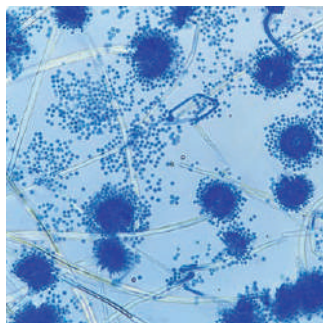




Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредители:

Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

Главный редактор:
Синопальников А.И.

Адрес редакции:

214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А
Эл. почта: info@cmac-journal.ru

Адрес для корреспонденции:

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: +7(4812)52-06-02

Издатель МАКМАХ:

214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru

Адрес типографии:

214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1

Электронная версия журнала:

https://cmac-journal.ru

Подписка на сайте издателя:

https://service.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023

Не распространяется через предпринятия связи

Тираж 3000 экз.

Свободная цена

Дата выхода – 04.11.2026

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

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

Содержание

Болезни и возбудители

Носов Н.Ю., Никонорова Е.Р., Соломка В.С., Плахова К.И.

- 148** Разработка схемы молекулярного типирования *Chlamydia trachomatis* на основе анализа высоковариабельных локусов генома

Андреева И.В., Андреев В.А., Довгань Е.В., Карпова Е.П., Овчинников А.Ю., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У.

- 171** Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

Антимикробные препараты

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Попов Д.А.

- 187** Цефтобиол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)
Костина А.В., Костылева М.Н., Строк А.Б., Петрайкина Е.Е., Зырянов С.К.

- 195** Применение биопенема у пациентов детского возраста: что нам известно

Горелов А.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Андреева И.В., Бавыкина И.А., Байлова О.П., Бикбаева Г.Р., Бондарь Г.Н., Довгань Е.В., Дондурей Е.А., Ермаков А.М., Ермоленко К.Д., Ермоленко К.Ю., Зайцев А.В., Захаренко С.М., Зольникова О.Ю., Зорина Л.А., Зырянов С.К., Качковский М.А., Кулыгина Ю.А., Лозко Н.И., Осипенко М.Ф., Пинелис М.Л., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рязанцев С.В., Сагитова Г.Р., Стецюк О.У., Трофименко И.Н., Усенко Д.В., Фесенко О.В., Хамитов Р.Ф., Чемисова О.С., Шабалов А.М., Шаталина С.И., Шебеко С.К., Шевяков М.А., Яковлева Л.В.

- 203** Антибиотики и пробиотики: старые вызовы и новые решения. Резолюция саммита экспертов

Антибиотикорезистентность

Кузьменков А.Ю., Гуляева Н.А., Виноградова А.Г., Мещурова С.Ю., Бабичева А.И.

- 209** Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор
Оганесян Э.Г., Гусарова К.В., Ковыршин С.В., Жук А.С., Тараскина А.Е., Любимова А.В., Васильева Н.В.

- 241** Генетические механизмы устойчивости *Candidozyma auris* к флуцитозину, индуцированной *in vitro*

Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Козлов Р.С.

- 253** Сравнительный анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и используемые стандарты интерпретации в медицинских организациях Российской Федерации

Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А., Савоцкая А.М.

- 264** Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии
Бонцевич Р.А.

- 279** Архитектура знаний в антимикробной терапии: от кластерной стратификации к карте корреляционных связей

Опыт работы

Божкова А.Г., Шимановский Н.Л., Мелкумян А.Р., Чистякова Д.А., Алексеев М.В., Ачкасов С.И.

- 290** Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков
Решетнева И.Т., Рукусуева Т.В., Перьянова О.В.

- 301** Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Козлова Е.Ю., Эйдельштейн И.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б., Шалкина Л.А., Корнюшина В.М., Романов А.В., Козлов Р.С.

- 309** Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Власова А.В., Горев В.В., Лукаш У.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Горохов Д.В., Быстрова А.А., Брунова О.Ю., Валиева С.И., Теновская Т.А., Ртищев А.Ю., Сорокин Е.В., Джандарова Д.Т., Комаров А.Г.

- 320** Локальный опыт адаптации шкалы «СКАТ 2025» для стратификации риска резистентных возбудителей и выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии в многопрофильной детской больнице

Описание клинических случаев

Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Зилфова Д.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Васильева И.А.

- 330** Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры
Демченкова М.В., Съемщикова Ю.П., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Савинцева И.Н.

- 338** Сепсис, вызванный *Lactobacillus*: описание клинического случая
Андреев С.С., Яцков К.В., Рязанцева Е.В., Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Кузнецова Д.С., Желнова Е.И., Лысенко М.А.

- 344** Применение резафунгина для лечения глубокого инвазивного кандидоза, обусловленного *Candidozyma auris*: клиническое наблюдение

Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Решетнева И.Т., Рукосуева Т.В., Перьянова О.В.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

Контактный адрес:
Ирина Тимофеевна Решетнева
Эл. почта: nosovnj@mail.ru

Ключевые слова: *Salmonella enterica*, резистентность к тетрациклину, детерминанты устойчивости, распространенность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Цель. Изучить распространенность генетических детерминант резистентности к тетрациклинам (*tetA*, *tetB*, *tetC*) у сальмонелл в Красноярском крае и определить эпидемиологически наиболее значимые детерминанты *tet*-генов.

Материалы и методы. Изучены культуры сальмонелл, выделенные на территории Красноярского края при диагностике острых кишечных инфекций, проведении профилактических медицинских осмотров, санитарно-эпидемиологических исследований. Идентификацию проводили с учетом морфо-тинкториальных, культуральных, биохимических, антигенных свойств, фаголизательности. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом. Для определения *tetA*, *tetB* и *tetC* генов использовали полимеразную цепную реакцию с последующей детекцией продуктов амплификации с помощью электрофореза в агарозном геле.

Результаты. Изучено 67 штаммов, отнесенных при фенотипическом исследовании к категории резистентных к тетрациклину и с промежуточной чувствительностью. Установлено, что у $76,1 \pm 6,9\%$ сальмонелл имеется одна или несколько детерминант резистентности. Распространенность гена *tetA* составила $70,2 \pm 5,2\%$; *tetB* – $7,8 \pm 3,4\%$; *tetC* – $8,3 \pm 4,0\%$. У $3,1 \pm 5,0\%$ изолятов обнаружено одновременное наличие *tetA* и *tetB* локусов; у $6,3 \pm 7,4\%$ – *tetA* и *tetC*. Все штаммы, имеющие по 2 локуса, фенотипически проявили резистентность к тетрациклину.

Выводы. Наиболее часто встречающейся детерминантой, обуславливающей резистентность к тетрациклину у сальмонелл, является *tetA* ген, который выявлен у $70,2 \pm 5,6\%$ изолятов. Гены *tetB* и *tetC* встречаются значительно реже – $7,8 \pm 3,4\%$ и $8,3 \pm 4,0\%$ соответственно. Так как детерминанты *tetA*, *tetB* и *tetC* связаны с мобильными генетическими элементами, их горизонтальный перенос другим видам микроорганизмов высоко вероятен.

Original Article

Molecular genetic features and prevalence of tetracycline resistance genes in *Salmonella enterica*

Reshetneva I.T., Rukosueva T.V., Peryanova O.V.

Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Contacts:
Irina T. Reshetneva
E-mail: nosovnj@mail.ru

Key words: *Salmonella enterica*, tetracycline resistance, resistance determinants, prevalence.

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

External funding source: no external funding received.

Objective. To assess prevalence of genetic determinants of tetracycline resistance (*tetA*, *tetB*, *tetC*) in *Salmonella* in the Krasnoyarsk Territory and to identify the most epidemiologically significant *tet* genes.

Materials and methods. The study included *Salmonella* cultures isolated in the Krasnoyarsk Territory during the diagnosis of acute intestinal infections, occupational health examinations, and sanitary-epidemiological investigations. Identification was based on morphological and staining characteristics, as well as cultural, biochemical, antigenic properties and phage lysis. Antimicrobial susceptibility was determined using the disk diffusion method. The presence of *tetA*, *tetB*, and *tetC* genes was determined by polymerase chain reaction (PCR), followed by electrophoretic detection of amplification products in agarose gel.

Results. A total of 67 strains classified as resistant or moderately sensitive to tetracycline based on phenotypic testing were examined. Resistance determinants were detected in $76,1 \pm 6,9\%$ of isolates. The prevalence of the *tetA* gene was $70,1 \pm 5,2\%$, *tetB* – $7,8 \pm 3,4\%$, and *tetC* – $8,3 \pm 4,0\%$. Simultaneous presence of *tetA* and *tetB* was found in $3,1 \pm 5,0\%$ of isolates; *tetA* and *tetC* – in $6,3 \pm 7,4\%$. All strains carrying two loci exhibited phenotypic resistance.

Conclusions. The *tetA* gene was the main determinant of tetracycline resistance in *Salmonella*, detected in $70,2 \pm 5,6\%$ of isolates. The *tetB* and *tetC* genes were significantly less common – $7,8 \pm 3,4\%$ and $8,3 \pm 4,0\%$, respectively. Given that *tetA*, *tetB*, and *tetC* are associated with mobile genetic elements, their horizontal transfer to other microorganisms is highly likely and of epidemiological concern.

Введение

Использование антибактериальных препаратов в медицинской практике позволяет существенно улучшить результат терапии инфекционных заболеваний, предотвратить осложнения инвазивных и других лечебных манипуляций. Вместе с тем эффективность терапии снижается вследствие приобретения микроорганизмами резистентности. Одной из причин возникновения приобретенной устойчивости к антибактериальным препаратам является их широкое применение в сельском хозяйстве, особенно в птицеводстве и животноводстве, где антибиотики используют не только для лечения заболеваний, но и в качестве профилактических средств, а также средств, стимулирующих рост животных, а в пищевой промышленности в качестве консервантов [1]. По данным ВОЗ сельскохозяйственные животные получают антибиотиков больше, чем используется в медицине для лечения человека. Согласно данным Управления по контролю за продовольствием и медикаментами США (U.S. Food and Drug Administration) около 80% антибактериальных препаратов, произведенных и купленных внутри страны, используется в животноводстве [2], и, по прогнозам, использование антибиотиков в животноводстве в ближайшее десятилетие не имеет тенденции к снижению [1]. С этой целью применяют лекарственные средства не только исключительно ветеринарного направления, но и такие, которые используются для лечения инфекционных заболеваний у людей. К таким актуальным препаратам, широко используемым и в сельском хозяйстве, и в медицине, относятся тетрациклины. Применение антибиотиков способствует формированию устойчивых штаммов сальмонелл. Особую опасность представляет горизонтальный перенос генов резистентности от бактерий животных к бактериям человека. Попадание микроорганизмов и их ДНК в продукты питания приводит к распространению детерминант устойчивости, в т.ч. к препаратам последних поколений. В большинстве исследований отмечено значение быстрого распространения конъюгативных плазмид в формировании резистентности к антибиотикам [3, 4].

Заболеваемость сальмонеллезом в промышленно развитых странах не имеет тенденции к снижению. Часто такие заболевания имеют зоонозное происхождение. Основным фактором передачи сальмонеллезной инфекции являются контаминированные продукты питания животного происхождения. Возбудители приобретают устойчивость у животного-хозяина с последующей передачей человеку по пищевой цепочке. В настоящее время широко распространены штаммы *Salmonella* spp. с устойчивостью к противомикробным препаратам [5–8].

Цель исследования – изучить распространенность генетических детерминант резистентности к тетрациклинам (*tetA*, *tetB*, *tetC*) у сальмонелл на территории Красноярского края и определить эпидемиологически наиболее значимые детерминанты *tet*-генов.

Материалы и методы

Проведено исследование изолятов *Salmonella enterica*, выделенных на территории Красноярского края при диагностике острых кишечных инфекций, проведении профилактических обследований, санитарно-эпидемиологических исследований.

Идентификацию микроорганизмов проводили по общепринятой методике с учетом морфо-тинкториальных, культуральных, биохимических, антигенных свойств, чувствительности к диагностическому сальмонеллезному бактериофагу [9]. Чувствительность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом [10] на среде Мюллера-Хинтон (HiMedia, Индия) с применением стандартных дисков (BD BBL, США). Для тестирования антибиотикочувствительности микроорганизмов готовили стандартную суспензию из суточной культуры в концентрации $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл, соответствующей стандарту мутности 0,5 по МакФарланду. Инкубацию проводили в течение 20–24 ч. при температуре 35°C. Контроль качества определения чувствительности сальмонелл к антибактериальным препаратам проводили при каждом исследовании с использованием референс-штамма *E. coli* ATCC 25922 в соответствии с рекомендациями Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Для молекулярно-генетических исследований отобрали изоляты фенотипически резистентные и с промежуточной чувствительностью к тетрациклину. Определяли наличие у сальмонелл локусов *tetA*, *tetB* и *tetC*, ответственных за резистентность к тетрациклину. Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) изоляты сальмонелл культивировали на плотном питательном агаре (HiMedia, Индия) при температуре 35–37°C в течение 18–24 ч. Для экстракции ДНК использовали коммерческий комплект реагентов «АмплиПРАЙМ ДНК-сорб-АМ» (НекстБио, Россия).

Количество исследованных изолятов и праймеры для идентификации генов резистентности указаны в Таблице 1. Праймеры изготовлены ЗАО «Евроген» (Россия); реактивы для ПЦР – Thermo Fisher Scientific (США). Режимы проведения ПЦР приведены в Таблице 2.

Детекцию продуктов амплификации ПЦР проводили с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле с использованием бромистого этидия. В качестве контроля молекулярной массы использовали молекулярный маркер с шагом 100 п.н. (Sigma-Aldrich, Япония).

Для статистической обработки результатов использовали IBM SPSS Statistics (SPSS, версия 22.0; IBM, США). Для анализа качественных данных рассчитывали долю (%) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Результаты представлены в формате «% ± ДИ». Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий Пирсона χ^2 . Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Таблица 1. Последовательности праймеров, используемые для амплификации генов устойчивости к тетрациклину

Гены	Количество исследованных изолятов	Праймер	Размер (п.н.)	Источник
tetA	67	5'-GTAATTCTGAGCACTGTCCG-3'	950	[11]
		5'-CTGCCTGGACAACATTGCTT-3'		
tetB	64	5'-CTCAGTATTCCAAGCCTTTG-3'	430	[12]
		5'-ACTCCCCTGAGCTTGAGGGG-3'		
tetC	48	5'-GGTTGAAGGCTCTCAAGGGC-3'	505	[12]
		5'-CCTCTTGC GGGATATCGTCC-3'		

Таблица 2. Режимы ПЦР

Гены	Режим ПЦР					Источник
	Предварительная денатурация	Денатурация	Отжиг	Элонгация	Количество циклов	
tetA	94°C, 3 мин.	95°C, 15 сек.	57°C, 30 сек.	72°C, 1 мин.	30	[11]
tetB	94°C, 3 мин.	94°C, 1 мин.	52°C, 1 мин.	72°C, 1 мин.	30	[12]
tetC	94°C, 3 мин.	94°C, 1 мин.	65°C, 1 мин.	72°C, 1 мин.	30	[12]

Заключительный этап каждой программы: 72°C 10 мин.; затем образцы выдерживались при температуре 4°C до проведения анализа.

Результаты

Исследовали изоляты *S. enterica*, выделенные из различных объектов на территории Красноярского края (от больных людей, бактерионосителей, из пищевых продуктов, мяса кур, сточных вод). Из фекалий человека выделено 95% изолятов; 5% – из других объектов. Среди выделенных культур преобладал серовар *Salmonella Enteritidis* (81,3 ± 5,6%). Для фенотипического определения чувствительности к антибиотикам использовали диски с чувствительностью сальмонелл (амикацин, гентамицин, ампициллин, амоксициллин-клавуланат, цефтриаксон, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, имипенем, офлоксацин, тетрациклин, ко-тримоксазол). Результаты исследования показали, что чувствительность изолятов к протестированным антимикробным препаратам составила от 73,6 ± 7,3% до 99,2 ± 1,6% за исключением тетрациклина. Доля чувствительных к тетрациклину штаммов не превысила трети (22,1 ± 6,9%).

Из 170 исследованных культур для молекулярно-генетических исследований отобрано 67, отнесенных при фенотипическом исследовании к категории «резистентных» и с «промежуточной чувствительностью» к тетрациклину. Из них с «промежуточной чувствительностью» 33 изолята (49,2 ± 6,1%); 34 – «резистентных» (50,8 ± 6,1%). В нашем исследовании у штаммов, отнесенных к резистентным, отмечена либо полная задержка роста вокруг диска («нулевая зона задержки роста»), либо зона задержки в диапазоне от 10 до 14 мм («ненулевая зона задержки роста»). Подавляющее большинство резистентных сальмонелл оказались штаммами с полностью отсутствующей зоной задержки ро-

ста вокруг диска с тетрациклином – 27 изолятов (79,4 ± 6,9%). Резистентных изолятов с ненулевой зоной было 7 (20,6 ± 6,9%) (Рисунок 1).

У штаммов с различной степенью резистентности определяли наличие *tetA*, *tetB* и *tetC* генов. Установлено, что у 76,1 ± 5,2% исследованных изолятов сальмонелл был выявлен один или несколько генов резистентности к тетрациклину.

Распространенность гена *tetA* у 67 протестированных изолятов *S. enterica* составила 70,2 ± 5,6%. Наличие гена *tetB* изучено у 64 изолятов, встречаемость *tetB* гена составила 7,8 ± 3,4%. Ген *tetC* определяли у 48 штаммов, частота этого гена составила 8,3 ± 4,0% (Рисунок 2).

У некоторых исследованных культур *S. enterica* было обнаружено одновременное присутствие нескольких детерминант резистентности к тетрациклину. Сочетание генов выявлено у 5 штаммов, что составило 7,5 ± 3,2%. Из 64 изолятов, исследованных на наличие *tetA* и *tetB* локусов, одновременное наличие обоих генов обнаружено у 2 штаммов, что составило 3,1 ± 4,9%. Оба эти штамма фенотипически имели нулевую зону задержки роста. Присутствие двух генов резистентности к тетрациклину *tetA* и *tetC* установлено у 3 из 48 изолятов (6,3 ± 7,4%), все 3 штамма фенотипически показали резистентность к тетрациклину; у двух из них зона задержки роста полностью отсутствовала. Штаммы, имеющие в своем составе одновременно *tetB* и *tetC*, а также все три определяемые детерминанты резистентности (*tetA*, *tetB* и *tetC*) в нашем исследовании не были выявлены.

Один из исследованных изолятов имел только *tetC* locus, фенотипически он отнесен к штаммам с промежуточной чувствительностью.

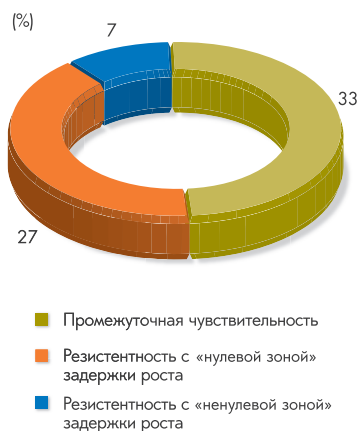


Рисунок 1. Спектр резистентности к тетрациклину у исследованных изолятов (абсолютные значения)

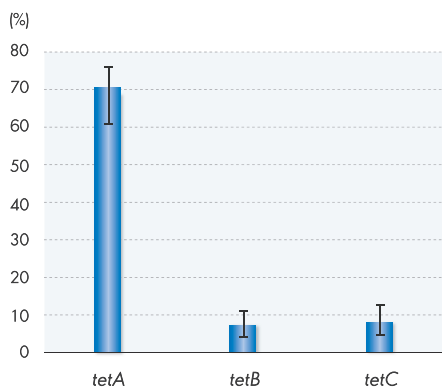


Рисунок 2. Частота встречаемости генов *tetA*, *tetB*, *tetC* у штаммов *S. enterica*, отнесенных к категории резистентных и промежуточно чувствительных к тетрациклину

Обращает на себя внимание тот факт, что с уменьшением фенотипически проявляемой чувствительности увеличивалась частота наличия *tetA* гена. Так, у изолятов, отнесенных к категории микроорганизмов с промежуточной чувствительностью, *tetA* locus был обнаружен в $54,6 \pm 8,7\%$, у изолятов, относящихся к категории резистентных с ненулевой зоной задержки роста – $71,4\% \pm 17,1\%$. У резистентных изолятов с полным отсутствием зоны задержки роста выявляемость *tetA* гена составила $88,9 \pm 6,1\%$ ($p < 0,05$) (Рисунок 3).

Обсуждение

Изучение чувствительности к антибактериальным препаратам сальмонелл, выделенных на территории Красноярского края, выявило высокую резистентность нетифоидных сероваров *S. enterica* к тетрациклину. На первый взгляд это может показаться нелогичным в связи

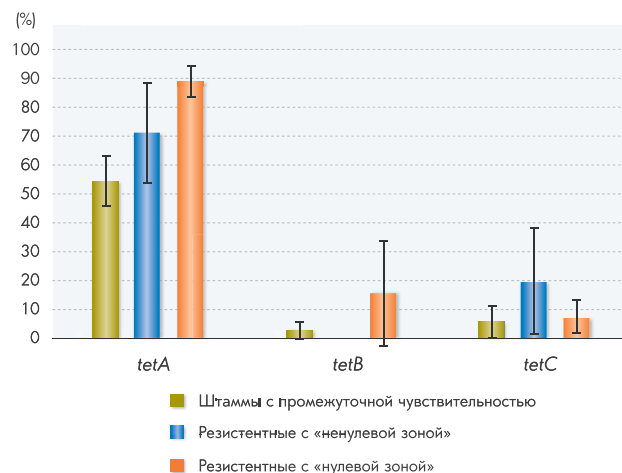


Рисунок 3. Частота встречаемости *tet* генов у изолятов с различным уровнем резистентности

с тем, что в соответствии с клиническими рекомендациями тетрациклин не входит в список рекомендованных антибиотиков согласно протоколам лечения сальмонеллез у человека [13]. Российские рекомендации по определению резистентности [10] и EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) не содержат критериев для интерпретации результатов тестирования чувствительности к тетрациклину у сальмонелл, так как он считается клинически неэффективным. Однако в животноводстве и птицеводстве продолжается активное использование антибиотиков не только для профилактики и лечения, но и в качестве стимулятора роста. Одними из актуальных препаратов для этого являются тетрациклины [14, 15]. Вероятно, резистентность к тетрациклину сальмонеллы приобретают не в человеческой популяции, а преимущественно в популяции животных [15]. В то же время американский стандарт CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute) сохраняет пограничные значения определения чувствительности к тетрациклину, что является важным для научных исследований, например, по отслеживанию путей передачи генов резистентности от изолятов из популяции животных к человеческой популяции.

Для изучения молекулярно-генетических механизмов резистентности к тетрациклину у сальмонеллы было исследовано наличие трех генов: *tetA*, *tetB* и *tetC*. Для тестирования были выбраны штаммы, фенотипически резистентные к тетрациклину и с промежуточной чувствительностью. В нашем исследовании у $76,1 \pm 5,2\%$ изолятов обнаружено наличие этих генов, что сопоставимо с данными, полученными в других регионах [16], однако в некоторых работах отмечен более низкий уровень выявляемости данных локусов у сальмонелл [17–19].

Из трех определяемых генов наибольшее значение в формировании резистентности сальмонелл к тетрациклину имеет высокая распространенность у бактерий

S. enterica tetA гена, который встречается у $70,2 \pm 5,6\%$ изученных штаммов. Эти показатели также близки к данным, полученным другими авторами [16, 20, 21]. Ряд авторов показывают более низкую распространенность этого гена [18, 22], тем не менее, во всех исследованиях среди генов резистентности к тетрациклину преобладает именно *tetA* [7, 23–25]. Кроме того, в нашем исследовании установлено, что с уменьшением фенотипически проявляемой чувствительности увеличивается частота встречаемости *tetA* гена. Ген *tetA* достоверно чаще встречается у резистентных, чем у изолятов с промежуточной чувствительностью ($p < 0,05$); у резистентных изолятов *tetA* преобладает в группе с нулевой зоной ($88,9 \pm 6,1\%$, $p < 0,05$). Это позволяет предположить, что штаммы, фенотипически расцененные как изоляты с промежуточной чувствительностью, имеют высокий потенциал к развитию резистентности, что может говорить о «скрытом» генетическом резерве устойчивости, не проявляющемся фенотипически полностью. Отсутствие зоны задержки роста может сигнализировать о том, что бактерии обладают механизмом инактивации препарата, который разрушает антибиотик быстрее, чем он диффундирует в агар. Несмотря на то, что в рекомендациях по определению чувствительности такая категория как «нулевая зона» или полное отсутствие зоны ингибции не используется, мы посчитали, что в совокупности с другими показателями это может оказаться интересным.

Распространенность *tetB* и *tetC* генов оказалась значительно ниже: $7,8 \pm 3,4\%$ и $8,3 \pm 4,0\%$ соответственно, что согласуется с другими исследованиями резистентности к тетрациклину у сальмонелл, выделенных из различных объектов (человека, кур, свиней и т.д.) [7, 18, 26, 27]. Таким образом, *tetB* и *tetC*-гены не являются основными в обеспечении резистентности сальмонелл к тетрациклину.

В нашем исследовании у большинства сальмонелл обнаружена только одна генетическая детерминанта резистентности к тетрациклину, но у 5 изолятов ($7,5 \pm 3,2\%$ от всех исследованных штаммов), выявлено наличие двух локусов резистентности: *tetA* и *tetB* или *tetA* и *tetC*. Полученные данные согласуются с результатами других авторов о распространенности одновременно нескольких детерминант резистентности к тетрациклину у сальмонелл и других грамотрицательных микроорганизмов [28, 29]. Кроме того, все штаммы, у которых обнаружено одновременное присутствие нескольких генов резистентности, проявили устойчивость к тетрациклину, среди них не выявлено изолятов с промежуточной чувствительностью.

Тетрациклины – это антибактериальные средства широкого спектра действия, механизм действия которых направлен на обратимое связывание с малой 30S субъединицей бактериальной рибосомы, что приводит к блокированию синтеза белка. Выделяют два основных механизма резистентности к тетрациклину: эффлюкс-помпы цитоплазматической мембраны и защита мишени [16, 30]. Резистентность сальмонелл к тетра-

циклину чаще достигается за счет механизма эффлюкса, детерминированного *tetA*, *tetB*, *tetC* и другими генами. Эффлюкс-насосы характерны не только для сальмонелл, их обнаруживают у многих грамотрицательных бактерий [31]. Гены *tetA*, *tetB*, *tetC* могут быть локализованы на транспозоне Tn10, передаваемом между микроорганизмами конъюгативными плазмидами [32]. IS-элементы транспозонов обеспечивают их включение в негомологичный геном. Механизмы резистентности, кодируемые генами, расположенными в мобильных генетических элементах, имеют особое эпидемиологическое значение. Было показано, что передача генов антибиотикорезистентности возможна не только внутри штаммов одного вида, но и между микроорганизмами разных видов [33]. В настоящее время выделяют два варианта по скорости формирования приобретенной резистентности: хромосомный (медленный тип) и плазмидный или транспозонный (быстрый тип). Распространение хромосомного типа резистентности может занять примерно 5–10 лет при условии постоянного использования одной и той же группы препаратов. Быстрая плазмидная или транспозонная резистентность развивается в течение 1–2 лет [34, 35]. На сегодняшний день *tet*-гены описаны у *Enterobacteriales*, *Pseudomonadaceae*, а также у *Neisseria*, *Haemophilus*, *Mannheimia*, *Treponema* и *Vibrio* [36]. Таким образом, расположение генов антибиотикорезистентности на мобильных генетических элементах способствует их быстрому внутри- и межвидовому распространению у бактерий, которые находятся как в организме человека и животных, так и на объектах окружающей среды.

В настоящее время тетрациклины широко используются для терапии инфекций, вызванных аэробными и анаэробными микроорганизмами, грамотрицательными и грамположительными бактериями, в том числе внутриклеточными возбудителями и бактериями, лишенными клеточной стенки [31, 37–39]. В связи с возможной передачей генов резистентности другим видам бактерий, проблема резистентности сальмонелл к тетрациклину имеет большое эпидемиологическое значение и выходит за пределы терапии сальмонеллезных инфекций.

Выводы

Резистентность нетифоидных сероваров *S. enterica* к тетрациклину в Красноярском крае высокая.

Исследованные изоляты сальмонелл в $76,1 \pm 5,2\%$ оказались носителями *tetA*, *tetB* и *tetC* детерминант.

Среди сальмонелл фенотипически резистентных к тетрациклину и с промежуточной чувствительностью, наиболее часто встречающейся детерминантой, обуславливающей резистентность к тетрациклину, является *tetA* ген, выявленный у $70,2 \pm 5,6\%$ культур. Гены *tetB* и *tetC* встречаются значительно реже ($7,8 \pm 3,4\%$ и $8,3 \pm 4,0\%$ соответственно).

В заключении следует отметить, что так как *tet* гены часто связаны с мобильными генетическими элемен-

тами, значимость их горизонтального переноса другим видам микроорганизмов высоко вероятна, что может снижать эффективность использования препаратов тетрациклинового ряда для лечения инфекций человека.

Таким образом, эпидемиологический контроль и изучение распространенности генов резистентности у сальмонелл необходимы для мониторинга состояния резистентности к тетрациклину в ветеринарии и медицине.

Литература

1. Tiseo K., Huber L., Gilbert M., Robinson T.P., Van Boeckel T.P. Global trends in antimicrobial use in food animals from 2017 to 2030. *Antibiotics*. 2020;9(12):918. DOI: 10.3390/antibiotics9120918
2. Chernyshova E. Antibiotics in animal husbandry. *Agro XXI*. ru. Available at: www.agroxxi.ru/zhivotnovodstvo/nauka/antibiotiki-v-zhivotnovodstve.html. Accessed August 2025. Russian. (Чернышова Е. Антибиотики в животноводстве. *Agro XXI*.ru. Доступно по адресу: www.agroxxi.ru/zhivotnovodstvo/nauka/antibiotiki-v-zhivotnovodstve.html. Ссылка активна на август 2025 г.
3. Shen Z., Tang C.M., Liu G.Y. Towards a better understanding of antimicrobial resistance dissemination: what can be learnt from studying model conjugative plasmids? *Mil Med Res*. 2022;9(1):3. DOI: 10.1186/S40779-021-00362-Z
4. Tutelyan A.V. Risk factors for the development of antimicrobial resistance within the framework of the «One Health» concept. Proceedings of the XII Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists. Moscow, 26-28 October 2022. P. 89-90. Russian. (Тутельян А.В. Факторы риска развития устойчивости к противомикробным препаратам в рамках концепции «Единое здоровье». Материалы XII Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. Москва, 26-28 октября 2022 г. С. 89-90.) DOI: 10.36233/978-5-6048873-1-8 ISBN 978-5-6048873-1-8
5. Threlfall E.J. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella*: problems and perspectives in food- and water-borne infections. *FEMS Microbiol Rev*. 2002;26(2):141-148. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2002.tb00606.x
6. Parry C.M. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica*. *Curr Opin Infect Dis*. 2003;16(5):467-472. DOI: 10.1097/00001432-200310000-00014
7. Rodrigues G.L., Panzenhagen P., Ferrari R.G., Dos Santos A., Paschoalin V.M.F., Conte-Junior C.A. Frequency of antimicrobial resistance genes in salmonella from Brazil by *in silico* whole-genome sequencing analysis: an overview of the last four decades. *Front Microbiol*. 2020;11:1864. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01864
8. Mengistu G., Nuru A., Gelaw B., Feleke M. Prevalence, antimicrobial resistance pattern, and associated factors of *Salmonella* serovars among human-animal interfaces in the Amhara National Regional State, Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):771. DOI: 10.1186/S12879-025-11170-4
9. Laboratory Diagnostics of Salmonellosis, Detection of Salmonella in Food Products and Environmental Objects: Guidelines 4.2.2723-10. Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2011. Russian. (Лабораторная диагностика сальмонеллезов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды: Методические указания 4.2.2723-10. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. 111 с.)
10. Russian Guidelines. Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents. Version 2025-01. IACMAC, SSMU: Smolensk, 2025. 208 p. Russian. (Российские рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Версия 2025-1. МАКМАХ, СГМУ: Смоленск, 2025. 208 с.)
11. Sandvang D.F. Aarestrup M., Jensen L.B. Characterisation of integrons and antibiotic resistance genes in Danish multiresistant *Salmonella enterica* Typhimurium DT104. *FEMS Microbiology Letters*. 1997;157(1):177-181. DOI: 10.1016/S0378-1097(97)00473-4
12. Sengeløv G., Agersø Y., Halling-Sørensen B., Baloda S.B., Andersen J.S., Jensen L.B. Bacterial antibiotic resistance levels in Danish farmland as a result of treatment with pig manure slurry. *Environ Int*. 2003;28(7):587-595. DOI: 10.1016/S0160-4120(02)00084-3
13. Clinical guidelines. Salmonellosis in adults. 2024-2025-2026 (September 17, 2024). Russian. (Клинические рекомендации. Сальмонеллез у взрослых. 2024-2025-2026 (17.09.2024).)
14. 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 2021-2022. *EFSA J*. 2023;21(3):e07867. DOI: 10.2903/j.efsa.2023.7867
15. Yu X., Zhu H., Bo Y., Li Y., Zhang Y., Liu Y., et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella enterica* subspecies enteric serovar Enteritidis isolated from broiler chickens in Shandong Province, China, 2013-2018. *Poult Sci*. 2021;100(2):1016-1023. DOI: 10.1016/j.psj.2020.09.079
16. Zishiri O.T., Mkhize N., Mukaratirwa S. Prevalence of virulence and antimicrobial resistance genes in *Salmonella* spp. isolated from commercial chicken and human clinical isolates from South Africa and Brazil. *Onderstepoort J Vet Res*. 2016;83(1):a1067. DOI: 10.4102/ojvr.v83i1.1067

17. Kulikova N.G., Chernyshkov A.V., Mikhaylova Y.V., Zenkovich A.L., Dovnar D.A., Mareiko A.M., et al. Antimicrobial resistance in foodborne *Salmonella enterica* isolates in the Republic of Belarus. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(2):153-167. Russian. (Куликова Н. Г., Чернышков А. В., Михайлова Ю. В., Зенькович А. Л., Довнар Д. А., Марейко А. М. и соавт. Устойчивость к противомикробным препаратам пищевых изолятов *Salmonella enterica* на территории Республики Беларусь. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(2):153-167. DOI: 10.36233/0372-9311-343
18. Mendybayeva A., Abilova Z., Bulashev A., Rychshanova R. Prevalence and resistance to antibacterial agents in *Salmonella enterica* strains isolated from poultry products in Northern Kazakhstan, *Veterinary World*. 2023;16(3):657-667. DOI: 10.14202/vetworld.2023.657-667
19. Osivand Z., Rahimi E., Shakerian A., Khamesipour F. Prevalence, antibiotic resistance, virulence and antimicrobial resistance gene profiles of *Salmonella* species recovered from retail beef and poultry processing environments. *BMC Microbiol*. 2025;25(174). DOI: 10.1186/S12866-025-03871-2
20. Abd El-Aziz N.K., Tartor Y.H., Gharieb R.M.A., Erfan A.M., Khalifa E., Said M.A., et al. Extensive drug-resistant *Salmonella enterica* isolated from poultry and humans: prevalence and molecular determinants behind the co-resistance to ciprofloxacin and tigecycline. *Front Microbiol*. 2021;12:738784. DOI: 10.3389/fmicb.2021
21. Prasolova O.V., Timofeeva I.A., Osipova Yu.A., Akinina T.N., Krylova E.V., Kurichenkova E.V., et al. Analysis of the distribution of genetic determinants of resistance to tetracyclines, cephalosporins, penicillins, fluoroquinolones, and colistin within veterinary monitoring in the Russian Federation. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya*. 2022;24(S1):29. Russian. (Прасолова О.В., Тимофеева И.А., Осипова Ю.А., Акинина Т.Н., Крылова Е.В., Куриченкова Е.В. и соавт. Анализ распространения генетических детерминант резистентности к тетрациклинам, цефалоспорином, пенициллинам, фторхинолонам и колистину в рамках ветеринарного мониторинга на территории РФ. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(S1):29.)
22. El Baz S., Zaher H.A., Ragab W. Pan-drug, colistin, streptomycin, erythromycin, clindamycin resistant *Salmonella enterica* serovars isolated from slaughtered cattle and human in Mansoura, Egypt. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2025;24:40. DOI: 10.1186/S12941-025-00809-4
23. Zhu Y., Lai H., Zou L., Yin S., Wang C., Han X., et al. Antimicrobial resistance and resistance genes in *Salmonella* strains isolated from broiler chickens along the slaughtering process in China. *Int J Food Microbiol*. 2017;259:43-51. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2017.07.023
24. Alam S.B., Mahmud M., Akter R., Hasan M., Sobur A., Nazir K.N.H., et al. Molecular detection of multidrug-resistant *Salmonella* species isolated from broiler farms in Bangladesh. *Pathogens*. 2020;9(3):201. DOI: 10.3390/pathogens9030201
25. Sarkodie-Addo P., Aglomasa B.C., Donkor E.S. Prevalence and antimicrobial resistance patterns of nontyphoidal *Salmonella* in Ghana: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Health*. 2025;53(1):91. DOI: 10.1186/S41182-025-00731-7
26. Wong V.K., Baker S., Pickard D.J., Parkhill J., Page A.J., Feasey N.A., et al. Phylogeographical analysis of the dominant multidrug-resistant H58 clade of *Salmonella typhi* identifies inter- and intracontinental transmission events. *Nat Genet*. 2015;47(6):632-639. DOI: 10.1038/ng.3281
27. Nazari Moghadam M., Rahimi E., Shakerian A., Momtaz H. Prevalence of *Salmonella typhimurium* and *Salmonella enteritidis* isolated from poultry meat: virulence and antimicrobial-resistant genes. *BMC Microbiol*. 2023;23:168. DOI: 10.1186/S12866-023-02908-8
28. Roberts M.C. Tetracycline resistance determinants: mechanisms of action, regulation of expression, genetic mobility, and distribution. *FEMS Microbiol Rev*. 1996;19(1):1-24. DOI: 10.1111/j.1574-6976.1996.tb00251.x
29. Xia L., Wang G., Chen N., Qiao D., Cao J., Bi S. Genomic features, antimicrobial resistance and pathogenicity assessment of *Escherichia coli* serotype O177:H51 strain JS01 isolated from a diseased chicken. *BMC Microbiol*. 2025;25(1):194. DOI: 10.1186/S12866-025-03925-5
30. Pavlova A.S., Bocharova Yu.A., Kuleshov K.V., Podkolzin A.T., Chebotar I.V. Molecular determinants of resistance to *Salmonella enterica* to antibiotics. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021;98(6):721-730. Russian. (Павлова А.С., Бочарова Ю.А., Кулешов К.В., Подколзин А.Т., Чеботарь И.В. Молекулярные детерминанты резистентности *Salmonella enterica* к антибиотикам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021;98(6):721-730.) DOI: 10.36233/0372-9311-140
31. Azab H., Askar A.M., El-Fadeal N.M.A., Othman A.A.A., Rayan A.H., Khattab S. Detection of AdeAB, TetA, and TetB efflux pump genes in clinical isolates of tetracycline-resistant *Acinetobacter baumannii* from patients of Suez Canal University Hospitals. *BMC Microbiol*. 2025;25:63. DOI: 10.1186/S12866-024-03735-1
32. Supotnitskiy M.V. Mechanisms of antibiotic resistance development in bacteria. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie*. 2011;(2):4-44. Russian. (Супотницкий М.В. Механизмы развития резистентности к антибиотикам у бактерий. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2011;(2):4-44.)
33. McCollister B., Kotter C.V., Frank D.N., Washburn T., Jobling M.G. Whole-genome sequencing identifies *in vivo* acquisition of a blaCTX-M-27-carrying IncFII transmissible plasmid as the cause of ceftriaxone treatment failure for an invasive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(12):7224-7235. DOI: 10.1128/AAC.01649-16
34. Baquero F., Tedim A.P., Coque T.M. Antibiotic resistance shaping multi-level population biology of bacteria. *Front Microbiol*. 2013;4:15. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00015

35. Munita J.M., Arias C.A. Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr.* 2016;4(2):10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. DOI: 10.1128/microbiolspec.vmbf-0016-2015
36. Morse S.A., Johnson S.J., Biddle J.W., Roberts M.C. High-level tetracycline resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is result of acquisition of streptococcal tetM determinant. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986;30(5):664-670. DOI: 10.1128/AAC.30.5.664
37. Kukhtinova N. Tetracyclines in the therapy of respiratory chlamydia in children. *Vrach.* 2011;(6):72-74. Russian. (Кухтинова Н. Тетрациклины в терапии респираторного хламидиоза у детей. *Врач.* 2011;(6):72-74.)
38. Grishchenko E.G., Gilyuk A.V., Petrova M.M., Nikolaeva N.N. Growing resistance of *Helicobacter pylori* to antibacterial drugs in eradication regimens. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2020;(1):14-19. Russian. (Грищенко Е.Г., Гилюк А.В., Петрова М.М., Николаева Н.Н. Растущая резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам в эрадикационных схемах. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(1):14-19.) DOI: 10.20333/2500136-2020-1-14-19
39. Dmitrieva O.S., Polityko V.P. Tetracyclines. Their antibacterial activity and mechanisms of action. *Proceedings of the State Agricultural Academy of Velikie Luki.* 2024;(3):13-20. Russian. (Дмитриева О.С., Политыко В.П. Тетрациклины. Антибактериальная активность и механизмы действия. *Известия Великолукской государственной сельскохозяйственной академии.* 2024;(3):13-20.)