

Оригинальное исследование  
<https://doi.org/10.36233/0372-9311-803>



## Молекулярная эпидемиология нозокомиального клона *Salmonella* Typhimurium ST328 по данным полногеномного секвенирования

Тапальский Д.В.<sup>1✉</sup>, Карпова Е.В.<sup>1</sup>, Макарова М.А.<sup>2,3</sup>, Кафтырева Л.А.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ГНУ «Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь»;

<sup>2</sup>ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>ФБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

**Введение.** *Salmonella enterica* серовара Typhimurium остаётся одной из ведущих причин острого бактериального гастроэнтерита. Формирование и распространение клонов высокого риска, обладающих множественной лекарственной устойчивостью и способностью к длительной циркуляции в стационарах, представляет серьёзную угрозу общественному здоровью.

**Цель:** на основе геномных данных провести характеристику изолятов *S. Typhimurium* ST328, включая определение его популяционной структуры, филогеографии и механизмов антибиотикорезистентности в контексте глобальной популяции *S. Typhimurium*.

**Материалы и методы.** Исследовано 11 изолятов *S. Typhimurium*, выделенных от детей с нозокомиальным сальмонеллёзом в Гомеле в 2002 г. Определение минимальных подавляющих концентраций антибиотиков проводили методом микроразведений в бульоне, фенотипическую детекцию β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) — методом «двойных дисков». Полногеномное секвенирование выполнено на платформе «Illumina MiSeq». Биоинформатический анализ включал серогенотипирование, мультилокусное секвенирование-типирование (MLST), рибосомальное MLST, идентификацию генов резистентности и филогенетический SNP-анализ с использованием базы данных EnterovBase.

**Результаты.** Установлено, что 81,8% изолятов принадлежат к сиквенс-типу ST328 и рибосомальному типу rST60463. Фенотипически 72,7% штаммов проявляли резистентность к цефалоспорином III поколения, 63,6% продуцировали БЛРС. Ген *bla*<sub>CTX-M-5</sub> детектирован у 77,8% штаммов ST328, что полностью коррелировало с фенотипом. Филогенетический анализ 112 штаммов ST328 из 10 стран выявил 2 подгруппы (rST1344 и rST60463), различающиеся по географическому распространению и профилям резистентности. Поиск среди 713 тыс. геномов сальмонелл в EnterovBase подтвердил специфическую ассоциацию *bla*<sub>CTX-M-5</sub> исключительно с линией ST328/rST60463.

**Выводы.** Клон *S. Typhimurium* ST328/rST60463, продуцирующий БЛРС CTX-M-5, циркулировал на территории Беларуси в 2002 г. и представляет собой клон высокого эпидемиологического риска. Полученные результаты подчёркивают важность геномного мониторинга нозокомиальных патогенов с использованием международных баз данных.

**Ключевые слова:** *Salmonella Typhimurium*; ST328; β-лактамазы расширенного спектра; CTX-M-5; полногеномное секвенирование; EnterovBase; нозокомиальные инфекции; антибиотикорезистентность; мультилокусное секвенирование-типирование; рибосомальное мультилокусное секвенирование-типирование

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов или их законных представителей. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (протокол № 89 от 02.11.2023).

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

**Для цитирования:** Тапальский Д.В., Карпова Е.В., Макарова М.А., Кафтырева Л.А. Молекулярная эпидемиология нозокомиального клона *Salmonella Typhimurium* ST328 по данным полногеномного секвенирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2026;103(2):216–228.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-803>

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

# Molecular epidemiology of the nosocomial *Salmonella* Typhimurium ST328 clone based on whole-genome sequencing data

Dmitry V. Tapalski<sup>1</sup>✉, Elena V. Karpova<sup>1</sup>, Mariia A. Makarova<sup>2,3</sup>, Lidiya A. Kaftyreva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

## Abstract

**Background.** *Salmonella enterica* serovar Typhimurium remains one of the leading causes of acute bacterial gastroenteritis worldwide. The emergence and dissemination of high-risk clones with multidrug resistance and capacity for prolonged nosocomial circulation represents a serious public health threat.

**Objective:** Based on genomic data, to characterize *S. Typhimurium* ST328 isolates, including the determination of its population structure, phylogeography, and mechanisms of antimicrobial resistance in the context of the global *S. Typhimurium* population.

**Materials and methods.** Eleven *S. Typhimurium* isolates were recovered from children with nosocomial salmonellosis in Gomel, Belarus, in 2002. Minimum inhibitory concentrations (MICs) were determined by broth microdilution method. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) production was detected using the double-disk method. Whole-genome sequencing was performed on the Illumina MiSeq platform. Bioinformatic analysis included serogenotyping (SISTR), multilocus sequence typing (MLST), ribosomal MLST (rMLST), identification of resistance genes (ResFinder 4.1), and phylogenetic single-nucleotide polymorphism (SNP) analysis using the Enterobase database.

**Results.** A total of 81.8% of isolates belonged to sequence type ST328 and ribosomal type rST60463. Phenotypically, 72.7% of strains exhibited resistance to third-generation cephalosporins, and 63.6% produced ESBL. The *bla*<sub>CTX-M-5</sub> gene was detected in 77.8% of ST328 strains, which completely correlated with the phenotype. Phylogenetic analysis of 112 ST328 strains from 10 countries revealed two subgroups (rST1344 and rST60463), differing in geographic distribution and resistance profiles. Screening of 713,000 *Salmonella* genomes in Enterobase confirmed that *bla*<sub>CTX-M-5</sub> was associated exclusively with the ST328/rST60463 lineage.

**Conclusions.** The *S. Typhimurium* ST328/rST60463 clone, producing ESBL CTX-M-5, circulated in Belarus in 2002 and represents a high-risk epidemiological clone. The results underscore the importance of enhanced genomic surveillance of nosocomial pathogens using international databases.

**Keywords:** *Salmonella Typhimurium*; ST328; extended-spectrum  $\beta$ -lactamases; CTX-M-5; whole-genome sequencing; Enterobase; nosocomial infections; antimicrobial resistance; MLST; rMLST

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients or their legal representatives. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Saint-Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology (protocol No. 89, November 2, 2023).

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**For citation:** Tapalski D.V., Karpova E.V., Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Molecular epidemiology of the nosocomial *Salmonella* Typhimurium ST328 clone based on whole-genome sequencing data. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2026;103(2):216–228.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-803>

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

## Введение

*Salmonella enterica* подвида *enterica* остаётся одной из ведущих причин острого бактериального гастроэнтерита во всём мире. В течение последних десятилетий глобальная эпидемиология сальмонеллёза характеризуется доминированием 2 основных сероваров: *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*. На территории России и Беларуси заболеваемость сальмо-

неллёзом стабильно высокая — 13,7–55,0 случая на 100 тыс. населения<sup>1,2</sup>.

Особую тревогу вызывает формирование и распространение клонов высокого риска, обладаю-

<sup>1</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.; 2024. 368 с.

<sup>2</sup> Доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2024 году». Минск; 2025. 178 с.

щих множественной лекарственной устойчивостью и способностью к длительной циркуляции в популяции человека [1, 2].

Первые свидетельства циркуляции устойчивых к цефалоспорином III поколения штаммов *S. Typhimurium* на территории Беларуси относятся к началу 2000-х гг. В период 2001–2002 гг. в Гомельском регионе была зарегистрирована серия вспышек нозокомиального сальмонеллёза среди детей раннего возраста. Выделенные штаммы демонстрировали необычный для того времени фенотип резистентности, включающий устойчивость к цефалоспорином расширенного спектра при сохранении чувствительности к карбапенемам. Молекулярно-генетическое исследование выявило, что механизмом резистентности является продукция β-лактамазы CTX-M-5, и все штаммы, по данным типирования с использованием пульс-электрофореза (pulsed-field gel electrophoresis, PFGE), принадлежат к единому генетическому варианту [3].

Последующие исследования показали, что проблема CTX-M-5-продуцирующих штаммов *S. Typhimurium* не ограничивается Беларусью. Молекулярная характеристика изолятов с использованием PFGE и мультилокусного анализа тандемных повторов (multiple-locus variable-number tandem repeat analysis, MLVA) подтвердила клональную природу возбудителя множественных географически разобщённых вспышек. Параллельные исследования в России и Казахстане выявили циркуляцию генетически родственных штаммов в обширном ареале. Систематический анализ 88 цефотаксим-резистентных изолятов, собранных в 10 регионах 3 стран в период с 1996 по 2009 г., продемонстрировал беспрецедентно длительную циркуляцию единого клона [4].

Типирование методами MLVA и мультилокусного секвенирования-типирования (MLST) показало, что все 88 изолятов принадлежат к ST328 — однолокусному варианту наиболее распространённого в мире ST19. MLVA выявил 17 типов, различающихся по 1–2 локусам, и указал, что наиболее ранние изоляты 1996 г. из Санкт-Петербурга могли представлять собой прародительский штамм, потомки которого распространились по 3 странам. Все изоляты продуцировали β-лактамазу CTX-M-5, ассоциированную с мобильным элементом ISEcp1 (insertion sequence *Escherichia coli* promoter 1) и локализованную на высокомолекулярных плазидах семейства pCTXM5. Важной особенностью клона стал гипермутабельный фенотип, обусловивший повышение частоты спонтанных мутаций устойчивости в  $10^4$  раз и независимое приобретение устойчивости к фторхинолонам (ФХ) у 43,2% изолятов через точечные мутации в гене *gyrA* [5, 6].

Исследование клона *S. Typhimurium* ST328 отражает эволюцию методологических подходов

в молекулярной эпидемиологии. Ранние работы (2001–2004 гг.) базировались на PFGE-типировании и ПЦР-детекции генов резистентности. Внедрение MLVA (2007–2012 гг.) повысило дискриминационную способность, а MLST позволил интегрировать локальные данные в глобальный контекст. Однако все предыдущие исследования анализировали ограниченные наборы геномных маркеров. Настоящее исследование знаменует переход к принципиально новому уровню — полногеномному секвенированию (whole-genome sequencing, WGS) с интеграцией данных в специализированную биоинформатическую систему Enterobase [7].

Enterobase<sup>3</sup> представляет собой глобальную платформу для хранения и анализа геномов энтеробактерий, включающую более 700 тыс. геномов *Salmonella*. Платформа автоматически выполняет сборку геномов, аннотацию, серо- и генотипирование, выявление детерминант резистентности, MLST, рибосомальное MLST (по 51 гену рибосомальных белков) и построение филогенетического дерева на основе однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism, SNP) [8].

Применение WGS и Enterobase к клону ST328 позволяет уточнить внутриклональную филогенетическую структуру, выявить криптические подгруппы методом rMLST, проследить глобальное распространение клона путём сравнения с сотнями тысяч геномов, установить специфичность ассоциации *bla*<sub>CTX-M-5</sub> с линией ST328 в масштабе всей видовой популяции *S. enterica* и реконструировать эволюционную историю приобретения устойчивости к различным классам антибиотиков. Таким образом, настоящая работа представляет собой новый этап в изучении международного клона высокого риска *S. Typhimurium* ST328, основанный на современных геномных технологиях и глобальных биоинформатических ресурсах.

**Цель** исследования — на основе геномных данных провести характеристику изолятов *S. Typhimurium* ST328, включая определение его популяционной структуры, филогеографии и механизмов антибиотикорезистентности в контексте глобальной популяции *S. Typhimurium*.

## Материалы и методы

В исследование включены 11 неповторяющихся изолятов (не более 1 изолята от 1 пациента) *S. enterica* серовара *Typhimurium*, выделенных из клинического материала (образцы стула) детей в возрасте 0–3 лет, госпитализированных с острым гастроэнтеритом в 2002 г. в стационары г. Гомеля. Исследование основано на анализе архивных бактериальных изолятов *S. Typhimurium*, выделенных в 2002 г. в ходе рутинной диагностической

<sup>3</sup> URL: <https://enterobase.warwick.ac.uk>

лабораторной работы. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов или их законных представителей. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (протокол № 89 от 02.11.2023).

Видовая идентификация изолятов была выполнена с использованием коммерческих биохимических тест-систем, серотипирование проводилось по схеме Уайта–Кауфмана с использованием коммерческих агглютинирующих сывороток. Коллекция изолятов хранилась при  $-70^{\circ}\text{C}$  в бульоне с сердечно-мозговой вытяжкой и 30% глицерина до момента проведения молекулярно-генетических исследований, пассажный возраст штаммов после восстановления из замороженного состояния составлял не более 3 пассажей.

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) антибиотиков определяли референтным методом последовательных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтон, категории чувствительности интерпретировали в соответствии с рекомендациями EUCAST v. 15: S — чувствительный (susceptible, standard dosing regimen); I — чувствительный при увеличенной экспозиции (susceptible, increased exposure); R — резистентный<sup>4</sup>. Определяли чувствительность к цефтазидиму, меропенему, колистину, ципрофлоксацину и амикацину.

Производство  $\beta$ -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) выявляли методом «двойных дисков». Бактериальную суспензию (оптическая плотность 0,5 по Мак-Фарланду) наносили газонным посевом на агар Мюллера–Хинтон. Через 10 мин накладывали диски с амоксициллином/клавулановой кислотой (20/10 мкг) в центр и диски с цефтазидимом и цефотаксимом (по 30 мкг) на расстоянии 20 и 30 мм от центрального диска. После инкубации при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 18–20 ч оценивали наличие синергизма между цефалоспорином и ингибитором  $\beta$ -лактамаз как фенотипическое подтверждение продукции БЛРС. Параллельно с анализом испытываемых культур исследовали контрольные штаммы *E. coli* ATCC 25922 (БЛРС<sup>-</sup>) и *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (БЛРС<sup>+</sup>).

Геномная ДНК была выделена с использованием набора «QIAamp DNA Mini Kit» («Qiagen»). Библиотеки для секвенирования готовили с использованием набора «Nextera XT DNA Library Preparation Kit» («Illumina»). WGS выполнено на платформе MiSeq («Illumina») с получением парноконцевых прочтений длиной  $2 \times 250$  п. н.

Необработанные парноконцевые прочтения были загружены в модуль «Salmonella»<sup>5</sup> базы данных Enterobase, где выполнялись автоматизированная сборка геномов (SPAdes), контроль качества и аннотация. Серогенотипирование осуществлялось *in silico* с использованием инструмента SISTR (*Salmonella* In Silico Typing Resource), реализованного в Enterobase, который на основе нуклеотидных последовательностей антигенных и сопутствующих генов, а также профилей cgMLST предсказывает серовар *S. enterica* [9].

Стандартное 7-генное MLST по схеме Achtman (*aroC*, *dnaN*, *hemD*, *hisD*, *purE*, *sucA*, *thrA*) выполняли с помощью встроенного в Enterobase модуля MLST для определения сиквенс-типов (ST) [10]. Согласно принятой терминологии MLST изолят считали однолокусным вариантом по отношению к другому сиквенс-типу, если их аллельные профили различались только по одному из 7 генов схемы Achtman. В данной работе ST328 рассматривается как однолокусный вариант наиболее распространённого глобального генотипа ST19 (различие по аллелю *aroC*). Рибосомальное MLST (rMLST) также проводили в Enterobase на основе анализа 51 гена рибосомальных белков, что позволило присвоить изолятам рибосомальные сиквенс-типы (rST) и использовать их для оценки внутриклональной структуры ST328. rMLST обеспечивает более высокую дискриминационную способность по сравнению с традиционным 7-генным MLST и позволяет выявлять филогенетические подгруппы внутри одного ST [11, 12].

Детерминанты устойчивости к противомикробным лекарственным средствам, включающие приобретённые гены резистентности и хромосомные точечные мутации, опосредующие резистентность, были идентифицированы с помощью базы данных ResFinder 4.1 [13]. Для анализа геномного контекста гена *bla*<sub>CTX-M-5</sub> во всех ассамблированных геномах изолятов ST328 дополнительно идентифицировали контиги, содержащие данный ген, по результатам ResFinder. Эти контиги подвергали BLASTn-анализу (NCBI nt) с определением наибольшего сходства с плазмидными или хромосомными последовательностями *Salmonella* и других энтеробактерий. Для каждого изолята оценивали наличие фланкирующего элемента ISEcp1, длину контига, наибольшую идентичность и покрытие при выравнивании с известными плазмидами семейства pCTXM5 из предыдущих исследований.

Филогенетическое дерево на основе SNP построено с использованием инструментов Enterobase. Анализ включал 11 штаммов *S. Typhimurium* из настоящего исследования и 112 родственных штаммов *S. Typhimurium* ST328, представленных в базе

<sup>4</sup> EUCAST. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 15.0;2025. URL: [https://eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Breakpoint\\_tables/v\\_15.0\\_Breakpoint\\_Tables.pdf](https://eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_15.0_Breakpoint_Tables.pdf)

<sup>5</sup> URL: <https://enterobase.warwick.ac.uk/species/index/senterica>

данных EnteroBase и выделенных в различных регионах мира (Беларусь, Армения, Россия, Казахстан, Тайвань, Япония, Дания, Великобритания, Франция, Канада, Индия, Эфиопия).

Для построения филогенетического дерева использовали алгоритм максимального правдоподобия с моделью нуклеотидных замен. Визуализировали данные с использованием программного обеспечения GrapeTree, интегрированного в EnteroBase. На дереве отображали метаданные изолятов, включая страну происхождения, год выделения, сиквенс-типы (ST и rST), наличие генов БЛРС и мутаций, ассоциированных с устойчивостью к ФХ.

## Результаты

Фенотипическое тестирование показало, что 8 (72,7%) из 11 штаммов *S. Typhimurium* проявляли устойчивость или сниженную чувствительность к цефалоспорином III поколения (цефтазидим), при этом МПК цефтазида варьировала от 1 до 32 мг/л. Продукция БЛРС методом «двойных дисков» была выявлена у 7 (63,6%) из 11 штаммов. Все изоляты оставались чувствительными к меропенему (МПК 0,016–0,060 мг/л) и колистину (МПК 0,06–0,25 мг/л).

Устойчивость к ФХ низкого уровня была выявлена у 1 (9,1%) из 11 штаммов: изолят № 33 демонстрировал МПК ципрофлоксацина 0,25 мг/л, что соответствует категории резистентности согласно критериям EUCAST. У остальных 10 изолятов МПК ципрофлоксацина составляли 0,03–0,06 мг/л, что указывает на сохранение чувствительности к данному классу антибиотиков (табл. 1).

WGS всех 11 изолятов дало высококачественные сборки геномов со средним покрытием > 50×. Серогенотипирование методом SISTR подтвер-

дило принадлежность всех изолятов к серовару Typhimurium.

MLST-типирование по схеме Achtman показало, что 9 (81,8%) из 11 штаммов принадлежат к ST328. Два штамма (изоляты № 29 и № 33) были отнесены к ST19, который является глобально распространённым ST *S. Typhimurium* и представляет собой однолокусный вариант ST328 (различие по аллелю гена *aroC*).

Рибосомальное MLST-типирование продемонстрировало большую дискриминационную способность и позволило дифференцировать изоляты внутри ST328. Все 9 штаммов ST328 были отнесены к rST60463. Два штамма ST19 принадлежали к другому рибосомальному профилю, что подтверждает их филогенетическую обособленность от основного кластера ST328/rST60463 (табл. 2).

Для облегчения сопоставления с глобальными данными EnteroBase для каждого генома в табл. 2 указаны номера кластеров HierCC на уровне HC50. Все изоляты rST60463 относятся к кластеру HC50\_41.

Анализ с использованием ResFinder 4.1 выявил разнообразный спектр генов резистентности у исследованных штаммов (табл. 2). Ген БЛРС *bla*<sub>CTX-M-5</sub> был детектирован у 7 (77,8%) из 9 штаммов ST328, что полностью коррелировало с фенотипом продукции БЛРС. Ген *bla*<sub>OXA-1</sub>, кодирующий оксациллиназу, был обнаружен у 6 штаммов ST328.

Гены резистентности к аминогликозидам были широко распространены: *aadA1* (аденилтрансфераза, устойчивость к стрептомицину и спектиномицину) детектирован у 6 штаммов, *aph(3')-Ia* (фосфотрансфераза, устойчивость к канамицину и неомицину) — у 8, *ant(2'')-Ia* (нуклеотидилтрансфераза, устойчивость к гентамицину и тобрами-

**Таблица 1.** МПК антибиотиков (мг/л), категории чувствительности и продукция БЛРС штаммов *S. Typhimurium*, выделенных во время вспышек госпитального сальмонеллёза в Гомеле

№ штамма	Штрихкод (EnteroBase)	Год выделения	Учреждение	Цефтазидим	Меропенем	Колистин	Ципрофлоксацин	Амикацин	БЛРС
21	SAL_JC1502AA	2002	Стационар 1	4 (I)	0,016 (S)	0,125 (S)	0,06 (S)	4 (S)	+
22	SAL_JC1503AA	2002	Стационар 2	32 (R)	0,016 (S)	0,125 (S)	0,03 (S)	4 (S)	+
23	SAL_JC1504AA	2002	Стационар 3	4 (I)	0,03 (S)	0,25 (S)	0,03 (S)	8 (S)	+
25	SAL_JC1506AA	2002	Стационар 1	8 (R)	0,03 (S)	0,125 (S)	0,03 (S)	8 (S)	+
26	SAL_JC1507AA	2002	Стационар 1	1 (S)	0,03 (S)	0,125 (S)	0,03 (S)	8 (S)	–
27	SAL_JC1508AA	2002	Стационар 2	8 (R)	0,06 (S)	0,25 (S)	0,03 (S)	16 (R)	+
28	SAL_JC1509AA	2002	Стационар 1	4 (I)	0,03 (S)	0,25 (S)	0,03 (S)	4 (S)	–
29	SAL_JC1510AA	2002	Стационар 1	1 (S)	0,03 (S)	0,125 (S)	0,03 (S)	2 (S)	–
30	SAL_JC1511AA	2002	Стационар 1	4 (I)	0,03 (S)	0,125 (S)	0,06 (S)	4 (S)	+
31	SAL_JC1512AA	2002	Стационар 1	32 (R)	0,016 (S)	0,125 (S)	0,06 (S)	8 (S)	+
33	SAL_JC1514AA	2002	Стационар 1	1 (S)	0,016 (S)	0,06 (S)	0,25 (R)	4 (S)	–

**Таблица 2.** Генетические детерминанты антибактериальной резистентности и типирование изолятов *S. Typhimurium* (ST, rST, HC50)

№ штамма	ST	rST	HC50	БЛРС	Аминогликозиды	Хлорамфеникол	Тетрациклины	ФХ	Сульфаниламиды	Триметоприм
21	328	60463	41	<i>bla</i> <sub>ОХА-1'</sub> <i>bla</i> <sub>СТХ-М-5</sub>	<i>aadA1</i> , <i>aph(3')-la</i> , <i>ant(2'')-la</i>	<i>catA1</i> , <i>catB3</i>	<i>tet(B)</i>	–	<i>sul1</i>	<i>dfrA19</i>
22	328	60463	41	<i>bla</i> <sub>СТХ-М-5'</sub> <i>bla</i> <sub>ОХА-1</sub>	<i>aadA1</i> , <i>aph(3')-la</i> , <i>ant(2'')-la</i>	<i>catA1</i> , <i>catB3</i>	<i>tet(B)</i>	–	<i>sul1</i>	
23	328	60463	41	<i>bla</i> <sub>ОХА-1'</sub> <i>bla</i> <sub>СТХ-М-5</sub>	<i>aadA1</i> , <i>ant(2'')-la</i>	<i>catA1</i>	–	–	<i>sul1</i>	<i>dfrA19</i>
25	328	60463	41	<i>bla</i> <sub>СТХ-М-5</sub>	<i>aph(3')-la</i> , <i>ant(2'')-la</i>	–	–	–	<i>sul1</i>	
26	328	60463	41	<i>bla</i> <sub>ОХА-1</sub>	<i>aadA1</i> , <i>aph(3')-la</i> , <i>ant(2'')-la</i>	<i>catA1</i> , <i>catB3</i>	<i>tet(B)</i>	–	<i>sul1</i>	<i>dfrA19</i>
27	328	60463	41	<i>bla</i> <sub>ОХА-1'</sub> <i>bla</i> <sub>СТХ-М-5</sub>	<i>aadA1</i> , <i>aph(3')-la</i> , <i>ant(2'')-la</i>	<i>catA1</i> , <i>catB3</i>	<i>tet(B)</i>	–	<i>sul1</i>	
28	328	60463	41	<i>bla</i> <sub>ОХА-1</sub>	<i>aadA1</i> , <i>aph(3')-la</i> , <i>ant(2'')-la</i>	<i>catA1</i> , <i>catB3</i>	<i>tet(B)</i>	–	<i>sul1</i>	–
29	19	3484	395	–	<i>aph(6)-ld</i> , <i>aph(3'')-lb</i>	<i>catA1</i> , <i>catB3</i>	<i>tet(A)</i>	–	<i>sul2</i>	<i>dfrA19</i>
30	328	60463	41	<i>bla</i> <sub>СТХ-М-5</sub>	<i>aph(3')-la</i>	–	<i>tet(B)</i>	–	–	–
31	328	60463	41	<i>bla</i> <sub>СТХ-М-5</sub>	<i>aph(3')-la</i> , <i>ant(2'')-la</i>	–	<i>tet(B)</i>	–	<i>sul1</i>	<i>dfrA19</i>
33	19	3484	305	–	<i>aadA2</i>	<i>catA1</i> , <i>catB3</i>	<i>tet(G)</i>	<i>gyrA_D87N</i>	<i>sul1</i>	–

цину) — у 7. При этом только у 1 штамма ST328 (изолят № 27), несущего одновременно все 3 гена, выявлена фенотипическая резистентность к амикацину (МПК 16 мг/л).

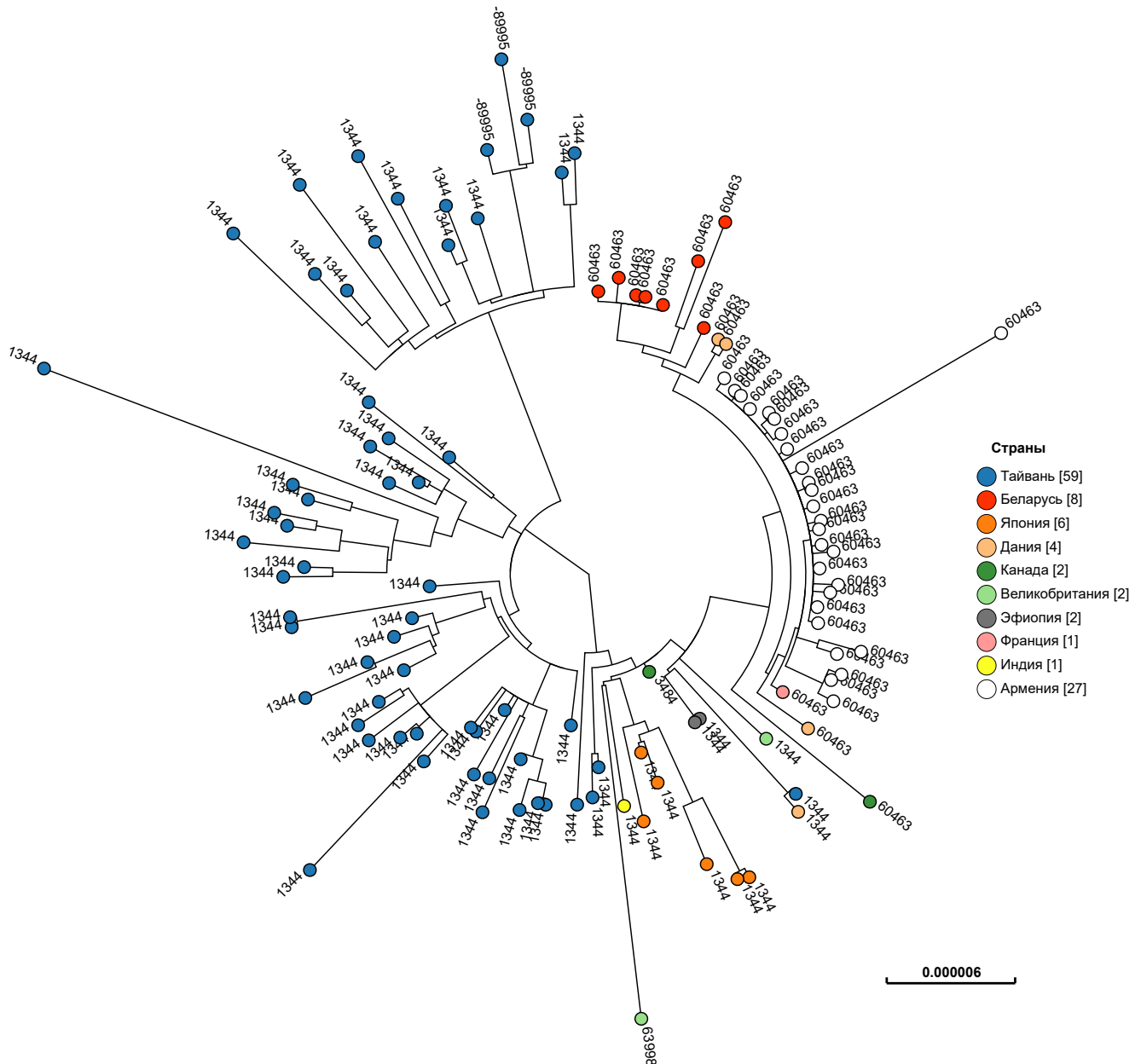
Резистентность к хлорамфениколу опосредовалась генами *catA1* (хлорамфеникол-ацетилтрансфераза) и *catB3*, выявленными у 8 и 7 штаммов соответственно. Ген *tet(B)*, кодирующий эффлюксный насос для тетрациклинов, присутствовал у 7 штаммов ST328. Устойчивость к сульфаниламидам обеспечивалась геном *sul1* у 9 штаммов, а резистентность к триметоприму опосредовалась геном *dfrA19* (дигидрофолатредуктаза) у 6 изолятов.

Хромосомные мутации в гене *gyrA*, определяющие устойчивость к ФХ, были выявлены только у 1 штамма ST19 (изолят № 33), который имел мутацию *Asp87Asn* в регионе хинолон-резистентного детерминирующего региона. Данная мутация ассоциирована с устойчивостью низкого уровня к ципрофлоксацину (МПК 0,25 мг/л). Все штаммы ST328/rST60463 не имели мутаций в генах *gyrA* и *parC* и оставались фенотипически чувствительными к ФХ.

Анализ контигов, содержащих *bla*<sub>СТХ-М-5'</sub>, показал, что у 6 из 7 штаммов ST328, несущих этот ген, соответствующие контиги длиной 7,5 тыс. п. н. демонстрировали > 99% идентичность и высокое покрытие при выравнивании с ранее описанной плазмидой pCTXM5-637 (*S. Typhimurium* ST328) из работ V.K. Kozuyeva и соавт. [4, 5], что указывает на плазмидную локализацию детерминанты ISEcp1::blaCTX-M-5. У одного штамма (*S. Typhimurium* № 23) обнаружен значительно бо-

лее длинный контиг, несущий с *bla*<sub>СТХ-М-5</sub> совместно с ISEcp1. Размер контига (длина 502,1 тыс. п. н.), содержащего интегрированную ISEcp1::blaCTX-M-5, подтверждает хромосомную интеграцию детерминанты у данного штамма. Эти данные согласуются с ранее описанной моделью сосуществования плазмидной и хромосомной локализации *bla*<sub>СТХ-М-5</sub> в клональной линии ST328 [5]. Филогенетическое дерево, построенное на основе SNP-анализа 11 штаммов из настоящего исследования, продемонстрировало четкое разделение на две основные группы. Девять штаммов ST328/rST60463 формировали монофилетический кластер с минимальными генетическими различиями (0–15 SNP), что свидетельствует об их клональном происхождении и недавней эпидемиологической связи. Два штамма ST19 располагались в отдельной ветви дерева, демонстрируя филогенетическую дистанцию около 70 SNP от кластера ST328. Для оценки международного распространения клона ST328 был проведен расширенный филогенетический анализ с включением 112 штаммов ST328 из базы данных Enterobase, представляющих 10 стран мира. Анализ выявил существование двух основных филогенетических подгрупп внутри ST328, различающихся по рибосомальному профилю: rST1344 и rST60463 (рис. 1).

Подгруппа rST1344 включала 59 изолятов из Тайваня, представляющих доминирующую популяцию в Азиатско-Тихоокеанском регионе, а также единичные изоляты из Японии ( $n = 6$ ), Канады ( $n = 2$ ), Великобритании ( $n = 2$ ), Эфиопии ( $n = 2$ ) и Индии ( $n = 1$ ). Большинство изолятов rST60463



**Рис. 1.** Филогенетическое дерево на основе SNP для 112 штаммов *S. Typhimurium* ST328, представленных в базе данных EnteroBase, демонстрирующее принадлежность к rST.

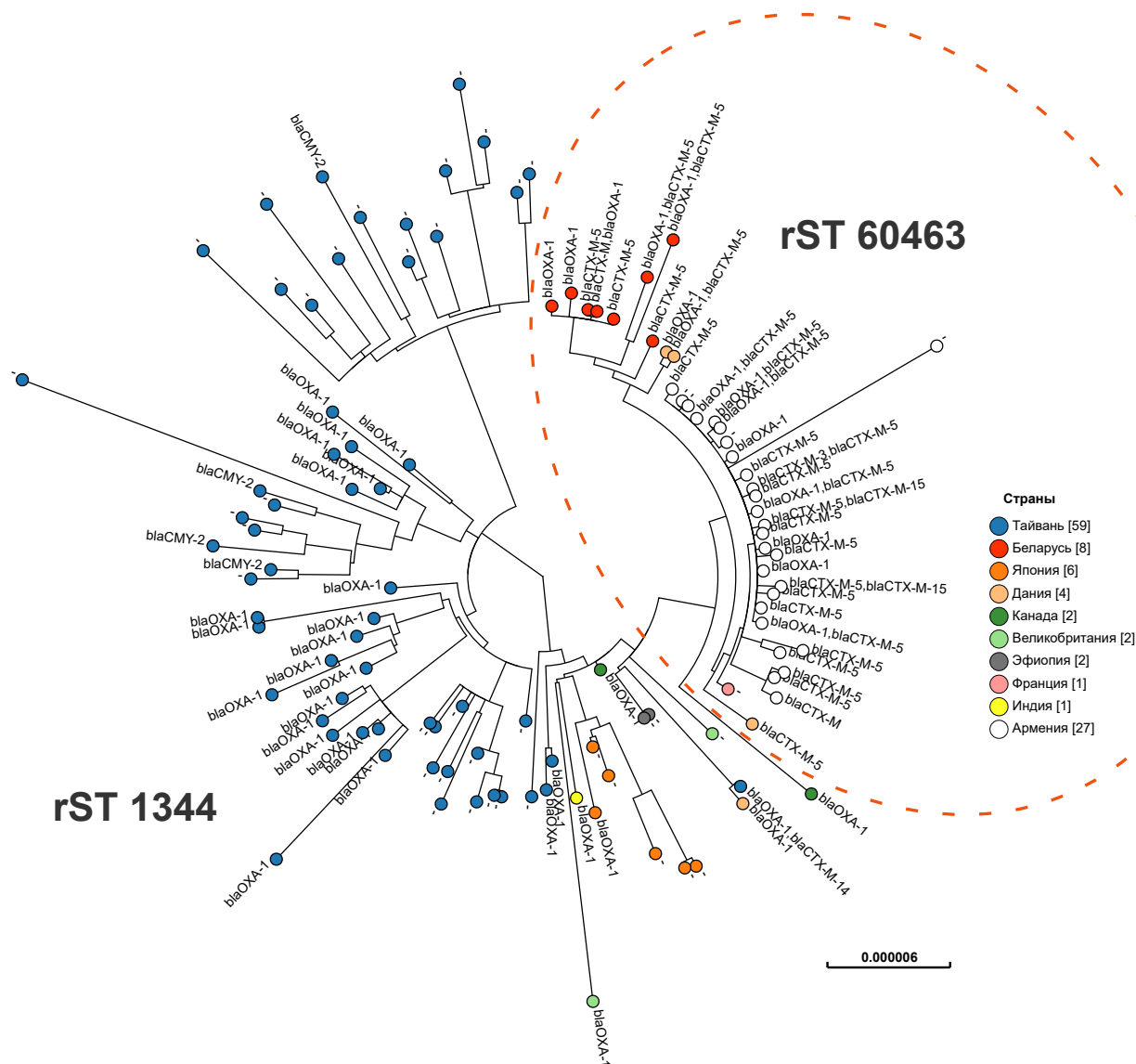
относится к кластеру HC50\_41, тогда как изоляты rST1344 — к кластеру HC50\_42541, что согласуется с их разделением на 2 когорты rST.

Ни один из штаммов rST1344 не имел генов БЛРС, что указывает на фенотипическую чувствительность к цефалоспорином расширенного спектра (рис. 2).

Подгруппа rST60463 демонстрировала более ограниченное географическое распространение, но характеризовалась наличием генов БЛРС *bla*<sub>CTX-M-5</sub>. В эту подгруппу входили 8 штаммов из Беларуси (включая 7 изолятов из настоящего исследования), изоляты из Армении, выделенные в период 1996–2016 гг., штаммы из Дании (2005–2007 гг.) и 1 изолят из Франции (2019 г.).

Временной анализ показал, что наиболее ранние штаммы ST328/rST60463, несущие ген *bla*<sub>CTX-M-5</sub>, были выделены в 1996 г. в Армении (рис. 3). Исходя из имеющихся данных, это наблюдение позволяет рассматривать Закавказский регион как одно из мест наиболее раннего выявления данной резистентной линии.

Белорусские штаммы 2002 г. представляют собой одни из ранних представителей клона в Восточной Европе. Выявление французского изолята 2019 г. свидетельствует о продолжающейся циркуляции линии ST328/rST60463/*bla*<sub>CTX-M-5</sub> спустя более 20 лет после её первого обнаружения. При поиске носителей гена *bla*<sub>CTX-M-5</sub> среди всех 713 тыс. штаммов сальмонелл, представленных в базе дан-



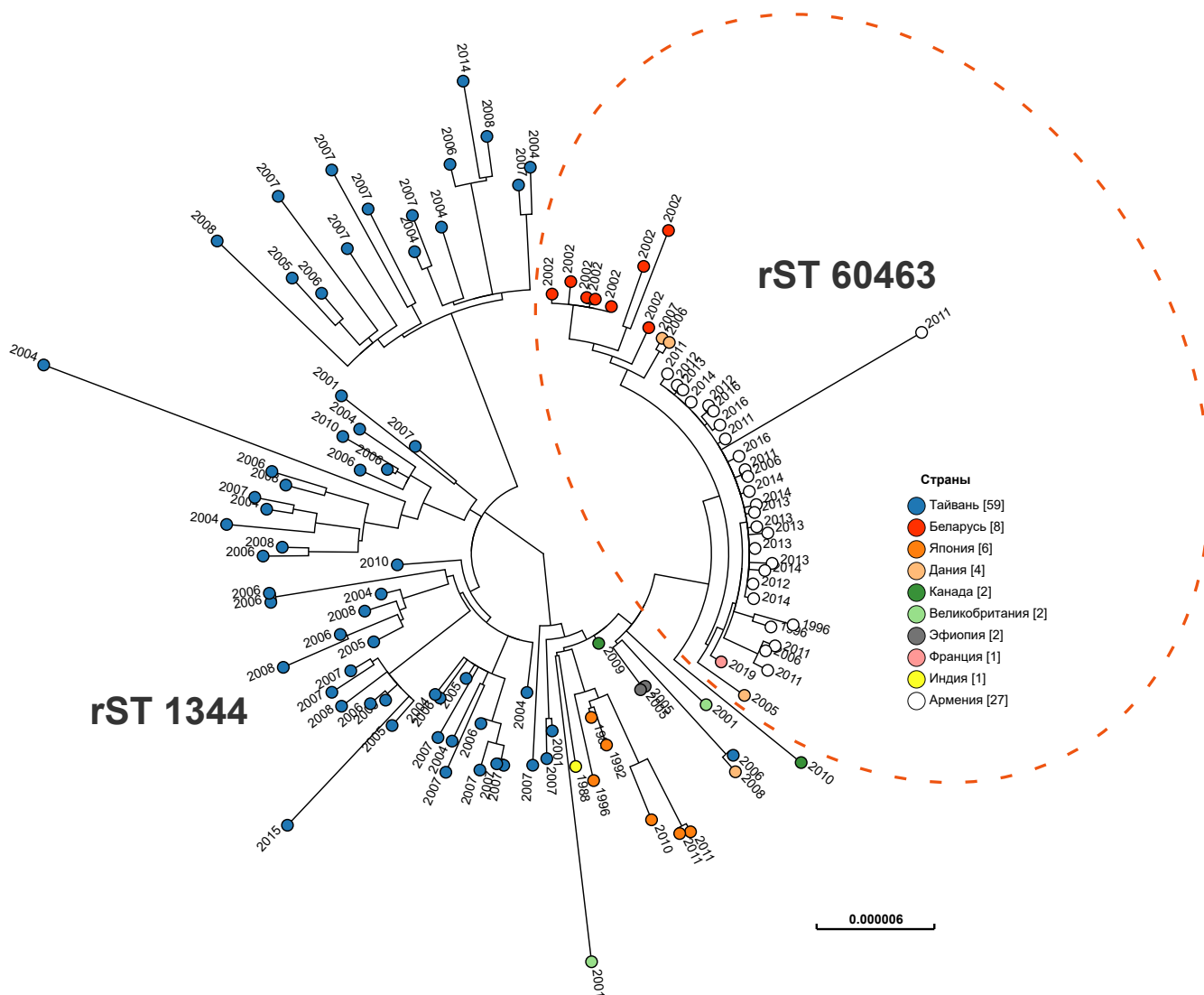
**Рис. 2.** Наличие генов БЛРС на филогенетическом дереве на основе SNP для 112 штаммов *S. Typhimurium* ST328, представленных в базе данных Enterobase.

ных Enterobase по состоянию на сентябрь 2025 г., было установлено, что этот ген детектируется исключительно у штаммов *S. Typhimurium* ST328/rST60463. Это указывает на специфическую ассоциацию  $bla_{CTX-M-5}$  с данной генетической линией и отсутствие широкого горизонтального переноса этого гена между различными сероварами и генетическими группами сальмонелл.

Анализ распределения мутаций в гене *gyrA* среди 112 штаммов ST328 из глобальной базы данных выявил значительное разнообразие точечных мутаций, приводящих к аминокислотным заменам в позициях 83 и 87. Различные типы мутаций (*Asp87Asn*, *Asp87Gly*, *Asp87Tyr*, *Ser83Phe*) были распределены по всему филогенетическому дереву ST328, не образуя монофилетических кластеров (рис. 4).

Это распределение свидетельствует о том, что устойчивость к ФХ была приобретена независимо множественными штаммами в ходе эволюции генетической линии ST328, а не в результате единичного события мутации с последующим клональным распространением. Такой паттерн согласуется с гипермутабельным фенотипом штаммов ST328, который характеризуется повышенной частотой спонтанных мутаций (на 4 порядка выше, чем у нормомутабельных штаммов) и способствует быстрой адаптации к антибиотикотерапии ФХ.

Среди белорусских изолятов из настоящего исследования мутации в *gyrA* не были выявлены у штаммов ST328/rST60463, что может объясняться отсутствием селективного давления ФХ в период выделения этих штаммов (2002 г.). Однако потенциал к развитию такой резистентности сохраняется благодаря мутаторному фенотипу клона.



**Рис. 3.** Филогенетическое дерево на основе SNP для 112 штаммов *S. Typhimurium* ST328, представленных в базе данных Enterobase, с указанием годов выделения штаммов.

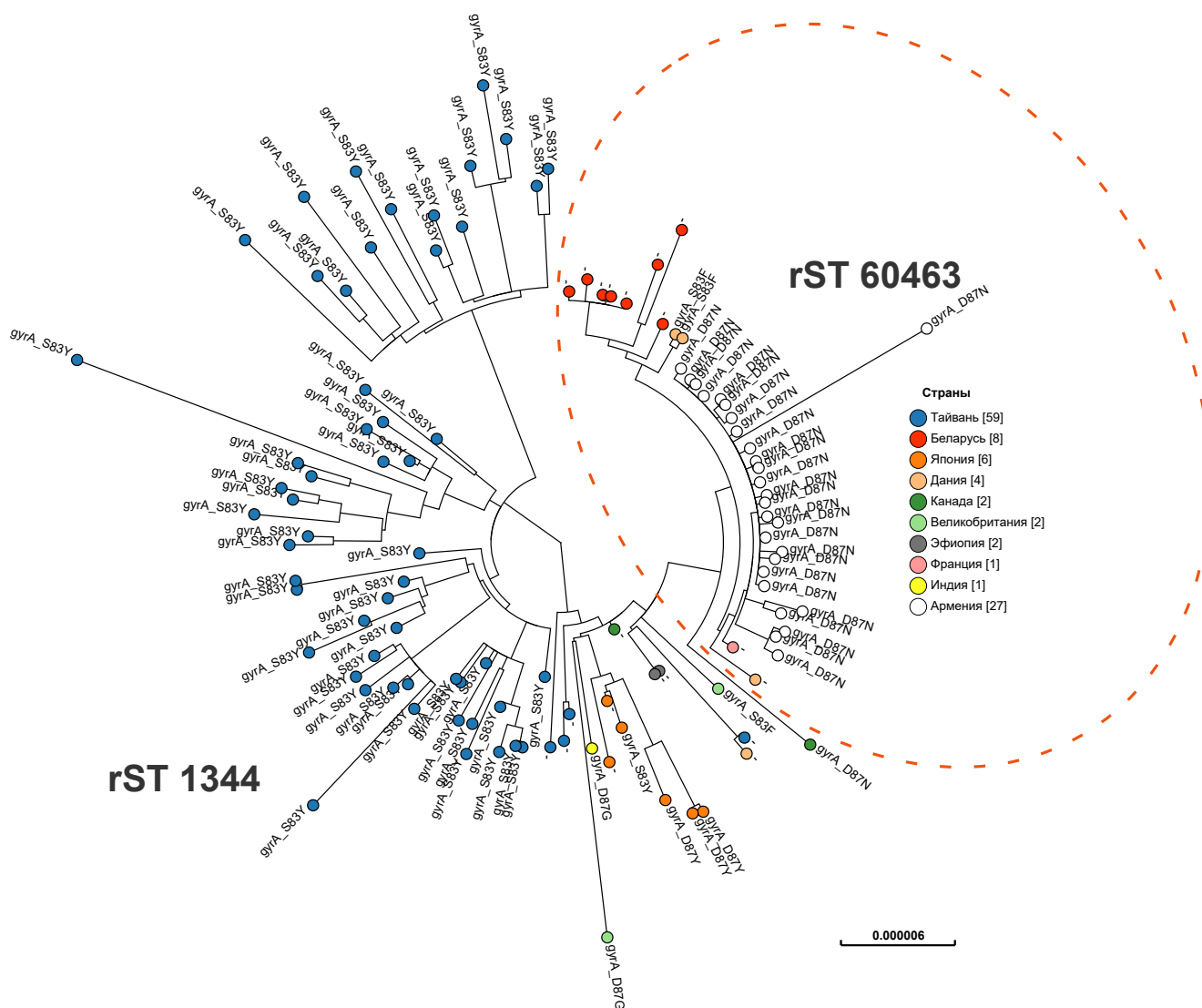
## Обсуждение

Настоящее исследование представляет первую характеристику международного клона высокого риска *S. Typhimurium* ST328 на территории Беларуси с использованием современных методов WGS и глобальной базы данных Enterobase. Полученные результаты демонстрируют, что большинство изолятов *S. Typhimurium*, выделенных от детей с нозокомиальным сальмонеллёзом в Гомеле в 2002 г., принадлежат к клону ST328/rST60463, характеризующемуся продукцией БЛРС CTX-M-5 и множественной лекарственной устойчивостью.

ST328 представляет собой однолокусный вариант наиболее распространённого в мире генотипа *S. Typhimurium* ST19, отличающийся от него аллелем гена *aroC*. Несмотря на близкое филогенетическое родство, ST328 демонстрирует уникальные фенотипические характеристики, включая ассоциацию с нозокомиальными вспышками и специфический спектр антибиотикорезистентности.

Предыдущие исследования установили долгосрочную циркуляцию клона ST328 на территории России, Беларуси и Казахстана в период с 1996 по 2009 г. V.K. Kozureva и соавт. показали, что 88 изолятов из множественных вспышек и спорадических случаев внутрибольничного сальмонеллёза в различных регионах 3 стран принадлежали к ST328 и продуцировали β-лактамазу CTX-M-5 [5]. Результаты настоящего исследования подтверждают и расширяют эти данные, демонстрируя циркуляцию клона в Гомельской области Беларуси.

Использование международной базы данных Enterobase позволило поместить белорусские изоляты в глобальный филогенетический и эпидемиологический контекст. Анализ 112 штаммов ST328 из 10 стран мира выявил, что клон имеет международное распространение, охватывающее Европу, Азию, Африку и Северную Америку. Однако вну-



**Рис. 4.** Мутации устойчивости к ФХ на филогенетическом дереве на основе SNP для 112 штаммов *S. Typhimurium* ST328, представленных в базе данных EnteroBase.

три ST328 существует чёткая дифференциация на две основные подгруппы (rST1344 и rST60463), различающиеся по географическому распространению, источникам выделения и профилям антибиотикорезистентности.

Одним из ключевых открытий настоящего исследования является подтверждение специфической ассоциации гена  $bla_{CTX-M-5}$  с подгруппой ST328/rST60463. При поиске среди более чем 713 тыс. геномов сальмонелл в EnteroBase все носители  $bla_{CTX-M-5}$  принадлежали исключительно к ST328/rST60463. Это резко контрастирует с другими вариантами CTX-M-β-лактамаз, такими как CTX-M-2, CTX-M-15, CTX-M-65, которые широко распространены среди различных сероваров сальмонелл и демонстрируют активный горизонтальный перенос [14].

Ограниченное распространение  $bla_{CTX-M-5}$  может объясняться особенностями генетической структуры, несущей этот ген. Предыдущие исследо-

вания показали, что ген  $bla_{CTX-M-5}$  у штаммов ST328 располагается на небольших (7,4–12,4 тыс. п. н.) немобилизуемых плаزمидах типа pCTXM5. Эти плазмиды не содержат оперон *tra* и могут передаваться только в присутствии хелперных конъюгативных плазмид, что ограничивает их распространение [5]. В то же время у части штаммов ST328 наблюдается транспозиция детерминанты ISEcp1::blaCTX-M-5 в хромосому, что обеспечивает стабильное наследование резистентности, но исключает горизонтальный перенос [15].

Полученные данные WGS подтверждают, что у большинства изученных изолятов ST328  $bla_{CTX-M-5}$  сохраняет характерную ассоциацию с небольшими немобилизуемыми плазмидами pCTXM5, тогда как у одного из штаммов выявлены признаки хромосомной интеграции ISEcp1::blaCTX-M-5. Такое сочетание плазмидной и хромосомной локализации гена, показанное ранее V.K. Kozugeva и соавт. для

штаммов ST328 из России, Беларуси и Казахстана [4, 5], вероятно, способствует длительной стабильности носительства *bla*<sub>CTX-M-5</sub> при минимизации риска горизонтального переноса за пределы клональной линии.

Интересно, что белорусские штаммы 2002 г. представляют собой одни из наиболее ранних изолятов ST328/rST60463/ *bla*<sub>CTX-M-5</sub>, наряду с армянскими штаммами 1996 г. Это позволяет предполагать, что регион Восточной Европы и Закавказья мог быть центром возникновения или ранней диссеминации этой резистентной линии. Последующее выявление штаммов в Дании (2005–2007 гг.) и Франции (2019 г.) свидетельствует о постепенном распространении клона в Западную Европу, вероятно, посредством миграции населения или через международную торговлю.

Штаммы ST328 из настоящего исследования демонстрировали широкий спектр детерминант резистентности, выходящий за рамки продукции БЛРС. Наличие генов устойчивости к аминогликозидам (*aadA1*, *aph(3')-Ia*, *ant(2'')-Ia*), хлорамфениколу (*catA1*, *catB3*), тетрациклину (*tet(B)*), сульфаниламидам (*sul1*) и триметоприму (*dfpA19*) формирует фенотип множественной лекарственной устойчивости. Такая полирезистентность характерна для нозокомиальных штаммов сальмонелл и отражает адаптацию к селективному давлению антибиотиков в больничной среде. Предыдущие исследования показали, что детерминанты резистентности к не-β-лактамам антибиотикам у ST328 располагаются на больших конъюгативных плаزمиде, обеспечивающих возможность совместного переноса множественных генов резистентности.

Особую обеспокоенность вызывает способность клона ST328 к приобретению устойчивости к ФХ — препаратам первой линии для лечения инвазивных форм сальмонеллёза у взрослых пациентов. Хотя в настоящем исследовании только один штамм (ST19) нёс мутации в *gyrA*, глобальный анализ показал, что 42% всех штаммов ST328 в трёх странах (Россия, Беларусь, Казахстан) проявляли устойчивость к налидиксовой кислоте и низкоуровневую резистентность к ципрофлоксацину [16].

Ключевым фактором, обуславливающим быструю адаптацию к ФХ, является гипермутабельный фенотип штаммов ST328. Частота спонтанных мутантов, резистентных к налидиксовой кислоте, у ST328 составляет около  $1 \times 10^{-5}$ , что на 4 порядка выше, чем у нормомутабельных штаммов *S. Typhimurium* [16]. Гипермутабельность обусловлена дефектами в системах репарации ДНК и широко распространена среди нозокомиальных патогенов, способствуя их выживанию в условиях интенсивного использования антибиотиков.

Разнообразие мутаций в *gyrA* (*Asp87Asn*, *Asp87Gly*, *Asp87Tyr*, *Ser83Phe*) и их распределение

по всему филогенетическому дереву ST328 подтверждают независимое многократное возникновение устойчивости к ФХ, а не клональное распространение единичного резистентного варианта. Это создаёт серьёзные проблемы для контроля распространения резистентности, поскольку селективное давление ФХ может приводить к конвергентной эволюции устойчивости в различных географических регионах [17, 18].

Использование международной базы данных EnterovBase оказалось важным для понимания популяционной структуры, эволюции и глобального распространения клона ST328. EnterovBase обеспечивает интегрированную платформу для автоматизированной сборки геномов, множественных схем типирования (MLST, rMLST, cgMLST), серотипирования и филогенетического анализа. Преимущества EnterovBase включают: масштабируемость — база содержит более 713 тыс. геномов сальмонелл и автоматически обновляется ежедневно путём сканирования публичных репозиторий; стандартизацию — использование унифицированных алгоритмов обеспечивает сопоставимость результатов между лабораториями; открытый доступ — возможность размещения собственных данных и сравнения с глобальной коллекцией геномов; иерархическую кластеризацию — автоматическое определение популяционных групп на различных таксономических уровнях [19].

Применение rMLST оказалось особенно ценным для выявления филогенетических подструктур внутри ST328. В то время как стандартное 7-генное MLST объединяет все изоляты в единый ST328, rMLST на основе 51 гена рибосомальных белков позволило дифференцировать две основные подгруппы (rST1344 и rST60463) с различными фенотипическими характеристиками. Высокая конкордантность между eBG (eBurst Groups) на основе MLST и reBG на основе rMLST (индекс Adjusted Rand 0,992) подтверждает, что эти группировки соответствуют естественным эволюционным популяциям.

Филогенетический анализ на основе SNP обеспечил высокое разрешение для оценки эпидемиологических связей и реконструкции путей международного распространения клона. Малое число SNP-различий (0–15) между белорусскими изолятами 2002 г. указывает на их недавнее общее происхождение и возможную внутрибольничную циркуляцию в рамках одной вспышки.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Малая выборка (11 штаммов) из одного географического региона и ограниченного временного периода не позволяет в полной мере оценить микроэволюцию клона на территории Беларуси. Отсутствие доступных сохранившихся эпидемиологических данных о связях между случаями затрудняет реконструкцию цепей передачи инфекции.

## Заключение

Исследование представляет первую характеристику международного клона высокого риска *S. Typhimurium* ST328/rST60463 на территории Беларуси с использованием WGS и базы данных Enterobase. Установлено, что 81,8% изолятов, выделенных от детей с нозокомиальным сальмонеллёзом в Гомеле в 2002 г., принадлежат к клону ST328/rST60463, характеризующемуся продукцией β-лактамазы CTX-M-5 и множественной лекарственной устойчивостью.

Анализ глобального филогенетического контекста с включением 112 штаммов ST328 из 10 стран мира выявил специфическую ассоциацию гена *bla*<sub>CTX-M-5</sub> с подгруппой rST60463, представленной в Беларуси, Армении, Дании и Франции. Поиск среди более чем 713 тыс. геномов сальмонелл в Enterobase подтвердил, что носители *bla*<sub>CTX-M-5</sub> присутствуют исключительно среди штаммов ST328/rST60463, что указывает на отсутствие широкого горизонтального переноса этого гена между различными генетическими линиями. Белорусские штаммы 2002 г. представляют собой одни из наиболее ранних изолятов ST328/rST60463/*bla*<sub>CTX-M-5</sub>, что позволяет предполагать роль региона Восточной Европы и Закавказья в ранней диссеминации этого клона. Выявление французских изолятов 2019 г. свидетельствует о продолжающейся циркуляции линии спустя более 20 лет после её первого обнаружения.

Множественная лекарственная устойчивость, гипермутабельный фенотип и потенциал к приобретению устойчивости к ФХ определяют ST328 как клон высокого эпидемиологического риска. Рибосомальное MLST оказалось ценным инструментом для выявления филогенетических подструктур внутри сиквенс-типов, определяемых стандартным MLST.

Результаты подчёркивают необходимость усиления геномного надзора за возбудителями нозокомиальных инфекций с использованием международных баз данных для своевременного выявления циркуляции клонов высокого риска и разработки эффективных стратегий инфекционного контроля.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

- Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А. Детекция международных клонов высокого риска *Salmonella* и *Escherichia coli* — возбудителей заболеваний, передающихся с пищевыми продуктами, в Российской Федерации. *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(3):565–9. Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Makarova M.A. Detection of international high-risk clones of food-borne pathogens *Salmonella* and *Escherichia coli* in the Russian Federation. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020;10(3):565–9. DOI: <https://doi.org/10.15789/2220-7619-DOI-150> EDN: <https://elibrary.ru/iybhmg>
- Павлова А.С., Кулешов К.В., Крутова Н.Е. и др. Характеристика антибиотикорезистентности нетифоидных сальмонелл, циркулирующих на территории Российской Федера-

ции в период с 2019 по 2022 год. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(5):287–301. Pavlova A.S., Kuleshov K.V., Krutova N.E., et al. Characteristics of antibiotic resistance of non-typhoidal *Salmonella* circulating in the Russian Federation in the period from 2019 to 2022. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2023;100(5):287–301. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-451> EDN: <https://elibrary.ru/tmxvam>

- Tapalski D., Hendriksen R.S., Hasman H., et al. Molecular characterisation of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates from Gomel region, Belarus. *Clin. Microbiol. Infect.* 2007;13(10):1030–3. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01795.x>
- Козырева В.К., Эйдельштейн М.В., Тапальский Д.В. и др. Клональное распространение CTX-M-5-продуцирующих нозокомиальных штаммов *Salmonella* Typhimurium в России, Беларуси и Казахстане. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(1):38–50. Kozyreva V.K., Edelshtein M.V., Tapalski D.V., et al. Clonal dissemination of CTX-M-5-producing nosocomial strains of *Salmonella* Typhimurium in Russia, Belarus, and Kazakhstan. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;14(1):38–50. EDN: <https://elibrary.ru/orgwhd>
- Kozyreva V.K., Ilina E.N., Malakhova M.V., et al. Long-term dissemination of CTX-M-5-producing hypermutable *Salmonella enterica* serovar Typhimurium sequence type 328 strains in Russia, Belarus, and Kazakhstan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014;58(9):5202–10. DOI: <https://doi.org/10.1128/aac.02506-14>
- Zhuo Z.X., Feng Y.L., Zhang X.W., et al. Whole-genome sequencing reveals the population structure and antimicrobial resistance of *Salmonella* Typhimurium ST34 and ST19 lineages. *J. Microbiol.* 2024;62(10):859–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12275-024-00170-9>
- Tang S., Orsi R.H., Luo H., et al. Assessment and comparison of molecular subtyping and characterization methods for *Salmonella*. *Front. Microbiol.* 2019;10:1591. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01591>
- Dyer N.P., Päufer B., Baxter L., et al. Enterobase in 2025: exploring the genomic epidemiology of bacterial pathogens. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1):D757–62. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkae902>
- Yoshida C.E., Kruczkiewicz P., Laing C.R., et al. The *Salmonella In Silico* Typing Resource (SISTR): an open web-accessible tool for rapidly typing and subtyping draft *Salmonella* genome assemblies. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147101. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147101>
- Achtman M., Wain J., Weill F.X., et al. Multilocus sequence typing as a replacement for serotyping in *Salmonella enterica*. *PLoS Pathog.* 2012;8(6):e1002776. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002776>
- Jolley K.A., Bliss C.M., Bennett J.S., et al. Ribosomal multilocus sequence typing: universal characterization of bacteria from domain to strain. *Microbiology (Reading)*. 2012;158 (Pt. 4):1005–15. DOI: <https://doi.org/10.1099/mic.0.055459-0>
- Hodges L.M., Cooper A., Koziol A., Carrillo C.D. Characterization of MLST-99 *Salmonella* Typhimurium and the monophasic variant I:4,[5],12:i:- isolated from Canadian Atlantic coast shellfish. *Microbiology (Reading)*. 2024;170(4):001456. DOI: [10.1099/mic.0.001456](https://doi.org/10.1099/mic.0.001456)
- Florensa A.F., Kaas R.S., Clausen P.T.L.C., et al. ResFinder — an open online resource for identification of antimicrobial resistance genes in next-generation sequencing data and prediction of phenotypes from genotypes. *Microb. Genom.* 2022;8(1):000748. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000748>
- Yan J., Doublet B., Wiedemann A. Trends in horizontal gene transfer research in *Salmonella* antimicrobial resistance:

- a bibliometric analysis. *Front. Microbiol.* 2024;15:1439664. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1439664>
15. Castanheira M., Simner P.J., Bradford P.A. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob. Resist.* 2021;3(3):dlab092. DOI: <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab092>
  16. Козырева В.К., Эйдельштейн М.В., Тапальский Д.В. и др. Независимое приобретение резистентности к хинолонам у клонально-родственных нозокомиальных штаммов *Salmonella* Typhimurium вследствие гипермутабельности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2012;14(2):153–60. Kozyreva V.K., Edelshtein M.V., Tapalski D.V., et al. Independent acquisition of quinolone resistance in clonally related nosocomial strains of *Salmonella* Typhimurium due to hypermutability. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;14(2):153–161. EDN: <https://elibrary.ru/oypvir>
  17. Matono T., Morita M., Yahara K., et al. Emergence of resistance mutations in *Salmonella enterica* serovar typhi against fluoroquinolones. *Open Forum Infect. Dis.* 2017;4(4):ofx230. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx230>
  18. Cuypers W.L., Jacobs J., Wong V., et al. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella*: insights by whole-genome sequencing. *Microb. Genom.* 2018;4(7):e000195. DOI: <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000195>
  19. Zhou Z., Alikhan N.F., Mohamed K., Fan Y. The EnteroBase user's guide, with case studies on *Salmonella* transmissions, *Yersinia pestis* phylogeny, and *Escherichia* core genomic diversity. *Genome Res.* 2020;30(1):138–52. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.251678.119>

### Информация об авторах

**Тапальский Дмитрий Викторович**<sup>✉</sup> — д-р мед. наук, профессор, директор Института физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь, [tapalskiy@gmail.com](mailto:tapalskiy@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

**Карпова Елена Васильевна** — канд. мед. наук, доцент, зав. Центром медицинской микробиологии и антибиотикорезистентности Института физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь, [lenakarpova1108@gmail.com](mailto:lenakarpova1108@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>

**Макарова Мария Александровна** — д-р мед. наук, доцент, в. н. с., зав. лаб. кишечных инфекций Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, [makmaria@mail.ru](mailto:makmaria@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3600-2377>

**Кафтырева Лидия Алексеевна** — д-р мед. наук, зав. микробиологическим отделом Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, [kafldia@mail.ru](mailto:kafldia@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0989-1404>

**Вклад авторов:** Тапальский Д.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи; Карпова Е.В. — лабораторные исследования, сбор и анализ данных, подготовка рукописи; Макарова М.А. — лабораторные исследования, анализ данных; Кафтырева Л.А. — анализ данных, редактирование рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 03.02.2026;  
принята к публикации 07.04.2026;  
опубликована 30.04.2026

### Information about the authors

**Dmitry V. Tapalski**<sup>✉</sup> — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, [tapalskiy@gmail.com](mailto:tapalskiy@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-9484-7848>

**Elena V. Karpova** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Center for medical microbiology and antibiotic resistance, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus, [lenakarpova1108@gmail.com](mailto:lenakarpova1108@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3952-6187>

**Mariia A. Makarova** — D. Sci. (Med), Assistant Professor, senior researcher, Head, Laboratory of enteric infection, Saint-Peterburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; professor, Department of medical microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, [makmaria@mail.ru](mailto:makmaria@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3600-2377>

**Lidiya A. Kaftyreva** — D. Sci. (Med), Head, Microbiological department, Saint-Peterburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Professor, Department of medical microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, [kafldia@mail.ru](mailto:kafldia@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0003-0989-1404>

**Author' contributions:** Tapalskiy D.V. — research concept and design, data collection and analysis, writing and editing the manuscript; Karpova E.V. — laboratory studies, data collection and analysis, writing the manuscript; Makarova M.A. — laboratory studies, data analysis; Kaftyreva L.A. — data analysis, manuscript editing. All authors confirm that their authorship meets the criteria of the International Committee of Medical Journal Editors, have made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

The article was submitted 03.02.2026;  
accepted for publication 07.04.2026;  
published 30.04.2026