

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2020 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2020.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Чеботарь И.В., Бочарова Ю.А., Подопригора И.В., Шагин Д.А.
Почему *Klebsiella pneumoniae* становится лидирующим оппортунистическим патогеном

Антимикробные препараты

- 21 Зырянов С.К., Голуб А.В., Козлов Р.С.
Доксициклин в современной клинической практике
- 30 Багин В.А., Руднов В.А., Астафьева М.Н.
Применение хлоргексидина для профилактики госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии: современное состояние проблемы

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Андреев В.А., Беккер Г.Г., Варганова А.Н., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кириллова Г.Ш., Кречикова О.И., Лазарева А.В., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Наговицина С.Г., Петрова Т.А., Рахманова О.А., Сало Е.А., Чернявская Ю.Л., Яранцева Н.З.
- 40 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Streptococcus pyogenes* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
- 47 Резистентность продуцирующих карбапенемазы штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией
- Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В.
- 53 Опыт использования онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий

Опыт работы

- Борисов А.М., Галанкин Т.Л., Божкова С.А., Вербицкая Е.В., Касимова А.Р., Королёва Е.М.
- 60 Терапевтический лекарственный мониторинг ванкомицина у пациентов с инфекционными осложнениями в клинике травматологии и ортопедии: анализ клинической практики
- Кузнецова М.В., Паршаков А.А., Кузнецова М.П., Афанасьевская Е.В., Гаврилов В.А., Самарцев В.А.
- 67 Влияние хирургического гемостатического препарата «Гемоблок»™ на бактериальную колонизацию *in vitro*
- Лукашик С.П., Карпов И.А., Синявская М.В., Даниленко Н.Г., Анисько Л.А., Давыденко О.Г., Красько О.В.
- 71 Оценка эффективности и безопасности препаратов прямого противовирусного действия у пациентов с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и полиморфизмом UGT1A1*28

DOI: 10.36488/cmac.2020.1.53-59

Оригинальная статья

Опыт использования онлайн-платформы AMRcloud для ветеринарного мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных бактерий

Макаров Д.А., Карабанов С.Ю., Крылова Е.А., Поболелова Ю.И., Иванова О.Е., Гергель М.А., Куликовский А.В., Сухоедова А.В.

ФГБУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов», Москва, Россия

Контактный адрес:
Дмитрий Алексеевич Макаров
Эл. почта: phorez@yandex.ru

Ключевые слова: зоонозные бактерии, животные, антибиотикорезистентность, мониторинг, анализ данных, AMRcloud.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Разработать подходы к комплексному анализу и представлению данных по антибиотикорезистентности зоонозных бактерий с применением онлайн-платформы AMRcloud для минимизации антибиотикорезистентности в медицине и ветеринарии.

Материалы и методы. Выделение изолятов *E. coli*, *Salmonella* spp., *Enterococcus* spp., и *Campylobacter* spp. проводили от продуктивных животных, из пищевой и кормовой продукции. Чувствительность бактерий ко всем основным классам используемых в ветеринарии антимикробных препаратов (АМП) определяли методом микроразведений в бульоне, гены устойчивости выявляли методом полногеномного секвенирования или при помощи ПЦР. Интеграция полученных данных в единую систему осуществлялась с помощью платформы AMRcloud.

Результаты. В 2017–2019 гг. в ходе ветеринарного мониторинга была определена чувствительность к АМП (количеством до 50) 854 изолятов 11 видов бактерий, выделенных из 20 типов образцов от 6 видов животных, пищевого и кормового сырья из 22 регионов Российской Федерации. Для 126 изолятов были определены гены антибиотикорезистентности. Полученные данные были систематизированы и представлены в открытом проекте ФГБУ «ВГНКИ» на платформе AMRcloud по адресу: <https://amrcloud.net/ru/project/vgnki/>.

Выводы. Использование AMRcloud позволило в сжатые сроки реализовать поставленные задачи. Платформа поднимает методологию анализа данных на принципиально новый, по сравнению с традиционными инструментами, уровень и повышает эффективность мониторинга как средства борьбы с распространением антибиотикорезистентности.

Original Article

Experience with the AMRcloud online platform for antimicrobial resistance surveillance in zoonotic bacteria

Makarov D.A., Karabanov S.Yu., Krylova E.A., Pobolelova Yu.I., Ivanova O.E., Gergel M.A., Kulikovskij A.V., Sukhoedova A.V.

The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality, Moscow, Russia

Contacts:
Dmitry A. Makarov
E-mail: phorez@yandex.ru

Key words: zoonotic bacteria, animal, antimicrobial resistance, surveillance, data analysis, AMRcloud.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.
External funding source: no external funding received.

Objective. To develop an approach to comprehensive analysis and presentation of data on antibiotic resistance of zoonotic bacteria to minimize antibiotic resistance in the medical and veterinary fields using the AMRcloud platform.

Materials and methods. Isolates of *E. coli*, *Salmonella* spp., *Enterococcus* spp. and *Campylobacter* spp. were taken from farm animals, food and feed. AST was performed by broth microdilution method. Genes of resistance were detected by whole-genome sequencing or PCR. Data analysis and visualization was made using AMRcloud online platform.

Results. During veterinary monitoring from 2017 to 2019 resistance to ~50 antimicrobial agents was determined of totally 854 isolates of 11 bacterial species taken from more than 20 types of samples from 6 animal species in 22 regions of Russia. Genes of resistance were determined for 126 isolates. Data is presented in open access VGNKI project on AMRcloud online platform: <https://amrcloud.net/en/project/vgnki/>.

Conclusions. The use of AMRcloud allowed us to complete all tasks of the project in short time. The platform takes methodology of data analysis to a fundamentally new level comparing to traditional tools and increases the efficiency of monitoring for controlling spread of AMR.

Введение

В 2017 г. российское правительство утвердило «План мероприятий по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года». Среди его пунктов – обеспечение системного мониторинга антибиотикорезистентности, в том числе у бактерий, выделяемых от животных, а также из пищевой продукции.

Специфику ветеринарного (по сравнению с медицинским) мониторинга антибиотикорезистентности определяют:

- активное применение антимикробных препаратов (АМП) в животноводстве с профилактическими целями;
- возможность приобретения перекрестной резистентности к АМП, применяемым в медицине;
- необходимость учета АМП, которые значительно различаются по спектру и характеру применения у разных видов и категорий животных.

Для того чтобы из данных мониторинга можно было сделать практические выводы, они должны быть систематизированы и представлены в максимально удобном для работы виде. Учитывая значительный объем и разнородность таких данных (разные антибиотики, бактерии, виды животных, регионы, типы образцов, методы и т.д.), это нельзя назвать простой задачей.

Целью проведенной ФГБУ «ВГНКИ» в 2017–2019 гг. работы было исследование устойчивости зоонозных бактерий, выделяемых от продуктивных животных и из пищевого и кормового сырья в различных регионах России, к основным группам применяемых в ветеринарии и медицине АМП. Полученные данные могут быть использованы при разработке комплексных мер по минимизации антибиотикорезистентности в медицинской и ветеринарной сферах, в том числе через ограничение применения антибиотиков в животноводстве.

Для усовершенствования, облегчения и ускорения систематизации и анализа данных была применена онлайн-платформа AMRcloud [1], с опытом использования которой предлагаем ознакомиться в настоящей статье.

Материалы и методы

Четыре группы бактерий – *E. coli*, *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp. и *Enterococcus* spp. – были выбраны как рекомендуемые Международной организацией по охране здоровья животных (МЭБ) для включения в мониторинг изолятов от животных [2] и упоминаемые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) как наиболее часто включаемые в мониторинг бактерии из продуктов питания [3]. В общей сложности 30 АМП из 12 классов были выбраны исходя из сведений о регистрации и применении в животноводстве, а также с учетом списка ВОЗ критически важных АМП для медицинского применения [4] и МЭБ – для ветеринарии [5].

Изоляты бактерий были выделены в 2017–2019 гг. из биоматериала животных (кур, индеек, коров, свиней, северных оленей) без видимых признаков заболеваний и падших, биоматериала из мест содержания животных, пищевого и кормового сырья: смывов (с тушек,

яиц, убойной ленты, клюва, перьев, носовой полости, влагилица), фекалий, внутренних органов, мяса, фарша, соевого шрота, комбикорма и др.

Материал был отобран в 22 регионах Российской Федерации: Белгородской, Владимирской, Воронежской, Ивановской, Иркутской, Калининградской, Калужской, Курской, Ленинградской, Московской, Новосибирской, Оренбургской, Пензенской, Тамбовской, Тверской, Томской, Челябинской, Ярославской областях, Республике Дагестан, Ненецком автономном округе, Дальневосточном федеральном округе.

E. coli выделяли на среде Эндо (104044 – Merck Milipore), *Enterococcus* spp. – на среде Сланец – Бартли (105526 – Merck Milipore). Для выделения чистой культуры сальмонелл использовали XLD-агар (105287 – Merck Milipore) и Рамбах-агар (107500 – Merck Milipore), кампилобактера – агаровые среды mmCD (100070 – Merck Milipore), Престона (pb0295 – Oxoid) и модифицированную среду Мюллера – Хинтона (с добавлением нагретой крови и дрожжевого экстракта).

Идентификацию бактерий проводили методом MALDI-TOF масс-спектрометрии с использованием системы MALDI Biotyper Microflex согласно руководству пользователя для Maldi Biotyper 3.0. Для идентификации кампилобактерий, помимо MALDI-TOF, также применяли биохимические тест-системы API Campy (20800 – bioMérieux), для сальмонелл и *E. coli* – API 20E (20100 – bioMérieux).

Использовали стандарты следующих АМП: азитромицин, амоксициллин, ампициллин, ванкомицин, гентамицин, доксициклин, клиндамицин, колистин, левофлоксацин, марбофлоксацин, меропенем, моксифлоксацин, окситетрациклин, рифампицин, стрептомицин, сульфадиазин, сульфаметоксазол, тетрациклин, триметоприм, флорфеникол, хлорамфеникол, цефкином, цефотаксим, цефтаролин, цефтиофул, ципрофлоксацин, энрофлоксацин, эритромицин (Sigma-Aldrich).

Определение чувствительности бактерий к АМП проводили методом микроразведений в бульоне согласно стандартам ISO [6], клиническим рекомендациям Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) [7] и рекомендациям Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [8].

Для контроля качества использовали следующие штаммы: *E. coli* ATCC 25922, *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853 и *C. jejuni* 33560. Дополнительный контроль качества проводили сравнением распределений минимальных подавляющих концентраций (МПК) опытных изолятов с табличными распределениями Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) [9].

Диапазоны концентраций для каждого АМП выбирали по следующему принципу: два разведения – МПК контрольного штамма (микробиологическая точка отсечения), клинические точки отсечения EUCAST и CLSI – одно разведение.

Также для определения чувствительности использо-

вали систему Thermo Scientific Sensititre с планшетами из ветеринарной линейки GNX3F (с колистином), EUST, ВОР06F, COMPAN2F с соответствующими антибиотиками и диапазонами. Значения МПК за пределами диапазонов округляли до точных. Например, значения «<2» и «≥8» округляли до 1 и 8 соответственно.

Бактериальную ДНК выделяли при помощи набора PureLink Microbiome DNA Purification Kit (Invitrogen). Анализ генов устойчивости проводили методом полногеномного секвенирования с применением системы Illumina Miseq. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) использовали для выявления некоторых генов устойчивости к антибиотикам: *mcr-1* (устойчивость к колистину) [10], *bla_{TEM}*, *bla_{SHV}* (устойчивость к бета-лактамам), *catA1*, *cmlA* (устойчивость к хлорамфениколу), *aadA* (устойчивость к аминогликозидам), *floR* (устойчивость к флорфениколам) [11], *tetA* (устойчивость к тетрациклинам) [12].

Таким образом, итоговый пул данных включал в себя результаты видовой идентификации, фенотипической оценки (значения МПК), данные по генам резистентности к АМП, а также информацию об исследованном материале, виде животного, географическом происхождении изолята. Собранные данные были загружены в AMRcloud для последующей оценки и систематизации.

Результаты и обсуждение

Нами была определена устойчивость к АМП (количеством до 50) 854 изолятов 11 видов бактерий (без учета идентифицированных только до рода), выделенных из более 20 типов образцов от 6 видов животных, пищевого и кормового сырья из 22 регионов России от

Калининградской области до Дальневосточного федерального округа. Для 126 изолятов были определены некоторые гены антибиотикорезистентности.

В мировой практике существует два основных способа представления подобных данных по мониторингу антибиотикорезистентности. Первый – в виде отчетов с таблицами и графиками, например, отчеты Евросоюза по устойчивости зоонозных и индикаторных бактерий, выделяемых от людей, животных и из продуктов питания [13, 14]. Второй – в виде интерактивных онлайн-баз данных, в частности, Атласа надзора за инфекционными заболеваниями Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (ECDC) [15], AMRmap НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (НИИАХ) [16], Национальной системы мониторинга антибиотикорезистентности США (NARMS) [17]. Из них только последняя содержит данные об изолятах от животных.

AMRmap показала нам принципиально полнее и разнообразнее аналогов по функционалу, поэтому возник интерес к использованию ее продолжения – онлайн-платформы AMRcloud, в которую данные загружает сам пользователь. Разработчиками была предложена помощь в освоении и создании на базе ресурса открытого проекта с данными ФГБУ «ВГНКИ».

Мы выявили ряд достоинств AMRcloud по сравнению с обработкой данных по антибиотикорезистентности при помощи Excel и других стандартных программ (Таблица 1).

Система фильтрации данных в AMRcloud, а также возможность интерпретации результатов фенотипического определения чувствительности как по микробиологическим, так и по клиническим точкам отсечения EUCAST,

Таблица 1. Достоинства платформы AMRcloud

Достоинства AMRcloud	Возможные направления для усовершенствования AMRcloud
Широчайшие возможности по систематизации и анализу данных благодаря наличию многочисленных фильтров и инструментов. Быстрое переключение между выборками выводит восприятие данных, удобство обработки и получение выводов на принципиально другой уровень.	Интерпретация по клиническим точкам отсечения CLSI. Анализ литературы показал, что клинические точки отсечения CLSI используются не реже, чем EUCAST. Также только у CLSI есть критерии интерпретации как для медицинской, так и для ветеринарной микробиологии.
Значительная экономия времени для создания таблиц и построения графиков. Их качественная реализация особенно удобна при составлении отчетов и написании статей.	Повышение удобства работы с фильтрами, в частности, путем полной фиксации фильтра «Вид микроорганизма».
Возможность построения диаграмм распределения МПК дает полезный дополнительный инструмент контроля качества получаемых данных.	Выборка по отдельным изолятам (по идентификационному номеру).
Автоматическая интерпретация МПК по критериям EUCAST значительно экономит время и устраняет возможность ошибок при ручной или полуавтоматической интерпретации.	
Автоматическая статистическая обработка с определением 95% доверительного интервала устраняет необходимость в применении дополнительных программ.	
AMRcloud осуществляет геокодирование, то есть определяет координаты (широту и долготу) для выбранных наименований (например, городов), что позволяет создавать интерактивные карты.	
Благодаря системе создания ссылок на набор с данными (при желании – выборочно) удобно делиться ими с коллегами.	
«Менеджер проектов» позволяет добавлять и хранить различные наборы данных с описанием, что помогает избежать их потери или путаницы.	

удобны для сравнения пользовательских данных с международными, которые могут значительно отличаться по параметрам эксперимента. Например, в некоторых доступных для сравнения публикациях изучались *Enterococcus* spp., в других – *E. faecalis* или *E. faecium*. В одних публикациях возраст животных не учитывался, в других исследовали только взрослых животных и т.д. Таким образом, используя гибкую систему фильтрации данных и формирования выборки в AMRcloud, нам удалось сравнить результаты мониторинга с аналогичными данными из стран ЕС [13, 14, 18], США [17], Китая [19–21], Бразилии [22], Южной Кореи [23], Австралии [24] и других стран.

Платформа AMRcloud играет важную роль в валидации данных. Наше исследование при сравнении данных, полученных ручным методом и с помощью системы Sensititre, показало, что в последнем случае происходит искажение результатов из-за узких диапазонов концентраций, заложенных в планшетах.

Конкретные сценарии использования AMRcloud (применительно к проведенному исследованию) нам бы хотелось продемонстрировать на следующих примерах. Следует отметить, что приведенные примеры могут быть полностью воспроизведены, так как данные представлены в открытом доступе.

Пример №1

При рассмотрении этиологической структуры наибольшая часть изолятов приходится на *E. coli* и два вида энтерококков – *E. faecalis* и *E. faecium* (Рисунок 1). Наибольшим количеством изолятов представлена *E. coli* от цыплят-бройлеров, ручным методом исследовано

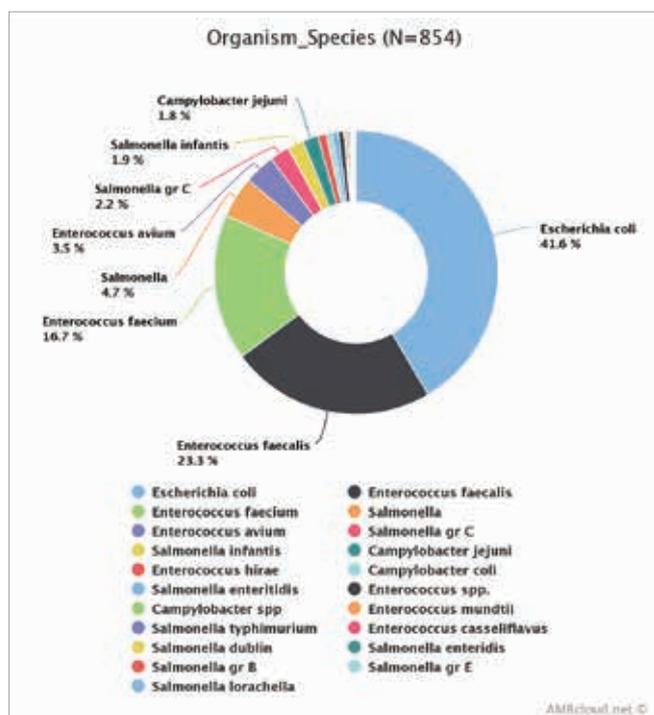


Рисунок 1. Доля изолятов различных видов микроорганизмов от общего количества исследованных изолятов

160 изолятов. В качестве примера дальнейшие выводы даны только для *E. coli*.

Пример №2

На Рисунке 2 представлена диаграмма распределения МПК ципрофлоксацина при исследовании изолятов *E. coli* от всех животных (ручной метод). Сравнение распределения со стандартным распределением EUCAST [9] показало хорошую корреляцию, что послужило дополнительным подтверждением валидности данных.

У изолятов *E. coli* от птицы, по сравнению со свиньями и коровами, были выявлены более высокие уровни устойчивости к большинству АМП. На Рисунке 3 представлены данные по активности АМП в отношении изолятов *E. coli*, выделенных от цыплят-бройлеров. Красные столбцы обозначают процент устойчивых изолятов, зеленые – чувствительных; черной линией обозначен 95% доверительный интервал; N – количество исследованных изолятов.

Сравнение полученных данных с аналогичными зарубежными показателями по курам-бройлерам показало относительно высокую долю устойчивых изолятов *E. coli* к колистину, фторхинолонам (ципрофлоксацину) и цефалоспорином III поколения (цефотаксиму) в России. ВОЗ и МЭБ в связи с устойчивостью *E. coli* также отмечают, что применение данных АМП в животноводстве представляет наибольший риск для здравоохранения и должно быть ограничено терапевтическими целями [4, 5]. В России данные препараты зарегистрированы для продуктивных животных и используются в том числе и с профилактическими целями.

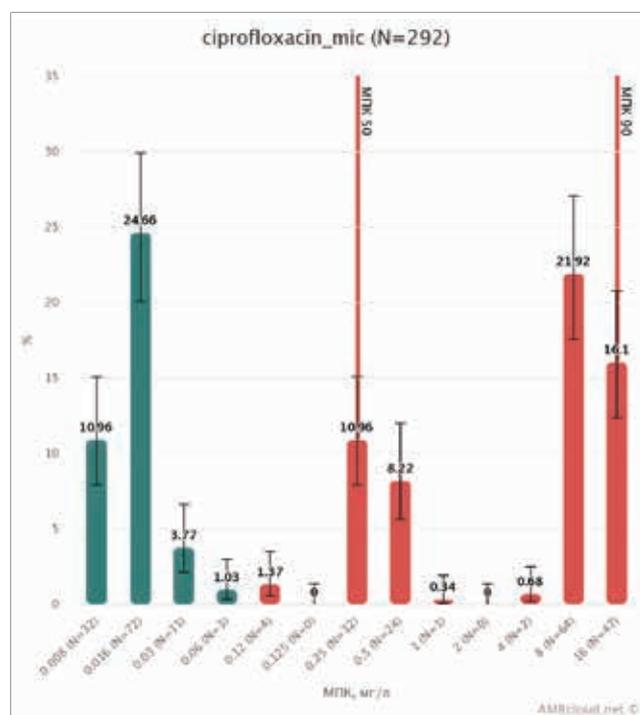


Рисунок 2. Распределение МПК ципрофлоксацина для изолятов *E. coli*

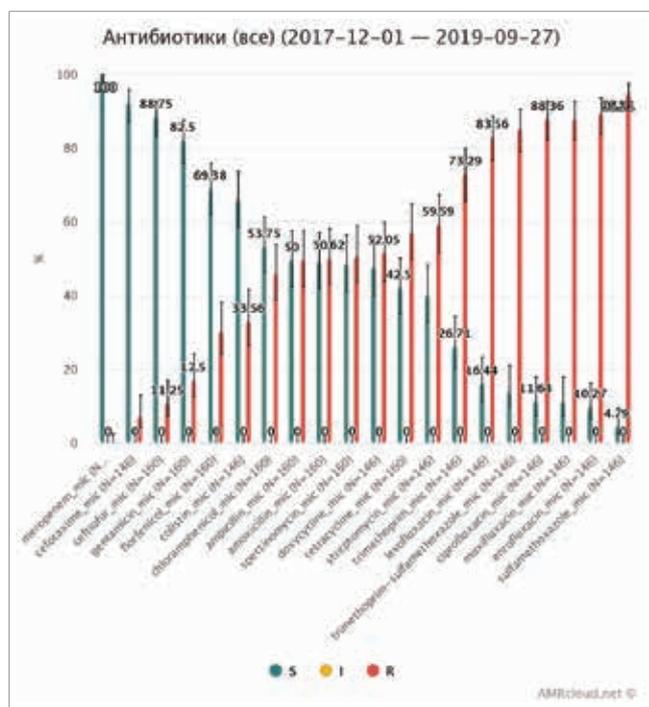


Рисунок 3. Доли устойчивых и чувствительных к исследованным АМП изолятов *E. coli* от цыплят-бройлеров

Пример №3

На Рисунке 4 представлена доля устойчивых к колистину изолятов *E. coli* для всех видов животных в зависимости от региона.

Несмотря на то что наибольшая часть устойчивых изолятов была отобрана в одном регионе (Белгородской области) из биоматериала птиц, устойчивость к колистину нельзя назвать локальным явлением. Это может свидетельствовать о рутинном применении колистина при выращивании птицы и крупного рогатого скота: устойчивость к нему у изолятов *E. coli*, выделенных из биоматериала коров, составила 10%; индейки – 42%; свиней – 0%.

Пример №4

Сведения о распределении МПК колистина в отношении *E. coli* с указанием доли изолятов, несущих ген *msr-1*, представлены на Рисунке 5. Интересно, что только у небольшой доли устойчивых изолятов (МПК >2) было выявлено наличие гена *msr-1*; это означает, что в большинстве случаев устойчивость, возможно, обусловлена другими генетическими механизмами [25].

Важным для нас оказался модуль AMRcloud «Ассоциированная устойчивость» с функциями «Матрица» (интерактивный график, на котором для любых двух АМП можно увидеть, какой процент устойчивых изолятов к антибиотику «А» также устойчив к антибиотику «Б») и «Множественная устойчивость»

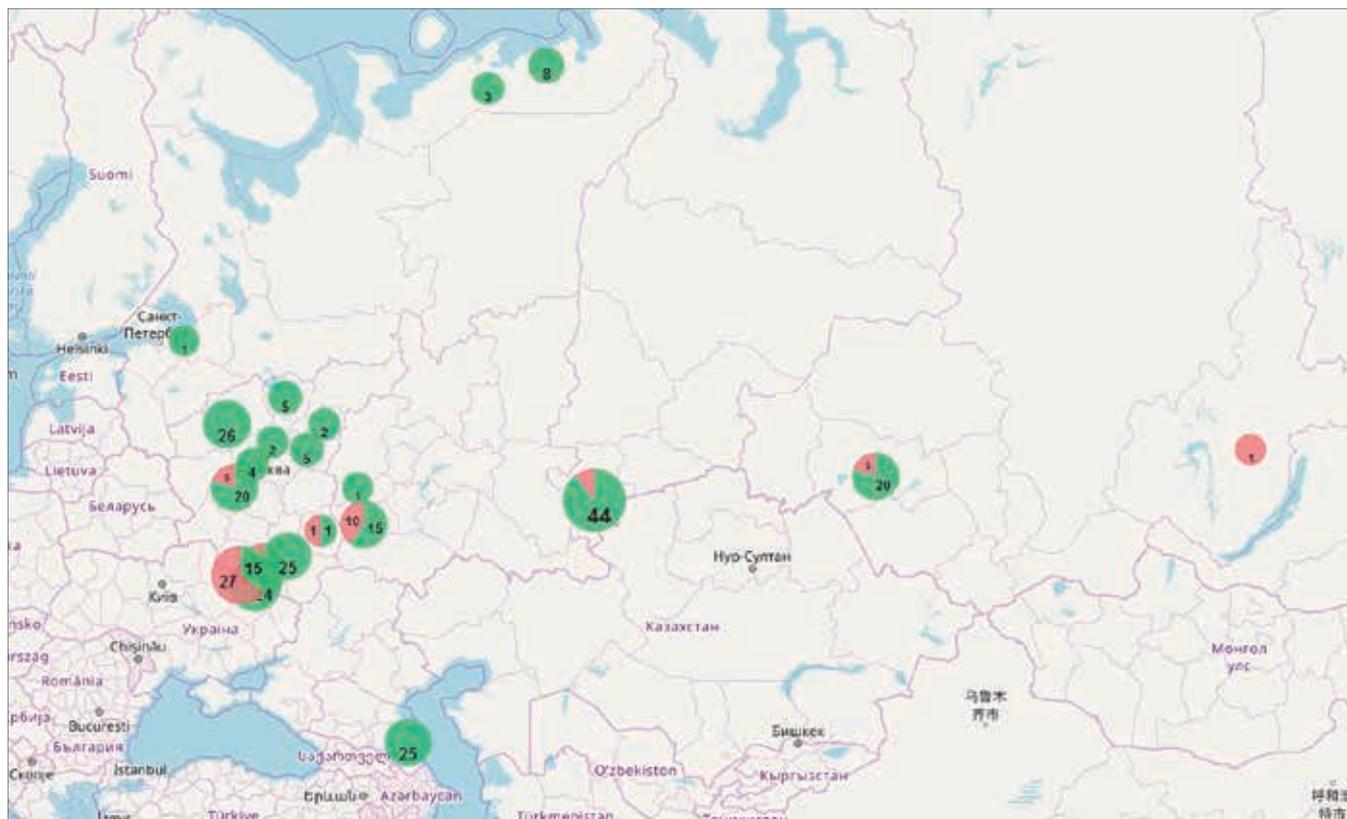


Рисунок 4. Количество чувствительных и устойчивых к колистину изолятов *E. coli* в зависимости от региона

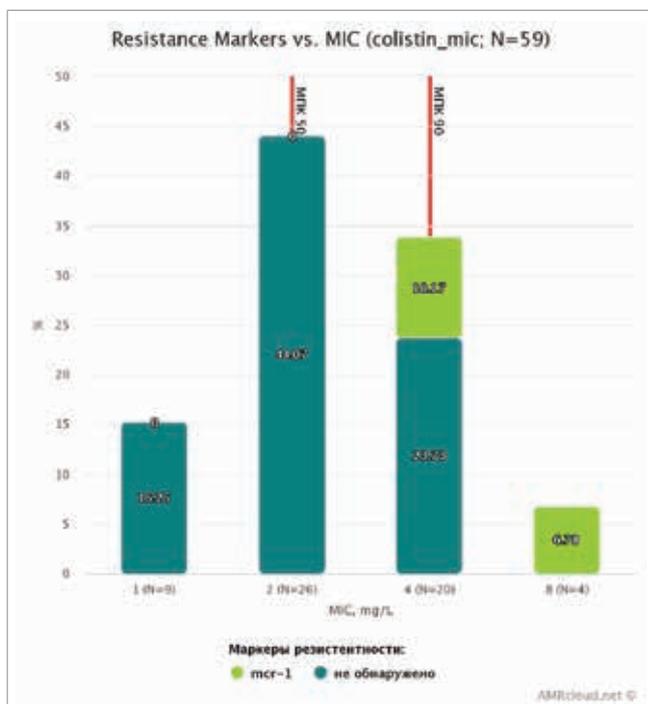


Рисунок 5. Распределение МПК колистина для *E. coli* с указанием доли изолятов, несущих ген *msr-1*

(определяет долю изолятов, устойчивых к нескольким препаратам одновременно). Например, в нашем случае доля изолятов *E. coli*, выделенных от бройлеров и устойчивых к ципрофлоксацину и цефотаксиму одновременно, составила 6% (95% ДИ: 3,21–11,08%), что значительно выше, чем в странах ЕС – 1% [13].

Литература

1. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin, I.V., Avramenko A.A., Edelstein, M.V., Dekhnich, A.V., et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):119-124. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., и соавт. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):119-124.) DOI: 10.36488/смс.2019.2.119-124
2. OIE. Terrestrial Animal Health Code. 28th Edition; 2019. Available at: www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_antibio_harmonisation.htm. Accessed December 20, 2019.
3. Integrated surveillance of antimicrobial resistance in foodborne bacteria: Application of a One Health approach. Geneva: World Health Organization; 2017. 76 p. Available at: www.who.int/foodsafety/publications/agisar_guidance2017/en/. Accessed December 20, 2019.
4. Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision. Geneva: World Health Organization; 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312266/9789241515528-eng.pdf?ua=1>. Accessed December 20, 2019.
5. OIE. List of antimicrobial agents of veterinary importance, July 2019. Available at: www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/A_OIE_List_antimicrobials_July2019.pdf. Accessed December 24, 2019.
6. ISO 20776-1:2019. Susceptibility testing of infectious agents and evaluation of performance of antimicrobial susceptibility test devices – Part 1: Broth micro-dilution reference method for testing the in vitro activity of antimicrobial agents against rapidly growing aerobic bacteria involved in infectious diseases; 2019. 19 p.
7. Clinical recommendations. Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents; 2018. Available at: www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf. Accessed June 01, 2019. Russian. (Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам; 2018. Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf. Ссылка активна на 01 июня 2019 г.)
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Approved Standard – Fourth Edition. CLSI document VET01-A4. Available at: www.clsi.org.
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Data from the EUCAST MIC distribution website. Available at: www.eucast.org. Accessed January 12, 2020.
10. Rebelo A.R., Bortolaia V., Kjeldgaard J.S., Pedersen S.K.,

Макаров Д.А. и соавт.

- leekitcharoenphon P., Hansen I.M., et al. Multiplex PCR for detection of plasmid-mediated colistin resistance determinants, *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* and *mcr-5* for surveillance purposes. *Euro Surveill.* 2018;23(6). pii=17-00672. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.6.17-00672
11. Van T.T., Chin J., Chapman T., Tran L.T., Coloe P.J. Safety of raw meat and shellfish in Vietnam: an analysis of *Escherichia coli* isolations for antibiotic resistance and virulence genes. *Int J Food Microbiol.* 2008;124(3):217-223. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.03.029
 12. Miruca O.D., Rose K. Nuandago W.E. Tetracycline efflux pump in different *Salmonella enterica* isolated from diarrhea patients in two rural health centers in Western Kenya. *Iran J Clin Infect Dis.* 2011;6(1):24-30.
 13. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2018. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2016. *EFSA Journal.* 2018;16(2):5182. DOI:10.2903/j.efsa.2018.5182
 14. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2019. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017. *EFSA Journal.* 2019;17(2):5598. DOI: 10.2903/j.efsa.2019.5598
 15. ECDC. Surveillance Atlas on Infectious Disease. Available at: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. Accessed January 12, 2020.
 16. Kuzmenkov A.Yu, Trushin I.V, Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2017;19(2):84-90.)
 17. Official database of NARMS project. Available at: www.fda.gov/animal-veterinary/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system/narms-now-integrated-data. Accessed December 24, 2019.
 18. Golob M., Pate M., Kusar D., Dermota U., Avberšek J., Papić B., et al. Antimicrobial resistance and virulence genes in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* from humans and retail red meat. *Biomed Res Int.* 2019;2019:2815279. DOI: 1-12.10.1155/2019/2815279
 19. Zhang P., Shen Z., Zhang C., Song L. Wang B., Shang J., et al. Surveillance of antimicrobial resistance among *Escherichia coli* from chicken and swine, China, 2008-2015. *Vet Microbiol.* 2017;203:49-55. DOI: 10.1016/j.vetmic.2017.02.008
 20. Zhang X., Zhang B., Guo. Y., Wang J., Zhao P., Liu J., et al. Colistin resistance prevalence in *Escherichia coli* from domestic animals in intensive breeding farms of Jiangsu Province. *Int J Food Microbiol.* 2019;291:87-90. DOI: 291. 10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.013
 21. Liu Y., Liu K., Lai J., Wu C., Shen J., Wang Y. Prevalence and antimicrobial resistance of *Enterococcus* species of food animal origin from Beijing and Shandong Province, China. *J Appl Microbiol.* 2012;114:555-563. DOI: 10.1111/jam.12054
 22. Roth N., Käsbohrer A., Mayrhofer S., Zitz U., Hofacre C., Domig K.J. The application of antibiotics in broiler production and the resulting antibiotic resistance in *Escherichia coli*: A global overview. *Poult Sci.* 2019;98(4):1791-1804. DOI: 10.3382/ps/pey539
 23. Kim Y., Park J.H., Seo K-H. Comparison of the loads and antibiotic-resistance profiles of *Enterococcus* species from conventional and organic chicken carcasses in South Korea. *Poult Sci.* 2018;97(1):271-278. DOI: 97.10.3382/ps/pex275
 24. O'Dea M., Sahibzada S., Jordan D., Laird T., Lee T., Hewson K., et al. Genomic, antimicrobial resistance, and public health insights into *Enterococcus* spp. from Australian chickens. *J Clin Microbiol.* 2019;57(8):e00319-19. DOI: 10.1128/JCM.00319-19
 25. Aghapour Z., Gholizadeh P., Ganbarov K., Bialvaei A.Z., Mahmood S.S., Tanomand A., et al. Molecular mechanisms related to colistin resistance in Enterobacteriaceae. *Infect Drug Resist.* 2019;12:965-975. DOI: 10.2147/IDR.S199844