовление образцов ДНК для дальнейшего секвенирования осуществляли с использованием «Illumina Nextera DNA Library Prep Kit» и «Illumina Nextera Index Kit». Секвенирование проводили на приборе «Illumina HiSeq1500» («Illumina») с использованием наборов реагентов «Illumina HiSeq PE Rapid Cluster Kit v2» и наборов «Illumina HiSeq Rapid SBS Kit v2».

Биоинформатический анализ

Сборки геномов на основе коротких прочтений были получены с помощью программы «SPAdes v. 3.12» [5] с параметрами по умолчанию. Оценка качества сборки, проверка организмов и начальная аннотация выполнялись с использованием программного комплекса, описанного ранее [6]. Гены устойчивости к антибиотикам *in silico* определяли

при помощи базы данных «Resfinder 4.0» [7] с параметрами по умолчанию, проведено типирование изолятов микроорганизмов с использованием схемы мультилокусного типирования последовательностей (MLST) с помощью веб-сайта Pasteur MLST¹, по состоянию на 20.10.2021).

Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных методов описательной статистики с помощью программы «Microsoft Office Excel 2010». Статистическую значимость различий доли резистентных культур оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента при уровне значимости $\alpha < 0,05$.

Результаты

Всего за 2018–2021 гг. было изучено 358 изолятов *S. enterica*, выделенных из продуктов питания и продовольственного сырья на территории Республики Беларусь. Наибольшее количество культур для исследований поступило в Референс-центр Роспотребнадзора в 2018 г. ($n = 121$; $33,8 \pm 0,29\%$), наименьшее — в 2021 г. ($n = 43$; $12,0 \pm 0,14\%$). В 2019 и 2020 гг. поступило 104 ($29,1 \pm 0,27\%$) и 90 ($25,1 \pm 0,24\%$) изолятов микроорганизмов соответственно.

Большинство культур было выделено из мясной продукции ($n = 52$), птицепродуктов ($n = 113$) и кулинарной продукции, приготовленной из переработанного мяса свинины и домашней птицы ($n = 158$) (табл. 1). Наименьшее количество сальмонелл в наших исследованиях было выделено из конди-

Таблица 1. Обсеменённость пищевой продукции культурами рода *Salmonella*

Table 1. *Salmonella* content level in food products

Вид продукции Source	Количество изолятов Number of isolates	Доля изолятов, % Number of isolates, %
Кулинарная продукция Cookery food	158	$44,1 \pm 0,28$
Птицепродукты Poultry	113	$31,6 \pm 0,24$
Мясная продукция Meat	52	$14,5 \pm 0,14$
Кондитерская продукция Confectionery	3	$0,8 \pm 0,06$
Молочная продукция Dairy	2	$0,6 \pm 0,05$
Рыбная продукция Seafood	1	$0,3 \pm 0,04$
Другое Others	29	$8,1 \pm 0,1$

¹ URL: <https://bigsd.b.pasteur.fr/>

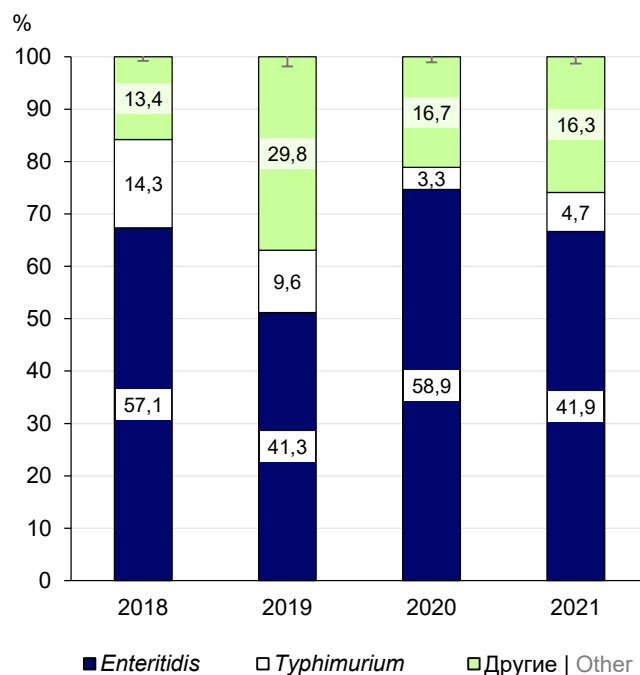


Рис. 1. Распространённость серотипов *S. enterica* пищевого происхождения, выделенных в Республике Беларусь.

Fig. 1. Prevalence of foodborne *S. enterica* serotypes isolated in Belarus.

терской, молочной и рыбной продукции. Помимо пищевой продукции сальмонеллы были выделены из питьевой воды, сточных вод и смывов с рабочих поверхностей, которые были отнесены к продукции «другое» ($n = 29$).

За время исследований было выделено 28 серотипов *S. enterica*. Доминирующими были изоляты серотипа *Enteritidis* ($n = 182$; $50,80 \pm 0,20\%$): в 2018 г. их доля составила $57,10 \pm 0,27\%$ ($n = 68$), в 2019 г. — $41,30 \pm 0,22\%$ ($n = 43$), в 2020 г. — $58,9 \pm 0,27\%$ ($n = 53$), в 2021 г. — $41,90 \pm 0,12\%$ ($n = 18$) (рис. 1). От $3,30 \pm 0,12\%$ ($n = 3$) в 2020 г. до $14,30 \pm 0,56\%$ ($n = 17$) в 2018 г. сальмонелл принадлежало серотипу *Typhimurium* ($n = 61$; $17,00 \pm 0,15\%$). Все остальные серотипы составляли наименьшую долю (от $0,30 \pm 0,01$ до $2,50 \pm 0,06\%$), поэтому были отнесены в группу «другие», которая составляла от $13,40 \pm 0,16$ до $29,80 \pm 0,25\%$ культур. Культуры в данной группе принадлежали серотипам *Agona*, *Blegdam*, *Brandenburg*, *Bredeney*, *Chester*, *Derby*, *Dublin*, *Essen*, *Fyris*, *Give*, *Goettingen*, *Goma*, *Infantis*, *Jerusalem*, *Kapemba*, *Kottbus*, *London*, *Mbandaka*, *Munich*, *Panama*, *Saintpaul*, *Sandiego*, *Tsevie*, *Virchow*.

Проанализированные данные фенотипической чувствительности изолятов сальмонелл к 45 антибактериальным препаратам за 2018–2021 гг. показали высокую чувствительность бактерий к ним ($76,90 \pm 0,06\%$). Множественная устойчивость к антибиотикам (multidrug resistance, MDR) была отмечена у $19,00 \pm 0,05\%$ ($n = 68$) культур.

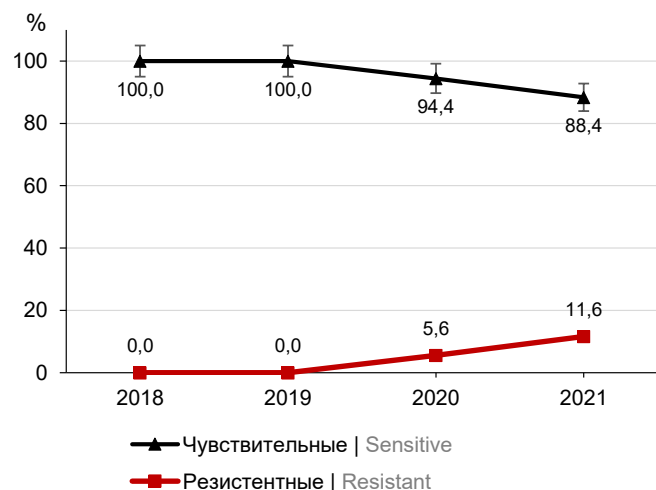


Рис. 2. Профиль фенотипической чувствительности изолятов *S. enterica* к фторхинолонам.

Fig. 2. Profile of phenotypic susceptibility *S. enterica* isolates to fluoroquinolones.

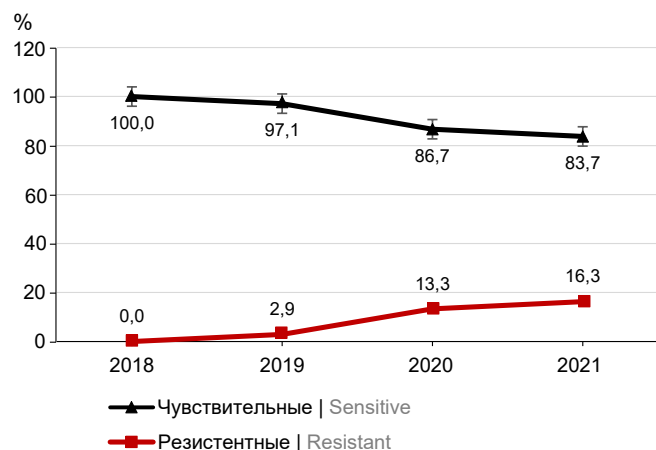


Рис. 3. Профиль фенотипической чувствительности изолятов *S. enterica* к цефалоспорином III поколения.

Fig. 3. Profile of phenotypic susceptibility of *S. enterica* isolates to third-generation cephalosporins.

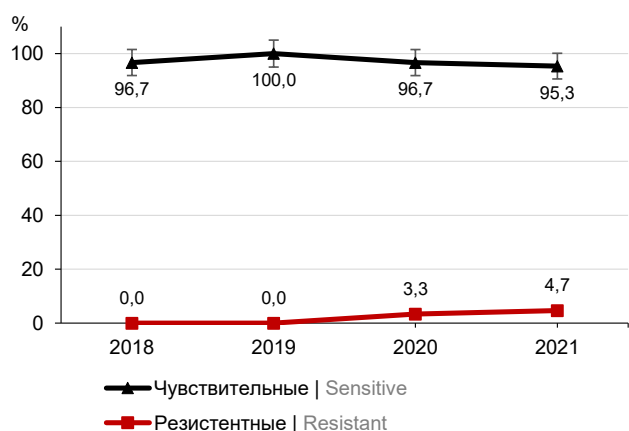


Рис. 4. Профиль фенотипической чувствительности изолятов *S. enterica* к аминогликозидным антибиотикам.

Fig. 4. Profile of phenotypic susceptibility of *S. enterica* isolates to aminoglycoside antibiotics.

Основными препаратами терапии тяжёлых форм сальмонеллёза являются антибиотики фторхинолоновой группы, у которых отсутствует перекрёстная резистентность с другими классами антибиотиков из-за их антимикробной активности, обусловленной ингибированием ДНК-гиразы или топоизомеразы IV [8]. При анализе фенотипической чувствительности сальмонелл, выделенных из пищевых продуктов и продовольственного сырья на территории Республики Беларусь, была отмечена довольно высокая чувствительность бактерий к данной группе препаратов (от $88,40 \pm 0,31$ до 100%). Однако в 2020–2021 гг. имеется тенденция к постепенному ежегодному увеличению доли резистентных изолятов *S. enterica*: с 0% в 2018 и 2019 гг. до $5,6 \pm 0,1\%$ и $11,60 \pm 0,31\%$ в 2020 и 2021 гг. соответственно (**рис. 2**).

Анализ фенотипической чувствительности сальмонелл показал тенденцию к снижению активности цефалоспоринов 3-го поколения, несмотря на высокий процент фенотипически чувствительных культур: с 100% в 2018 г. до $83,70 \pm 0,14\%$ в 2021 г. (**рис. 3**). Вместе с тем на протяжении всего периода исследований наблюдался ежегодный рост фенотипически резистентных культур сальмонелл.

За весь период исследований *S. enterica* были фенотипически высокочувствительными к резервным препаратам терапии сальмонеллёза — ампициллину и карбапенемам (имипенему и меропенему). В отношении ампициллина наблюдался общий тренд постепенного нарастания резистентных культур с $14,9 \pm 0,1\%$ в 2018 г. до $23,30 \pm 0,55\%$ в 2021 г.; в отношении карбапенемов доля устойчивых культур в 2020 г. увеличилась до $5,60 \pm 0,11\%$ по сравнению с 2018 и 2019 гг., затем незначительно снизилась (до $4,70 \pm 0,14\%$) в 2021 г.

Антибиотики из группы аминогликозидов имеют основное клиническое значение в терапии нозокомиальных инфекций, вызванных аэробными грамотрицательными бактериями. Изучение фенотипической чувствительности к аминогликозидам культур *S. enterica*, выделенных из пищевых продуктов на территории Республики Беларусь, показало высокую фенотипическую чувствительность к аминогликозидам на протяжении всего периода мониторинга: с $95,30 \pm 0,06$ до 100,0%. Однако в 2020–2021 гг. появилась тенденция к росту доли резистентных культур до $3,30 \pm 0,07$ и $4,70 \pm 0,15\%$ соответственно (**рис. 4**).

В 2020 и 2021 гг. была проведена оценка чувствительности выделенных культур *Salmonella* к колистину и тетрациклам как препаратам резерва в отношении микроорганизмов с множественной устойчивостью. Колистин остаётся единственным препаратом последнего резерва, подходящим для лечения опасных для жизни инфекций, вызываемых карбапенем-устойчивыми энтеробактериями. В ря-

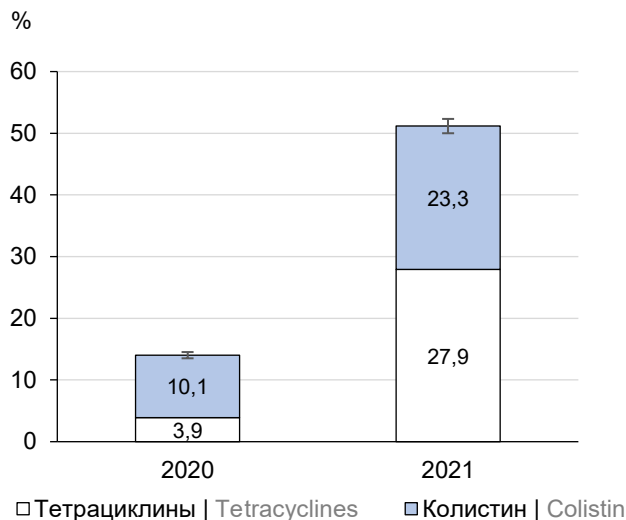


Рис. 5. Динамика изменения доли фенотипически резистентных культур *S. enterica* к колистину и тетрациклину в 2020–2021 гг.

Fig. 5. Changes in the percentage of *S. enterica* cultures phenotypically resistant to colistin and tetracycline in 2020–2021

де стран и регионов уже выявлены колистин-резистентные бактерии, вызывающие инфекции, против которых в настоящее время не существует эффективных антибиотиков [9]. В проведённом нами исследовании была выявлена динамика к увеличению доли фенотипически колистин-резистентных изолятов микроорганизмов в 2,3 раза (с $10,10 \pm 0,18\%$ в 2020 г. до $23,30 \pm 0,58\%$ в 2021 г.) и тетрациклин-резистентных культур — в 7,2 раза (с $3,9 \pm 0,1\%$ в 2020 г. до $27,90 \pm 0,65\%$ в 2021 г.; **рис. 5**). Кроме того, антибиотиками резерва с широким спектром действия являются ко-тримоксазол и хлорамфеникол, к которым на протяжении всего периода наблюдений сохранялась низкая доля резистентных культур: от $4,8 \pm 0,1$ до $6,70 \pm 0,13\%$ и от $3,80 \pm 0,07$ до $7,4 \pm 0,12\%$ соответственно.

Тяжесть протекания сальмонеллёзной инфекции зависит от многих факторов, включая наличие детерминант устойчивости к противомикробным препаратам, присутствующих у бактерий [10]. На территории Беларуси в 2018–2021 гг. было выявлено 68 ($19,0 \pm 0,2\%$) мультирезистентных изолятов сальмонелл, у которых были изучены генетические маркеры резистентности. Основным механизмом устойчивости к бета-лактамам антибиотикам у *Salmonella* spp. является приобретение генов *bla*, которые кодируют инактивирующие антибиотик ферменты [11]. Несмотря на небольшую долю фенотипически резистентных к бета-лактамам антибиотикам культур, генотипический профиль резистентности изолятов микроорганизмов выявил высокую долю продуцентов бета-лактамаз классов А и С ($n = 39$; $57,4 \pm 0,2\%$). Большинство из выделенных изолятов микроорганизмов содержали бета-лак-

тамазы расширенного спектра (БЛРС) *blaTEM-1B* ($n = 32$; $82,10 \pm 0,16\%$), *blaTEM-1C* ($n = 3$; $7,70 \pm 0,26\%$), *blaSHV-12* ($n = 1$; $2,60 \pm 0,11\%$), *blaDHA-1* ($n = 1$; $2,60 \pm 0,11\%$); также были выявлены изоляты серотипа *Enteritidis*, содержащие цефалоспорины *blaCMY-2* ($n = 3$; $7,70 \pm 0,26\%$; **табл. 2**).

Анализ генотипического профиля чувствительности MDR сальмонелл показал наличие детерминант устойчивости к фторхинолонам у 11 изолятов ($16,20 \pm 0,33\%$), кодированных генами *qnrB2* ($n = 1$; $9,10 \pm 0,69\%$), *qnrB4* ($n = 1$; $9,10 \pm 0,69\%$), *qnrB5* ($n = 1$; $9,10 \pm 0,69\%$), *qnrB19* ($n = 8$; $72,70 \pm 0,12\%$) и ферментом аминогликозидацетилтрансферазой *aac(6')-Ib-cr* ($n = 1$; $9,10 \pm 0,69\%$), обуславливающую одновременную инактивацию фторхинолонов и аминогликозидов (**табл. 3**).

Несмотря на высокий процент фенотипически чувствительных культур к аминогликозидам, согласно данным полногеномного секвенирования, детерминанты резистентности к данной группе препаратов присутствовали у всех изученных MDR-культур, в том числе у сальмонелл, которые проявили фенотипическую чувствительность к аминогликозидам ($n = 61$; $89,70 \pm 0,08\%$). Доминирующим геном резистентности, обнаруженным у всех изученных изолятов микроорганизмов, был *aac(6')-Iaa* ($n = 68$; 100%). Основными генетическими маркерами резистентности к аминогликозидам, выявленными в наших исследованиях, являлись гены *aadA1* ($n = 9$; $13,20 \pm 0,28\%$) и *aadA2* ($n = 6$; $8,8 \pm 0,2\%$).

Анализ результатов проведённых нами генотипических исследований MDR-культур сальмонелл выявил у $29,4 \pm 0,51\%$ ($n = 20$) гены плазмидных эффлюкс-помп *cmlA1* ($n = 4$; $20,00 \pm 0,83\%$) и *floR* ($n = 11$; $55,00 \pm 1,13\%$), обуславливающих резистентность к фениколам, а также гены инактивации хлорамфеникола посредством фермента CHL-ацетилтрансферазы — *catA1* ($n = 5$; $25,00 \pm 0,92\%$) и *catA2* ($n = 1$; $5,00 \pm 0,25\%$; **табл. 4**).

Гены резистентности класса *mcr*, обуславливающие резистентность к колистину, были выявлены только у одной MDR-культуры Стге F1151, которая фенотипически была чувствительной к колистину. У фенотипически устойчивых к колистину культур гены *mcr* не выявлены. Генетические детерминанты резистентности к тетрацикламам были выявлены у $51,5 \pm 0,2\%$ ($n = 35$) сальмонелл (**табл. 5**). Механизмы устойчивости были обусловлены наличием генов, кодирующих эффлюкс-помпы цитоплазматической мембраны: *tetB* ($n = 26$; $74,30 \pm 0,65\%$), *tetA* ($n = 9$; $25,70 \pm 0,67\%$), *tetD* ($n = 10$; $28,60 \pm 0,71\%$); также у изученных культур присутствовал ген резистентности к тетрациклину *tetM* ($n = 1$; $2,90 \pm 0,15\%$), обуславливающий механизмы защиты мишени.

Детерминанты резистентности к ко-тримоксазолу были выявлены у $50,0 \pm 0,2\%$ ($n = 34$) MDR-культур, генотипический профиль резистент-

Таблица 2. Генотипический профиль резистентности изолятов *S. enterica* в отношении бета-лактамных антибиотиков
Table 2. Genotypic profile of beta-lactam antibiotic resistance of *S. enterica* isolates

Год Year	Изолят Isolate	Серотип Serotype	MLST	Детерминанты резистентности Resistance genes				
				<i>bla</i> TEM-1B	<i>bla</i> TEM-1C	<i>bla</i> CMY-2	<i>bla</i> DHA-1	<i>bla</i> SHV-12
2018	Crie F21	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	-	-	-	-
2018	Crie F28	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2018	Crie F47	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	+	-	-	-
2018	Crie F34	<i>Mendoza</i>	ST490	+	-	-	-	-
2018	Crie F50	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2018	Crie F40	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2018	Crie F51	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	+	-	-	-
2018	Crie F297	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	-	-	-	-
2018	Crie F46	<i>Typhimurium</i>	ST9644	+	-	-	-	-
2018	Crie F36	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2018	Crie F37	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2018	Crie F303	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	-	-	-	-
2019	Crie F146	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	-	-	-	-
2019	Crie F296	<i>Typhimurium</i>	ST19	+	-	-	-	-
2019	Crie F149	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2019	Crie F158	<i>Brandenburg</i>	ST9644	+	-	-	-	-
2019	Crie F298	<i>Mendoza</i>	ST490	+	-	-	-	-
2019	Crie F159	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	+	-	-	-
2019	Crie F162	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	-	-	-	-
2019	Crie F163	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	-	-	-	-
2019	Crie F164	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2019	Crie F165	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2019	Crie F167	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2019	Crie F168	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2019	Crie F302	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	-	+	-	-
2019	Crie F353	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2020	Crie F919	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2020	Crie F920	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2020	Crie F923	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	-	+	-	-
2020	Crie F926	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	-	+	-	-
2021	Crie F1149	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2021	Crie F1151	<i>Typhimurium</i>	ST34	-	-	-	+	+
2021	Crie F1153	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2021	Crie F1154	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2021	Crie F1155	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2021	Crie F1156	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2021	Crie F1157	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-
2021	Crie F1159	<i>Typhimurium</i>	ST34	+	-	-	-	-

Таблица 3. Генотипический профиль резистентности *S. enterica* к фторхинолонам**Table 3.** Genotypic profile of resistance of *S. enterica* to fluoroquinolones

Год Year	Изолят Isolate	Серотип Serotype	MLST	Детерминанты резистентности Resistance genes				
				<i>qnrB2</i>	<i>qnrB4</i>	<i>qnrB5</i>	<i>qnrB19</i>	<i>aac(6)-Ib-cr</i>
2018	Crie F46	<i>Tythimurium</i>	ST9644	–	–	–	+	–
2019	Crie F298	<i>Mendoza</i>	ST490	+	–	–	–	–
2019	Crie F353	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	–	–	+	–
2020	Crie F920	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	–	–	+	–
2020	Crie F921	<i>Infantis</i>	ST32	–	–	–	+	–
2020	Crie F922	<i>Enteritidis</i>	ST11	–	–	–	+	–
2020	Crie F925	<i>Enteritidis</i>	ST11	–	–	–	+	–
2020	Crie F926	<i>Enteritidis</i>	ST11	–	–	–	+	–
2021	Crie F1149	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	–	+	–	–
2021	Crie F1151	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–	+
2021	Crie F1159	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	–	–	+	–

Таблица 4. Генотипический профиль резистентности *S. enterica* к хлорамфениколу**Table 4.** Genotypic profile of *S. enterica* resistance to chloramphenicol

Год Year	Изолят Isolate	Серотип Serotype	MLST	Детерминанты резистентности Resistance genes			
				<i>cmIA1</i>	<i>floR</i>	<i>catA1</i>	<i>catA2</i>
2018	Crie F21	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	–	–	–
2018	Crie F28	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–
2018	Crie F29	<i>Enteritidis</i>	ST11	–	–	+	–
2018	Crie F40	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–
2018	Crie F299	<i>Enteritidis</i>	ST11	–	–	+	–
2018	Crie F36	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–
2018	Crie F37	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–
2018	Crie F303	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	–	–	–
2019	Crie F146	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	–	–	–
2019	Crie F149	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–
2019	Crie F298	<i>Mendoza</i>	ST490	–	+	–	–
2019	Crie F352	<i>Enteritidis</i>	ST11	–	–	+	–
2019	Crie F164	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–
2019	Crie F165	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–
2019	Crie F168	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–
2019	Crie F170	<i>Enteritidis</i>	ST11	–	–	+	–
2019	Crie F171	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	–	+	–
2020	Crie F919	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	+	–	–
2020	Crie F920	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	+	–	–
2021	Crie F1151	<i>Tythimurium</i>	ST34	–	–	–	+

Таблица 5. Генотипический профиль резистентности *S. enterica* к тетрациклинам

Table 5. Genotypic profile of *S. enterica* resistance to tetracyclines

Год Year	Изолят Isolate	Серотип Serotype	MLST	Детерминанты резистентности Resistance genes			
				<i>tetB</i>	<i>tetA</i>	<i>tetM</i>	<i>tetD</i>
2018	Crie F28	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2018	Crie F29	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	+	-	-
2018	Crie F34	<i>Mendoza</i>	ST490	+	-	-	-
2018	Crie F50	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2018	Crie F40	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2019	Crie F296	<i>Tythimurium</i>	ST19	-	+	-	-
2019	Crie F147	<i>Infantis</i>	ST32	-	+	-	-
2019	Crie F149	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2019	Crie F158	<i>Brandenburg</i>	ST9644	+	-	-	-
2019	Crie F298	<i>Mendoza</i>	ST490	+	-	-	-
2019	Crie F352	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	+	-	-
2019	Crie F164	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2019	Crie F165	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2019	Crie F167	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2019	Crie F168	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2019	Crie F170	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	+	-	-
2019	Crie F171	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	+	-	-
2019	Crie F353	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2018	Crie F46	<i>Tythimurium</i>	ST9644	+	-	-	-
2018	Crie F299	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	+	-	-
2018	Crie F36	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2018	Crie F37	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2020	Crie F919	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	+	-
2020	Crie F920	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2020	Crie F921	<i>Infantis</i>	ST32	-	+	-	-
2021	Crie F1148	<i>Virchow</i>	ST8662	-	+	-	-
2021	Crie F1149	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2021	Crie F1150	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2021	Crie F1151	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	+
2021	Crie F1153	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2021	Crie F1154	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2021	Crie F1155	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2021	Crie F1156	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2021	Crie F1157	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-
2021	Crie F1159	<i>Tythimurium</i>	ST34	+	-	-	-

ности которых был представлен генами синтеза дегидрофолат-редуктазы *dfrA1* ($n = 2,00 \pm 0,18$; 5,9%), *dfrA8* ($n = 2,00 \pm 0,18$; 5,9%), *dfrA12* ($n = 3,00 \pm 0,27$; 8,8%) и *dfrA14* ($n = 2,00 \pm 0,18$; 5,9%), а также генами ($n = 33$; $48,50 \pm 0,59\%$), продуцирующими невосприимчивые к сульфонидам дигидроптеро-

ат-синтазы *sul1* ($n = 6$; $18,2 \pm 0,59\%$), *sul2* ($n = 23$; $69,7 \pm 0,74\%$) и *sul3* ($n = 4$; $12,1 \pm 0,36\%$; табл. 6).

Следует отметить, что несмотря на наличие детерминант антибиотикорезистентности, 10 культур были полностью чувствительными ко всем изученным антибиотикам — Crie F146, Crie F149, Crie

Таблица 6. Генотипический профиль резистентности *S. enterica* к ко-тримоксазолу

Table 6. Genotypic profile of *S. enterica* resistance to co-trimoxazole

Год Year	Изолят Isolate	Серотип Serotype	ST	Детерминанты резистентности Resistance genes						
				<i>sul3</i>	<i>sul2</i>	<i>sul1</i>	<i>dfrA12</i>	<i>dfrA8</i>	<i>dfrA14</i>	<i>dfrA1</i>
2018	Crie F21	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	-	-	-	-	-	-
2018	Crie F28	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2018	Crie F34	<i>Mendoza</i>	ST490	-	-	+	+	-	-	-
2018	Crie F50	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2018	Crie F40	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2018	Crie F46	<i>Tythimurium</i>	ST9644	-	+	-	-	-	-	-
2018	Crie F36	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2018	Crie F37	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2018	Crie F303	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	-	-	-	+	-	-
2019	Crie F146	<i>Enteritidis</i>	ST11	+	-	-	-	-	-	-
2019	Crie F296	<i>Tythimurium</i>	ST19	+	-	-	-	-	-	-
2019	Crie F147	<i>Infantis</i>	ST32	-	-	+	-	-	-	-
2019	Crie F149	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2019	Crie F158	<i>Brandenburg</i>	ST9644	-	+	-	-	-	-	-
2019	Crie F298	<i>Mendoza</i>	ST490	-	-	+	+	-	-	-
2019	Crie F164	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2019	Crie F165	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2019	Crie F166	<i>Enteritidis</i>	ST11	-	-	-	-	+	-	-
2019	Crie F167	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2019	Crie F168	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2019	Crie F353	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2020	Crie F919	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	+	-	-	-
2020	Crie F920	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	+	-
2020	Crie F921	<i>Infantis</i>	ST32	-	-	+	-	-	+	-
2021	Crie F1148	<i>Virchow</i>	8662	-	-	+	-	-	-	+
2021	Crie F1149	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2021	Crie F1150	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2021	Crie F1151	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	-	+	-	-	-	+
2021	Crie F1153	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2021	Crie F1154	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2021	Crie F1155	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2021	Crie F1156	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2021	Crie F1157	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-
2021	Crie F1159	<i>Tythimurium</i>	ST34	-	+	-	-	-	-	-

F158, Crie F159, Crie F162, Crie F163, Crie F164, Crie F165, Crie F167 и Crie F168. Кроме этого, в нашем исследовании не было выявлено карбапенемаз классов А (KPC) и В (GIM, VIM, IMP, NDM, SPM и FOX).

Практически все культуры *Salmonella*, продуцирующие БЛРС или AmpC ($n = 20$; $51,30 \pm 0,27\%$), характеризовались полной фенотипической чувствительностью к другим, не-бета-лактамам классам антибиотиков, включая фторхинолоны; $46,20 \pm 0,27\%$ ($n = 18$) изолятов микроорганизмов были резистентными к 1-2 не-лактамам классам антибиотиков.

При анализе MLST *in silico* выявлены 10 различных сиквенс-типов MDR-изолятов *S. enterica*: ST11 серовара *Enteritidis* ($n = 31$; $47,0 \pm 0,57\%$), ST34 и ST19 серовара *Typhimurium* ($n = 21$; $33,30 \pm 0,51\%$ и $n = 3$; $4,50 \pm 0,10\%$ соответственно), ST32 серовара *Infantis* ($n = 4$; $6,10 \pm 0,13\%$), ST490 серовара *Mendoza* ($n = 3$; $4,50 \pm 0,10\%$), ST897 серовара *Bredeney* ($n = 1$; $1,50 \pm 0,03\%$), ST8662 серовара *Virchow* ($n = 1$; $1,50 \pm 0,03\%$), ST1992 серовара *London* ($n = 1$; $1,00 \pm 0,03\%$), ST1986 серовара *Stanleyville* ($n = 1$; $1,00 \pm 0,03\%$). У культур сальмонелл Crie F46 и Crie F158 был выявлен новый сиквенс-тип ST9644. Доминирующие сиквенс-типы ST11, ST34, ST32, ST490 и ST19 были связаны со множественной резистентностью культур, которые содержали детерминанты резистентности к 7 классам антибиотиков (табл. 2–6), в то время как сиквенс-типы ST897, ST1992 и ST1986 содержали гены, обуславливающие резистентность только к аминогликозидам.

Культура Crie F1151 была выделена из кулинарной продукции и таксономически относилась к сальмонеллам серотипа *Typhimurium*. Культура отличалась фенотипической мультирезистентностью к пенициллинам, цефалоспорином, азтреонаму, фторхинолонам, аминогликозидам, триметоприм/сульфаметоксазолу и тетрациклинам, кодируемым соответствующими детерминантами резистентности: *aac(6)-IIC*, *aac(6)-Iaa*, *aadA1*, *aph(3')-Ia*, *blaDHA-1*, *blaSHV-12*, *blaTEM-1B*, *aac(6)-Ib-cr*, *catA2*, *qnrB4*, *sul1*, *dfrA1* и *tetB*, *tetD* соответственно. Генотипический профиль резистентности культуры *S. typhimurium* Crie F1151 также содержал детерминанты, обуславливающие резистентность к макролидам *ereA*. Данный изолят сальмонеллы был единственным, у которого была выявлена детерминанта *mcr-9*, несмотря на фенотипическую чувствительность к колистину, и *aac(6)-Ib-cr*, обуславливающая одновременную резистентность к фторхинолонам и аминогликозидам.

Обсуждение

Сальмонеллёз является часто регистрируемой желудочно-кишечной инфекцией у людей и важной причиной вспышек пищевых отравлений во всём

мире. В Европейском союзе (ЕС) в 2019 г. число подтверждённых случаев сальмонеллёза составило 87 923 человека; в 2020 г. — 57 702 человека, что стало самым низким зарегистрированным числом с 2007 г. из-за последствий выхода Великобритании из ЕС и пандемии COVID-19 [9].

Нами были изучены культуры *S. enterica*, выделенные из различных пищевых продуктов на территории Республики Беларусь в 2018–2021 гг., с целью оценки их профилей чувствительности к антибиотикам. Наши данные показали, что самыми распространёнными источниками сальмонелл были мясо свинины и птицепродукты, в том числе обработанные. При этом в отношении птицепродуктов можно отметить, что распространённость резистентных сальмонелл значительно увеличилась за период исследований — с 19,8% в 2018 г. до 65,1% в 2021 г. Наблюдаемая в наших исследованиях распространённость сальмонелл в основном в продукции из мяса свинины, курицы и индейки была сравнима с зарегистрированными в США, Египте и Колумбии [12–14]. Преобладающими серотипами за все годы исследований были *Enteritidis* (50,8%) и *Typhimurium* (9,0%). Доминирование этих серотипов в мясной продукции также выявлено в исследованиях из Индии и Саудовской Аравии, где на долю серотипов *Enteritidis* и *Typhimurium* приходилось более 95% изолятов [3, 11]. Согласно данным доклада ЕС о зоонозах «Единое здоровье» (2020), в европейском регионе также доминировал серотип *Enteritidis* [15].

Анализ фенотипической резистентности культур, выделенных на территории Республики Беларусь, показал высокую чувствительностью к препаратам фторхинолоновой группы — от 88,4 до 100%. Однако на протяжении периода мониторинга наблюдался рост резистентных культур до 11,6%. В США на протяжении 2018–2021 гг., по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний в США², также наблюдался общий тренд растущей резистентности сальмонелл к действию ципрофлоксацина на 8,5%. Высокая активность фторхинолонов также показана в отношении сальмонелл, выделенных из мяса свинины в Таиланде: чувствительными были 76% изученных культур. У *S. enteritidis*, наиболее распространённого типа сальмонелл у людей, наблюдались тенденции к увеличению резистентности к антибиотикам класса фторхинолонов. По данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, у животных устойчивость *S. enteritidis* к этим антибиотикам была от умеренной до высокой [16].

Уровень фенотипической устойчивости к цефалоспорином 3-го поколения сальмонелл, выде-

² NARMS Now: Human Data.
URL: <https://wwwn.cdc.gov/narmsgnow/>

ленных на территории Республики Беларусь, был невысоким: до 16,3%. За 2018–2021 гг. наблюдался рост резистентных к цефалоспорином 3-го поколения культур в 5,6 раза: с 2,9% в 2019 г. до 16,3% в 2021 г. Согласно данным Центров по контролю и профилактике заболеваний в США³, доля резистентных культур к цефалоспорином в выбранный период времени также была небольшой: 2,3% в 2018 г., 1,7% в 2019 г. и стабильно держалась на отметке 2% в 2020 и 2021 гг. В отчёте, опубликованном Европейским центром профилактики и контроля заболеваний и Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов, указано, что в 2019 г. доля цефотаксим-резистентных и цефтазидим-резистентных культур в европейском регионе сохранялась на низких уровнях — 1,8 и 1,2% соответственно [17].

Распространение MDR-сальмонелл представляет серьёзную проблему для здоровья, поскольку они вызывают более длительные госпитализации, продолжительные болезни и более высокий уровень смертности, чем чувствительные изоляты сальмонелл [17, 18]. Европейский центр профилактики и контроля заболеваний в докладе в 2021 г. отметил выросшую до критических отметок долю MDR-изолятов *S. enterica* из мяса свинины и её полуфабрикатов: до 56,5% [17]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, из 100 тыс. случаев сальмонеллеза каждый год большое количество вызвано MDR-изолятами *S. enterica* [19], причём большинство из них произошло в результате употребления заражённых продуктов животного происхождения, особенно говядины, свинины и продуктов из птицы [20, 21]. Среди изученных изолятов сальмонелл, выделенных на территории Республики Беларусь, 19% культур показали профиль MDR с устойчивостью к 3 и более классам антимикробных препаратов, что сравнимо с данными исследований египетских учёных [22]. В США в 2008–2017 гг. устойчивость к 3 и более препаратам проявляли 28,0% изученных бактерий, изолированных из птицепродуктов [23]. В исследованиях китайских коллег MDR-устойчивость показывали 95,33% сальмонелл, выделенных из мяса свинины [24]; тайландскими учёными также была отмечена мультирезистентность 23,2% сальмонелл, выделенных из мяса уток [25].

Анализ MLST *in silico* MDR-изолятов сальмонелл, выделенных на территории Республики Беларусь, выявил 5 сиквенс-типов *S. enterica*, связанных с множественной устойчивостью культур сальмонелл. Доминирующими сиквенс-типами были ST11 серовара *Enteritidis* (47,0 ± 0,57%), ST34 (33,3 ± 0,51%) и ST19 (4,5 ± 0,10%) серовара *Typhimurium*. Данные сиквенс-типы были также распространёнными в Китае и Ираке, где среди

сальмонелл серовара *Typhimurium* преобладал ST19 [26–28]. В ЕС преобладающим сиквенс-типом был ST11 серовара *Enteritidis*, в то время как на территории России доминирующим является серотип *Infantis* ST32 [29].

Проведённые нами генотипические исследования культур, выделенных на территории Республики Беларусь, выявили 5 генов, обуславливающих резистентность к бета-лактамам антибиотикам: *blaTEM-1B*, *blaTEM-1C*, *blaDHA-1*, *blaSHV-12*, а также цефалоспориноазы класса *blaCMY-2*. Вероятнее всего, ежегодный рост доли фенотипически резистентных культур связан с активацией генов резистентности БЛРС, т.к. исследования показали, что 56,5% всех исследованных MDR-изолятов продуцировали БЛРС. Ген *blaSHV* идентифицирован в основном у представителей семейства *Enterobacteriaceae*, изолированных из различных экосистем: человека, животных и окружающей среды [30, 31]. Вероятно, продуцируемые хромосомной пенициллиназой *Klebsiella pneumoniae*, *SHV* бета-лактамазы в настоящее время включают большое количество аллельных вариантов: БЛРС, не-БЛРС и несколько неклассифицированных вариантов, ввиду чего они были выделены в наших исследованиях [32].

Фенотипическая характеристика большинства MDR-культур ($n = 59$; 85,5%) соответствовала молекулярному механизму резистентности и была обусловлена спектром ферментативной активности бета-лактамаз. Полученные данные полного совпадения фенотипических и генотипических признаков устойчивости культур из Беларуси к цефалоспорином 3-го поколения подтвердили диагностическую ценность индикаторных препаратов цефтазида, цефтриаксона, цефоперазона и цефотаксима. При трехлетнем мониторинге европейскими лабораториями за сальмонеллами, выделенными из различных категорий пищевых продуктов, была также показана диагностическая ценность для обнаружения цефалоспориноаз индикаторных препаратов цефтриаксона, цефтазида и цефотаксима [9]. Резкое увеличение доли фенотипически резистентных культур к тетрациклину (с 3,9 до 23,3%) наряду с высоким процентом культур (52,2%), содержащих детерминанты резистентности, могут свидетельствовать о чрезмерном употреблении антибиотиков из группы тетрациклинов в сельском хозяйстве, за счёт чего происходят накопление и передача генетического материала антибиотикорезистентности между патогенными бактериями. Наличие детерминант антибиотикорезистентности у чувствительных культур, а также наличие генов *ereA* и *mcr-9* у *S. typhimurium* Crie F-1151 может служить подтверждением потенциала сальмонелл выступать в качестве вектора передачи генов антибиотикорезистентности другим микроорганизмам. По данным литературы, детерминанты *mcr-9* наряду с детерминантами

³ NARMS Now: Human Data.

URL: <https://wwwn.cdc.gov/narmsnow/>

mcr-1 считаются наиболее распространёнными в мире [33]. По данным Национальной базы данных организмов, устойчивыми к антибиотикам лидерами по количеству *mcr-9*-позитивных изолятов являются США. В европейском регионе и на территории России, а также в Китае доминирующими являются детерминанты *mcr-9* и *mcr-1* [33].

Полученные данные, безусловно, вызывают тревогу, поскольку все исследуемые нами изоляты микроорганизмов были получены из образцов продуктов питания, предназначенных для употребления в пищу человеком. Несмотря на снижение рисков заболеваний пищевого происхождения при термической обработке продуктов питания, гены антибиотикорезистентности сохраняются и при попадании в организм могут передаваться микробиоценозу кишечника, передавая резистентность другим микроорганизмам [34]. Таким образом, наши данные соответствуют последним рекомендациям Европейского агентства по безопасности продуктов питания о необходимости изучения фенотипической и генотипической характеристики изолятов микроорганизмов пищевого происхождения при мониторинге и эпиднадзоре за устойчивостью к антибиотикам, особенно в подходе «Единое здоровье», который признает взаимосвязь здоровья человека, животных и окружающей среды.

Заключение

Нерациональное использование антибиотиков в медицине и ветеринарии во многом способствовало возникновению и распространению резистентных изолятов нетифоидных сальмонелл.

Полученные в результате наших исследований данные о медленно растущей фенотипической резистентности к антибиотикам 1-й линии (цефалоспорином и фторхинолонам) и наличии плазмидопосредованных детерминант резистентности говорят о возможном серьёзном ограничении выбора эффективных противомикробных препаратов в будущем. По этой причине крайне важно отслеживать фенотипы и генотипы устойчивости к противомикробным препаратам, а также пути передачи культуры *S. enterica* через пищевую цепь.

Наличие большого разнообразия детерминант резистентности при довольно высокой фенотипической чувствительности культур позволяет предположить, что источники выделения изолятов микроорганизмов могли подвергаться воздействию антибиотиков и/или приобретать детерминанты резистентности от других микроорганизмов.

Проведённые исследования свидетельствуют о необходимости проведения дальнейшего мониторинга распространённости устойчивых к антибиотикам бактерий пищевого происхождения на территории Республики Беларусь, особенно с точки зрения подхода «Единое здоровье».

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Павлова А.С., Бочарова Ю.А., Кулешов К.В. и др. Молекулярные детерминанты резистентности *Salmonella enterica* к антибиотикам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(6):721–30. Pavlova A.S., Bocharova Yu.A., Kuleshov K.V., et al. Molecular determinants of antibiotic resistance in *Salmonella enterica* antibiotic resistance. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2021;98(6):721–30. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-140>. EDN: <https://elibrary.ru/zqrygu>
2. Решетнева И.Т., Перьянова О.В., Дмитриева Г.М., Остапова Т.С. Антибиотикорезистентность сальмонелл, выделенных на территории Красноярского края. *Гигиена и санитария*. 2015;94(2):35–8. Reshetneva I.T., Per'yanova O.V., Dmitrieva G.M., Ostapova T.S. Antibiotic resistance of *Salmonella* spp. isolated in the territory of the Krasnoyarsk region. *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(2):35–8. EDN: <https://elibrary.ru/tphjlx>
3. Al-Ansari M.M., Aljubali M.M., Somily A.M., et al. Isolation and molecular characterization of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovars. *J. Infect. Public Health*. 2021;14(12):1767–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.10.011>
4. Похиленко В.Д., Баранов А.М., Детушев К.В. Методы длительного хранения коллекционных культур микроорганизмов и тенденции развития. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2009;(4):99–121. Pokhilenko V.D., Baranov A.M., Detushhev K.V. Methods of long-term storage of collection cultures of microorganisms and development trends. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki*. 2009;(4):99–121. EDN: <https://elibrary.ru/lakpfx>
5. Bankevich A., Nurk S., Antipov D., et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J. Comput. Biol.* 2012;19(5):455–77. DOI: <https://doi.org/10.1089/cmb.2012.0021>
6. Shelonkov A., Mikhaylova Y., Yanushevich Y., et al. Molecular typing, characterization of antimicrobial resistance, virulence profiling and analysis of whole-genome sequence of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(5):261. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050261>
7. Zankari E., Hasman H., Cosentino S., et al. Identification of acquired antimicrobial resistance genes. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012;67(11):2640–4. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dks261>
8. Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов. *Consilium Medicum*. 2006;8(1):35–41. Yakovlev V.P. Antimicrobial preparations of fluoroquinolones group. *Consilium Medicum*. 2006;8(1):35–41. EDN: <https://elibrary.ru/rglblxl>
9. Gambino D., Gargano V., Butera G., et al. Food is reservoir of MDR *Salmonella*: prevalence of ESBLs profiles and resistance genes in strains isolated from food. *Microorganisms*. 2022;10(4):780. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040780>
10. Ngoi S.T., Teh C.S., Chai L.C., Thong K.L. Overview of molecular typing tools for the characterization of *Salmonella enterica* in Malaysia. *Biomed. Environ. Sci.* 2015;28(10):751–64. DOI: <https://doi.org/10.3967/bes2015.105>
11. Kumar Y., Singh V., Kumar G., et al. Serovar diversity of *Salmonella* among poultry. *Indian J. Med. Res.* 2019;150(1):92–5. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1798_17
12. Mamber S.W., Mohr T., Barlow K., et al. Occurrence of *Salmonella* in ready-to-eat meat and poultry product samples from U.S. Department of Agriculture-Regulated Producing Establishments. II. *Salmonella* in ready-to-eat pork barbecue products, from 2005 to 2012. *J. Food Prot.* 2018;81(10):1737–42. DOI: <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-18-026>

13. Rodríguez R., Fandiño C., Donado P., et al. Characterization of *Salmonella* from commercial egg-laying hen farms in a central region of Colombia. *Avian Dis.* 2015;59(1):57–63. DOI: <https://doi.org/10.1637/10873-052714-reg>
14. Elkenany R., Elsayed M.M., Zakaria A.I., et al. Antimicrobial resistance profiles and virulence genotyping of *Salmonella enterica* serovars recovered from broiler chickens and chicken carcasses in Egypt. *BMC Vet. Res.* 2019;15(1):124. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1867-z>
15. European Food Safety Authority; European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. *EFSA J.* 2021;19(12):e06971. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6971>
16. European Food Safety Authority; 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 2019–2020. *EFSA J.* 2022;20(3):e07209. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7209>
17. European Food Safety Authority; 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 2018/2019. *EFSA J.* 2021;19(4):e06490. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6490>
18. Proietti P.C., Stefanetti V., Musa L., et al. Genetic profiles and antimicrobial resistance patterns of *Salmonella infantis* strains isolated in Italy in the food chain of broiler meat production. *Antibiotics (Basel).* 2020;9(11):814. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110814>
19. WHO. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. Geneva; 2014.
20. Castro-Vargas R.E., Herrera-Sánchez M.P., Rodríguez-Hernández R., Rondón-Barragán I.S. Antibiotic resistance in *Salmonella* spp. isolated from poultry: a global overview. *Vet. World.* 2020;13(10):2070–84. DOI: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2020.2070-2084>
21. Campos J., Mourão J., Peixe L., Antunes P. Non-typhoidal *Salmonella* in the pig production chain: a comprehensive analysis of its impact on human health. *Pathogens.* 2019;8(1):19. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens8010019>
22. Lamas A., Fernandez-No I.C., Miranda J.M., et al. Prevalence, molecular characterization and antimicrobial resistance of *Salmonella* serovars isolated from northwestern Spanish broiler flocks (2011–2015). *Poult. Sci.* 2016;95(9):2097–105. DOI: <https://doi.org/10.3382/ps/pew150>
23. Yin X., M'ikanatha N.M., Nyirabahizi E., et al. Antimicrobial resistance in non-Typhoidal *Salmonella* from retail poultry meat by antibiotic usage-related production claims – United States, 2008–2017. *Int. J. Food Microbiol.* 2021;342:109044. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109044>
24. Xu Z., Chen X., Tan W., et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* and *Staphylococcus aureus* in fattening pigs in Hubei Province, China. *Microb. Drug Resist.* 2021;27(11):1594–602. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0585>
25. Sinwat N., Witoonsatian K., Chumsing S., et al. Antimicrobial resistance phenotypes and genotypes of *Salmonella* spp. isolated from commercial duck meat production in Thailand and their minimal inhibitory concentration of disinfectants. *Microb. Drug Resist.* 2021;27(12):1733–41. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0230>
26. Yang J., Zhang Z., Zhou X., et al. Prevalence and characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* isolates from retail foods in Shanghai, China. *Foodborne Pathog. Dis.* 2020;17(1):35–43. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2671>
27. Zhao X., Hu M., Zhang Q., et al. Characterization of integrons and antimicrobial resistance in *Salmonella* from broilers in Shandong, China. *Poult. Sci.* 2020;99(12):7046–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.09.071>
28. Harb A., Habib I., Mezal E.H., et al. Occurrence, antimicrobial resistance and whole-genome sequencing analysis of *Salmonella* isolates from chicken carcasses imported into Iraq from four different countries. *Int. J. Food Microbiol.* 2018;284:84–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.07.007>
29. Egorova A., Mikhaylova Y., Saenko S., et al. Comparative whole-genome analysis of Russian foodborne multidrug-resistant *Salmonella infantis* isolates. *Microorganisms.* 2021;10(1):89. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10010089>
30. Alcalá L., Alonso C.A., Simón C., et al. Wild birds, frequent carriers of extended-spectrum β -lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* of CTX-M and SHV-12 types. *Microb. Ecol.* 2016;72(4):861–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-015-0718-0>
31. Liakopoulos A., Mevius D., Ceccarelli D. A review of SHV extended-spectrum β -lactamases: neglected yet ubiquitous. *Front. Microbiol.* 2016;7:1374. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01374>
32. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2018;62(10):e01076–18. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18>
33. Ling Z., Yin W., Shen Z., et al. Epidemiology of mobile colistin resistance genes MCR-1 to MCR-9. *J. Antimicrob. Chemother.* 2020;75(11):3087–95. DOI: <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa205>
34. Groussin M., Poyet M., Sistiaga A., et al. Elevated rates of horizontal gene transfer in the industrialized human microbiome. *Cell.* 2021;184(8):2053–67.e18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.052>

Информация об авторах

Куликова Нина Георгиевна[✉] — к.б.н., с.н.с. направления клинической микробиологии лаб. клинической микробиологии и микробной экологии человека ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, kulikova_ng@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0002-1716-6969>

Чернышков Алексей Валерьевич — к.м.н., с.н.с. направления клинической микробиологии лаб. клинической микробиологии и микробной экологии человека ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7049-4195>

Михайлова Юлия Владимировна — к.б.н., зав. лаб. молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5646-538X>

Зенькович Александр Леонидович — зам. главного врача по лабораторному делу Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

Information about the authors

Nina G. Kulikova[✉] — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of human clinical microbiology and microbial ecology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, kulikova_ng@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0002-1716-6969>

Alexey V. Chernyshkov — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Laboratory of human clinical microbiology and microbial ecology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7049-4195>

Yuliya V. Mikhaylova — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory for molecular mechanisms of antibiotic resistance, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5646-538X>

Alexander L. Zenkovich — deputy chief physician of the laboratory case, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Довнар Дарья Александровна — врач-бактериолог микробиологической референс-лаборатории Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

Марейко Алла Михайловна — врач-бактериолог микробиологической референс-лаборатории Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

Битюмина Люция Айткалиевна — врач-бактериолог направления клинической микробиологии лаб. клинической микробиологии и микробной экологии человека ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5378-0827>

Шеленков Андрей Александрович — к.ф.м.н., с.н.с. лаб. молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7409-077X>

Егорова Анна Евгеньевна — н.с. лаб. молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0486-1353>

Саенко Степан Сергеевич — м.н.с. лаб. молекулярных механизмов антибиотикорезистентности ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4925-1308>

Манзенюк Игорь Николаевич — к.м.н., помощник директора по научной работе ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-1146-1430>

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 01.11.2022;
принята к публикации 14.01.2023;
опубликована 28.04.2023

Daria A. Dovnar — doctor, Microbiological reference laboratory, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Ala M. Mareiko — doctor, Microbiological reference laboratory, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Lyutsiya A. Bityumina — bacteriologist, Laboratory of human clinical microbiology and microbial ecology, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5378-0827>

Andrey A. Shelenkov — Cand. Sci. (Appl. Math.), senior researcher, Laboratory of molecular mechanisms of antibiotic resistance, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7409-077X>

Anna E. Egorova — researcher, Laboratory of molecular mechanisms of antibiotic resistance, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0486-1353>

Stepan S. Saenko — junior researcher, Laboratory of molecular mechanisms of antibiotic resistance, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4925-1308>

Igor N. Manzenyuk — Cand. Sci. (Med.), assistant director for research, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-1146-1430>

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 01.11.2022;
accepted for publication 14.01.2023;
published 28.04.2023