

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](http://www.iacmac.ru)

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

**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](mailto:cmac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
<https://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, 2022.

## Содержание

### Болезни и возбудители

Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

**196** Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А.

**202** Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход?

Ткачев П.В., Гончаров А.Е., Дмитриев А.В.

**213** Умеренные бактериофаги энтерококков: генетические особенности и практическое применение

### Антимикробные препараты

Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А.

**220** Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции

Кароли Н.А., Ребров А.П.

**226** Некоторые проблемы, связанные с безопасностью антибактериальной терапии у больных COVID-19

### Антибиотикорезистентность

Павлова А.С., Егорова А.Е., Крутова Н.Е., Саенко С.С., Михайлова Ю.В., Гусева А.Н., Чеботарь И.В., Подколзин А.Т., Кулешов К.В., Акимкин В.Г.

**236** Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории России (2016–2020 гг.)

Позднякова-Филатова И.Ю., Загоскин А.А., Захарова М.В., Нагорных М.О.

**248** Анализ генов, кодирующих белки семейства МБЛ-подобных металлопротеиназ, штамма-деструктора компонентов нефти *Pseudomonas putida* BS3701

### Микробиологическая диагностика

Азизов И.С., Мартинович А.А.

**254** Выявление *mcg-1*-опосредованной резистентности к полимиксинам у бактерий порядка *Enterobacteriales* методом нанесения хелаторов на диск с колистином

### Опыт работы

Андреев С.С., Рязанцева Е.В., Мальцева Н.П., Мутовина З.Ю., Фомина Д.С., Лысенко М.А.

**261** Инфекционный эндокардит, вызванный *Corynebacterium amycolatum*, у пациента с COVID-19 тяжелого течения: описание клинического случая

Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В.

**268** Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода

Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Ананичева Н.А., Васильева Ю.Ю., Чуркина Е.А.

**274** Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование

Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н.

**283** Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией

## Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории России (2016–2020 гг.)

Павлова А.С.<sup>1</sup>, Егорова А.Е.<sup>1</sup>, Крутова Н.Е.<sup>1</sup>, Саенко С.С.<sup>1</sup>, Михайлова Ю.В.<sup>1</sup>, Гусева А.Н.<sup>1</sup>, Чеботарь И.В.<sup>2</sup>, Подколзин А.Т.<sup>1</sup>, Кулешов К.В.<sup>1</sup>, Акимкин В.Г.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:

Анастасия Сергеевна Павлова  
Эл. почта: nasty-pavlov@yandex.ru

Ключевые слова: *Salmonella enterica*, БЛРС, антибиотикорезистентность, гены резистентности.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

**Цель.** Проанализировать частоту встречаемости и определить генетические детерминанты резистентности изолятов нетифоидных сальмонелл (НТС), вырабатывающих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), выделенных на территории России в период с 2016 по 2020 г.

**Материалы и методы.** Изоляты сальмонелл, подозрительные на продукцию БЛРС, были отобраны в ходе микробиологического мониторинга на базе Всероссийского референс-центра по мониторингу за сальмонеллезом. Оценку фенотипической резистентности проводили методом серийных разведений на планшетах G-I и G-II Mikrolatest@SensiLaTest MIC и методом «двойных дисков». Полногеномное секвенирование осуществляли на платформе NextSeq (Illumina, США) с последующей сборкой геномов *de novo* (SPAdes 3.15.4), поиском плазмид (MOB-suite v3.0.0) и генов резистентности (AMRFinderPlus v3.10.40).

**Результаты.** Из 1792 изолятов НТС 22 штамма содержали *bla*-гены молекулярных классов А и D (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>), один штамм – AmpC (*bla*<sub>CMY-2</sub>) и три штамма комбинацию БЛРС класса А и AmpC (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CMY-2</sub>, *bla*<sub>DHA</sub>). Частота встречаемости БЛРС-продуцирующих сальмонелл составила 1,3%, продуцентов AmpC – 0,2%. Штаммы также характеризовались резистентностью к другим не бета-лактамам антибиотикам, что подтверждено присутствием соответствующих генов резистентности. У исследуемых изолятов было выявлено 6 различных типов плазмид (Incl, IncFIB, IncC, IncHI2A, IncL/M и IncX1). Для 17 штаммов удалось подтвердить локализацию генов резистентности на плаزمиде определенного типа.

**Выводы.** Частота встречаемости штаммов сальмонелл, продуцирующих БЛРС и AmpC, составила 1,45%, при этом источниками выделения были спорадические случаи заболевания человека, а также продукты питания и объекты окружающей среды. Факт обнаружения подобных штаммов среди различных серотипов НТС и широкий спектр источников изоляции подтверждает актуальность мониторинга за антибиотикорезистентностью штаммов сальмонелл в дальнейшем.

Original Article

## The prevalence and characterization of ESBL-producing strains of *Salmonella enterica* circulating in the territory of the Russian Federation (2016–2020)

Pavlova A.S.<sup>1</sup>, Egorova A.E.<sup>1</sup>, Krutova N.E.<sup>1</sup>, Saenko S.S.<sup>1</sup>, Mikhaylova Yu.V.<sup>1</sup>, Guseva A.N.<sup>1</sup>, Chebotar I.V.<sup>2</sup>, Podkolzin A.T.<sup>1</sup>, Kuleshov K.V.<sup>1</sup>, Akimkin V.G.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Contacts:

Anastasia S. Pavlova  
E-mail: nasty-pavlov@yandex.ru

Key words: *Salmonella enterica*, ESBL, antimicrobial resistance, resistance genes.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

**Objective.** To analyze frequency and identify genetic determinants of resistance of non-typhoid *Salmonella* (NTS) producing extended-spectrum β-lactamase (ESBL) isolated in the Russian Federation over the period 2016 to 2020.

**Materials and methods.** *Salmonella* isolates, suspected to ESBL production, were collected by the All-Russia Reference Center of Salmonellosis during the national Salmonellosis surveillance program. Phenotypic resistance was determined by the broth microdilution method using G-I and G-II Mikrolatest@SensiLaTest MIC plates and by the double-disk synergy test. Whole genome sequencing was performed on the NextSeq platform (Illumina, USA), with subsequent *de novo* genome assembly (SPAdes 3.15.4), identification of plasmid types (MOB-suite v3.0.0), and identification of resistance genes (AMRFinderPlus v3.10.40).

**Results.** Out of 1792 NTS isolates, 22 strains contained *bla*-genes of molecular classes A and D (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>), one strain – AmpC (*bla*<sub>CMY-2</sub>) and three strains – combination ESBL of class A and AmpC (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CMY-2</sub>, *bla*<sub>DHA</sub>). The frequency of occurrence of ESBL-producing *Salmonella* is 1.3%, AmpC – 0.2%. Additionally, strains were resistant to other non-β-lactam antibiotics. Six different types of

Павлова А.С. и соавт.

plasmids were identified (IncI, IncFIB, IncC, IncHI2A, IncL/M and IncX1) in studied isolates. It was possible for 17 strains to identify location of resistance genes in plasmids of a certain type.

**Conclusions.** The frequency of occurrence of *Salmonella* strains producing ESBL and AmpC was 1.45%, which were found in sporadic cases of human diseases, as well as food and environmental objects were sources of isolation. The fact of detection of such strains among various NTC serotypes and a wide range of sources of isolation confirms the relevance of monitoring antimicrobial resistance of *Salmonella* strains in the future.

## Введение

Нетифоидные *Salmonella enterica* subsp. *enterica* (НТС) являются одним из распространенных этиологических агентов заболеваний пищевого происхождения. При неосложненном течении сальмонеллез наиболее часто манифестирует в форме энтерита и энтероколита, генерализованные формы заболевания характеризуются тяжелым течением и имеют серьезный прогноз. Ежегодно во всем мире регистрируется более 90 млн случаев сальмонеллезного гастроэнтерита и 155 тыс. летальных исходов [1–3]. При этом одной из центральных проблем профилактики и лечения сальмонеллезом является распространение антибиотикорезистентных штаммов [4]. По данным Глобальной системы надзора за резистентностью к антимикробным препаратам (АМП) и их использованием (GLASS), к приоритетным для эпидемиологического надзора механизмам резистентности сальмонелл относятся резистентность к хинолонам, полимиксинам и продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [5].

БЛРС – это ферменты, которые вырабатываются грамотрицательными бактериями и обуславливают резистентность почти ко всем бета-лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам). Также устойчивость к цефалоспорином расширенного спектра (ЦРС) может быть обусловлена продукцией цефалоспориноаз молекулярного класса С (AmpC) [6]. Глобальное распространение генов, кодирующих бета-лактамазы, связано с механизмом горизонтального переноса за счет плазмид [7]. Кроме того, плазмиды, передающие гены устойчивости к цефалоспорином, также включают гены резистентности и к другим классам АМП [8].

В последние годы частота встречаемости штаммов НТС, продуцирующих БЛРС, увеличивается [9–11]. Эта тенденция вызывает беспокойство, поскольку цефалоспорины III поколения, наряду с фторхинолонами (у взрослых), тетрациклином, хлорамфениколом, аминогликозидами (амикацин, нетилмицин) и карбапенемами, входят в перечень АМП, рекомендуемых для лечения тяжелых форм сальмонеллеза и для людей, входящих в группу риска (дети грудного возраста, пожилые люди и пациенты с ослабленным иммунитетом) [12–16].

С конца 1980-х гг. количество публикаций, в которых сообщается об увеличении числа штаммов сальмонелл, устойчивых к бета-лактамам антибиотикам, постоянно растет [17–18]. В Японии процент штаммов, резистентных к ЦРС, выделенных из куриной продукции, значительно увеличился с 0,0% в 2004 г. до 27,9% в 2010 г. [19]. Частота обнаружения штаммов сальмо-

нелл, устойчивых к цефотаксиму, в Корею увеличилась с 5,3% в 2014 г. до 10,3% в 2018 г. [20]. В 2019 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (EFSA) и Европейский центр по контролю и профилактике заболеваний (ECDC) опубликовали совместный отчет, в котором частота встречаемости предположительно продуцирующих БЛРС сальмонелл составляла в среднем 0,8% для стран ЕС: от 0,2% в Швеции до 2,7% на Мальте [21].

В период с 1994 по 2009 г. в 10 регионах России, Беларуси и Казахстана из клинического материала госпитализированных пациентов было выделено 88 штаммов *Salmonella enterica* subsp. *enterica* серотип Typhimurium с устойчивостью к оксиминоцефалоспорином, обусловленной продукцией СТХ-М-5 [22]. Также 34 репрезентативных цефотаксиморезистентных штаммов *S. Typhimurium*, вызвавших вспышки гастроэнтеритов в 10 больницах 7 регионов России и Беларуси с 1994 по 2003 г., продуцировали СТХ-М-5, 27 из них дополнительно содержали *bla*<sub>ОХА-1</sub> [23]. В исследованиях, проведенных в 2002–2009 гг., среди 1100 клинических штаммов сальмонелл, устойчивых к ЦРС, у 0,9% штаммов обнаруживались *bla*-гены, кодирующие синтез БЛРС молекулярного класса А субтипа СТХ-М1 у *S. Virchow* и *S. Abony*; *bla*<sub>СМУ-2</sub> у штамма *S. Newport* [24]. В ходе многолетнего мониторинга (2014–2018 гг.) антибиотикорезистентности штаммов сальмонелл, выделенных от детей и взрослых с диарейным синдромом в Санкт-Петербурге, выявлена устойчивость к ЦРС у 12 штаммов (1,6%), включая ТЕМ-1, БЛРС генетических групп СТХ-М1, -М2 и -М9, и СМУ-2, что значительно больше, чем в 2003–2005 гг., когда при исследовании более 1000 штаммов только два из них были устойчивыми к ЦРС (0,2%) [25–26]. Полногеномное секвенирование и анализ 45 российских изолятов *S. Infantis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) из образцов куриной и мясной продукции в течение 2018–2020 гг. показало наличие *bla*<sub>СТХ-М-14</sub> у 8,9% штаммов, *bla*<sub>ТЕМ-1В</sub> – у 24,4% и *bla*<sub>ТЕМ-141</sub> – у 2,2% штаммов [27].

Несмотря на исследования, посвященные анализу циркуляции БЛРС-продуцирующих НТС на территории России, существует потребность в актуализации новых данных для понимания динамики и оценки имеющихся тенденций.

**Цель** данной работы – проанализировать частоту встречаемости и определить генетические детерминанты резистентности изолятов нетифоидных сальмонелл, продуцирующих БЛРС, выделенных на территории России в период с 2016 по 2020 г.

## Материалы и методы

### Отбор изолятов

Отбор изолятов НТС, подозрительных на продукцию БЛРС, проводили в ходе микробиологического мониторинга на базе Всероссийского референс-центра по мониторингу за сальмонеллезами в период с 2016 по 2020 г. За этот период на чувствительность к АМП было протестировано 1792 изолята, выделенных на территории 65 регионов России. В выборку входили изоляты, полученные в ходе расследования 184 случаев групповой заболеваемости сальмонеллезами ( $n = 925$ ) от людей и предполагаемых факторов передачи инфекции (продукты и объекты окружающей среды); изоляты, выделенные при единичных случаях заболеваний сальмонеллезами ( $n = 397$ ); изоляты из продуктов питания и объектов окружающей среды ( $n = 470$ ), в ходе планового мониторинга, проводимого в региональных Центрах гигиены и эпидемиологии.

### Микробиологические исследования

Исследуемые изоляты предварительно рассевали до получения отдельных колоний на среде МакКонки (CONDA Pronadisa, Испания). Видовая принадлежность была установлена с использованием биохимических идентификационных систем API® 20E (bioMérieux, Франция).

### Серологическая идентификация

Серологическую идентификацию сальмонелл проводили с помощью унифицированных методов по схеме Кауфмана – Уайта с использованием диагностических поликлональных сывороток (ПЕТСАЛ, Россия) и моноклональных сывороток (Sifin, Германия).

### Определение фенотипической резистентности

Определение фенотипической резистентности проводили на планшетах G-I и G-II Mikrolatest®SensiLaTest MIC (Erba Lachema, Чехия) путем определения минимальной подавляющей концентрации (МПК) антибиотика в соответствии с инструкциями производителей. Штамм *Escherichia coli* (ATCC 25922) использовали в качестве внутреннего контроля качества. Спектр АМП включал ампициллин (AMP), ампициллин/сульбактам (AMS), пиперацillin (PIP), пиперацillin/тазобактам (PIT), цефазолин (CFZ), цефуроксим (СХМ), цефотаксим (CTX), цефтазидим (CAZ), цефепим (СЕР), азтреонам (AZT), меропенем (MER), эртапенем (ERT), гентамицин (GEN), нетилмицин (NET), амикацин (AMK), тобрамицин (TOB), колистин (COL), триметоприм/сульфаметоксазол (Т/С), ципрофлоксацин (CIP), хлорамфеникол (СМР), тетрациклин (TET), тигециклин (TGC). Результаты определения чувствительности интерпретировали в соответствии с критериями Европейского комитета по определению чувствительности к АМП (EUCAST, версия 11.0).

Выявление штаммов, подозрительных на продукцию БЛРС, производилось по фенотипическому профилю устойчивости или снижению чувствительности к индикаторным цефалоспорином (цефотаксим и цефтази-

дим). Продукцию бета-лактамаз молекулярного класса А подтверждали фенотипически согласно руководству EUCAST методом «двойных дисков» с использованием дисков с амоксициллином/клавуланатом (20/10 мкг), цефотаксимом (5 мкг), цефтазидимом (10 и 30 мкг), цефепимом (30 мкг), (Bio-Rad, Франция) и катион-адаптированного агара Мюллера – Хинтона (BD BBL, США) [28].

### Полногеномное секвенирование и биоинформатический анализ

С целью выявления генетических детерминант резистентности изоляты, подозрительные на продукцию БЛРС ( $n = 26$ ), были проанализированы методом полногеномного секвенирования с использованием платформы NextSeq (Illumina, США).

Для приготовления ДНК-библиотек экстракцию геномной ДНК проводили с использованием набора DNeasy® Blood & Tissue (Qiagen, Hilden, Германия). ДНК-библиотеки для секвенирования готовили с использованием набора Nextera XT DNA Library Prep Kit (Illumina, США), Index Kit (Illumina, США).

De novo сборку геномов проводили с использованием программы SPAdes 3.15.4 [29]. Определение типа плазмиды проводили с помощью программы MOB-suite v3.0.0 [30]. Поиск генов и точечных мутаций антибиотикорезистентности осуществляли с использованием программы AMRFinderPlus v3.10.40 с параметрами “-i 0.9 -c 0.6 -o *Salmonella*”: минимальный процент идентичности – 90%, минимальное перекрытие – 60%, с фильтрацией результатов характерных для рода *Salmonella* [31].

## Результаты

### Описание штаммов и определение чувствительности к АМП

По результатам тестирования НТС на чувствительность к АМП, было отобрано 26 штаммов, выделенных при единичных случаях заболеваний сальмонеллезом, из продуктов питания и объектов окружающей среды. Эти штаммы были устойчивы к пенициллинам и цефалоспорином III и IV поколения. Среди них методом «двойных дисков» было выявлено 23 штамма одиннадцати различных серотипов, продуцирующих БЛРС, что составляло 1,3% от общего числа исследованных на чувствительность к АМП изолятов в период с 2016 по 2020 г. В ходе исследований в 2016 г. был обнаружен один БЛРС-продуцирующий штамм (0,24%), в 2017 г. – 7 (2,15%), в 2018 г. – 3 (0,72%), в 2019 г. – 7 (1,68%) и в 2020 г. – 5 (2,37%) (Таблица 1).

Среди исследованных изолятов 16 (61,5%) были выделены от человека и характеризовались наибольшим разнообразием серотипов (12), находки из продуктов питания составляли 34,6% (3 серотипа), а из внешней среды был обнаружен всего 1 (3,8%) изолят *S. Bovismorbificans*. 25 из 26 штаммов принадлежали часто встречающимся серотипам (группы А–Е) (Таблица 2). Самым распространенным (34,6%) оказался *S. Infantis* ( $n = 9$ ), и большинство штаммов данного серотипа были выделены из продуктов ( $n = 7$ ).

Таблица 1. Ежегодный процент БЛРС-продуцирующих изолятов, выявленных в период с 2016 по 2020 г. на территории России

Год	Фенотипическая резистентность			БЛРС и AmpC		
	Протестировано на резистентность, n	R или I к цефотаксиму и цефтазидиму, n	Положительный тест на синергизм, n (%)	БЛРС, n (%)	AmpC, n (%)	БЛРС + AmpC, n (%)
2016	423	1	1 (0,24)	1 (0,24)	0 (0,0)	0 (0,0)
2017	325	8	7 (2,15)	7 (2,15)	0 (0,0)	1 (0,31)
2018	417	3	3 (0,72)	3 (0,72)	0 (0,0)	0 (0,0)
2019	416	9	7 (1,68)	6 (1,68)	1 (0,24)	2 (0,48)
2020	211	5	5 (2,37)	5 (2,37)	0 (0,0)	0 (0,0)

R – устойчивый; I – чувствительный при повышенной экспозиции антибиотика.

Таблица 2. Характеристика исследуемых штаммов НТС

Год	№ штамма	Группа	Серотип	Источник выделения	Регион
2016	SLR4_6011	C1	Infantis	человек	Новосибирская область
2017	SLR4_6208	D1	Enteritidis	человек	Оренбургская область
	SLR4_6469	C1	Infantis	человек	Новосибирская область
	SLR4_6487	G	Kedougou	человек	Липецкая область
	SLR4_6654	D1	Panama	человек	Иркутская область
	SLR4_6729	C1	Infantis	продукт	Кемеровская область
	SLR4_6731	C1	Infantis	продукт	Кемеровская область
	SLR4_6745	C1	Oranienburg	человек	Иркутская область
	SLR4_6733	B	Agona	человек	Иркутская область
2018	SLR4_6923	E1	Meleagridis	человек	Липецкая область
	SLR4_7258	B	Typhimurium	продукт	Омская область
	SLR4_7261	B	Typhimurium [1,4,[5],12:i:-]	человек	Омская область
2019	SLR1_7838	C2	Bovismorbificans	человек	Омская область
	SLR1_7841	C2	Bovismorbificans	внешняя среда	Омская область
	SLR1_7892	B	Bredeney	человек	Иркутская область
	SLR1_7917	C1	Infantis	продукт	Красноярский край
	SLR1_7966	C1	Infantis	продукт	Удмуртская Республика
	SLR1_8094	B	Typhimurium [1,4,[5],12:i:-]	человек	Республика Бурятия
	SLR1_8342	C1	Infantis	продукт	Кемеровская область
	SLR1_7930	C1	Thompson	человек	Омская область
	SLR1_8252	B	Heidelberg	продукт	Республика Саха
2020	SLR4_8827	C1	Infantis	продукт	Красноярский край
	SLR4_8954	D1	Enteritidis	человек	Омская область
	SLR4_8966	C1	Infantis	продукт	Красноярский край
	SLR4_9055	C2	Muenchen	человек	Омская область
	SLR4_9057	D1	Enteritidis	человек	Омская область



Кроме двух штаммов, все сальмонеллы, давшие положительный результат при тестировании методом «двойных дисков», фенотипически были охарактеризованы как штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (Таблица 3), т.е. устойчивые как минимум к трем различным классам АМП. *S. Infantis* SLR4\_6469 и *S. Panama* SLR4\_6654 были устойчивы только к пенициллинам и цефалоспорином. МЛУ штаммы, кроме устойчивости к бета-лактамам антибиотикам, также обладали дополнительной устойчивостью к аминогликозидам (гентамицин, тобрамицин, амикацин) – 13 штаммов (50%); к фторхинолонам (ципрофлоксацин) – 20 штаммов (76,9%); к триметоприму/сульфаметоксазолу – 12 штаммов (46,15%); к тетрациклину – 18 штаммов (69,2%); к хлорамфениколу – 9 штаммов (34,6%). Еще 2 штамма *S. Enteritidis* SLR4\_8954 и SLR4\_9057 демонстрировали снижение чувствительности к колистину (МПК 4 мг/л).

### Анализ генетических детерминант резистентности к АМП

Фенотипическая резистентность к различным классам АМП 23 БЛРС-продуцирующих штаммов была подтверждена методом полногеномного секвенирования. Нами было обнаружено 9 различных генов, кодирующих бета-лактамазы, БЛРС и AmpC: *bla<sub>TEM</sub>*, *bla<sub>CTX-M-14</sub>*, *bla<sub>CTX-M-15</sub>*, *bla<sub>CTX-M-55</sub>*, *bla<sub>CTX-M-169</sub>*, *bla<sub>CTX-M-206</sub>*, *bla<sub>SHV-12</sub>*, *bla<sub>OXA-1</sub>*, *bla<sub>DHA-1</sub>*. Одиннадцать штаммов несли более одного *bla*-гена. У дополнительно секвенированных изолятов ( $n = 3$ ), не давших положительного результата при тестировании методом «двойных дисков», были обнаружены *bla<sub>TEM-1</sub>* и *bla<sub>CMY-2</sub>* (SLR1\_7930, SLR4\_6733) и *bla<sub>CMY-2</sub>* (SLR1\_8252) (Таблица 3).

БЛРС молекулярного класса А были представлены 6 типами: CTX-M-14 ( $n = 11$ ), CTX-M-15 ( $n = 6$ ), CTX-M-55 ( $n = 1$ ), CTX-M-169 ( $n = 1$ ), CTX-M-206 ( $n = 3$ ) и SHV-12 ( $n = 1$ ). Дополнительно в комбинации к ним у 11 штаммов были выявлены другие бета-лактамазы, которые не могут детектироваться методом «двойных дисков»: бета-лактамазы группы TEM (также принадлежит к бета-лактамазам класса А, основным субстратом которых является пенициллин и ранние цефалоспорины), DNA-1 (плазмид-опосредованная цефалоспориноза класса С (AmpC), способная гидролизовать пенициллины, цефамицины, включая ЦРС и не ингибируемая клавулановой кислотой) и OXA-1 (пенициллиназа класса D, способная гидролизовать оксациллин и клоксациллин) [32]. Среди проанализированных штаммов наиболее часто встречающейся бета-лактамазой являлась CTX-M-14 (42,3%) (Рисунок 1).

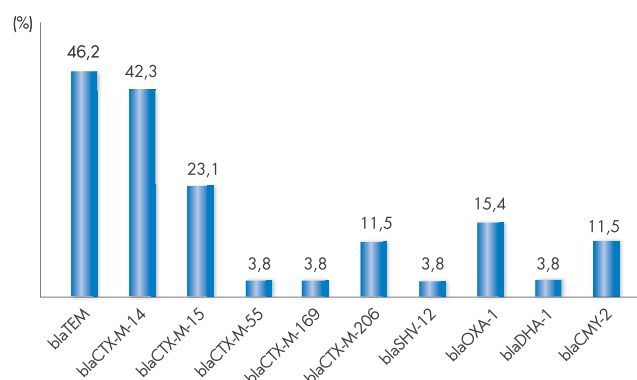


Рисунок 1. Доля выявленных генов БЛРС и AmpC у нетифоидных *Salmonella enterica* ( $n = 26$ ) методом полногеномного секвенирования

Таблица 3. Фенотипический и генетический профили резистентности БЛРС- и AmpC-продуцирующих штаммов нетифоидных *Salmonella enterica*

Год	№ штамма	Фенотипическая резистентность	БЛРС и AmpC	Сопутствующая резистентность
2016	SLR4_6011	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ(I), CEP(I), AZT, CIP, TET	CTX-M-14	<i>gyrA</i> S83Y, <i>dfrA</i> 14, <i>tet(A)</i> , <i>tet(M)</i>
2017	SLR4_6208	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, GEN, AMK, TOB, T/S, CIP	TEM-1 CTX-M-15	<i>aadA</i> 16, <i>aac(6')-Ib-cr5</i> , <i>armA</i> , <i>gyrA</i> D87Y, <i>sul1</i> , <i>dfrA</i> 27, <i>msr(E)</i> , <i>mph(E)</i> , <i>arr-3</i>
	SLR4_6469	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ(I), CEP(I), AZT(I), CIP, CMP, TET	CTX-M-14	<i>gyrA</i> S83Y, <i>dfrA</i> 14, <i>tet(A)</i>
	SLR4_6487	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, GEN, TOB, T/S, CIP, CMP, TET	TEM-1 CTX-M-15 OXA-1	<i>aadA</i> 1, <i>aac(3)-Ile</i> , <i>aac(6')-Ib-cr5</i> , <i>aph(3'')-Ib</i> , <i>aph(6)-Id</i> , <i>qnrB</i> 1, <i>sul2</i> , <i>dfrA</i> 14, <i>tet(A)</i> , <i>catB</i> 3
	SLR4_6654	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT	TEM CTX-M-55	нет
	SLR4_6729	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, TOB, T/S, CIP, CMP, TET	CTX-M-14	<i>aadA</i> 2, <i>aac(6')-Ib3</i> , <i>aph(3'')-Ib</i> , <i>aph(6)-Id</i> , <i>qnrE</i> 2, <i>gyrA</i> S83Y, <i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>dfrA</i> 12, <i>dfrA</i> 14, <i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>floR</i> , <i>fosA</i> 3
	SLR4_6731	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ(I), CEP(I), AZT(I), TOB, T/S, CIP, CMP, TET	CTX-M-14	<i>aadA</i> 2, <i>aac(6')-Ib3</i> , <i>aph(3'')-Ib</i> , <i>aph(6)-Id</i> , <i>qnrE</i> 2, <i>gyrA</i> S83Y, <i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>dfrA</i> 12, <i>dfrA</i> 14, <i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>floR</i> , <i>fosA</i> 3
	SLR4_6745	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP(I), AZT, GEN, TOB, T/S, CIP, CMP, TET	CTX-M-14	<i>aac(3)-Ild</i> , <i>qnrS</i> 1, <i>sul2</i> , <i>tet(A)</i> , <i>tet(M)</i> , <i>floR</i> , <i>fosA</i> 7

Год	№ штамма	Фенотипическая резистентность	БЛРС и АмрС	Сопутствующая резистентность
2018	SLR4_6923	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, GEN, TOB, T/S, CIP, CMP, TET	TEM-1 CTX-M-15 OXA-1	<i>aadA1, aac(3)-Ile, aac(6)-Ib-cr5, aph(3'')-Ib, aph(6)-Ic, qnrB1, sul2, dfrA14, tet(A), catB3, fosA7.4</i>
	SLR4_7258	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, GEN, TOB, T/S, CIP, TET	TEM-1 CTX-M-15 OXA-1	<i>aac(3)-Ile, aac(6)-Ib-cr5, aph(3'')-Ib, aph(6)-Ic, qnrB1, sul2, dfrA14, tet(B), catB3</i>
	SLR4_7261	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, GEN, TOB, T/S, CIP, TET	TEM-1 CTX-M-15 OXA-1	<i>aac(3)-Ile, aac(6)-Ib-cr5, aph(3'')-Ib, aph(6)-Ic, qnrB1, sul2, dfrA14, tet(B), catB3</i>
2019	SLR1_7838	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, GEN, TOB	TEM-1 CTX-M-206	<i>aac(3)-Ild, sul2</i>
	SLR1_7841	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, GEN, TOB	TEM-1 CTX-M-206	<i>sul2</i>
	SLR1_7892	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT	CTX-M-14	нет
	SLR1_7917	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, AMK, TOB, T/S, CIP, CMP, TET	CTX-M-14	<i>aadA2, aac(6)-Ib3, aph(3'')-Ib, aph(6)-Ic, qnrE2, gyrA S83Y, sul1, sul2, dfrA12, dfrA14, tet(A), tet(B), tet(D), floR, fosA3</i>
	SLR1_7966	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, CIP, TET	CTX-M-14	<i>gyrA S83Y, dfrA14, tet(A), pmrB V161G</i>
	SLR1_8094	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP(I), AZT, GEN, TOB, T/S, CIP, TET	SHV-12 DHA-1	<i>aac(3)-Ilg, aac(6)-Ilc, aph(3'')-Ib, aph(6)-Ic, qnrB4, sul1, dfrA19, tet(B), ere(A), arr, mcr-9.1</i>
	SLR1_8342	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, CIP, TET	CTX-M-14	<i>gyrA S83Y, dfrA14, tet(A), tet(M)</i>
2020	SLR4_8827	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ(I), CEP, AZT, TOB, T/S, CIP, CMP, TET	CTX-M-14	<i>aadA2, aac(6)-Ib3, aph(3'')-Ib, aph(6)-Ic, qnrE2, gyrA S83Y, sul1, sul2, dfrA12, dfrA14, tet(A), tet(B), tet(D), floR, fosA3</i>
	SLR4_8954	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, COL	TEM-1 CTX-M-169	<i>sul2</i>
	SLR4_8966	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, TOB, T/S, CIP, CMP, TET	CTX-M-14	<i>aadA2, aac(6)-Ib3, aph(3'')-Ib, aph(6)-Ic, qnrE2, gyrA S83Y, sul1, sul2, dfrA12, dfrA14, tet(A), tet(B), floR, fosA3</i>
	SLR4_9055	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, CIP, TET	TEM CTX-M-206	<i>qnrB19, sul2, tet(A)</i>
	SLR4_9057	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CEP, AZT, COL, CIP	CTX-M-15	<i>qnrS1, gyrA D87N</i>
2017	SLR4_6733	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, AZT, CIP, TET	TEM-1 CMY-2	<i>aph(3'')-Ib, aph(6)-Ic, qnrS1, sul3, tet(A), fosA7.2</i>
2019	SLR1_7930	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, AZT, T/S, CIP, CMP, TET	TEM-1 CMY-2	<i>aadA2, aph(3'')-Ib, aph(6)-Ic, qnrS1, qepA, sul1, sul2, dfrA12, tet(A), floR, mph(A)</i>
	SLR1_8252	AMP, AMS, PIP, CFZ, CXM, CTX, CAZ, CIP, TET	CMY-2	<i>gyrA S83F, sul2, tet(A), fosA7</i>

AMP – ампициллин; AMS – ампициллин/сульбактам; PIP – пиперациллин; PIT – пиперациллин/тазобактам; CFZ – цефазолин; CTX – цефотаксим; CAZ – цефтазидим; CEP – цефепим; AZT – азтреонам; MER – меропенем; ERT – эртапенем; GEN – гентамицин; AMK – амикацин; TOB – тобрамицин; COL – колистин; T/S – триметоприм/сульфаметоксазол; CIP – ципрофлоксацин; CMP – хлорамфеникол; TET – тетрациклин; TGC – тигециклин.

(I) – чувствительный при повышенной экспозиции антибиотика.

Критерии интерпретации фенотипической устойчивости определялись стандартом EUCAST, версия 11.0.

Для интерпретации результатов определения чувствительности к тетрациклину использовали значение ECOFF = 8 мг/л (<https://mic.eucast.org/>; ссылка активна на 16.08.2022 г.).

**Таблица 4.** Локализация генов резистентности на плаزمидах секвенированных штаммов

№ штамма, серотип	Гены резистентности	Тип плазмиды
SLR4_6208, Enteritidis	<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-15</sub> , <i>armA</i> , <i>aac(6')-Ib-cr5</i> , <i>aadA16</i> , <i>msr(E)</i> , <i>mph(E)</i> , <i>arr-3</i> , <i>sul1</i> , <i>dfrA27</i>	Incl/M
SLR4_6729, Infantis	<i>aph(6)-Ib</i> , <i>aph(3'')-Ib</i>	IncHI2A
SLR4_6731, Infantis	<i>aph(6)-Ib</i> , <i>aph(3'')-Ib</i>	IncHI2A
SLR1_7838, Bovismorbificans	<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-206</sub> , <i>aac(3)-IIId</i> , <i>sul2</i>	Incl
SLR1_7841, Bovismorbificans	<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-206</sub> , <i>sul2</i>	Incl
SLR1_7892, Bredeney	<i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub>	Incl
SLR1_7917, Infantis	<i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub> , <i>aac(6')-Ib3</i> , <i>aadA2</i> , <i>aph(3'')-Ib</i> , <i>aph(6)-Ib</i> , <i>fosA3</i> , <i>floR</i> , <i>qnrE2</i> , <i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>dfrA12</i>	IncHI2A, IncN
	<i>tet(A)</i> , <i>dfrA14</i>	IncFIB
SLR1_7966, Infantis	<i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub> , <i>tet(A)</i> , <i>dfrA14</i>	IncFIB
SLR1_8094, Typhimurium [1,4,[5],12:i:-]	<i>bla</i> <sub>SHV-12</sub> , <i>bla</i> <sub>DHA-1</sub> , <i>aph(3'')-Ib</i> , <i>aph(6)-Ib</i> , <i>aac(6')-IIc</i> , <i>aac(3)-IIg</i> , <i>ere(A)</i> , <i>qnrB4</i> , <i>dfrA19</i> , <i>mcr-9.1</i> , <i>sul1</i> , <i>arr</i>	IncHI2A
SLR1_8342, Infantis	<i>bla</i> <sub>CTX-M-14</sub> , <i>tet(A)</i> , <i>tet(M)</i> , <i>dfrA14</i>	IncFIB
SLR4_8827, Infantis	<i>aph(6)-Ib</i> , <i>aph(3'')-Ib</i>	IncHI2A
SLR4_8954, Enteritidis	<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-169</sub> , <i>sul2</i>	Incl
SLR4_8966, Infantis	<i>aph(6)-Ib</i> , <i>aph(3'')-Ib</i>	IncHI2A
SLR4_9055, Muenchen	<i>bla</i> <sub>TEM</sub> , <i>bla</i> <sub>CTX-M-206</sub> , <i>sul2</i> , <i>tet(A)</i>	Incl
SLR4_6733, Agona	<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> , <i>aph(6)-Ib</i> , <i>aph(3'')-Ib</i> , <i>qnrS1</i> , <i>sul3</i> , <i>tet(A)</i>	IncX1
	<i>bla</i> <sub>CMY-2</sub>	Incl
SLR1_7930, Thompson	<i>bla</i> <sub>TEM-1</sub> , <i>bla</i> <sub>CMY-2</sub> , <i>aph(6)-Ib</i> , <i>aph(3'')-Ib</i> , <i>aadA2</i> , <i>mph(A)</i> , <i>floR</i> , <i>qnrS1</i> , <i>qepA</i> , <i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>tet(A)</i> , <i>dfrA12</i>	IncC
SLR1_8252, Heidelberg	<i>bla</i> <sub>CMY-2</sub> , <i>sul2</i> , <i>tet(A)</i>	IncC

Всего было обнаружено 12 различных генов устойчивости к аминогликозидам у 15 (57,7%) штаммов. Причем 38,5% штаммов (n = 10) несли по 4–5 генов устойчивости. Наиболее распространенными среди них были *aph(3'')-Ib* и *aph(6)-Ib*, а их комбинация встречалась в 12 штаммах. Ген *aac(6')-Ib-cr*, отвечающий за устойчивость к аминогликозидам и хинолонам, был идентифицирован у 5 (19,2%) штаммов.

Гены устойчивости к хинолонам (*qnrB1*, *qnrB4*, *qnrB19*, *qnrE2*, *qnrS1*, *qepA*) и точечные мутации в ги-

разе были выявлены у 21 штамма; наиболее часто выявляемые мутации – *gyrA* p.S83Y. Среди генов резистентности *qnrB1*, *qnrE2* и *qnrS1* встречались чаще других.

Большинство изолятов (88,5%; n = 23) несли различные гены, ингибирующие стадии фолатного пути (*sul1*, *sul2*, *dfrA12*, *dfrA14*, *dfrA19*, *dfrA27*). Комбинация генов *sul* и *dfrA* у 12 (46,2%) штаммов приводила к устойчивости к триметоприму/сульфаметоксазолу.

Еще одним АМП, к которому часто проявляли резистентность исследуемые изоляты, был тетрациклин: к нему были устойчивы 19 (73,1%) штаммов. Гены *tet(A)*, *tet(B)*, *tet(D)* и *tet(M)* встречались как по отдельности, так и в комбинации.

Устойчивость к хлорамфениколу (гены *catB3* и *floR*) проявляли 11 штаммов. Также были обнаружены детерминанты резистентности к колистину при отсутствии фенотипической устойчивости (МПК 1 мг/л). S. Infantis (SLR1\_7966) содержал точечную мутацию *pmrB* p.V161G, а монофазный S. Typhimurium [1,4,[5],12:i:-] – ген *mcr-9.1*. Единичные изоляты также были устойчивы к фосфомицину (*fosA3* и *fosA7*), рифамицину (*arr*, *arr-3*) и макролидам (*mph(E)*, *msr(E)*, *mph(A)* и *ere(A)*).

Для 17 штаммов удалось выявить локализацию генов резистентности на определенных типах плазмид (Таблица 4). Подобные ассоциации были показаны для Incl (n = 6), IncFIB (n = 3), IncC (n = 2), IncHI2A (n = 6), Incl/M (n = 1) и IncX1 (n = 1). Связь между генами, кодирующими бета-лактамазы, и соответствующими плазмидами была установлена для 13 штаммов сальмонелл.

## Обсуждение

В нашем исследовании частота встречаемости НТС-продуцентов БЛРС и AmpC составляла 1,45% (n = 26), среди которых 22 штамма содержали различные *bla*-гены молекулярных классов А и D (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CTX-M</sub>, *bla*<sub>SHV</sub>, *bla*<sub>OXA</sub>), 1 штамм – AmpC (*bla*<sub>CMY-2</sub>) и 3 штамма – комбинацию БЛРС класса А и AmpC (*bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>CMY-2</sub>, *bla*<sub>DHA</sub>) (Таблица 1). Частота выявления БЛРС- и AmpC-продуцирующих сальмонелл в зависимости от источника выделения составляла 1,54% от человека (общее количество исследованных изолятов, n = 1037), 1,8% – из продуктов питания (от n = 499) и 0,39% – из внешней среды (от n = 257), что намного превышает значения, полученные в результате исследования в Канаде [33], где в течение 2012–2016 гг. частота выявления составляла 0,35% от людей и 0,31% от животных/мяса. В то же время в Китае частота обнаружения была высокой (6,5% изолятов – от пациентов с диареей и 15,2% изолятов – из продуктов животного происхождения) [34]. На протяжении 5-летнего периода наблюдения доля БЛРС-продуцентов колебалась от 0,24% до 2,37%, что сопоставимо с общемировыми данными. ECDC совместно с EFSA опубликовали отчет за 2018–2019 гг. [21], в котором процент БЛРС-продуцирующих штаммов сальмонелл, выделенных от людей в ЕС в 2019 г., варьирует в пределах 0,2–2,7% в зависимости от страны, в то время как количество AmpC-продуцентов составляет 0,1–0,2% уже в течение



четырёх лет. По данным NARMS за 2018 г., доля штаммов сальмонелл, выделенных от человека и устойчивых к цефтриаксону, с 2014 г. выросла с 2,4% до 3,4% [35].

Появление МЛУ изолятов сальмонелл, продуцирующих бета-лактамазы, регистрируется по всему миру среди различных серотипов [36–38]. Согласно нашим данным, МЛУ штаммы, помимо устойчивости к бета-лактамам антибиотикам, также проявляли устойчивость к АМП, входящим в группу «высокого приоритета» для тестирования сальмонелл [39]: аминогликозидам, ципрофлоксацину, триметоприму/сульфаметоксазолу, тетрациклину и хлорамфениколу. В общей сложности 92,3% (n = 24) БЛРС- и АмпС-продуцирующих сальмонелл обладали сопутствующей резистентностью. 46,2% (n = 12) изолятов проявляли одновременную устойчивость к тетрациклину, ципрофлоксацину и триметоприму/сульфаметоксазолу, из них 9 также были устойчивы к хлорамфениколу.

Цефалоспорины III поколения и фторхинолоны являются наиболее приоритетными «критическими важными антибиотиками» для лечения инвазивного сальмонеллеза человека [40], что обуславливает необходимость мониторинга комбинированной резистентности к этим классам противомикробных препаратов. Среди всех штаммов БЛРС- и АмпС-продуцентов данный профиль встречался наиболее часто – 80,8% (n = 21). По данным полногеномного секвенирования, устойчивость к ципрофлоксацину обусловлена наличием точечных мутаций в хромосомных генах *gyrA* и *parC*, а также различными вариантами генов *qnr* и *aac(6′)-Ib-cr*. Селективное накопление мутаций в хромосомных генах и генов устойчивости в популяции нетифоидных сальмонелл может быть объяснено тем фактом, что в настоящее время для лечения сальмонеллеза часто используют фторхинолоны, одним из которых является ципрофлоксацин, и цефалоспорины III поколения [12, 15].

В нашем исследовании в 26 штаммах было обнаружено 10 различных бета-лактамаз. Наиболее распространенными оказались представители семейства CTX-M (84,6%) и TEM (46,2%), причем преобладающими генотипами среди БЛРС являлись *bla*<sub>CTX-M-14</sub> (n = 11; 42,3%) и *bla*<sub>CTX-M-15</sub> (n = 6; 23,1%), что согласуется с ранее опубликованными данными [41].

Интересно отметить, что для всех 9 МЛУ штаммов *S. Infantis* было характерно наличие гена *bla*<sub>CTX-M-14</sub> в геноме, при этом эти штаммы разделялись на две группы по профилю резистентности. Первая группа состояла из 4 штаммов, содержащих мутацию в гиразе (*gyrA* S83Y), а также гены *bla*<sub>CTX-M-14</sub>, *dfrA14*, *tet(M)* и/или *tet(A)*, локализованные на плазмиде IncFIB, которая, согласно ранним исследованиям, может относиться к так называемым rESI-подобным плазмидам («plasmid of Emerging *S. enterica* Infantis») [42]. Ранее Богомазова А. и соавт. описали 3 штамма *S. Infantis*, несущих rESI-подобные плазмиды и выделенные из куриного мяса в Новосибирске [43]. Мегаплазмиды характерны для *S. Infantis* и содержат гены устойчивости к ряду АМП (тетрациклину, сульфаметоксазолу, триметоприму), гены вирулентности, отвечающие за патогенность микроорганизма, а также обладают толерантно-

стью к окислительному стрессу и ртути в окружающей среде. Кроме того, присутствие rESI-подобных плазмид, содержащих гены БЛРС, регистрируется по всему миру [37, 44–45]. Вторая группа состояла из 5 штаммов (SLR4\_6729, SLR4\_6731, SLR1\_7917, SLR4\_8827 и SLR4\_8966) и несла гены устойчивости к аминогликозидам, хинолонам, триметоприму, сульфаметоксазолу, тетрациклину, хлорамфениколу и фосфомицину, локализованные на плазмиде IncHI2A. Высокая частота встречаемости МЛУ изолятов *S. Infantis* в нашей работе согласуется с данными публикаций. Более того, этот серотип является одним из самых распространенных во всем мире, а в России занимает первое ранговое место по частоте выделения из продуктов питания [46–48].

Гены бета-лактамаз TEM-1 и CTX-M-15 у *S. Enteritidis* (SLR4\_6208) были ассоциированы с IncL/M плазмидой. Серотип *S. Enteritidis* является доминирующим этиологическим агентом сальмонеллезов во всем мире [49–50]. Согласно литературным данным, плазмиды IncL/M представляют собой конъюгативные плазмиды, несущие более одного гена резистентности и встречающиеся у бактерий различных таксономических групп, которые активно участвуют в горизонтальном переносе генов устойчивости к антибиотикам, в том числе генов, кодирующих БЛРС. Кроме того, показано их глобальное распространение и способность циркулировать в различных экологических нишах при отсутствии прямого селективного влияния АМП [51].

В нашей работе были обнаружены различные сочетания генов БЛРС. «Повторяющаяся связка» *bla*<sub>TEM-1</sub>, *bla*<sub>CTX-M-15</sub>, *bla*<sub>OXA-1</sub> в сочетании с геном *aac(6′)-Ib-cr* у штаммов SLR4\_6487, SLR4\_6923, SLR4\_7258 и SLR4\_7261 ранее была обнаружена в штаммах *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae* [52–53]. CTX-M-55, производное CTX-M-15, также был обнаружен нами в *S. Paratyphi* (SLR4\_6654) в ассоциации с *bla*<sub>TEM</sub>. В Шанхае в период с 2006 по 2014 г. данный генотип был самым распространенным среди *S. Enteritidis*, выделенных от пациентов [54]. Ранее описанные исследования выявили, что *bla*<sub>CTX-M55</sub> может встречаться как в плазмидах, так и на хромосоме. Zhang С. и соавт. сообщают, что в рамках исследования изолятов сальмонелл, выделенных из сельскохозяйственных животных и продуктов животного происхождения в Китае в 2015–2017 гг., были выявлены сальмонеллы, несущие хромосомно расположенный *bla*<sub>CTX-M-55</sub> [55]. В то же время выделенные в Шанхае в 2010–2014 гг. *S. Enteritidis*, резистентные к цефалоспорином IV поколения, несли *bla*<sub>CTX-M-55</sub> на плазмидах [56]. В нашем исследовании высокая фрагментированность генома из-за применяемой технологии секвенирования с использованием коротких прочтений не позволила определить точную локализацию гена *bla*<sub>CTX-M55</sub> в геноме штамма SLR4\_6654.

В изолятах *S. Agona* (SLR4\_6733), *S. Thompson* (SLR1\_7930) и *S. Heidelberg* (SLR1\_8252) обнаружены *bla*<sub>CMY-2</sub>, локализованные на плазмидах IncI и IncC. По литературным данным, *bla*<sub>CMY-2</sub> является наиболее распространенным геном бета-лактамазы АмпС, о котором

сообщалось во всем мире благодаря циркуляции плазмид IncA/C и IncI1, для *S. enterica* и *E. coli*, выделенных из различных источников, включая человека, животных и окружающую среду [57–58]. Ранее в Бразилии было обнаружено, что у *S. Heidelberg* ген *bla<sub>CMY-2</sub>* также расположен в плазмиде IncI, которая является одним из часто встречающихся источников переноса генов бета-лактамаз [59].

## Заключение

Проведенное исследование штаммов НТС, продуцирующих бета-лактамазы и выделенных из различных источников на территории России, показало, что среди 1792 изолятов, поступивших в референс-центр по мониторингу за сальмонеллезами в 2016–2020 гг., продуцентами БЛРС и AmpC были 26 штаммов, что составило 1,45%. Следует отметить, что в нашем исследовании штаммы, продуцирующие БЛРС и AmpC, были обнару-

жены только при спорадических случаях заболеваний человека, выделены из продуктов питания или объектов окружающей среды, не связанных с расследованием очагов групповой заболеваемости сальмонеллезами. Полногеномное секвенирование и последующий анализ позволил определить, что 22 штамма содержали гены, кодирующие БЛРС, 1 штамм – AmpC и 3 штамма – комбинацию БЛРС и AmpC. Помимо наличия БЛРС и AmpC, 24 штамма обладали сопутствующей резистентностью к другим АМП. Факт обнаружения подобных штаммов среди различных серотипов НТС и широкий спектр источников изоляции подтверждают актуальность дальнейшего мониторинга антибиотикорезистентности штаммов сальмонелл.

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

## Литература

- Majowicz S.E., Musto J., Scallan E., Angulo F.J., Kirk M., O'Brien S.J., et al. The global burden of nontyphoidal *Salmonella gastroenteritis*. *Clin Infect Dis*. 2010;50(6):882-889. DOI: 10.1086/650733
- Kuleshov K.V., Pavlova A.S., Shedko E.D., Mikhaylova Y.V., Margos G., Hepner S., et al. Mobile colistin resistance genetic determinants of non-typhoid *Salmonella enterica* isolates from Russia. *Microorganisms*. 2021;9(12):2515. DOI: 10.3390/microorganisms9122515
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance System Overview: National Salmonella Surveillance. 2011. Available at: [www.cdc.gov/nationalsurveillance/PDFs/NationalSalmSurveillOverview\\_508.pdf](http://www.cdc.gov/nationalsurveillance/PDFs/NationalSalmSurveillOverview_508.pdf). Accessed August 2022.
- Mechesso A.F., Moon D.C., Kim S.J., Song H.J., Kang H.Y., Na S.H., et al. Nationwide surveillance on serotype distribution and antimicrobial resistance profiles of non-typhoidal *Salmonella* serovars isolated from food-producing animals in South Korea. *Int J Food Microbiol*. 2020;335:108893. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108893
- World Health Organization. Molecular methods for antimicrobial resistance (AMR) diagnostics to enhance the Global Antimicrobial Resistance Surveillance System. 2019. Available at: [www.who.int/publications/i/item/WHO-WSI-AMR-2019.1](http://www.who.int/publications/i/item/WHO-WSI-AMR-2019.1). Accessed August 2022.
- Strachounski L.S. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases – rapidly spreading and underestimated problem. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2005;7(1):92-96. Russian. (Страчунский Л.С.  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра – быстро растущая и плохо осознаваемая угроза. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2005;7(1):92-96.)
- Pitout J.D.D. Infections with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Drugs*. 2010;70(3):313-333. DOI: 10.2165/11533040-000000000-00000
- Strahilevitz J., Jacoby G.A., Hooper D.C., Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(4):664-689. DOI: 10.1128/CMR.00016-09
- Weill F.X., Demartin M., Tandé D., Espié E., Rakotoarivony I., Grimont P.A. SHV-12-like extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing strains of *Salmonella enterica* serotypes *Babelsberg* and *Enteritidis* isolated in France among infants adopted from Mali. *J Clin Microbiol*. 2004;42(6):2432-2437. DOI: 10.1128/JCM.42.6.2432-2437.2004
- Su L.H., Wu T.L., Chia J.H., Chu C., Kuo A.J., Chiu C.H. Increasing ceftriaxone resistance in *Salmonella* isolates from a university hospital in Taiwan. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55(6):846-852. DOI: 10.1093/jac/dki116
- Mataseje F.L., Xiao J., Kost S., Ng L.K., Doré K., Mulvey M.R. Characterization of Canadian cefoxitin-resistant nontyphoidal *Salmonella* isolates, 2005-06. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(4):723-730. DOI: 10.1093/jac/dkp249
- Lobzin Yu.V., Yakushin S.B., Zakharenko S.M. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapiia*. 2001;3(2):163-182. Russian. (Лобзин Ю.В., Якушин С.Б., Захаренко С.М. Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2001;3(2):163-182.)
- Ivanov A.S. Antimicrobial resistance and therapy of *Salmonella* infections. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa*

- himioterapia. 2009;11(4):305-326. Russian. (Иванов А.С. Современные представления об антибиотикорезистентности и антибактериальной терапии сальмонеллезов. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009;11(4):305-326.)
14. Healy J.M., Bruce B.B. Salmonellosis (Nontyphoidal). In: CDC Yellow Book; 2020. Chapter 4: Travel-Related Infectious Diseases. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/salmonellosis-nontyphoidal>. Accessed August 2022.
  15. Stoycheva M.V., Murdjeva M.A. Antimicrobial therapy of salmonellosis – current state and perspectives. *Folia Med (Plovdiv)*. 2006;48(1):5-10. PMID: 16918048.
  16. 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):147-152. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.01.010
  17. McDermott P.F. Antimicrobial resistance in nontyphoidal *Salmonellae*. In: Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin; 2005. Chapter 17. DOI: 10.1128/9781555817534.ch17
  18. Arlet G., Barrett T.J., Butaye P., Cloeckeaert A., Mulvey M.R., White D.G. *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes Infect*. 2006;8(7):1945-1954. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.12.029
  19. Noda T., Murakami K., Etoh Y., Okamoto F., Yatsuyanagi J., Sera N., et al. Increase in resistance to extended-spectrum cephalosporins in *Salmonella* isolated from retail chicken products in Japan. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116927. DOI: 10.1371/journal.pone.0116927
  20. Kim K.G., Jung J., Shin J.H., Park H.J., Kim M.J., Seo J.J., et al. Trends in ESBLs and PABs among enteric *Salmonella* isolates from children in Gwangju, Korea: 2014-2018. *J Microbiol Immunol Infect*. 2022;55(2):199-206. DOI: 10.1016/j.jmii.2021.09.004
  21. European Food Safety Authority (EFSA), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019. *EFSA J*. 2021;19(4):e06490. DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6490
  22. Kozyreva V.K., Edelstein M.V., Tapalskiy D.V., Azyzov I.S., Romanov A.V., Kozlov R.S. Clonal dissemination of CTX-M-5-producing nosocomial strains of *Salmonella* Typhimurium in Russia, Belarus, and Kazakhstan. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*. 2012;14(1):38-50. Russian. (Козырева В.К., Эйдельштейн М.В., Тапальский Д.В., Азызов И.С., Романов А.В., Козлов Р.С. Клональное распространение CTX-M-5-продуцирующих нозокомиальных штаммов *Salmonella* Typhimurium в России, Беларуси и Казахстане. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012;14(1):38-50.)
  23. Edelstein M., Pimkin M., Dmitrachenko T., Semenov V., Kozlova N., Gladin D., 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):2808-2815. DOI: 10.1128/AAC.48.8.2808-2815.2004
  24. Kaftyreva L.A., Egorova S.A., Makarova M.A., Kolosovskaya E.N., Dar'ina M.G. Prevalence and characteristics of ESBL-producing enterobacteria – causative agents of various infectious diseases. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii*. 2010;17(17):124-129. Russian. (Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А., Колосовская Е.Н., Дарьина М.Г. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих энтеробактерий – возбудителей различных инфекционных заболеваний. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010;17(17):124-129.)
  25. Egorova S.A., Kaftyreva L.A., Suzhaeva L.V., Zbrovskaya A.V., Voitenkova E.V., Matveeva Z.N., et al. Antimicrobial resistance and clinical significant resistance mechanisms of *Salmonella* isolated in 2014-2018 in St. Petersburg, Russia. *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2019;64(10):620-626. Russian. (Егорова С.А., Кафтырева Л.А., Сужаева Л.В., Збровская А.В., Войтенкова Е.В., Матвеева З.Н. и соавт. 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):620-626.) DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-10-620-626
  26. Egorova S., Kaftyreva L., Grimont P.A.D., Weill F.X. Prevalence and characterization of extended-spectrum cephalosporin-resistant nontyphoidal *Salmonella* isolates in adults in Saint Petersburg, Russia (2002-2005). *Microb Drug Resist*. 2007;13(2):102-107. DOI: 10.1089/mdr.2007.712
  27. Egorova A., Mikhaylova Y., Saenko S., Tyumentseva M., Tyumentsev A., Karbyshev K., et al. Comparative whole-genome analysis of Russian foodborne multidrug-resistant *Salmonella* Infantis isolates. *Microorganisms*. 2022;10(1):89. DOI: 10.3390/microorganisms10010089
  28. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.0. 2017. Available at: [www.eucast.org/resistance\\_mechanisms/](http://www.eucast.org/resistance_mechanisms/). Accessed August 2022.
  29. Bankevich A., Nurk S., Antipov D., Gurevich A.A., Dvorkin M., Kulikov A.S., et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol*. 2012;19(5):455-477. DOI: 10.1089/cmb.2012.0021
  30. Robertson J., Nash J.H.E. MOB-suite: software tools for clustering, reconstruction and typing of plasmids from draft assemblies. *Microb Genom*. 2018;4(8):e000206. DOI: 10.1099/mgen.0.000206

31. Feldgarden M., Brover V., Gonzalez-Escalona N., Frye J.G., Haendiges J., Haft D.H., et al. AMRFinderPlus and the Reference Gene Catalog facilitate examination of the genomic links among antimicrobial resistance, stress response, and virulence. *Sci Rep.* 2021;11(1):12728. DOI: 10.1038/s41598-021-91456-0
32. Bush K., Jacoby G.A. Updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):969-976. DOI: 10.1128/AAC.01009-09
33. Bharat A., Mataseje L., Parmley E.J., Avery B.P., Cox G., Carson C.A., et al. One health genomic analysis of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Salmonella enterica*, Canada, 2012-2016. *Emerg Infect Dis.* 2022;28(7):1410-1420. DOI: 10.3201/eid2807.211528
34. Wang W., Zhao L., Hu Y., Dottorini T., Fanning S., Xu J., Li F. Epidemiological study on prevalence, serovar diversity, multidrug resistance, and CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamases of *Salmonella* spp. from patients with diarrhea, food of animal origin, and pets in several provinces of China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(7):e00092-20. DOI: 10.1128/AAC.00092-20
35. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2018 NARMS Update: Integrated Report Summary. Available at: [www.fda.gov/animal-veterinary/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system/2018-narms-update-integrated-report-summary](http://www.fda.gov/animal-veterinary/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system/2018-narms-update-integrated-report-summary). Accessed August 2022.
36. Wasyl D., Hoszowski A. First isolation of ESBL-producing *Salmonella* and emergence of multiresistant *Salmonella* Kentucky in turkey in Poland. *Food Research International.* 2012;45(2):958-961. DOI: 10.1016/j.foodres.2011.07.024
37. Franco A., Leekitcharoenphon P., Feltrin F., Alba P., Cordaro G., Iurescia M., et al. Emergence of a clonal lineage of multidrug-resistant ESBL-producing *Salmonella* Infantis transmitted from broilers and broiler meat to humans in Italy between 2011 and 2014. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144802. DOI: 10.1371/journal.pone.0144802
38. Tamang M.D., Gurung M., Nam H.M., Moon D.C., Kim S.R., Jang G.C., et al. Prevalence and characterization of *Salmonella* in pigs from conventional and organic farms and first report of *S.* serovar 1,4,[5],12:i:- from Korea. *Vet Microbiol.* 2015;178(1-2):119-124. DOI: 10.1016/j.vetmic.2015.05.005
39. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). EU protocol for harmonised monitoring of antimicrobial resistance in human *Salmonella* and *Campylobacter*. 2016. Available at: [www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/eu-protocol-harmonised-monitoring-antimicrobial-resistance-human-salmonella-and-0](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/eu-protocol-harmonised-monitoring-antimicrobial-resistance-human-salmonella-and-0). Accessed August 2022.
40. World Health Organization. Critically important antimicrobials for human medicine – 5<sup>th</sup> rev. 2017. Available at: [www.who.int/publications/i/item/9789241595742](http://www.who.int/publications/i/item/9789241595742). Accessed August 2022.
41. Bevan E.R., Jones A.M., Hawkey P.M. Global epidemiology of CTX-M  $\beta$ -lactamases: temporal and geographical shifts in genotype. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(8):2145-2155. DOI: 10.1093/jac/dkx146
42. Aviv G., Tsyba K., Steck N., Salmon-Divon M., Cornelius A., Rahav G., et al. A unique megaplasmid contributes to stress tolerance and pathogenicity of an emergent *Salmonella enterica* serovar Infantis strain. *Environ Microbiol.* 2014;16(4):977-994. DOI: 10.1111/1462-2920.12351
43. Bogomazova A.N., Gordeeva V.D., Krylova E.V., Soltynskaya I.V., Davydova E.E., Ivanova O.E., et al. Megaplasmid found worldwide confers multiple antimicrobial resistance in *Salmonella* Infantis of broiler origin in Russia. *Int J Food Microbiol.* 2020;319:108497. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108497
44. Tate H., Folster J.P., Hsu C.H., Chen J., Hoffmann M., Li C., et al. Comparative analysis of extended spectrum beta-lactamase CTX-M-65-producing *Salmonella* Infantis isolates from humans, food animals, and retail chickens in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(7):e00488-17. DOI: 10.1128/AAC.00488-17
45. Hindermann D., Gopinath G., Chase H., Negrete F., Althaus D., Zurfluh K., et al. *Salmonella enterica* serovar Infantis from food and human infections, Switzerland, 2010-2015: poultry-related multidrug resistant clones and an emerging ESBL producing clonal lineage. *Front Microbiol.* 2017;8:1322. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01322
46. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2019 NARMS Update: Integrated Report Summary. Available at: [www.fda.gov/animal-veterinary/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system/2019-narms-update-integrated-report-summary](http://www.fda.gov/animal-veterinary/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system/2019-narms-update-integrated-report-summary). Accessed August 2022.
47. European Food Safety Authority (EFSA), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. *EFSA Journal.* 2021;19(12):e06971. DOI: 10.2903/j.efsa.2021.6971
48. Rozhnova S.S., Kuleshov K.V., Pavlova A.S., Guseva A.N., Kozhakhmetova T.A., Akulova N.K., Podkolzin A.T. Heterogeneity of *Salmonella* isolates obtained from various sources in Russia 2010-2019. *Epidemiology and infectious diseases.* 2020;25(1):26-34. Russian. (Рожнова С.Ш., Кулешов К.В., Павлова А.С., Гусева А.Н., Кожакметова Т.А., Акулова Н.К., Подколзин А.Т. Гетерогенность изолятов нетифоидных сальмонелл из различных источников выделения в Российской Федерации в 2010-2019 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020;25(1):26-34.) DOI: 10.17816/EID35184
49. Rodrigue D.C., Tauxe R.V., Rowe B. International increase in *Salmonella* enteritidis: a new pandemic? *Epidemiol Infect.* 1990;105(1):21-27. DOI: 10.1017/s0950268800047609
50. Christenson J.C. *Salmonella* infections. *Pediatr Rev.* 2013;34(9):375-383. DOI: 10.1542/pir.34-9-375
51. Adamczuk M., Zaleski P., Dziewit L., Wolinowska R., Nieckarz M., Wawrzyniak P., et al. Diversity and global distribution of IncI/M plasmids enabling horizontal



- dissemination of  $\beta$ -lactam resistance genes among the Enterobacteriaceae. *BioMed Res Int.* 2015;2015:414681. DOI: 10.1155/2015/414681
52. Machado E., Coque T.M., Cantón R., Baquero F., Sousa J.C., Peixe L. Dissemination in Portugal of CTX-M-15-, OXA-1-, and TEM-1-producing Enterobacteriaceae strains containing the aac(6)-Ib-cr gene, which encodes an aminoglycoside- and fluoroquinolone-modifying enzyme. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(9):3220-3221. DOI: 10.1128/AAC.00473-06
53. Barguigua A., El Otmani F., Talmi M., Reguig A., Jamali L., Zerouali K., Timinouni M. Prevalence and genotypic analysis of plasmid-mediated  $\beta$ -lactamases among urinary *Klebsiella pneumoniae* isolates in Moroccan community. *J Antibiot (Tokyo).* 2013;66(1):111-116. DOI: 10.1038/ja.2012.91
54. Cao C., Niu Q., Chen J., Xu X., Sheng H., Cui S., Liu B., Yang B. Epidemiology and characterization of CTX-M-55-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Salmonella enterica* serovar Enteritidis isolated from patients in Shanghai, China. *Microorganisms.* 2021;9(2):260. DOI: 10.3390/microorganisms9020260
55. Zhang C.Z., Ding X.M., Lin X.L., Sun R.Y., Lu Y.W., Cai R.M., et al. The emergence of chromosomally located blaCTX-M-55 in *Salmonella* from foodborne animals in China. *Front Microbiol.* 2019;10:1268. DOI: 10.3389/fmicb.2019.01268
56. Fu Y., Xu X., Zhang L., Xiong Z., Ma Y., Wei Y., et al. Fourth generation cephalosporin resistance among *Salmonella enterica* serovar Enteritidis isolates in Shanghai, China conferred by blaCTX-M-55 harboring plasmids. *Front Microbiol.* 2020;11:910. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00910
57. Folster J.P., Pecic G., McCullough A., Rickert R., Whitchard J.M. Characterization of blaCMY-encoding plasmids among *Salmonella* isolated in the United States in 2007. *Foodborne Pathog Dis.* 2011;8(12):1289-1294. DOI: 10.1089/fpd.2011.0944
58. Martin L.C., Weir E.K., Poppe C., Reid-Smith R.J., Boerlin P. Characterization of blaCMY-2 plasmids in *Salmonella* and *Escherichia coli* isolates from food animals in Canada. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(4):1285-1287. DOI: 10.1128/AEM.06498-11
59. Casarin Penha Filho R.A., Ferreira J.C., Iba Kanashiro A.M., Junior A.B., da Costa Darini A.L. Emergent multidrug-resistant nontyphoidal *Salmonella* serovars isolated from poultry in Brazil coharboring bla CTX-M-2 and qnrB or bla CMY-2 in large plasmids. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;95(1):93-98. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.04.003