



Характеристика антибиотикорезистентности нетифоидных сальмонелл, циркулирующих на территории Российской Федерации в период с 2019 по 2022 год

Павлова А.С.[✉], Кулешов К.В., Крутова Н.Е., Гусева А.Н., Подколзин А.Т.

Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

Введение. Нетифоидные сальмонеллы вносят значительный вклад в заболеваемость кишечными инфекциями и характеризуются возрастанием доли штаммов, резистентных к антимикробным препаратам (АМП), в том числе к современным препаратам выбора (цефалоспорины III и фторхинолоны).

Цель работы — оценка фенотипической резистентности сальмонелл к различным классам АМП и определение связи между фенотипической резистентностью, серотипом, источником изоляции и характером заболеваемости.

Материалы и методы. Исследованы 752 неповторяющихся штамма сальмонелл из 2494 штаммов, выделенных из различных источников (клинический материал, пищевые продукты, окружающая среда), поступивших из 59 регионов России в период с 2019 по 2022 г. Фенотипическая резистентность к 22 антибиотикам из 11 CLSI-классов АМП оценена методом серийных разведений в бульоне (минимальная подавляющая концентрация). Проведено сравнение разнообразия профилей резистентности серотипов сальмонелл с использованием индекса Шеннона.

Результаты. Доминирующее положение по частоте изоляции занимают серотипы *Salmonella* Enteritidis, S. Infantis, S. Muenchen, S. Typhimurium, S. Bovismorbificans, на которые приходилось 64,4% исследованных штаммов. Устойчивость по меньшей мере к одному из тестируемых антибиотиков проявляли 543 (72,2%) штамма, множественной лекарственной устойчивостью характеризовались 193 (25,7%) штамма. Резистентность к классам АМП характеризовалась следующим распределением: хинолоны (61,3%), тетрациклины (28,1%), пенициллины (19,1%), β-лактамы комбинированные препараты (18,6%), антагонисты фолатного пути (16,5%), фениколы (10,1%), аминогликозиды (5,6%), цефемы (4,7%), монобактамы (4,4%), липопептиды (3,9%). Резистентных штаммов к пенемам не выявлено. Показаны особенности резистентности сальмонелл по классам АМП в зависимости от источников выделения, серотипа сальмонелл и характера заболеваемости (групповая и спорадическая).

Выводы. Мониторинг фенотипической антибиотикорезистентности является важным инструментом эпидемиологического надзора в целях профилактики распространения резистентности бактерий к АМП.

Ключевые слова: фенотипическая резистентность, *Salmonella enterica*, антибиотики, серотипы сальмонелл, источники выделения

Этическое утверждение. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 83 от 26.06.2018).

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на период 2021-2025 гг. (№ НИОКТР АААА-А21-121011990054-5).

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

Для цитирования: Павлова А.С., Кулешов К.В., Крутова Н.Е., Гусева А.Н., Подколзин А.Т. Характеристика антибиотикорезистентности нетифоидных сальмонелл, циркулирующих на территории Российской Федерации в период с 2019 по 2022 год. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(5):287–301. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-451>
EDN: <https://www.elibrary.ru/tmxvam>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-451>

Characteristics of antibiotic resistance of non-typhoidal *Salmonella* circulating in the Russian Federation in the period from 2019 to 2022

Anastasia S. Pavlova[✉], Konstantin V. Kuleshov, Natalia E. Krutova, Anna N. Guseva, Alexandr T. Podkolzin

Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. Non-typhoidal *Salmonella* make a significant contribution to the incidence of enteric infections and are characterized by an increasing proportion of strains resistant to antimicrobial agents (AMA), including the first choice antibiotics (cephalosporins III and fluoroquinolones).

The **purpose** of the study is to assess the phenotypic resistance of *Salmonella* to various classes of AMAs and determine the relationship between the phenotypic resistance, serotype, source of isolation and nature of incidence.

Materials and methods. We studied 752 representative strains of *Salmonella* of 2494 strains isolated from various sources (clinical samples, food products, environment) received from 59 regions of Russia in the period from 2019 to 2022. The phenotypic resistance to 22 antibiotics of 11 CLSI classes of AMAs was assessed by broth microdilution method (minimum inhibitory concentration). The diversity of resistance profiles of *Salmonella* serotypes was compared using the Shannon index.

Results. The dominant position in terms of isolation frequency is occupied by the serotypes *Salmonella* Enteritidis, S. Infantis, S. Muenchen, S. Typhimurium, S. Bovismorbificans, which accounted for 64.4% of the studied strains. 543 (72.2%) strains showed resistance to at least one of the tested antibiotics; 193 (25.7%) strains were characterized by multidrug resistance phenotype (MDR). Resistance to AMA classes was characterized by the following distribution: quinolones (61.3%), tetracyclines (28.1%), penicillins (19.1%), β -lactam combination agents (18.6%), folate pathway antagonists (16, 5%), phenicols (10.1%), aminoglycosides (5.6%), cepheims (4.7%), monobactams (4.4%), lipopeptides (3.9%). No penem-resistant strains have been identified. The features of *Salmonella* resistance by AMA classes are shown to depend on the sources of isolation, the *Salmonella* serotype and the nature of the incidence (outbreak and sporadic).

Conclusions. Monitoring of phenotypic antibiotic resistance is an important tool for epidemiological surveillance in order to prevent the spread of bacterial resistance to AMAs.

Keywords: phenotypic resistance, *Salmonella enterica*, antibiotics, *Salmonella* serotypes, sources of isolation

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Central Research Institute of Epidemiology (protocol No. 83, June 26, 2018).

Funding source. The study was conducted as part of the industry research program of Rospotrebnadzor for the period 2021-2025. (№ НИОКТР АААА-А21-121011990054-5).

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

For citation: Pavlova A.S., Kuleshov K.V., Krutova N.E., Guseva A.N., Podkolzin A.T. 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://www.elibrary.ru/tmxvam>

Введение

Нетифоидные штаммы *Salmonella enterica* подвид *enterica* (в дальнейшем именуемые в нашем исследовании, как нетифоидные *Salmonella* или нетифоидные сальмонеллы) вносят значительный вклад в заболеваемость кишечными инфекциями в мире [1, 2] и отвечают за 99% случаев сальмонеллёза у людей и животных и сохраняет свою актуальность при формировании вспышечной заболеваемости,

занимая 3-е место (после острой кишечной инфекции вирусной этиологии) по числу очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи инфекции. Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости в последние годы, сальмонеллёз по-прежнему является наиболее часто регистрируемым пищевым зоонозом в России. По оценке динамики заболеваемости на территории России с 2019 по 2021 г. показатель заболева-

емости уменьшился в 1,8 раза и составил 13,61 на 100 тыс. населения, в то время как в 2022 г. — 17,1 на 100 тыс. населения¹.

Сальмонеллёз неосложнённого течения, как правило, не требует антибактериальной терапии², но она показана для лечения инвазивных и тяжёлых форм, а также пациентов, входящих в группу риска (дети грудного возраста, пожилые люди и пациенты с ослабленным иммунитетом) [3, 4]. Длительное время препаратами выбора являлись хлорамфеникол, ампициллин, триметоприм-сульфаметоксазол [5, 6], однако в последние годы устойчивость к этим препаратам значительно возросла [7].

В настоящее время рекомендуемыми препаратами выбора в терапии тяжёлых и генерализованных форм сальмонеллёза являются цефалоспорины III поколения и фторхинолоны^{3,4}. Эти антимикробные препараты (АМП) входят в список обязательных для мониторинга для сальмонелл по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. По данным последнего отчёта Глобальной системы надзора за устойчивостью к АМП и их использованием, процент устойчивых к ципрофлоксацину штаммов сальмонелл, выделенных от людей, увеличился с 12,0% в 2017 г. до 19,7% в 2020 г.⁵ В то же время процент выявляемости штаммов-продуцентов β-лактамаз расширенного спектра действия, хотя и остаётся на низком уровне, имеет тенденцию к росту [8].

Мониторинг циркулирующих штаммов и определение их профиля устойчивости к АМП необходимы для лучшего понимания эпидемиологической ситуации, выработки национальных стратегий по искоренению резистентных штаммов, а также разработки профилактических мер по недопущению формирования резервуаров инфекции. При этом организация мониторинга должна основываться на принципе «Единое здоровье», который заключается в тесном взаимодействии и координации разных сфер, в частности организации мониторинга фенотипических и молекулярно-генетических характеристик сальмонелл как в популяции человека, так и в разных отраслях сельского хозяйства, что особенно актуально для обеспечения безопасности пищевых продуктов [9].

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.; 2023.

² Plumb I., Fields P., Bruce B.B. Salmonellosis (Nontyphoidal) // CDC Yellow Book; 2024. Travel-Related Infectious Diseases. URL: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/salmonellosis-nontyphoidal> (дата обращения 07.09.2023).

³ Клинические рекомендации. Сальмонеллез у взрослых. М.; 2021.

⁴ The WHO Essential Medicines List Antibiotic Book: improving antibiotic AWaRe (Draft for consultation). Geneva; 2022.

⁵ Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva; 2022.

Сравнительный анализ данных по антибиотикорезистентности сальмонелл, полученных в России в разные годы, представляет определённые сложности. Одной из главных причин является постоянная изменчивость критериев интерпретации и методических подходов к тестированию на антибиотикорезистентность. Эти изменения происходят во всём мире, что усложняет проведение объективного анализа [10]. Согласно предыдущим исследованиям, процент нетифоидных штаммов *Salmonella*, устойчивых к различным классам АМП, в разные годы на отдельных территориях России значительно варьировал. Резистентность к аминогликозидам проявляли от 1–2 до 53,1% штаммов, к хинолонам — от 0,0 до 59,2%, к пенициллинам — от 26,4 до 42,0% [11–14]. Другим немаловажным фактором является ограниченное число исследований в России, отражающих комплексный анализ фенотипической резистентности штаммов нетифоидных сальмонелл с точки зрения разнообразия источников и географии изоляции, а также серотипового пейзажа.

Цель настоящей работы заключалась в оценке фенотипической резистентности сальмонелл к различным классам АМП и определение связи между фенотипической резистентностью и такими параметрами, как серотип, источник изоляции и характер заболеваемости (групповая и спорадическая), при которой были изолированы штаммы.

Материалы и методы

Отбор изолятов и микробиологические исследования

В 2019–2022 гг. проведено исследование 2494 штаммов нетифоидных сальмонелл, выделенных на территории 59 регионов России из различных источников. Среди них 1355 изолятов были получены в ходе расследования 113 случаев групповой заболеваемости сальмонеллёзами от людей и предполагаемых факторов передачи инфекции (пищевые продукты и окружающая среда), 1139 изолятов выделены при единичных случаях заболеваний сальмонеллёзами из пищевых продуктов и окружающей среды. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора (протокол № 83 от 26.06.2018).

Исследуемые штаммы предварительно рассевали до получения отдельных колоний на среде МакКонки («CONDA Pronadisa»). Видовая принадлежность была установлена с использованием биохимических идентификационных систем «API 20E» («bioMérieux»).

Серологическая идентификация

Серологическую идентификацию сальмонелл проводили с помощью унифицированных мето-

дов по схеме Кауфмана–Уайта с использованием диагностических поликлональных сывороток («ПЕТСАЛ») и моноклональных сывороток («Sifin»). Названия серотипов указаны в сокращенном варианте написания согласно международным правилам. Вместо названия с указанием таксономической принадлежности к роду, виду, подвиду и серотипу, например, *Salmonella enterica* подвид *enterica* серовар Enteritidis, в статье используется сокращенный вариант названия серотипа — S. Enteritidis.

Субвидовое генетическое типирование

Субвидовое типирование проводили согласно международному стандартизованному протоколу с использованием ферментов рестрикции *XbaI* и *BlnI* [15].

Определение фенотипической резистентности

Среди всех проанализированных штаммов ($n = 2494$) у 1522 изолятов (61,0%; 95% доверительный интервал (ДИ) 59,1–62,9) определили чувствительность к АМП (729 штаммов из очагов групповой заболеваемости и 793 — спорадические случаи выявления сальмонелл) методом серийных разведений в бульоне путём определения минимальной подавляющей концентрации антибиотика на планшетах G-I и G-II «MikrolatestSensiLaTest MIC» («Erba Lachema»). В качестве контрольного штамма использовали штамм *Escherichia coli* (ATCC 25922). Спектр АМП по классам, согласно классификации Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI)⁶, включал:

- пенициллины: ампициллин, пиперациллин;
- β-лактамы комбинированные препараты: ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам;
- цефемы: цефазолин, цефуроксим, цефотаксим, цефтазидим, цефепим;
- монобактамы: азтреонам;
- пенымы: меропенем, эртапенем;
- аминогликозиды: гентамицин, нетилмицин, амикацин, тобрамицин;
- липопептиды: колистин;
- антагонисты фолатного пути: триметоприм/сульфаметоксазол;
- хинолоны: ципрофлоксацин;
- фениколы: хлорамфеникол;
- тетрациклины: тетрациклин, тигециклин.

Результаты определения чувствительности интерпретировали в соответствии с актуальными критериями Европейского комитета по определению чувствительности к АМП («EUCAST v. 13.0»). Если

у штамма проявлялась устойчивость к хотя бы одному антибиотику определённого класса, то штамм считался устойчивым к этому классу АМП.

Из-за отсутствия интерпретации минимальной подавляющей концентрации для *Salmonella* цефазолина, цефуроксима, нетилмицина и тигециклина данные по этим препаратам в исследовании не учитывали. Интерпретацию по тетрациклину и хлорамфениколу оценивали по «эпидемиологическим точкам отсечения» (epidemiological cut-off values — ECOFF). Кроме того, по рекомендации Всемирной организации здравоохранения для колистина было установлено значение ECOFF > 8 мкг/мл при тестировании штаммов сальмонелл, принадлежащих к серотипам S. Enteritidis и S. Dublin⁷.

Стратегия определения выборки неповторяющихся штаммов и оценка разнообразия профилей резистентности

Неповторяющимися штаммами считались те штаммы, которые характеризуются уникальным сочетанием таких характеристик, как серотип, дата изоляции, место выделения, источник выделения, профиль устойчивости к АМП и генетический субтип. При этом каждый очаг групповой заболеваемости, независимо от источника выделения, был представлен одним штаммом или несколькими штаммами, если внутри очага были выявлены штаммы, отличающиеся по одной или нескольким характеристикам. Если для штамма отсутствовал генетический субтип, то он не учитывался в спектре характеристик.

Для анализа разнообразия профилей резистентности штаммов *Salmonella* мы использовали индекс разнообразия Шеннона (H). Оценку достоверности различия значений индекса Шеннона (p -уровень значимости) между двумя группами штаммов, каждая из которых характеризовалась набором профилей резистентности с определёнными частотами встречаемости, проводили с использованием модифицированного параметрического критерия Стьюдента — t -теста Хатченсона [16].

95% ДИ для доли обнаруживаемых штаммов согласно различным критериям был рассчитан по функции «ViomCI» по методу Уилсона с использованием пакета библиотек «DescTools» программно-обеспечения R.

Результаты

Закономерности и характеристика резистентности сальмонелл, циркулирующих на территории России

Среди 1522 изолятов, исследованных на антибиотикочувствительность в 2019–2022 гг., были

⁶ Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31st ed. CLSI supplement M100 Clinical and Laboratory Standards Institute, USA, 2021.

⁷ Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance in Foodborne Bacteria: Application of a One Health Approach. Geneva; 2017.

Таблица 1. Распределение серотипов *S. enterica* в очагах группой заболеваемости и при спорадических случаях изоляции сальмонелл

Table 1. Distribution of *S. enterica* serotypes in outbreaks and in sporadic cases of *Salmonella* isolation

Серотип (число очагов) Serotype (number of outbreaks)	Число штаммов Number of strains	Доля штаммов, % Percentage of strains, %	95% ДИ 95% CI
Групповая заболеваемость Outbreak cases			
<i>S. Enteritidis</i> (103)	138	90,2	84,4–93,9
<i>S. Abony</i> (2)	5	3,3	1,4–7,4
<i>S. Typhimurium</i> (2)	3	1,9	0,6–5,6
<i>S. Muenchen</i> (2)	2	1,3	0,3–4,6
<i>S. Bareilly</i> (1)	2	1,3	0,3–4,6
<i>S. Infantis</i> (1)	1	0,7	0,1–3,6
<i>S. Stanley</i> (1)	1	0,7	0,1–3,6
<i>S. Braenderup</i> (1)	1	0,7	0,1–3,6
Всего Total	153	100	
Спорадические случаи выделения штаммов сальмонелл Sporadic cases of <i>Salmonella</i> strains isolation			
Спорадическая заболеваемость Sporadic incidence (<i>n</i> = 270)			
<i>S. Enteritidis</i>	55	20,4	16,0–25,6
<i>S. Muenchen</i>	34	12,6	9,2–17,1
<i>S. Typhimurium</i>	17	6,3	4,0–9,9
Другие серотипы Other serotypes	164	60,7	54,8–66,4
Пищевые продукты Food (<i>n</i> = 239)			
<i>S. Infantis</i>	95	39,7	33,8–46,1
<i>S. Enteritidis</i>	39	16,3	12,2–21,5
<i>S. Typhimurium</i>	11	4,6	2,6–8,1
Другие серотипы Other serotypes	94	39,3	33,4–45,6
Внешняя среда Environment (<i>n</i> = 90)			
<i>S. Infantis</i>	13	14,4	8,6–23,2
<i>S. Typhimurium</i>	11	12,2	7,0–20,6
<i>S. Bovismorbificans</i>	10	11,1	6,1–19,3
Другие серотипы Other serotypes	56	62,2	51,9–71,5
Всего Total	599		

отобраны 752 неповторяющихся штамма, принадлежащих к 69 серотипам. Из них 153 штамма относились к очагам групповой заболеваемости и включали штаммы сальмонелл, выделенные как от людей (*n* = 121), так и из предполагаемых источников (*n* = 32), а 599 штаммов — к спорадическим случаям выявления сальмонелл (табл. 1). Спорадические штаммы были подразделены на три группы по источникам выделения: спорадическая заболеваемость — штаммы, выделенные от людей (*n* = 270), из пищевых продуктов (*n* = 239) и окружающей среды — из различных водоёмов и сточных вод (*n* = 90).

Устойчивость по меньшей мере к одному из тестируемых антибиотиков проявляли 543 (72,2%) штамма, а 193 (25,7%) штамма характеризовались множественной лекарственной устойчивостью

(МЛУ). Основная часть штаммов с МЛУ-фенотипом (*n* = 120) была резистентна к 4–6 классам АМП, а 6 штаммов характеризовались максимальным спектром резистентности — 10 классов АМП из 11 тестируемых (см. Приложение в дополнительных файлах к статье на сайте журнала: DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-451-1>).

Процент устойчивых штаммов всей выборки исследованных сальмонелл к определённым классам АМП характеризовался следующим распределением: фенотипическую резистентность к хинолонам проявляли 61,3% (95% ДИ 57,8–64,7) исследованных штаммов, к тетрациклинам — 28,1% (95% ДИ 25,0–31,4), к пеницилинам — 19,1% (95% ДИ 16,5–22,1), к β-лактамным комбинированным препаратам — 18,6% (95% ДИ 16,0–21,6), к антагонистам фолатного пути — 16,5% (95% ДИ 14,0–19,3),

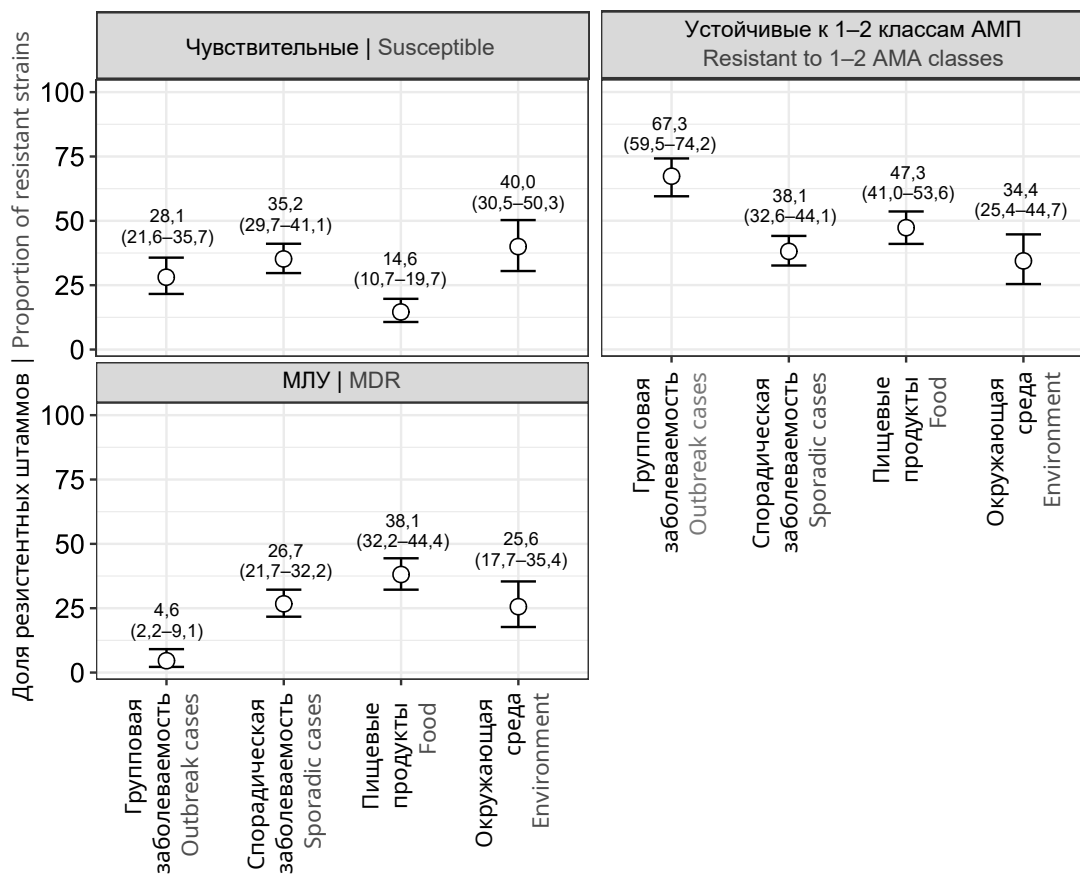


Рис. 1. Доля резистентных штаммов *Salmonella* (с указанием 95% ДИ), выделенных из различных источников и чувствительных ко всем АМП, устойчивых к 1–2 классам АМП, устойчивых к 3 и более классам АМП (МЛУ).

Fig. 1. The proportion of resistant *Salmonella* strains (indicating 95% CI), isolated from various sources and susceptible to all AMAs, resistant to 1–2 AMA classes, resistant to 3 or more AMA classes (MDR).

к фениколам — 10,1% (95% ДИ 8,2–12,5), к аминогликозидам — 5,6% (95% ДИ 4,2–7,5), к цефемам — 4,7% (95% ДИ 3,5–6,6), к монобактамам — 4,4% (95% ДИ 3,1–6,1), к липопептидам — 3,9% (95% ДИ 2,8–5,6). Резистентных штаммов к пеницемам не выявлено.

Штаммы ($n = 153$) из 113 очагов групповой заболеваемости сальмонеллезами распределились следующим образом: в 2019 г. — 53; в 2020 г. — 15; в 2021 г. — 17; в 2022 г. — 28. Для 77 (68,1%) вспышек был характерен только 1 неповторяющийся штамм. В остальных случаях в очагах обнаружено 2–4 неповторяющихся штамма. Лидирующим серотипом очагов групповой заболеваемости являлся *S. Enteritidis* ($n = 138$). В свою очередь серотипы *S. Typhimurium*, *S. Infantis*, *S. Muenchen*, *S. Abony*, *S. Stanley*, *S. Braenderup* и *S. Vareilly* относились к единичным вспышкам. Наибольшая доля (67,3%; 95% ДИ 59,5–74,2) штаммов проявляла устойчивость к 1–2 классам АМП (рис. 1). Чувствительные ко всем исследованным АМП штаммы составляли 28,1% (95% ДИ 21,6–35,7), в то время как доля штаммов с МЛУ составила всего 4,6% (95% ДИ 2,2–9,1).

Изоляты, выделенные от людей, а также из других источников, по эпидемиологическим данным не связанных со случаями групповой заболеваемости сальмонеллезами, были представлены 599 штаммами. Для каждого источника выделения были характерны свои доминирующие серотипы. Среди спорадической заболеваемости преобладающим был *S. Enteritidis* (20,4%; 95% ДИ 16,0–25,6), для пищевых продуктов и окружающей среды — *S. Infantis* (39,7%; 95% ДИ 33,8–46,1 и 14,4%; 95% ДИ 8,6–23,2). При этом к часто встречающимся серотипам также относился *S. Typhimurium* (табл. 1).

Необходимо отметить, что среди штаммов при спорадической заболеваемости и выделенных из окружающей среды были приблизительно равные доли чувствительных к АМП (35,2%; 95% ДИ 29,7–41,1 и 40%; 95% ДИ 30,5–50,3), устойчивых к 1–2 классам АМП (38,1%; 95% ДИ 32,6–44,1 и 34,4%; 95% ДИ 25,4–44,7) и штаммов с МЛУ-профилем (26,7%; 95% ДИ 21,7–32,2 и 25,6%; 95% ДИ 17,7–35,4). Сальмонеллы, выделенные из пищевых продуктов, характеризовались наиболее высокой долей МЛУ-фенотипов (38,1%; 95% ДИ 32,6–44,1) и

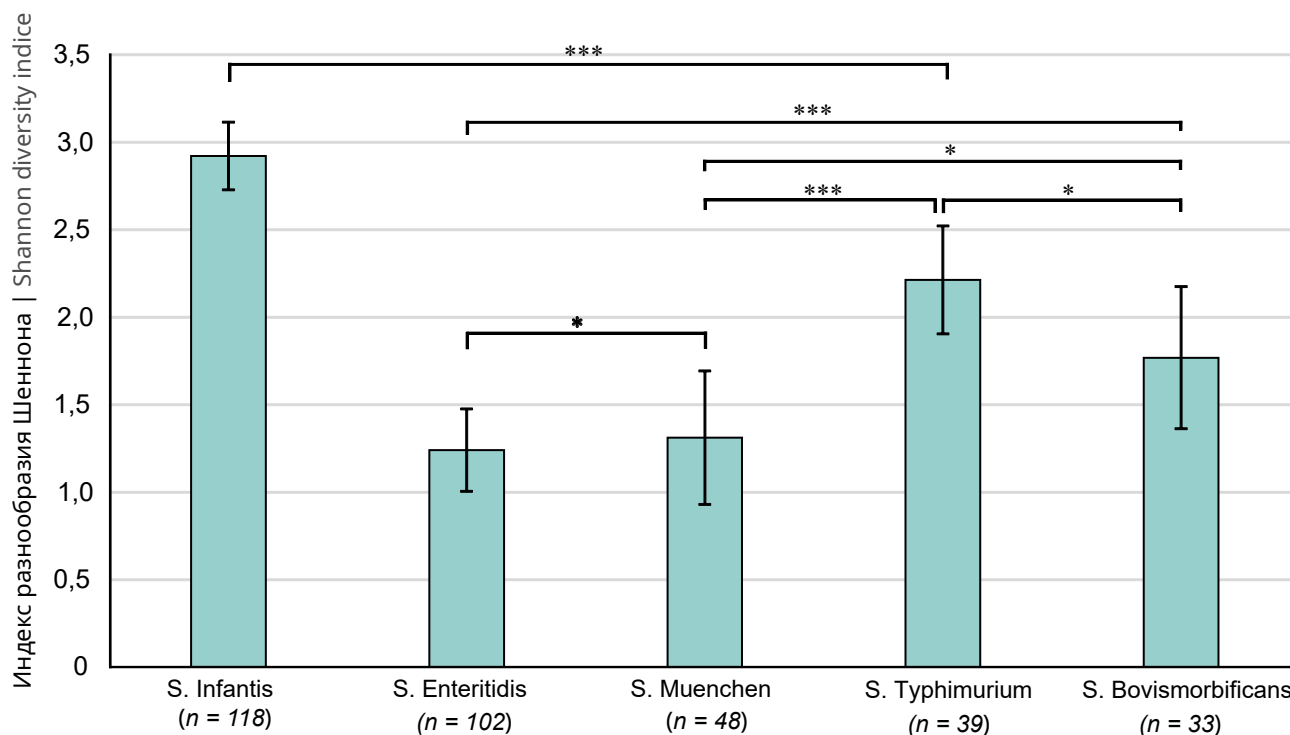


Рис. 2. Распределение индексов разнообразия Шеннона (с указанием 95% ДИ) для серотипов сальмонелл, не связанных с очагами групповой заболеваемости, с наибольшим числом профилей резистентности.

* — незначительно отличаются по разнообразию ($p > 0,05$); *** — достоверное отличие ($p < 0,05$).

Fig. 2. Distribution of Shannon diversity indices (indicating 95% CI) for *Salmonella* serotypes not associated with outbreaks and with the largest number of resistance profiles.

* — slightly different in diversity ($p > 0.05$); *** — significant difference ($p < 0.05$).

самой низкой долей (14,6%; 95% ДИ 10,7–19,7) чувствительных штаммов в сравнении с другими источниками (рис. 1). Кроме того, штаммы, не связанные с групповой заболеваемостью, характеризовались высоким разнообразием профилей антибиотикорезистентности. Нами было выявлено 85 различных профилей. Наибольшим числом профилей обладали часто встречающиеся серотипы: S. Enteritidis ($n = 11$), S. Infantis ($n = 31$), S. Muenchen ($n = 10$), S. Typhimurium ($n = 14$) и S. Bovismorbificans ($n = 11$).

Сопоставление индексов разнообразия Шеннона (H) по профилям антибиотикорезистентности часто встречающихся серотипов сальмонелл, не относящихся к групповой заболеваемости, и оценка достоверностей различий показали, что разнообразие у штаммов S. Infantis было достоверно выше, чем у штаммов S. Typhimurium ($p < 0,05$; рис. 2). При этом S. Typhimurium по разнообразию профилей резистентности не отличался от S. Bovismorbificans ($p > 0,05$), но имел достоверно ($p < 0,05$) более высокое разнообразие, чем S. Muenchen. В свою очередь, разнообразие для S. Bovismorbificans показало незначительное отличие от S. Muenchen ($p > 0,05$), но было достоверно ($p < 0,05$) выше по сравнению с разнообразием S. Enteritidis. При этом S. Muenchen и S. Enteritidis не различались по разнообразию

($p > 0,05$). Таким образом, S. Infantis обладал самым высоким разнообразием профилей антибиотикорезистентности ($H = 2,89$; 95% ДИ 2,70–3,08) по сравнению с другими серотипами. В то же время S. Enteritidis обладал самым низким разнообразием ($H = 1,24$; 95% ДИ 1,01–1,46), несмотря на 2-е место по количеству штаммов, выделенных при спорадических случаях, наряду с S. Muenchen.

Сравнительная оценка фенотипической резистентности штаммов сальмонелл к классам АМП, выделенных из различных источников

Для штаммов из всех источников была характерна низкая устойчивость к аминогликозидам, липопептидам и фениколам, в то время как значительная часть штаммов характеризовалась высокими показателями устойчивости к хинолонам (рис. 3).

Анализируя частоту выявленных резистентных штаммов среди различных источников выделения относительно определённых классов АМП, можно увидеть, что, доля штаммов, устойчивых к пеницилинам, β -лактамным комбинированным препаратам, цефемам, монобактамам, антагонистам фолатного пути и тетрациклинам была значительно выше или, в случае цефемов и монобактамов, обнаруживалась только в группе источников: «спорадическая забо-

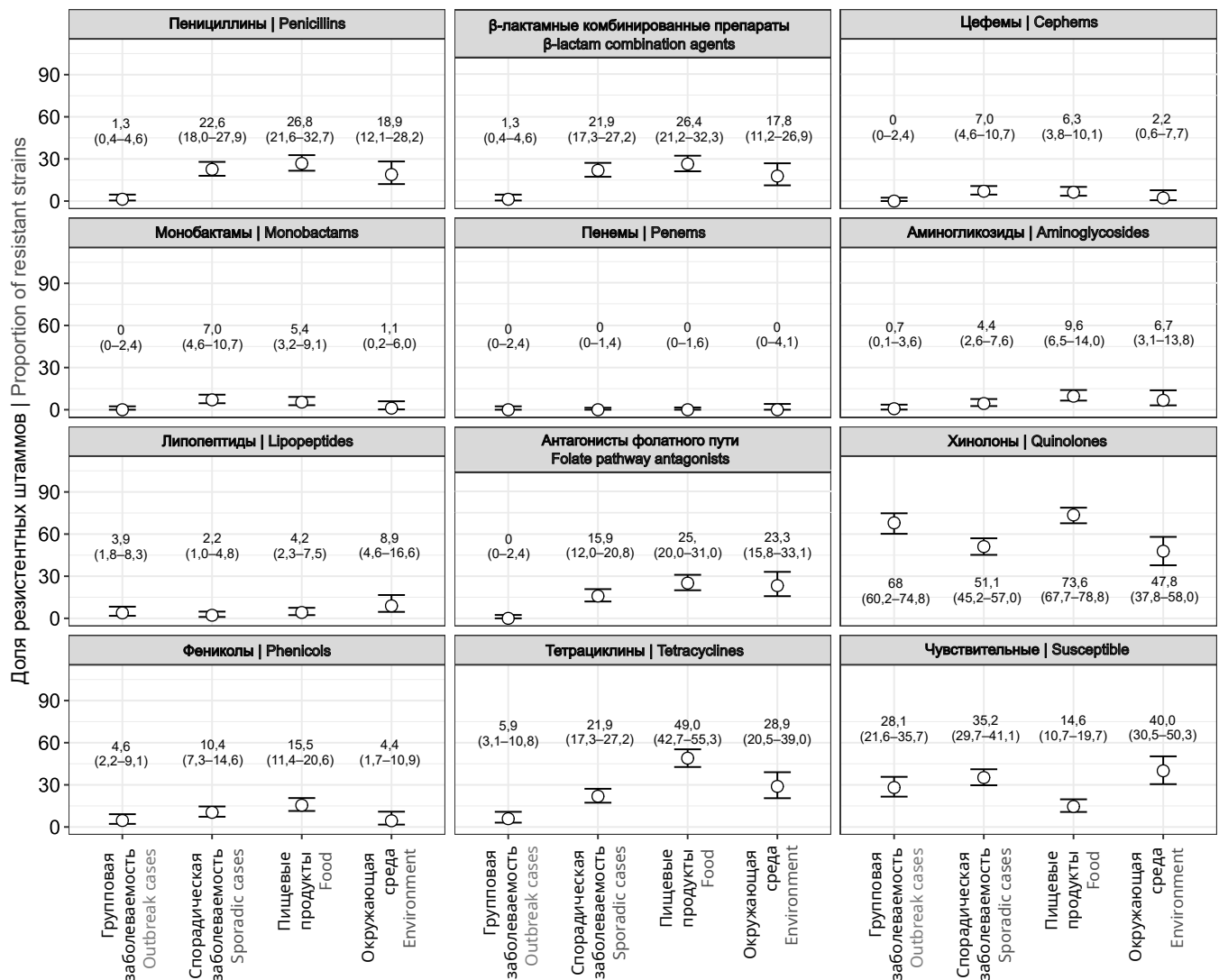


Рис. 3. Доля резистентных штаммов *Salmonella* (с указанием 95% ДИ) к различным классам противомикробных препаратов из различных источников выделения.

Fig. 3. Proportion of resistant *Salmonella* strains (indicating 95% CI) to different classes of antimicrobial agents from different isolation sources.

леваемость», «пищевые продукты», «окружающая среда» по сравнению со штаммами, выделенными при групповой заболеваемости (рис. 3).

Наиболее высокий показатель резистентности к тетрациклинам (49,0%; 95% ДИ 42,7–55,3) относился к штаммам, выделенным из пищевых продуктов.

Доля штаммов, устойчивых к хинолонам и связанных с групповой заболеваемостью (68,0%; 95% ДИ 60,2–74,8) и пищевыми продуктами (73,6%; 95% ДИ 67,7–78,8), была выше по сравнению с другими источниками.

Сравнительная оценка фенотипической резистентности к классам АМП и серотипового разнообразия сальмонелл

Анализ устойчивости к классам АМП штаммов, относящихся к наиболее распространённым се-

ротипам сальмонелл, выявил превалирование резистентных штаммов среди серотипов *S. Typhimurium* и *S. Bovismorbificans*. В частности, доля штаммов, резистентных к пенициллинам, составила 57,1 и 93,9%, а к β-лактамам комбинированным препаратам — 57,1 и 87,9% соответственно. При этом доля устойчивых штаммов к антагонистам фолатного пути и к тетрациклинам у *S. Bovismorbificans* была на высоком уровне (90,9%; 95% ДИ 76,4–96,9) и значительно превышала аналогичные показатели по сравнению с *S. Typhimurium* (9,5%; 95% ДИ 3,8–22,1 и 47,6%; 95% ДИ 33,4–62,3 соответственно; **рис. 4**).

Штаммы *S. Infantis* отличались от остальных серотипов высокой устойчивостью к хинолонам (92,4%; 95% ДИ 86,2–96,0) и фениколам (24,4%; 95% ДИ 17,5–32,8), а также проявляли повышен-

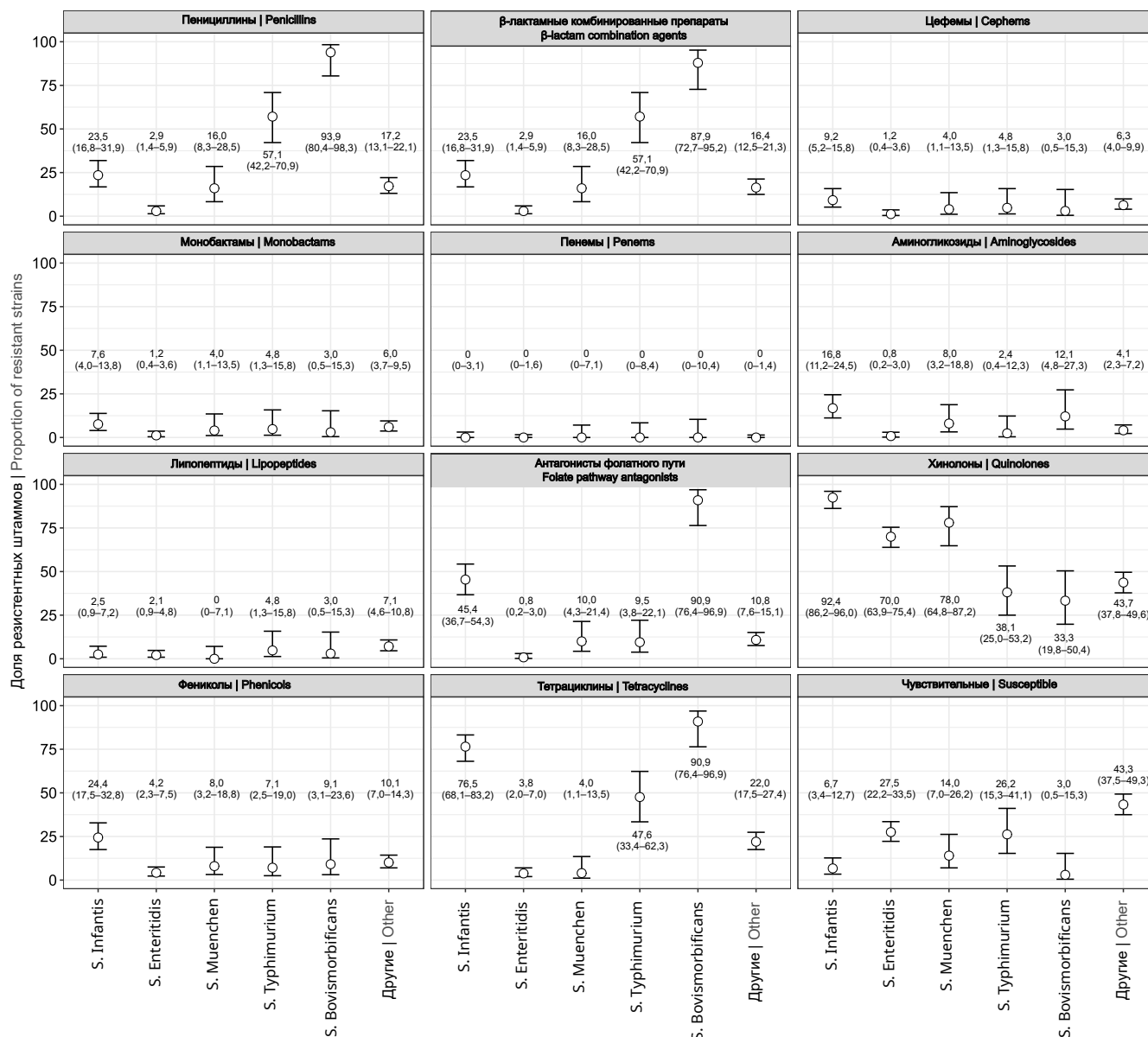


Рис. 4. Доля резистентных штаммов наиболее распространённых серотипов *Salmonella* (с указанием 95% ДИ) к классам АМП.

Fig. 4. Proportion of resistant strains of the most common *Salmonella* serotypes (indicating 95% CI) to AMA classes.

ную устойчивость к антагонистам фолатного пути (45,4%; 95% ДИ 36,7–54,3) и тетрациклином (76,5%; 95% ДИ 68,1–83,2).

Нужно отметить, что значительная часть штаммов всех серотипов проявляла устойчивость по отношению к хинолонам и разделились на 3 группы по степени устойчивости к данному классу АМП. К первой группе с самой высокой долей резистентных штаммов относился *S. Infantis*. Во вторую группу вошли *S. Enteritidis* (70,0%; 95% ДИ 63,9–75,4) и *S. Muenchen* (78,0%; 95% ДИ 64,8–87,2), среди которых доля устойчивых штаммов была значительно выше, чем для третьей группы, в которую входили *S. Typhimurium* (38,1%; 95% ДИ 25,0–53,2), *S. Bovismorbificans* (33,3%; 95% ДИ 19,8–50,4) и другие серотипы (43,7%; 95% ДИ 37,8–49,6).

Устойчивость штаммов всех проанализированных серотипов к цефемам, монобактамам и липопептидам не превышала 10%. Доля резистентных штаммов к аминогликозидам также держалась на низком уровне, не намного превышая 10% только для *S. Infantis* (16,8%; 95% ДИ 11,2–24,5) и *S. Bovismorbificans* (12,1%; 95% ДИ 4,8–27,3).

Сравнение разнообразия профилей резистентности штаммов *S. Enteritidis*, выделенных из очагов групповой заболеваемости и из клинических образцов спорадических случаев выявления сальмонелл

Количество профилей резистентности для штаммов *S. Enteritidis*, выделенных из очагов групповой заболеваемости ($n = 7$), было незначительно

Таблица 2. Число штаммов сальмонелл определенного профиля резистентности к АМП для сравниваемых групп *S. Enteritidis*, выделенных при групповой заболеваемости и спорадической заболеваемости**Table 2.** Number of *Salmonella* strains of a certain profile of resistance to antibiotics for the compared groups of *S. Enteritidis* isolated from outbreak cases and sporadic cases of salmonellosis

Профиль резистентности Resistance profile	Количество штаммов Number of strains
Групповая заболеваемость Outbreak cases	
Чувствительный Susceptible	35
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	90
Ампициллин, ампициллин/сульбактам, ципрофлоксацин, хлорамфеникол Ampicillin, ampicillin/sulbactam, ciprofloxacin, chloramphenicol	1
Ципрофлоксацин, хлорамфеникол, тетрациклин Ciprofloxacin, chloramphenicol, tetracycline	5
Хлорамфеникол, тетрациклин Chloramphenicol, tetracycline	2
Колистин, ципрофлоксацин Colistin, ciprofloxacin	4
Тобрамицин, ципрофлоксацин Tobramycin, ciprofloxacin	1
Всего Total	138
Спорадическая заболеваемость Sporadic cases	
Чувствительный Susceptible	20
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	26
Ампициллин, ампициллин/сульбактам, пиперациллин, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, азтреонам, ципрофлоксацин Ampicillin, ampicillin/sulbactam, piperacillin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, aztreonam, ciprofloxacin	2
Ампициллин, ампициллин/сульбактам, пиперациллин, цефотаксим, цефтазидим, цефепим, азтреонам Ampicillin, ampicillin/sulbactam, piperacillin, cefotaxime, ceftazidime, cefepime, aztreonam	1
Ампициллин, ампициллин/сульбактам, пиперациллин, триметоприм/сульфаметоксазол, ципрофлоксацин, тетрациклин Ampicillin, ampicillin/sulbactam, piperacillin, trimethoprim/sulfamethoxazole, ciprofloxacin, tetracycline	1
Ампициллин, ампициллин/сульбактам, пиперациллин, триметоприм/сульфаметоксазол Ampicillin, ampicillin/sulbactam, piperacillin, trimethoprim/sulfamethoxazole	1
Ципрофлоксацин, хлорамфеникол Ciprofloxacin, chloramphenicol	2
Хлорамфеникол, тетрациклин Chloramphenicol, tetracycline	1
Тобрамицин, ципрофлоксацин Tobramycin, ciprofloxacin	1
Всего Total	55

меньше, чем при спорадической заболеваемости ($n = 9$; рис. 5). При этом все штаммы *S. Enteritidis* характеризовались высокой устойчивостью к хинолонам (70,0%; 95% ДИ 63,9–75,4) и резистентностью к другим классам АМП на уровне менее 5% (рис. 4). Только 27,5% (95% ДИ 22,2–33,5) были чувствительны ко всем исследованным антибиотикам. Сравнение индексов разнообразия Шеннона между группами штаммов *S. Enteritidis*, выделенных из очагов групповой заболеваемости ($H = 0,98$; 95% ДИ 0,81–1,15) и при спорадической заболеваемости ($H = 1,33$; 95% ДИ 1,03–1,62), показал достоверную разницу ($p < 0,05$) и преобладание в разнообразии профилей резистентности в случае спорадической заболеваемости (табл. 2).

Обсуждение

Мониторинг фенотипической антибиотикорезистентности является важным инструментом эпидемиологического надзора в борьбе с ростом рези-

стентности бактерий к АМП во всём мире, который направлен на получение информации о динамике изменений фенотипических особенностей социально значимых патогенов и разработку комплексных мер по решению этой проблемы. В представленных исследованиях, основываясь на обширной коллекции штаммов, мы предприняли попытку охарактеризовать резистентность нетифоидных сальмонелл, циркулирующих на территории России в последние годы.

Необходимо обратить внимание на то, что для создания выборки с целью оценки антибиотикорезистентности мы используем только выборку неповторяющихся штаммов сальмонелл, что, в отличие от тотального исследования всех штаммов, позволяет избежать неверного представления о частоте выявления того или иного профиля резистентности и получить объективные данные. Аналогичные методические подходы были использованы ранее в других работах [17, 18].

Оценка серотипового пейзажа сальмонелл и фенотипической резистентности к классам АМП показала, что доминирующее положение по частоте изоляции занимают серотипы *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, *S. Muenchen*, *S. Typhimurium*, *S. Bovismorbificans*, на которые приходилось 64,4% исследованных штаммов. Среди спорадической заболеваемости преобладали штаммы *S. Enteritidis*, а среди пищевых продуктов и окружающей среды — *S. Infantis*. При этом *S. Typhimurium* занимала 3-е место по частоте обнаружения в различных источниках.

Сопоставление уровней резистентности к основным классам АМП всей выборки штаммов в нашей работе с результатами предыдущих исследований показало сходную картину. По данным С.А. Егоровой и соавт., в Санкт-Петербурге и Ленинградской области в 2014–2018 гг. процент устойчивых штаммов нетифоидных сальмонелл в среднем составил 78,6%, а штаммов, резистентных к хинолонам, — 63,3% [10], что коррелирует с результатами наших исследований (72,2 и 61,3% соответственно). Вместе с тем доля устойчивых штаммов к цефемам была почти в 2 раза ниже: 1,6% против 4,7%. Интересно, что доля выявленных штаммов с МЛУ-фенотипом была также в 2 раза ниже — 13,0% против 25,7% в нашей работе, что может быть связано с различиями в выборке штаммов относительно источников выделения. В то же время частота выявления штаммов сальмонелл с фенотипом МЛУ в Евросоюзе (28,6%) близка к нашим усреднённым данным по всей выборке штаммов [19]. Согласно отчёту Национальной системы мониторинга устойчивости кишечных бактерий к противомикробным препаратам (National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria, NARMS)⁸ доля клинических штаммов с МЛУ-фенотипом среди нетифоидных сальмонелл в США за 2018 г. составила 9,3%, что в 2 раза выше по сравнению с долей штаммов с МЛУ, которые в нашем исследовании относились к групповой заболеваемости (4,6%), но почти в 3 раза ниже при сравнении со штаммами, обнаруженными при спорадической заболеваемости (26,7%). Доля клинических резистентных к отдельным классам АМП, например к хинолонам и цефемам, штаммов, выявленных в США, составил 8,5 и 3,5% соответственно, в нашем исследовании эти показатели соответствовали 68,0 и 0,0% для штаммов при групповой заболеваемости, и 51,1 и 7,0% для спорадических случаев заболеваний. Значительное расхождение в устойчивости к хинолонам объясняется в том числе разницей в критериях интерпретации CLSI и EUCAST.

⁸ Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS): human isolates final report, 2019. Atlanta; 2023.

Сравнительный анализ штаммов сальмонелл из разных источников позволил определить ряд закономерностей. Уровни резистентности ко многим классам АМП (пенициллинам, β-лактамам комбинированным препаратам, антагонистам фолатного пути и тетрациклинам) были выше у штаммов, не связанных с очагами групповой заболеваемости. Это наблюдение согласуется с ранними исследованиями, в которых показано, что приобретение резистентности, в частности, в результате горизонтального переноса генов, может снижать приспособленность и конкурентоспособность микроорганизма (бактериальный фитнес), оказывая пагубное действие на жизненно важные физиологические процессы бактерии [20, 21]. Исходя из полученных нами данных, это может проявляться в снижении вирулентных свойств сальмонелл и, как следствие, снижении эпидемического потенциала.

В пищевых продуктах был обнаружен наибольший процент штаммов, резистентных к тетрациклинам, а штаммы из окружающей среды характеризовались наибольшей частотой резистентности к липопептидам. Единственный класс АМП, к которому резистентность проявлялась на высоком уровне для разных источников, являлись хинолоны. Высокую частоту встречаемости резистентных штаммов сальмонелл к хинолонам среди различных источников можно объяснить широким использованием этой группы препаратов в животноводстве. Химическая стабильность этой группы антибиотиков и их способность к накоплению в различных объектах окружающей среды в низких концентрациях приводит к возникновению и отбору антибиотикорезистентных форм бактерий наиболее эффективно [22, 23]. Более того, хромосомные мутации, ассоциированные с резистентностью к хинолонам промежуточного уровня у *S. Enteritidis*, не влияют на уровень приспособленности микроорганизма [24].

В нашем исследовании процентное соотношение чувствительных и устойчивых штаммов из спорадической заболеваемости и окружающей среды (а именно в образцах из водоёмов и сточных вод) было примерно одинаковым, однако эти источники выделения значительно отличались по пейзажу доминирующих серотипов. Согласно ранее опубликованным данным [25, 26], несмотря на лидирующую позицию *S. Enteritidis* среди клинических изолятов, данный серотип редко встречался в образцах из сточных вод, в то время как *S. Infantis* являлся доминирующим серотипом по частоте изоляции. Полученные данные могут свидетельствовать о слабой выживаемости штаммов *S. Enteritidis* в окружающей среде по сравнению с другими серотипами. Если рассматривать соотношение резистентных штаммов к классам АМП для этих источников выделения, можно заметить, что устойчивость к хи-

нолонам, пенициллинам, β -лактамам комбинированным препаратам и тетрациклинам держалась на примерно одинаковом уровне. Однако штаммы, выделенные из окружающей среды, обладали большей устойчивостью к липопептидам и антагонистам фолатного пути.

Обращает на себя внимание, что самый высокий процент резистентных штаммов сальмонелл, включая МЛЮ, ассоциирован с пищевыми продуктами. Значительный вклад в показатели устойчивости к АМП для этого источника внесли штаммы *S. Infantis* с доминирующей резистентностью к хинолонам (92,4%), тетрациклинам (76,5%), антагонистам фолатного пути (45,4%), фениколам (24,4%), пенициллинам (23,5%) и β -лактамам комбинированным препаратам (23,5%). Кроме того, у данного серотипа был самый высокий процент штаммов, устойчивых к цефалоспорином III поколения (9,2%), что может свидетельствовать о выработке β -лактамаз. Распространение клонов *S. Infantis* с МЛЮ-фенотипом регистрируется по всему миру [27–29]. По данным NARMS, в период с 2018 по 2019 г. количество МЛЮ-изолятов сальмонелл, выделенных из образцов продуктов из мяса курицы, увеличилось с 22 до 29%, в то время как процент МЛЮ-изолятов из розничного мяса курицы — с 20 до 32%⁹. Значительный вклад в увеличение спектра резистентности внесло увеличение числа обнаруживаемых изолятов *S. Infantis* с МЛЮ-фенотипом, что может являться следствием применения таких препаратов, как ампициллин, ко-тримоксазол, хлорамфеникол и тетрациклин, в медицине и ветеринарии [11, 30, 31]. Устойчивость штаммов сальмонелл, выделенных из пищевых продуктов, к пенициллинам и тетрациклинам в нашей работе (26,8 и 49,0% соответственно) коррелирует с данными Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA) [32], в которых устойчивость штаммов сальмонелл, выделенных из тушек бройлеров и индеек, к ампициллину и тетрациклину достигала 18,8–19,1 и 48,1–50,3% соответственно.

Анализ полученных данных позволил выявить особенности резистентности клинических штаммов сальмонелл, которые обнаруживались при разных эпидемиологических ситуациях: групповой и спорадической заболеваемости людей. Так, очаги групповой заболеваемости характеризовались самым высоким процентом штаммов, устойчивых к 1-2 классам АМП (67,3%), и наименьшим процентом МЛЮ-штаммов (4,6%). Напротив, доля МЛЮ-штаммов, выделенных при спорадической заболеваемо-

сти, была в 5,8 раза выше, чем для очагов групповой заболеваемости, что объясняется значительным вкладом в суммарную резистентность штаммов *S. Typhimurium* и других серотипов. Как и штаммы из очагов групповой заболеваемости, так и спорадические штаммы были чаще устойчивы к хинолонам, что подтверждается доминирующей резистентностью к этому классу АМП серотипов *S. Enteritidis* (70,0%) и *S. Muenchen* (78,0%). На резистентность к пенициллинам (22,6%), β -лактамам комбинированным препаратам (21,9%) и тетрациклинам (21,9%) значительно повлияло присутствие штаммов *S. Typhimurium*, которые чаще были устойчивы именно к этим классам АМП. Похожие данные опубликованы в совместном отчёте EFSA и Европейского центра профилактики и контроля заболеваний в 2022 г. [32], в котором говорится, что высокий процент МЛЮ-штаммов сальмонелл (25,4%), выделенных от людей в 2019–2020 гг., был обоснован значительным вкладом резистентных штаммов *S. Typhimurium* и *S. Kentucky*. Высокий уровень резистентности к ампициллину (29,8%), сульфонидами (30,1%) и тетрациклинам (31,2%) варьировался в зависимости от серотипа от низкого для *S. Enteritidis* до чрезвычайно высокого для *S. Typhimurium* и *S. Kentucky*.

На протяжении многолетнего мониторинга *S. Enteritidis* остаётся главным серотипом, вызывающим групповую заболеваемость сальмонеллёзами [33]. Наши данные демонстрируют, что как среди очагов групповой заболеваемости, так и в клинических образцах при спорадических случаях выявления сальмонелл доминирующим серотипом являлся *S. Enteritidis*. Кроме того, этот серотип занимал вторую ранговую позицию (16,3%) при выделении из пищевых продуктов. Сравнение штаммов *S. Enteritidis* из очагов групповой заболеваемости и спорадической заболеваемости показало незначительное различие в количестве профилей резистентности и низкий уровень резистентности ко многим классам АМП, кроме хинолонов. Однако, несмотря на превосходящее количество штаммов из очагов (в 2,5 раза выше, чем спорадических), разнообразие профилей резистентности было достоверно ниже. Ещё одной особенностью *S. Enteritidis* является высокая частота встречаемости штаммов с устойчивостью к хинолонам, которая составляла 70,0%, что согласуется с данными исследований, проведённых в Санкт-Петербурге [10], где устойчивость штаммов *S. Enteritidis*, выделенных от людей, составила 71,0%. По данным системы надзора NARMS¹⁰, штаммы *S. Enteritidis* в 2019 г. были наиболее распространённым серотипом среди изолятов со сниженной чувствительностью к ципрофлоксаци-

⁹ Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS): human isolates final report, 2019. Atlanta; 2023. URL: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system/2019-narms-update-integrated-report-summary> (дата обращения 07.09.2023)

¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS): human isolates final report, 2019. Atlanta; 2023.

ну, на его долю приходилось 45% сальмонелл, выделенных от людей. Известно, что устойчивость к хинолонам у сальмонелл может быть обусловлена наличием горизонтально (плазмиды, транспозоны, интегроны) и вертикально (хромосомные мутации) наследуемых генетических признаков [34]. При этом показано, что вклад хромосомных мутаций в резистентность к хинолонам для *S. Enteritidis* значительно выше [35]. Процент штаммов сальмонелл, устойчивых к хинолонам за счёт однонуклеотидных замен в области генов ДНК-гиразы и топоизомеразы IV, достигал 97,54%, в то время как присутствие плазмидопосредованной резистентности было обнаружено только для 1,1% штаммов [36].

Второе место по числу штаммов, выделенных от человека, занимал серотип *S. Muenchen* (12,6%). Он также являлся этиологическим агентом 2 случаев групповой заболеваемости в течение четырехлетнего периода наблюдения. Увеличение заболеваемости этим серотипом регистрируется как в отдельно взятых регионах России [37, 38], так и в других странах [39]. По данным референс-центра, по мониторингу за сальмонеллёзами¹¹ за 2021 г. штамм *S. Muenchen* занимал 5-ю ранговую позицию по частоте изоляции от людей и пищевых продуктов и 6-ю — из внешней среды. Интересно отметить, что в нашей работе *S. Enteritidis* и *S. Muenchen* обладали наименьшим разнообразием профилей резистентности и не значительно отличались между собой.

Заключение

В представленном исследовании мы описали фенотипическую устойчивость сальмонелл и сравнили разнообразие профилей устойчивости самых распространённых серотипов на территории России, основываясь на выборке неповторяющихся штаммов нетифоидных *Salmonella*. Значительный вклад в популяцию резистентных сальмонелл вносят штаммы, не относящиеся к групповой заболеваемости. Почти половина (57,6%) исследованных штаммов были резистентны как минимум к одному АМП, среди которых наиболее часто выявлялась устойчивость к хинолонам, тетрациклинам, пенициллинам и антагонистам фолатного пути, которые длительное время применялись или в настоящее время используются в медицине и ветеринарии. Кроме того, нетифоидные *Salmonella*, выделенные из различных источников, обладали большим разнообразием профилей резистентности. Среди них наибольшее число штаммов, характеризующихся резистентностью, были обнаружены среди серотипов *S. Infantis*, *S. Typhimurium* и *S. Bovismorbificans*.

Постоянный мониторинг антибиотикорези-

стентности и отслеживание МЛУ-штаммов сальмонелл играет ключевую роль в решении задач по борьбе с антибиотикорезистентностью и представляет ценную информацию для эпидемиологического надзора с целью разработки стратегий профилактики.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Majowicz S.E., Musto J., Scallan E., et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella gastroenteritis*. *Clin. Infect. Dis.* 2010;50(6):882–9. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1086/650733>
2. Scallan E., Hoekstra R.M., Angulo F.J., et al. Foodborne illness acquired in the United States — major pathogens. *Emerg. Infect. Dis.* 2011;17(1):7–15. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1701.P11101>
3. Chen H.M., Wang Y., Su L.H., Chiu C.H. Nontyphoid *Salmonella* infection: microbiology, clinical features, and antimicrobial therapy. *Pediatr. Neonatol.* 2013;54(3):147–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.010>
4. Иванов А.С. Современные представления об антибиотикорезистентности и антибактериальной терапии сальмонеллёзов. *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*. 2009;11(4):305–26. Ivanov A.S. Antimicrobial resistance and therapy of salmonella infections. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;11(4):305–26. EDN: <https://elibrary.ru/kyiwwn>
5. Тапальский Д.В., Осипов В.А., Жаворонок С.В. и др. Проблемы устойчивости сальмонелл к клинически значимым антибактериальным препаратам. *Проблемы здоровья и экологии*. 2005;(1):103–10. Tapal'skiy D.V., Osipov V.A., Zhavoronok S.V., et al. The problems of resistance of salmonellas to clinically significant antibiotics. *Health and Ecology Issues*. 2005;(1):103–10. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2005-2-1-20> EDN: <https://elibrary.ru/yufosd>
6. Van T.T., Nguyen H.N., Smooker P.M., Coloe P.J. The antibiotic resistance characteristics of non-typhoidal *Salmonella enterica* isolated from food-producing animals, retail meat and humans in South East Asia. *Int. J. Food Microbiol.* 2012;154(3):98–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.12.032>
7. Mała L., Popowska M. Antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. isolated from food. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2016;67(4):343–58.
8. Павлова А.С., Егорова А.Е., Крутова Н.Е. и др. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории России (2016–2020 гг.). *Клиническая микробиология антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):236–47. Pavlova A.S., Egorova A.E., Krutova N.E., et al. The prevalence and characterization of ESBL-producing strains of *Salmonella enterica* circulating in the territory of the Russian Federation (2016–2020). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2022;24(3):236–47. DOI: <https://doi.org/10.36488/cmacc.2022.3.236-247> EDN: <https://elibrary.ru/nukwkwf>
9. Zinsstag J., Schelling E., Waltner-Toews D., Tanner M. From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. *Prev. Vet. Med.* 2011;101(3-4):148–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.07.003>
10. Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Сузаева Л.В. и др. Устойчивость к антимикробным препаратам и клинически значимые механизмы резистентности штаммов *Salmonella*, выделенных в 2014–2018 гг. в Санкт-Петербурге, Россия. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019;64(10):620–6. Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Suzhaeva L.V., et al. Antimicrobial resistance and clinical significant resistance mechanisms of

¹¹ Рожнова С.Ш., Подколзин А.Т., Кулешов К.В. и др. Информационный бюллетень референс-центра по мониторингу за сальмонеллёзами № 34. М.; 2022.

- Salmonella* isolated in 2014–2018 in St. Petersburg, Russia. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019;64(10):620–6. DOI: <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-10-620-626> EDN: <https://elibrary.ru/wnxhri>
11. 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 & Sanitation*. 2015;94(2):35–8. EDN: <https://elibrary.ru/tpjhjx>
 12. Кузнецова Н.А., Соловьева А.С., Раков А.В. Чувствительность к антибиотикам у штаммов *Salmonella*. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2018;(3):50–8. Kuznetsova N.A., Solov'eva A.S., Rakov A.V. Antibiotic resistance of *Salmonella*. *Health. Medical Ecology. Science*. 2018;(3):50–8. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1488030> EDN: <https://elibrary.ru/ytldub>
 13. Евмененкова И.Г., Мурач Л.В. Анализ резистентности штаммов *Salmonella* spp. к антибиотикам в Смоленском регионе за 2012–2017 гг. *Смоленский медицинский альманах*. 2018;(1):93–6. Evmenenkova I.G., Murach L.V. Analysis of resistance of strains of *Salmonella* spp. to antibiotics in the Smolensk region for 2012–2017. *Smolensk Medical Almanac*. 2018;(1):93–6. EDN: <https://elibrary.ru/xtf1rn>
 14. Шитова О.И., Казьянин А.В., Захарова Ю.А. Эпидемиологические особенности, биологическая характеристика и чувствительность к антимикробным препаратам сальмонелл, циркулирующих в Пермском крае. *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. 2011;26(2-2):116–20. Shitova O.I., Kaz'yanin A.V., Zakharova Yu.A. Epidemiological aspects, biological characteristics and sensitivity to antimicrobial agents of salmonellas circulating in Perm region. *The Siberian Medical Journal*. 2011;26(2-2):116–20. EDN: <https://elibrary.ru/nupzpv>
 15. Peters T.M. Pulsed-field gel electrophoresis for molecular epidemiology of food pathogens. *Methods Mol. Biol.* 2009;551: 59–70. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-60327-999-4_6
 16. Hutcheson K. A test for comparing diversities based on the Shannon formula. *J. Theor. Biol.* 1970;29(1):151–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(70\)90124-4](https://doi.org/10.1016/0022-5193(70)90124-4)
 17. San Martín B., Lapiere L., Toro C., et al. Isolation and molecular characterization of quinolone resistant *Salmonella* spp. from poultry farms. *Vet. Microbiol.* 2005;110(3-4):239–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.07.005>
 18. Edelstein M., Pimkin M., Dmitrachenko T., et al. Multiple outbreaks of nosocomial salmonellosis in Russia and Belarus caused by a single clone of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium producing an extended-spectrum beta-lactamase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48(8):2808–15. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.2808-2815.2004>
 19. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. *EFSA J.* 2018;16(12):e05500. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5500>
 20. Gillespie S.H. Antibiotic resistance in the absence of selective pressure. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2001;17(3):171–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(00\)00340-X](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(00)00340-X)
 21. Zhang Q., Sahin O., McDermott P.F., Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*. *Microbes Infect.* 2006;8(7):1972–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.12.031>
 22. Janecko N., Pokludova L., Blahova J., et al. Implications of fluoroquinolone contamination for the aquatic environment — a review. *Environ. Toxicol. Chem.* 2016;35(11):2647–56. DOI: <https://doi.org/10.1002/etc.3552>
 23. Kümmerer K. *Pharmaceuticals in the Environment: Sources, Fate, Effects and Risks*. Heidelberg: Springer Verlag; 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-540-74664-5>
 24. O'Regan E., Quinn T., Frye J.G., et al. Fitness costs and stability of a high-level ciprofloxacin resistance phenotype in *Salmonella enterica* serotype enteritidis: reduced infectivity associated with decreased expression of *Salmonella* pathogenicity island 1 genes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010;54(1):367–74. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00801-09>
 25. Masarikova M., Manga I., Cizek A., et al. *Salmonella enterica* resistant to antimicrobials in wastewater effluents and black-headed gulls in the Czech Republic, 2012. *Sci. Total Environ.* 2016;542(Pt. A):102–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.10.069>
 26. Koivunen J., Siitonen A., Heinonen-Tanski H. Elimination of enteric bacteria in biological-chemical wastewater treatment and tertiary filtration units. *Water Res.* 2003;37(3):690–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(02\)00305-6](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(02)00305-6)
 27. 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>
 28. Bertani A.M.J., Cunha M.P.V., de Carvalho E., et al. Genomic characterization of a multi-drug resistant, CTX-M-65-producing clinical isolate of *Salmonella infantis* isolated in Brazil. *Microbes Infect.* 2022;24(5):104972. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2022.104972>
 29. Burnett E., Ishida M., de Janon S., et al. Whole-genome sequencing reveals the presence of the bla_{CTX-M-65} gene in extended-spectrum β-lactamase-producing and multi-drug-resistant clones of *Salmonella* serovar Infantis isolated from broiler chicken environments in the Galapagos islands. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(3):267. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10030267>
 30. Шадрова Н.Б., Прунтова О.В., Корчагина Е.А. Антибиотикорезистентность изолятов сальмонелл, выделенных из продуктов животного происхождения. *Ветеринария сегодня*. 2022;11(1):27–34. Shadrova N.B., Pruntova O.V., Korchagina E.A. Antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates recovered from animal products. *Veterinary Science Today*. 2022;11(1):27–34. DOI: <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2022-11-1-27-34> EDN: <https://elibrary.ru/oioussq>
 31. Сердюченко И.В., Пестунова С.А., Калмыков З.Т. и др. Использование химического препарата энрофлоксацина в пчеловодстве. *Ветеринарная патология*. 2020;(2):84–90. Serdyuchenko I.V., Pestunova S.A., Kalmykov Z.T., et al. Use of the enrofloxacin in beekeeping. *Veterinary Pathology*. 2020;(2):84–90. DOI: <https://doi.org/10.25690/VETPAT.2020.72.2.011> EDN: <https://elibrary.ru/hveuxe>
 32. 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>
 33. Кулешов К.В., Павлова А.С., Егорова А.Е. и др. Филогенетический анализ изолятов *Salmonella enterica* subsp. *enterica* серовар *Enteritidis*, ассоциированных со спорадической и групповой заболеваемостью в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2023;13(2): 76–82. Kuleshov K.V., Pavlova A.S., Egorova A.E., et al. The phylogenetic analysis of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Enteritidis* isolates associated with sporadic and group morbidity in Russia. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;13(2): 76–82. DOI: <https://doi.org/10.18565/epidem.2023.13.2.76-82>
 34. Wasyl D., Hoszowski A., Zając M. Prevalence and characterisation of quinolone resistance mechanisms in *Salmonella* spp. *Vet.*

- Microbiol.* 2014;171(3-4):307–14.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.01.040>
35. Lunn A.D., Fàbrega A., Sánchez-Céspedes J., Vila J. Prevalence of mechanisms decreasing quinolone-susceptibility among *Salmonella* spp. clinical isolates. *Int. Microbiol.* 2010;13(1):15–20.
DOI: <https://doi.org/10.2436/20.1501.01.107>
36. Wang Y., Liu Y., Lyu N., et al. The temporal dynamics of antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* and predominant serovars in China. *Natl. Sci. Rev.* 2022;10(3):nwac269.
DOI: <https://doi.org/10.1093/nsr/nwac269>
37. Амплеева Н.П., Павелкина В.Ф., Маркина Е.С. Этиологическая структура сальмонеллеза и чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам. *Вестник Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки.* 2023;(1): 5–11.
Ampleeva N.P., Pavelkina V.F., Markina E.S. Etiological structure of salmonellosis and sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. *Vestnik of North-Eastern Federal University. Medical Sciences.* 2023;(1):5–11.
DOI: <https://doi.org/10.25587/SVFU.2023.30.1.011>
EDN: <https://elibrary.ru/ulhbwk>
38. Тарасенко Т.Т., Косенок Е.В., Семейкина Л.М., Шевердина Ф.Н. О заболеваемости сальмонеллезом в Приморском крае. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2016;(3):134–9.
Tarasenko T.T., Kosenok E.V., Semeykina L.M., Sheverдина F.N. On the incidence of salmonellosis in the Primorsky region of Russia. *Health. Medical Ecology. Science.* 2016;(3):134–9.
DOI: <https://doi.org/10.18411/hmes.d-2016-128>
EDN: <https://elibrary.ru/wmmsuf>
39. Bassal R., Davidovich-Cohen M., Yakunin E., et al. Trends in the epidemiology of non-typhoidal salmonellosis in Israel between 2010 and 2021. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023;20(9):5626.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph20095626>

Информация об авторах

Павлова Анастасия Сергеевна[✉] — н.с. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций, ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, a.pavlova@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0003-4619-9337>

Кулешов Константин Валерьевич — к.б.н., зав. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-5238-7900>

Крутova Наталья Евгеньевна — м.н.с. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2925-5376>

Гусева Анна Николаевна — м.н.с. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7028-0253>

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

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

Статья поступила в редакцию 16.07.2023;
принята к публикации 10.10.2023;
опубликована 28.10.2023

Information about the authors

Anastasia S. Pavlova[✉] — researcher, Laboratory of molecular diagnostics and epidemiology of enteric infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, a.pavlova@cmd.su, <https://orcid.org/0000-0003-4619-9337>

Konstantin V. Kuleshov — Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of molecular diagnostics and epidemiology of enteric infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-5238-7900>

Natalia E. Krutova — junior researcher, Laboratory of molecular diagnostics and epidemiology of enteric infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2925-5376>

Anna N. Guseva — junior researcher, Laboratory of molecular diagnostics and epidemiology of enteric infections, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7028-0253>

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

Author contribution. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, 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 16.07.2023;
accepted for publication 10.10.2023;
published 28.10.2023