



Биолог. журн. Армении, 4 (65), 2013

МНОЖЕСТВЕННАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ СЕРОТИПОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ САЛЬМОНЕЛЛЁЗОВ

А.М. СЕДРАКЯН¹, К.А. АРАКЕЛОВА¹, З.У. ГЕВОРКЯН², А.А. МНАЦАКАНЯН², М.К.
ЗАКАРЯН¹, А.И. ОГАНИСЯН¹, А.В. АСОЯН², Ж.А. КЦОЯН¹

¹Институт молекулярной биологии НАН,
²Инфекционная клиническая больница “Норк” МЗ
sedanahit@rambler.ru

Выявлены различия по уровню чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) и распространенности фенотипов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) среди основных клинически значимых серотипов возбудителей сальмонеллёзов. Отмечена тенденция к увеличению числа сальмонеллёзов, вызванных возбудителями с серотипом *Salmonella enterica* subsp. *enterica* серотипа Enteritidis, уровень устойчивости к АМП и фенотипа МЛУ которых ниже по сравнению с изолятами *S. enterica* subsp. *enterica* серотипа Typhimurium.

Salmonella enterica – устойчивость к антимикробным препаратам – множественная лекарственная устойчивость

Սալմոնելոզների հարուցիչների հիմնական կլինիկական կարևորություն ունեցող շճատեսակների միջև բացահայտվել են հակամիկրոբային դեղամիջոցների (ՀՄԴ) հանդեպ զգայունության մակարդակի և բազմակայուն ֆենոտիպերի տարածվածության տարբերությունները: Դիտվել է *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ser. Enteritidis (*S. Enteritidis*) շտամներով հարուցված սալմոնելոզների դեպքերի քանակի մեծացման միտում: Բացահայտվել է նաև, որ *S. Enteritidis* շճատեսակի հարուցիչների ՀՄԴ հանդեպ կայունության և բազմակայուն ֆենոտիպերի մակարդակները ցածր են *S. Enterica* subsp. *enterica* ser. Typhimurium հարուցիչների համեմատ:

Salmonella enterica – կայունություն հակամիկրոբային դեղամիջոցների հանդեպ – բազմակայունություն դեղամիջոցների հանդեպ

Serovar-specific features in susceptibility to antimicrobials and prevalence of multi-drug resistant (MDR) phenotypes among main clinically important non-typhoid *Salmonella enterica* serotypes were revealed. There was a tendency of increase in human infections with *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serotype Enteritidis isolates associated with lower levels of resistance to antimicrobials and MDR phenotype, as compared to isolates belonged to *S. enterica* subsp. *enterica* ser. Typhimurium.

Salmonella enterica – resistance to antimicrobials – multi-drug resistance

Salmonella enterica вызывает пищевые инфекционные заболевания во всем мире [2, 7, 18]. Интенсивное многолетнее использование антимикробных препаратов (АМП) способствовало селекции среди возбудителей сальмонеллёзов клонов, обладающих множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [2, 7, 18], что существенно осложняет терапию. Устойчивость к АМП может передаваться через клональную экспансию штаммов, об-

ладающих МЛЮ, либо через горизонтальный перенос генетических элементов, кодирующих детерминанты устойчивости [14]. Известно, что популяции *S. enterica* с течением времени могут меняться вследствие внедрения эпидемиологически успешных клонов, которые размножаются и вытесняют ранее существовавшие [6, 10]. Подобная динамика популяции может способствовать распространению детерминант антибиотикорезистентности среди *S. enterica*, как это произошло в результате глобального распространения через многие страны и континенты клона *S. enterica* подвида *enterica* серотип Typhimurium фаготип DT104 (далее *S. Typhimurium* DT104), обладающего фенотипом МЛЮ [14, 19]. Во многих регионах отмечены особенности по спектру возбудителей сальмонеллёзов, их чувствительности к АМП, а также тенденции по смене клинически значимых серотипов возбудителей сальмонеллёзов [2, 7, 18].

Ранее было показано, что в нашем регионе в период с 1998 г. по 2006 г. среди возбудителей сальмонеллёзов преобладали штаммы с серотипом *S. Typhimurium*, которые были выделены в 70 % случаев заболевания [1, 3, 4, 12]. Наряду с этим, была отмечена тенденция к увеличению доли сальмонеллёзов, вызванных штаммами с серотипом *S. Enteritidis*, однако число таких изолятов не превышало 16 % [4]. Представленная работа является продолжением исследований фенотипов антибиотикорезистентности возбудителей сальмонеллёзов, выделенных от больных в нашем регионе.

Целью работы было исследование чувствительности к АМП и распространенности фенотипов МЛЮ среди основных клинически значимых серотипов возбудителей сальмонеллёзов, выделенных от больных в 2011 году.

Материал и методика. Исследована выборка (n=83) штаммов *Salmonella enterica*, изолированных от больных сальмонеллёзом в Инфекционной клинической больнице “Норк” (г. Ереван, МЗ РА) в 2011г. Диагноз сальмонеллёза был подтвержден клинически и лабораторными методами исследования, серотипы возбудителей дифференцированы в соответствии с принятыми стандартами [13].

Чувствительность штаммов к АМП тестировали согласно стандартам CLSI [9, 17] двумя методами: 1) диско-диффузионным (диски Micromaster Laboratories Pvt. Ltd., INDIA), 2) методом разведений на плотной среде для определения минимальной подавляющей концентрации (МПК). Тестирована чувствительность к 10 АМП, принадлежащим к 8 различным классам: гентамицин (Г), стрептомицин (С); амоксициллин/клавулановая кислота (А/К); цефтриаксон (Ц); сульфаметоксазол (Сф), триметоприм/сульфаметоксазол (Т/С); ампициллин (А); хлорамфеникол (Х); ципрофлоксацин (Цп), тетрациклин (Т). Статистическую значимость межгрупповых различий определяли с использованием доверительных интервалов для биномиального распределения [15].

Результаты и обсуждение. Распределение по серотипам исследованной в работе выборки клинических изолятов нетифоидных сальмонелл (n=83) представлено в табл. 1.

Таблица 1. Спектр выборки возбудителей сальмонеллёзов, изолированных от больных

Клинические изоляты сальмонелл		Число штаммов	% от выборки
1	<i>S. enterica</i> подвид <i>enterica</i> серотип Enteritidis (<i>S. Enteritidis</i>)	29	34,9
2	<i>S. enterica</i> подвид <i>enterica</i> серотип Typhimurium (<i>S. Typhimurium</i>)	25	30,1
3	Другие <i>Salmonella</i>	18	21,7
4	<i>Salmonella</i> редких групп	6	7,2
5	<i>S. enterica</i> подвид <i>arizonae</i> (<i>S. Arizonae</i>)	5	6,0
Всего		83	100

Из приведенных данных следует, что в выборке преобладали изоляты серотипов *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*. Третья по представленности большая группа, обозначенная как “другие *Salmonella*”, объединяет изоляты, которые являются вариантами известных серотипов, но не экспрессируют все их признанные антигенные

характеристики, поэтому конкретный серотип им присвоить невозможно. Известно, что подобные случаи нередки для *Salmonella enterica* подвида *enterica*, и такие штаммы принято обозначать антигенными формулами [7, 13]. Малыми группами в исследованной выборке были представлены изоляты *Salmonella* редких групп и изоляты *S. Arizona*. Сопоставление полученных за 2011 год результатов с ранее опубликованными нами данными за период 1998-2006 гг. [1, 3, 4, 12] показало изменение представленности различных серотипов среди возбудителей сальмонеллёзов у людей. Ранее преобладающим в регионе серотипом был *S. Typhimurium* (свыше 70 % возбудителей заболеваний), штаммы *S. Enteritidis* выделялись значительно реже (не более 16 %), однако была отмечена тенденция к увеличению случаев сальмонеллёзов, вызванных *S. Enteritidis* [4]. В выборке изолятов 2011 года доля штаммов с серотипом *S. Typhimurium* понижена, тогда как число изолятов с серотипом *S. Enteritidis* выросло настолько, что эти серотипы почти сравнялись по представленности (табл. 1). Результаты тестирования клинических изолятов сальмонелл на чувствительность к 10 АМП, принадлежащим к 8 различным классам, суммированы в табл. 2.

Таблица 2. Чувствительность клинических изолятов сальмонелл к антимикробным препаратам; (%; М ± m); фенотипы: Р – резистентные, У – умеренно-резистентные, Ч – чувствительные

Препарат	Фенотип	Всего (n=83)	<i>S. Enteritidis</i> (n=29)	<i>S. Typhimurium</i> (n=25)	Другие <i>Salmonella</i> (n=18)	<i>Salmonella</i> редких групп (n=6)	<i>S. Arizona</i> (n=5)
		% (n)	% (n)	% (n)	% (n)		
Гентамицин (Г)	Р	9.6±3.1 (8)	6.9±4.7 (2)	20±8 (5)	5.6±5.7 (1)	0	0
	У	12.0±3.5 (10)	3.4±2.7 (1)	28±9.1* (7)	11.1±7.8 (2)	0	0
	Ч	78.3±4.2 (65)	89.7±6.4 (26)	52±9.9* (13)	83.3±9.2 [†] (15)	100 (6)	100 (5)
Стрептомицин (С)	Р	45.8±5.5 (38)	34.5±9.3 (10)	72±9.1* (18)	50.0±12.1 (9)	16.7 (1)	0
	Ч	54.2±5.5 (45)	65.5±9.3 (19)	28±9.1* (7)	50.0±12.1 (9)	83.3 (5)	100 (5)
Амоксициллин/клавулановая кислота (А/К)	Р	45.8±5.5 (38)	17.2±7.5 (5)	52±9.9* (13)	55.6±11.9* (10)	83.3 (5)	100 (5)
	У	21.7±4.5 (18)	20.7±8.1 (6)	24.0±8.5 (6)	33.3±9.6 (6)	0	0
	Ч	32.5±5.2 (27)	62.1±9.6 (18)	24.0±8.5* (6)	11.1±7.8* (2)	16.7 (1)	0
Цефтриаксон (Ц)	Р	43.4±5.5 (36)	27.6±8.4 (8)	68±9.6* (17)	38.9±10.6 [†] (7)	33.3 (2)	40 (2)
	У	6±2.6 (5)	6.9±4.7 (2)	0	16.7±9.2 [†] (3)	0	0
	Ч	50.2±5.6 (42)	65.5±9.3 (19)	32±9.6* (8)	44.4±11.9 (8)	66.7 (4)	60 (3)
Сульфаметоксазол (СФ)	Р	72.3±4.8 (60)	62.1±9.6 (18)	72±9.1 (18)	83.3±9.2 (15)	66.7 (4)	100 (5)
	Ч	27.7±4.8 (23)	39.7±9.7 (11)	28±9.1 (7)	16.6±9.2 (3)	33.3 (2)	0
Триметоприм/Сульфаметоксазол (Т/С)	Р	37.4±5.3 (31)	20.7±8.1 (6)	64±9.6* (16)	44.4±11.9* (8)	16.7 (1)	0
	Ч	62.7±5.3 (52)	79.3±7.9 (23)	36±9.6* (9)	55.6±11.9* (10)	83.3 (5)	100 (5)
Ампициллин (А)	Р	67.5±5.2 (56)	48.3±9.9 (14)	76±9.6* (19)	72.2±10.1 (13)	83.3 (5)	100 (5)
	У	13.3±3.7 (11)	13.8±6.4 (4)	12±6.5 (3)	22.2±9.8 (4)	0	0
	Ч	19.3±4.3 (16)	37.9±9.7 (11)	12±6.5* (3)	5.6±5.7* (1)	16.7 (1)	0
Хлорамфеникол (Х)	Р	33.7±5.3 (28)	17.2±7.5 (5)	72±9.1* (18)	23.5±9.8 [†] (4)	0	20 (1)
	У	6±2.6 (5)	6.9±4.7 (2)	0	5.9±5.7 (1)	16.7 (1)	20 (1)
	Ч	60.2±5.5 (50)	75.9±8.5 (22)	28±9.1* (7)	2.2±10.1 [†] (13)	83.3 (5)	60 (3)
Ципрофлоксацин (Цп)	Р	6±2.6 (5)	6.9±4.7 (2)	8±5.6 (2)	5.6±5.7 (1)	0	0
	У	7.2±2.9 (6)	17.2±6.3 (5)	0*	5.6±5.7 (1)	0	0
	Ч	86.7±3.8 (72)	75.9±8.5 (22)	92±5.2* (23)	88.9±7.8 (16)	100 (6)	100 (5)
Тетрациклин (Т)	Р	33.7±5.2 (28)	13.8±6.4 (4)	68±9* (17)	27.8±10.1 [†] (5)	16.7 (1)	20 (1)
	У	20.5±4.5 (17)	17.2±7.5 (5)	0*	33.3±9.6 [†] (6)	50 (3)	60 (3)
	Ч	45.8±5.5 (38)	69±9 (20)	32±9* (8)	38.9±10.6* (7)	33.3 (2)	20 (1)

* Разница относительно группы изолятов с серотипом *S. Enteritidis*, p< 0,05;

[†] Разница относительно группы изолятов с серотипом *S. Typhimurium*, p< 0,05.

Полученные данные указывают, что среди тестируемых АМП самыми эффективными были ципрофлоксацин (86,7 % чувствительных штаммов, МПК \leq 0,06 мг/л) и гентамицин (78,3 %, МПК \leq 4 мг/л). Следует отметить, что приведенные в табл. 2 показатели для гентамицина характеризуют чувствительность к нему *in vitro*, не отражая его клинически значимую активность, которая зависит от многих факторов и, согласно опубликованным данным, может быть ниже, чем микробиологическая [5].

Самый низкий уровень чувствительности изолятов был отмечен по отношению к ампициллину (19,3 %, МПК \leq 8 мг/л) и сульфаниламидам (27,7 %, МПК \leq 256 мг/л). По отношению к остальным АМП в исследованной выборке клинических изолятов отмечен довольно высокий уровень устойчивости (от 33,7 % до 45,8 %), в том числе к цефтриаксону (43,4 %, МПК \leq 4 мг/л) и амоксициллин/клавулановой кислоте (45,8 %, МПК \leq 32/16 мг/л), которые являются препаратами выбора при эмпирической терапии сальмонеллёзов. Следует отметить, что по отношению к амоксициллин/клавулановой кислоте был выявлен высокий уровень умеренной чувствительности (21,7 %, МПК = 16/8 мг/л), что указывает на необходимость назначения максимальных доз препарата для эффективности терапии.

Известно, что различные серотипы сальмонелл могут различаться по уровню чувствительности к АМП, поэтому мы проанализировали полученные данные для преобладающих по представленности серотипов и провели их сравнительный анализ (табл. 2).

Согласно табл.2, группа с серотипом *S. Enteritidis* отличается от характеристик совокупной выборки более высоким уровнем чувствительности к триметоприм/сульфаметоксазолу – 79,3 % (МПК \leq 2/38 мг/л), хлорамфениколу – 75,9 % и тетрациклину – 69 % (МПК \leq 8 и \leq 4 мг/л, соответственно). Вместе с тем, среди возбудителей этого серотипа зарегистрирован самый низкий уровень чувствительности к ципрофлоксацину, что согласуется с литературными данными [2]. Сравнительный анализ относительно группы возбудителей с серотипом *S. Typhimurium* показал, что возбудители с серотипом *S. Enteritidis* статистически значимо более чувствительны к 8 из тестируемых АМП (А, А/К, Х, Т/С, Т, С, Ц и Г) и, напротив, менее чувствительны к ципрофлоксацину.

Возбудители с серотипом *S. Typhimurium* больше остальных групп отличаются от характеристик совокупной выборки пониженным уровнем чувствительности к ряду АМП, особо следует отметить низкую эффективность цефтриаксона (всего 32 % чувствительных штаммов, МПК \leq 1 мг/л) и пониженную чувствительность к гентамицину (52 %, МПК \leq 4 мг/л). Из тестируемых АМП против возбудителей с серотипом *S. Typhimurium* высоко эффективен только ципрофлоксацин (92 % чувствительных штаммов, МПК \leq 0,06 мг/л).

Группа изолятов без серотипа (другие *Salmonella*) отличается от характеристик совокупной выборки, а также других серотипов самым низким уровнем чувствительности к ампициллину (5,6 %, МПК \leq 8 мг/л) и амоксициллин/клавулановой кислоте (11,1 %, МПК \leq 8/4 мг/л). Отмеченные различия наиболее выражены и достигают статистической значимости при сравнении с серотипом *S. Enteritidis* (почти в 5 раз). Статистически значимое снижение чувствительности по сравнению с *S. Enteritidis* выявлено и к тетрациклину (почти в 2 раза). Наряду с этим, следует отметить почти равную чувствительность несеротипируемых штаммов и *S. Enteritidis* по отношению к гентамицину и хлорамфениколу, которая статистически значимо выше уровня чувствительности *S. Typhimurium*. Вместе с тем, выявлено сходство группы изолятов без серотипа с группой *S. Typhimurium* по чувствительности к цефтриаксону и тетрациклину, при этом статистически значимое снижение уровня резистентности к этим

препаратам в группе штаммов без серотипа сопровождается повышенным уровнем умеренной чувствительности.

Примечательно, что только по отношению к сульфаметоксазолу не было выявлено различий между сравниваемыми группами сальмонелл, так как, независимо от серотипа изолятов, был отмечен примерно равный, причем самый высокий уровень устойчивости к препарату, что свидетельствует о широком распространении детерминант устойчивости к сульфаниламидам и может быть следствием их длительного применения.

Группы изолятов *S. Arizonae* и *Salmonella* редких групп не были включены в статистический анализ межгрупповых различий в связи с малочисленностью в исследованной выборке клинических штаммов.

Таким образом, сравнительный анализ преобладающих групп возбудителей в исследованной выборке клинических изолятов выявил существенные различия по уровню чувствительности к АМП. Группа изолятов с серотипом *S. Enteritidis* характеризуется более высоким уровнем чувствительности к большинству из тестированных АМП, тогда как серотип *S. Typhimurium* отличает высокий уровень устойчивости. В группе изолятов без серотипа (другие *Salmonella*) отмечено большее сходство с серотипом *S. Typhimurium*, однако она уступает последнему по уровню устойчивости к ряду АМП.

Далее был проведен анализ профилей устойчивости исследованных изолятов сальмонелл с целью выявления фенотипов МЛУ (табл. 3).

Таблица 3. Фенотипы МЛУ исследованных штаммов сальмонелл

Фенотип устойчивости	Всего n=83	<i>S. Enteritidis</i> n=29	<i>S. Typhimurium</i> n=25	Другие <i>Salmonella</i> n=18	<i>Salmonella</i> ред. гр. n=6	<i>S. Arizonae</i> n=5
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
0*	7,2 (6)	17,2 (5)	4 (1)	0	0	0
1*	10,8 (9)	17,2 (5)	12 (3)	5,6 (1)	0	0
2*	10,8 (9)	10,3 (3)	8 (2)	5,6 (1)	50(3)	0
3*	10,8 (9)	10,3 (3)	4 (1)	22,2 (4)	0	20(1)
4*	9,6 (8)	10,3 (3)	0	16,7 (3)	16,67(1)	20(1)
5*	13,3 (11)	17,2 (5)	4 (1)	11,1 (2)	16,67(1)	40(2)
6*	8,4 (7)	6,9 (2)	12 (3)	5,6 (1)	0	20(1)
7*	28,9 (24)	10,3 (3)	56 (14)	33,3 (6)	16,67(1)	0
АСХСфТ ^a	4,8 (4)	3,45 (1)	12 (3)	0	0	0
АСХСфТА/КЦ ^b	24,1 (20)	0	56 (14)	27,8(5)	16,67(1)	0

* Число различных классов АМП, к которым выявлена устойчивость;

^a Устойчивость к ампициллину, хлорамфениколу, стрептомицину, сульфаметоксазолу, тетрациклину;

^b Устойчивость к АСХСфТ, амоксициллин/клавулановой кислоте и цефтриаксону.

Из полученных данных следует, что только 7 % изолятов были чувствительны ко всем тестированным АМП, из них большинство принадлежало к серотипу *S. Enteritidis* (5 изолятов из 6). Изоляты, чувствительные не более чем к одному классу АМП, составили 18 % от суммарной выборки, при этом 66,7 % из них (10 изолятов из 15) имели серотип *S. Enteritidis*. Остальные штаммы в исследованной выборке (82 %) проявили устойчивость к 2 и более классам АМП.

Следует отметить, что примерно половина тестированных изолятов проявила фенотип устойчивости к 5 и более классам АМП (50,6 %). Особо следует отметить, что самую большую группу в совокупной выборке составили штаммы, проявившие одновременную устойчивость к 7 различным классам АМП (28,9 %), при этом большинство из них (20 изолятов из 24) имело сходный профиль устойчивости к 7 АМП (АСХСфТА/КЦ), который отмечен как важный фенотип МЛУ нетифоидных сальмонелл,

согласно данным NARMS [7]. Примечательно, что 70% изолятов с отмеченным фенотипом устойчивости имели серотип *S. Typhimurium*, 25% были из группы не-серотипируемых, и не было ни одного изолята *S. Enteritidis*.

Полученные данные указывают на различия между изолятами преобладающих серотипов по уровню проявления фенотипа МЛЮ.

Следует отметить, что частота проявления различных фенотипов МЛЮ у возбудителей с серотипом *S. Enteritidis* варьирует в пределах 6,9-17,2%. По отношению к 5 и более классам АМП было устойчиво 34,5% тестированных изолятов группы *S. Enteritidis*, что довольно высокий показатель для данного серотипа. При этом один из изолятов проявил редкий для серотипа профиль устойчивости (АСХСфТ), характерный для штаммов *S. Typhimurium* DT104 [14, 19]. Следует отметить, что в наших работах до 2006г. среди изолятов *S. Enteritidis* фенотип МЛЮ к 5 АМП не был зарегистрирован ни разу. Известно, что штаммы *S. Typhimurium* DT104 содержат гены, кодирующие отмеченный профиль пента-устойчивости, преимущественно в составе генетического остроква сальмонелл SG11 [19]. SG11 – это интегративный мобилизуемый элемент, который может быть передан клонально или горизонтально другим серотипам [10, 14, 16, 19]. Варианты SG11, кодирующих МЛЮ, были описаны в составе разных серотипов *S. enterica* [14, 16].

Уровень МЛЮ, выявленный в группе изолятов *S. Enteritidis* в данной работе, свидетельствует о приобретении детерминант устойчивости, предположительно, через механизм горизонтального переноса генов и указывает на риск распространения *S. Enteritidis* с фенотипом МЛЮ. В группе возбудителей с серотипом *S. Typhimurium* отмечен высокий уровень проявления фенотипа МЛЮ, при этом к 5 и более классам АМП было устойчиво 72% изолятов. Среди изолятов с серотипом *S. Typhimurium* выявлен преобладающий по представленности (56%) фенотип устойчивости одновременно к 7 АМП (АСХСфТА/КЦ), упомянутый выше, тогда как доля остальных фенотипов МЛЮ значительно ниже и колеблется между 4-12%. Выявлено 3 штамма *S. Typhimurium* с профилем устойчивости к 5 АМП (АСХСфТ), характерным для фаготипа DT104. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности среди клинических изолятов с серотипом *S. Typhimurium* генетических детерминант, обуславливающих важные для нетифоидных сальмонелл фенотипы МЛЮ, предположительно в составе генетического остроква сальмонелл SG11 [19].

В группе изолятов без серотипа (другие *Salmonella*) к 5 и более классам АМП было устойчиво 50% изолятов, почти треть штаммов проявила устойчивость к 7 классам АМП, а изоляты с профилем устойчивости к 7 АМП (АСХСфТА/КЦ) составили самую большую группу – 27,8%. Полученные нами результаты позволяют предположить, что некоторые из изолятов этой группы представляют собой варианты серотипа *S. Typhimurium*, которые лишены некоторых его признанных антигенных характеристик. Что касается минорных по представленности групп возбудителей, то половина изолятов, отнесенных к редким группам *Salmonella*, была устойчива не более чем к 2 классам АМП, однако был выявлен один штамм с профилем резистентности АСХСфТА/КЦ. Изоляты *S. Arizonae* были одновременно устойчивы к 3 и более классам АМП и не проявили упомянутых выше профилей устойчивости к 5 и 7 АМП.

Таким образом, можно заключить, что в исследованной экологической нише особую опасность представляют возбудители сальмонеллёзов с серотипом *S. Typhimurium*, которым характерен высокий уровень устойчивости к ряду АМП и фенотипу МЛЮ. Вместе с тем, наблюдается тенденция к увеличению числа сальмонеллёзов, вызванных возбудителями с серотипом *S. Enteritidis*, уровень устойчивости которого к АМП значительно уступает *S. Typhimurium*. Однако среди изолятов *S. Enteritidis* в последние годы всё чаще наблюдается фенотип МЛЮ, что свидетельствует о

приобретении детерминант устойчивости, возможно, через механизм горизонтального переноса генов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вардересян И.В., Геворкян З.У., Саркисян Н.Н., Седракиян А.М., Аракелова К.А., Кцоян Ж.А. Конъюгативные плазмиды антибиотикорезистентных штаммов сальмонелл. ЖМЭИ, 1, с. 78-79, 2002.
2. Кафтырева Л.А., Егорова С.А., Макарова М.А., Забровская А.В., Матвеева З.Н., Сужаева Л.В., Войтенкова Е.В. Многообразие механизмов антибиотикорезистентности сальмонелл. Инфекция и иммунитет, 1, 4, с. 303-310, 2011.
3. Саркисян Н.Н., Асоян А.А., Арутюнян В.Ю., Геворкян З.У., Кцоян Ж.А., Карагезян К.Г. Чувствительность к антибактериальным препаратам бактериальных клеток рода *Salmonella*, выделенных из клинического материала. Доклады НАН РА, 98, 1, с. 62-65, 1998.
4. Седракиян А.М., Мнацаканян А.А., Геворкян З.У., Аракелова К.А. Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов *Salmonella*, циркулирующих в Армении” Доклады НАН РА, 107, 1, с.87-93, 2007.
5. Справочник по антимикробной терапии. вып. 2, Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича – Смоленск: МАКМАХ, 416 с., 2010.
6. Butaye P., Michael G.B., Schwarz S, Barrett T.J., Brisabois A., White D.G. The clonal spread of multidrug-resistant non-typhi *Salmonella* serotypes. *Microbes Infect.*, 8, 1891-7, 2006.
7. CDC. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS): Human Isolates Final Report, 2010. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2012.
8. Cloeckaert A, Schwarz S. Molecular characterization, spread and evolution of multidrug resistance in *Salmonella enterica typhimurium* DT104. *Vet. Res.* 32, 301–310, 2001.
9. CLSI (2004) M100 S14. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; fourteenth informational supplement.
10. Davis M.A., Hancock D.D., Besser T.E. Multiresistant clones of *Salmonella enterica*: the importance of dissemination. *J Lab Clin Med.*, 140, 135–41, 2002.
11. Doublet B., Boyd D., Mulvey M.R., Cloeckaert A. The *Salmonella* Genomic Island 1 is an integrative mobilizable element. *Mol Microbiol.*, 55, 1911-1924, 2005.
12. Gevorgyan Z.U., Ktsoyan L.A., Sarkisyan N.N., Sedrakyan A.M., Arakelova K.A., Ktsoyan Zh.A., Asoyan A.V., Kazaryan K.A., Karageuzyan K.G., Aminov R. Clinical presentation and immune status of children infected by multi-drug-resistant *Salmonella* strains. *National Academy of Sciences of RA Electronic journal of natural sciences*, N 1(2), p.46-50, 2004.
13. Grimont P.A., Weill F.X. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars. 9th ed. WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris, France, 2007.
14. Krauland M.G., Marsh J.W., Paterson D.L., and Harrison L.H. Integron-mediated multidrug resistance in a Global collection of nontyphoidal *Salmonella enterica* isolates. *Emerging Infectious Diseases*, 15, 3, 388-396, 2009.
15. Morisette J.T., Khorram S. Exact Binomial Confidence Interval for Proportions. *Photogrammetric Engineering & Remote Sensing*, 64, 4, April, pp. 281-283, 1998.
16. Mulvey M.R., Boyd D.A., Olson A.B., Doublet B., Cloeckaert A. The genetics of *Salmonella* genomic island 1. *Microbes Infect.*, 8, 1915-22, 2006.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests. M31-A2- Approved standard, 2nd ed. NCCLS, Wayne, PA, USA, 2001.
18. The European Union Summary Report on Antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and foods. *EFSA Journal* 10, 3, 2598 [233 pp.], 2012.
19. Threlfall E.J. Epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104 – a truly international multiresistant clone. *J Antimicrob Chemother.* 46, 7-10, 2000.

Поступила 27.12.2012