

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «САНКТ-
ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ ИМЕНИ ПАСТЕРА»
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

На правах рукописи

Забровская Анна Владленовна

ЭПИЗООТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ В
СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

06.02.02 – Ветеринарная микробиология, вирусология,
эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология

Диссертация на соискание степени доктора ветеринарных наук

Научный консультант:
доктор ветеринарных наук,
профессор Кузьмин В.А.

Санкт-Петербург

2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	18
1.1 Устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам как актуальная проблема ветеринарии и медицины.....	18
1.2 Современное представление о резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам, методы определения и существующие критерии оценки.....	23
1.3 Механизмы резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам разных классов. Детерминанты резистентности к антимикробным препаратам, выявленные у микроорганизмов, выделенных от животных и из продукции животноводства.....	29
1.4 Выделение штаммов микроорганизмов – возбудителей болезней сельскохозяйственных животных.....	38
1.4.1 Выделение штаммов <i>Salmonella</i> от сельскохозяйственных животных, из продуктов питания животного происхождения и кормов.....	38
1.4.2 Условно патогенные микроорганизмы как потенциальные возбудители инфекционных болезней сельскохозяйственных животных. Факторы вирулентности условно патогенных микроорганизмов.....	42
1.5 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов <i>Salmonella</i> , выделенных от сельскохозяйственных животных, продукции животного происхождения и кормов.....	52
1.6 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов условно патогенных микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных и продукции животного происхождения.....	62
1.7 Профили резистентности устойчивых к антимикробным препаратам штаммов, выделенных от животных, из продуктов питания и кормов.....	67
1.8 Системы мониторинга устойчивости различных микроорганизмов к антимикробным препаратам, существующие в разных странах.....	71

1.9 Мероприятия по предотвращению возникновения резистентности и распространения устойчивых штаммов.....	82
1.10 Применение препарата Аргумистин® в качестве альтернативы антимикробной терапии.....	87
1.11 Заключение по обзору литературы.....	89
2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	94
2.1 Материалы и методы исследования.....	94
2.1.1 Материалы исследования.....	94
2.1.2 Методы исследования.....	96
2.1.2.1 Выделение культур микроорганизмов.....	96
2.1.2.1.1 Выделение культур <i>Salmonella</i> из патологического материала, продуктов животного происхождения и кормов	96
2.1.2.1.2 Выделение культур условно патогенных микроорганизмов из говядины.....	96
2.1.2.1.3 Выделение культур условно патогенных микроорганизмов из секрета молочных желез.....	98
2.1.2.1.4 Выделение культур микроорганизмов из фекалий.....	98
2.1.2.2 Идентификация выделенных культур.....	99
2.1.2.2.1 Идентификация по культурально-биохимическим свойствам.....	99
2.1.2.2.2. Идентификация методом времяпролетной масс-спектрометрии.....	99
2.1.2.2.3 Серологическая идентификация.....	100
2.1.2.2.3.1 Серологическая идентификация штаммов <i>Salmonella enterica</i>	100
2.1.2.2.3.2 Серологическая идентификация штаммов <i>Escherichia coli</i>	100
2.1.2.3 Определение чувствительности к антимикробным препаратам.....	100
2.1.2.4 Интерпретация и анализ результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам.....	101
2.1.2.5 Молекулярно-генетические исследования.....	102
2.1.2.5.1 Выделение микробной ДНК.....	102

2.1.2.5.2	Определение класса β - лактамазы расширенного спектра.....	102
2.1.2.5.3	Определение точечных мутаций.....	104
2.1.2.5.4	Определение факторов вирулентности у <i>Escherichia coli</i>	104
2.1.2.6	Определение продукции токсинов у штаммов ЕНЕС.....	106
2.1.2.7	Определение вирулентности культур <i>Klebsiella pneumoniae</i> для лабораторных животных.....	106
2.1.2.8	Определение гипермукоидного фенотипа у штаммов <i>Klebsiella pneumoniae</i>	106
2.1.2.9	Изучение бактерицидного действия препарата Аргумистин®.....	107
2.1.2.9.1	Опыт с нативным препаратом Аргумистин®.....	107
2.1.2.9.2	Опыт с препаратом Аргумистин® 0,8%.....	107
2.1.2.10	Применение препарата «Аргумистин®» для лечения телят, больных диареей.....	108
2.1.2.11	Картографический анализ.....	109
2.1.2.12	Статистический анализ.....	110
2.2	РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	112
2.2.1	Эпизоотологический анализ выделения штаммов <i>Salmonella</i> от животных, из продукции животноводства и из кормов на территории Северо-Западного ФО в 2006 – 2016 гг.....	112
2.2.2	Чувствительность к антимикробным препаратам микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней, выделенных от животных, из продукции животноводства и кормов на территории Северо-Западного ФО.....	127
2.2.2.1	Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов <i>Salmonella</i> , выделенных от животных, из продукции животноводства и кормов.....	127
2.2.2.2	Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов условно патогенных микроорганизмов, выделенных от животных и из продукции животноводства.....	146
2.2.2.2.1	Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов <i>Escherichia coli</i> , выделенных из говядины.....	148

2.2.2.2.2 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов условно патогенных микроорганизмов, выделенных при мастите коров.....	151
2.2.2.2.3 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов <i>Escherichia coli</i> , выделенных от телят, больных острым колитом в ЗАО «Предпортовый».....	158
2.2.4 Визуализация результатов исследования чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам с помощью географической информационной программы QGis.....	172
2.2.5 Профили резистентности и генетические детерминанты механизмов устойчивости микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных к антимикробным препаратам.....	181
2.2.6 Предлагаемые принципы мониторинга чувствительности к антимикробным препаратам микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных и мероприятия, направленные на предотвращение возникновения и распространения устойчивых штаммов микроорганизмов.....	188
2.2.7 Эпизоотологическое обследование ЗАО «Предпортовый».....	190
2.2.8 Применение противомикробного препарата на основе наночастиц серебра Аргумистин® как альтернативного средства антимикробной терапии животных.....	192
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	198
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	231
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	233
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	235

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Начиная с 40-х годов прошлого века антимикробные препараты (АМП) активно применяют в ветеринарии и медицине, и с этого же времени идет непрерывный процесс формирования устойчивости микроорганизмов к АМП, вынуждая фармакологов расширять спектр антибиотиков и создавать новые классы антимикробных препаратов.

В последние десятилетия во всем мире отмечено значительное увеличение числа случаев обнаружения устойчивых к АМП возбудителей бактериальных болезней сельскохозяйственных животных, а также представителей нормальной микрофлоры. Рядом авторов отмечена высокая обсемененность кишечника сельскохозяйственных животных устойчивыми к АМП штаммами энтеробактерий различных видов: *Proteus mirabilis*, атипичными формами *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter spp.* и др. [144, 264, 311].

Широкое применение АМП в сельском хозяйстве для профилактики и лечения инфекционных болезней животных, зачастую неоправданное и нерациональное (низкие дозы препарата, большие интервалы между введением, короткие курсы лечения), приводит к длительному содержанию в организме животных АМП в субтерапевтических концентрациях, что способствует селекции резистентных форм микроорганизмов [7, 79]. Установлена корреляция между количеством применяемого антибиотика и удельным весом резистентных к нему штаммов микроорганизмов, выделенных от продуктивных животных (Summary Report EFSA&ECDC, 2013) [128].

Процессы внутривидового и межвидового взаимодействия между микроорганизмами приводят к формированию и распространению устойчивых штаммов. Резистентные клоны очень быстро могут стать доминирующими в бактериальной популяции организма животного, особенно если применение препарата вызвало подавление микроорганизмов конкурирующей нормальной микрофлоры [7]. В условиях снижения под влиянием АМП адгезивности

чувствительных микроорганизмов, устойчивые бактерии сохраняют способность быстро колонизировать кишечник.

Клинически здоровые животные могут быть носителями штаммов, спектры резистентности которых включают десять и более АМП. Результатом распространения антибиотикорезистентных штаммов является снижение эффективности лечения бактериальных инфекций у животных, рост заболеваемости, смертности и длительное бактерионосительство [79].

Классы АМП, используемых в сельском хозяйстве, в основном те же, что и в медицине, поэтому повышается риск возникновения и распространения резистентных микроорганизмов, в том числе общих для человека и животных. По данным Европейского центра контроля болезней (ECDC), источником и резервуаром большинства штаммов *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.* и энтерогеморрагической *Escherichia coli*, вызывающих болезни людей на территории Евросоюза (ЕС), являются продуктивные животные [7]. Передача микроорганизмов человеку происходит при непосредственном контакте с животными, через пищевые продукты и объекты внешней среды. Интенсивность этой передачи, вероятно, может варьировать в зависимости от вида микроорганизма. Распространение генетических детерминант резистентности является другой потенциальной опасностью, добавляющей сложности данной проблеме (Ilse Overdevest et al. 2011, Randall L.P. et al. 2011, Doi Y. 2010) [119, 141, 251, 268]. Устойчивые штаммы микроорганизмов, контаминирующие пищевые продукты, являются резервуаром генов резистентности и могут передавать их представителям нормальной микрофлоры или другим патогенным бактериям при попадании в кишечник человека. Особенную озабоченность вызывает растущая устойчивость микроорганизмов к АМП класса хинолонов и цефалоспоринов, так как эти две группы препаратов входят в составленный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) список антибиотиков, критически важных для медицины [79].

В современных условиях глобализации экономики географические границы не препятствуют распространению резистентных к антибиотикам

микроорганизмов, поэтому увеличение количества устойчивых штаммов, выделяемых от животных и из продукции животноводства, отмечается повсеместно, в том числе и в нашей стране [14].

Устойчивость микроорганизмов одного вида к антимикробным препаратам, даже принадлежащим к одному фармакологическому классу, может в значительной степени варьировать в пределах региона в зависимости от многих факторов. В этой связи, контроль за распространением резистентных штаммов микроорганизмов требует комплексного подхода, включающего мониторинг чувствительности и изучение механизмов резистентности к АМП микроорганизмов, выделяемых от продуктивных животных, для разработки системы мероприятий по снижению резистентности как в масштабах отдельного хозяйства, так и на региональном уровне.

Степень разработанности темы исследования

В последние десятилетия актуальность проблемы устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам не вызывает сомнений у ветеринарных и медицинских специалистов. Во многих странах мира созданы и на протяжении нескольких лет работают системы мониторинга устойчивости микроорганизмов к АМП, включающие интегрированный надзор за штаммами, выделенными от продуктивных животных, из продуктов питания, и от людей.

Динамика выделения от сельскохозяйственных животных и человека устойчивых к АМП штаммов микроорганизмов - возбудителей зоонозных болезней, контролируется в странах Евросоюза Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (EFSA) и Европейским центром профилактики и контроля болезней (ECDC), ежегодно публикующими интегрированные отчеты по состоянию резистентности в животноводстве и медицине [126, 128, 129, 135, 141].

В США в рамках программы мониторинга антибиотикорезистентности National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS) проводится не только выявление устойчивых штаммов в том или ином продукте,

но и осуществляются исследования генетических механизмов резистентности, в частности, полногеномное секвенирование (NARMS, 2015) [240].

В России в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности микроорганизмов, создана система мониторинга AMRmap, которая позволяет анализировать и визуализировать регулярно пополняемые и обновляемые данные о лекарственной устойчивости штаммов бактерий, выделяемых от людей, но не от животных [37].

Проблема распространения антибиотикорезистентности и необходимость постоянного надзора за устойчивостью микроорганизмов к АМП отмечается ветеринарными специалистами нашей страны, проводятся исследования, направленные на изучение чувствительности к АМП и тенденций распространения устойчивых штаммов в локальных масштабах [1, 2, 4, 24, 44, 54]. Так, А.Ш.Алимарданов (2007) проанализировал чувствительность к АМП штаммов эшерихий, выделенных на птицефабриках [1]. С.М.Алексеевой (2011) была отмечена множественная устойчивость к препаратам, применяемым в ветеринарной практике, у патогенных и условно патогенных микроорганизмов (УПМ), выделенных от животных, птиц и объектов внешней среды [2]. Н.В. Данилова с соавт. (2016) выявили генетические детерминанты устойчивости к тетрациклинам, макролидам и сульфаниламидам у значительного количества штаммов микроорганизмов, выделенных из навоза [10]. О.А.Манжурина и соавт. (2017) обнаружили устойчивые к АМП штаммы микроорганизмов у домашних животных, так и у представителей дикой фауны. По результатам исследования авторами делается вывод о необходимости мониторинга устойчивости к АМП штаммов микроорганизмов, выделенных от животных [44].

Однако в связи с отсутствием нормативных документов по определению чувствительности к АМП микроорганизмов, выделяемых от животных, ветеринарные бактериологи по своему усмотрению используют различные методики постановки опыта и критерии оценки полученных результатов, что делает полученные ими данные несопоставимыми.

Цель работы:

Выявить закономерности распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, выделенных от животных и из продукции животноводства на территории Северо-Западного федерального округа Российской Федерации и разработать принципы микробиологического мониторинга лекарственной устойчивости микроорганизмов; оценить эффективность антимикробного препарата на основе наночастиц серебра для лечения желудочно-кишечных болезней бактериальной этиологии у сельскохозяйственных животных.

Задачи:

1. Изучить серотиповой состав штаммов *Salmonella enterica* и видовой состав условно патогенных микроорганизмов, выделяемых от сельскохозяйственных животных разных видов, из продуктов животного происхождения и кормов на территории Северо-Западного ФО РФ.
2. Определить чувствительность выделенных штаммов микроорганизмов к антимикробным препаратам. Провести эпизоотологический анализ распространения устойчивых к антимикробным препаратам штаммов микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных бактериальной этиологии на территории Северо-Западного ФО РФ.
3. Осуществить картографический анализ распространения устойчивых к АМП штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2004 – 2016 гг. с использованием географической информационной системы (ГИС)
4. Выявить у выделенных штаммов *Salmonella* и условно патогенных микроорганизмов генетические детерминанты резистентности к антимикробным препаратам различных классов.
5. Обосновать принципы микробиологического мониторинга устойчивости к антимикробным препаратам штаммов актуальных видов микроорганизмов, выделяемых от сельскохозяйственных животных и из продукции животного

происхождения; предложить комплекс мероприятий по предотвращению возникновения и распространения резистентных микроорганизмов.

б. Изучить возможность применения в производстве препарата Аргумистин® на основе наночастиц серебра, как альтернативного антибиотикам, при лечении животных с инфекционными болезнями желудочно-кишечного тракта бактериальной этиологии.

Научная новизна:

На основании анализа многолетних данных по выделению 1731 штаммов *Salmonella*, принадлежащих к 71 серовару, от сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот, свиньи, домашняя птица), из продуктов животного происхождения и кормов на территории Северо-Западного ФО РФ в 2006-2016 гг. впервые установлено доминирование сероваров *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, *S. Typhimurium*, имеющих большое эпизоотологическое значение и широко распространенных у людей.

Выявлено различие в соотношении чувствительных и устойчивых (в том числе полирезистентных) штаммов у *Salmonella* сероваров *S. Enteritidis*, *S. Infantis*, *S. Typhimurium*, а также у штаммов *Salmonella*, выделенных от птицы, свиней, крупного рогатого скота и продукции, полученной от животных этих видов.

Сравнительный анализ чувствительности к АМП штаммов *Salmonella* и условно патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Enterobacter kobei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella ozenae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*), выделенных от продуктивных животных (крупный рогатый скот, домашняя птица) и из разных видов продукции животноводства на различных территориях Северо-Западного ФО РФ показал, что удельный вес резистентных микроорганизмов среди исследованных штаммов УПМ достоверно выше, чем у *Salmonella*;

Впервые определены генетические детерминанты устойчивости к хинолонам (несинонимические точечные мутации в гене *gyrA*) и β-лактамам антибиотикам расширенного спектра (*bla*_{CTX-M}, *bla*_{CTX-M group 1}, *bla*_{CTX-M group 9}, *bla*_{CMY},

*bla*_{TEM}) у штаммов *Salmonella* и УПМ, выделенных от продуктивных животных и из продукции животноводства на территории Ленинградской области.

Показана возможность использования геоинформационных программ для эпизоотологического анализа распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов у сельскохозяйственных животных.

Теоретическая и практическая значимость:

Выявлены особенности серотипового состава 1731 штамма *Salmonella enterica*, выделенных от разных видов сельскохозяйственных животных (крупный рогатый скот, свиньи домашняя птица), из продуктов животного происхождения и кормов на территории Северо-Западного ФО РФ в период с 2006 по 2016 гг.

Проанализирована устойчивость к АМП 482 штаммов *Salmonella* и 144 штаммов условно патогенных микроорганизмов, выделенных от больных, вынужденно убитых и павших сельскохозяйственных животных, из продуктов животного происхождения и кормов на территории Северо-Западного ФО Российской Федерации в 2004 - 2016 гг.

Впервые с использованием картографического анализа (программа QGIS версия 2.18., открытый доступ) выявлены особенности распространения антибиотикорезистентных штаммов *Salmonella* по территории 18 районов Ленинградской области в 2004 – 2016 гг.;

Определены генетические детерминанты устойчивости к препаратам группы хинолонов (несинонимические точечные мутации в гене *gyrA*) и цефалоспоринов (β -лактамазы расширенного спектра) у резистентных штаммов микроорганизмов.

В качестве альтернативы антибиотикотерапии при болезнях желудочно-кишечного тракта телят бактериальной этиологии обосновано и внедрено в производство применение препарата «Аргумистин[®]» (суспензия наноразмерных частиц коллоидного серебра, стабилизированных катионным поверхностно-активным соединением, относящимся к классу четвертичных аммонийных соединений – мирамистином).

На основании результатов проведенных исследований и с учетом рекомендаций ВОЗ научно обоснованы принципы микробиологического мониторинга устойчивости к антимикробным препаратам штаммов актуальных видов микроорганизмов, выделяемых от сельскохозяйственных животных и из продукции животного происхождения, предложен комплекс мероприятий по предотвращению возникновения и распространения устойчивых к антимикробным препаратам штаммов микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней животных.

Полирезистентный штамм *Salmonella* Typhimurium и относящиеся к энтерогеморрагическим штаммы *Escherichia coli* серологических групп O18, O26, O103 и O137, а также вирулентный полирезистентный штамм *Klebsiella pneumoniae*, обладающий гипермукоидным фенотипом, депонированы во «Всероссийской государственной коллекции штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве», находящейся в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ «ВГНКИ»). Штаммы рекомендованы для использования в качестве вакцинных, а также в качестве референтных при изучении механизмов устойчивости к антимикробным препаратам. Справки о депонировании №№1883/11, 1884/11, 1885/11, 1886/1, 1887/11, 1888/11 (см. Приложение).

Полученные результаты легли в основу методических рекомендаций:

- «Особенности идентификации сальмонелл и их дифференциация от сходных по биологическим свойствам микроорганизмов» (Санкт-Петербург, 2008);
- «Применение противомикробных препаратов на основе наночастиц серебра для лечения телят с болезнями желудочно-кишечного тракта: Методические рекомендации» (Санкт-Петербург, 2016г.);
- «Особенности идентификации и определения чувствительности к антимикробным препаратам бактерий рода *Salmonella* (учебно-методическое пособие)» (Санкт-Петербург, 2016 г.),

- «Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам и мероприятия, направленные на предотвращение возникновения и распространения устойчивых штаммов» (Санкт-Петербург, 2018, утверждены на заседании Координационного Совета по проблемам животноводства, ветеринарии и АПК Европейского Севера, протокол №1 от 20 февраля 2018г.).

Результаты исследований внедрены в учебный процесс на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии и кафедре эпизоотологии им.В.П.Урбана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины»; кафедре инфекционной и инвазионной патологии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет им. В.Я.Горина», кафедре эпизоотологии и организации ветеринарного дела факультета ветеринарной медицины ФГОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина», кафедре ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней ФГБОУ ВО «Омский государственный аграрный университет имени П.А.Столыпина» также были использованы при проведении семинаров повышения квалификации для специалистов Гвинейской Республики в Санкт-Петербурге «Лабораторная диагностика брюшного тифа и других диарейных заболеваний» (2015 г.), «Совершенствование лабораторной диагностики возбудителей заболеваний, передающихся с продуктами питания» (2016 г.)

Методология и методы исследования:

Методологические подходы для решения поставленных задач выбраны с учетом особенностей культивирования, идентификации, определения чувствительности к АМП и молекулярно-генетических маркеров грамотрицательных микроорганизмов:

- микробиологические методы исследования: идентификация, определение чувствительности к АМП, фенотипические тесты для подтверждения механизмов резистентности;

- молекулярно-генетические методы: определение генетических детерминант резистентности к АМП классов хинолонов и β -лактамов, факторов вирулентности у *Escherichia coli*;
- иммунохроматографические методы: определение продукции шигаподобного токсина у энтерогеморрагических *Escherichia coli*;
- биологические методы: определение вирулентности культур *Klebsiella pneumoniae* для лабораторных животных;
- эпизоотологические методы: анализ случаев выделения штаммов *Salmonella* от больных, вынужденно убитых и павших продуктивных животных, из продуктов животного происхождения и кормов; анализ распространения устойчивых к антимикробным препаратам штаммов, в том числе с помощью географической информационной программы QGis (версия 2.18); эпизоотологическое обследование ЗАО «Предпортовый»
- статистическая обработка: с помощью компьютерной программы Microsoft Office Exel 2007, on-line калькулятор biometrica.ru.

Положения, выносимые на защиту:

1. Спектр сероваров штаммов *Salmonella*, выделенных от сельскохозяйственных животных, из продукции животноводства и кормов характеризуется разнообразием с преобладанием сероваров, имеющих существенное эпизоотологическое значение и широко распространенных у людей: S.Enteritidis, S.Infantis, S.Typhimurium.
2. Соотношение чувствительных и устойчивых штаммов *Salmonella* (в том числе полирезистентных), выделенных в период 2004 – 2016 гг. неодинаково для штаммов, принадлежащих к разным сероварам, а также для штаммов, выделенных от сельскохозяйственных животных различных видов (крупный рогатый скот, свиньи, домашняя птица) и продукции, полученной от животных этих видов. Удельный вес устойчивых (в том числе полирезистентных) штаммов УПМ значительно превышает этот показатель у штаммов *Salmonella*.

3. Устойчивость к препаратам групп хинолонов и цефалоспоринов расширенного спектра резистентных штаммов *Salmonella* ассоциирована, соответственно, с точечными мутациями в гене *gyrA* и генами *bla*_{CTX-M}, *bla*_{CTX-M group 1}, *bla*_{CTX-M group 9}, *bla*_{CMY}, *bla*_{TEM}.

4. Мониторинг чувствительности к антимикробным препаратам – основа комплекса мероприятий по предотвращению возникновения и распространения резистентных штаммов микроорганизмов. Препарат Аргумистин[®] на основе наночастиц серебра эффективен в качестве альтернативы антибиотикам при терапии инфекционных болезней желудочно-кишечного тракта бактериальной этиологии у сельскохозяйственных животных.

Апробация результатов:

Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях профессорско-преподавательского состава ФГБОУ ВО СПбГАВМ (г. Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2017 и 2018 гг.), вошли в материалы научно-практической конференции «Болезни птиц в промышленном птицеводстве. Современное состояние проблемы и стратегия борьбы» (г. Санкт-Петербург, 2007 г.), научной конференции «Хлопинские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2008, 2011 гг.), Четвертой международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями» (г. Санкт-Петербург, 2008 г.), Международной конференции Балтийский Форум ветеринарной медицины (г. Санкт-Петербург, 2008, 2009, 2012 гг.), VIII Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases “Well-Known Infections – The Hottest Features of Diagnostic and Treatment” (2009), Всероссийской научной конференции «Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций (2009 г.), Третьего съезда военных врачей медико-профилактического профиля Вооруженных Сил Российской Федерации «Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия Вооруженных сил Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, 2010 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная

диагностика» (Г. Москва, 2010, 2017 гг.), международной конференции «Развитие научных исследований и надзор за инфекционными заболеваниями» (г. Санкт-Петербург, 2010 гг.), международной научно-практической конференции «Ветеринарная наука в промышленном птицеводстве», посвященной 50-летию института ГНУ ВНИВИП Россельхозакадемии (г. Санкт-Петербург, 2014 г.), III международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов «Эффективные и безопасные лекарственные средства ветеринарии» (г. Санкт-Петербург, 2014 г.), II Международного ветеринарного конгресса Vetistanbul GROUP Congress (г. Санкт-Петербург, 2015 г.), Региональной ежегодной научно-практической конференции эпидемиологов «Актуальные проблемы профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний в Санкт-Петербурге» (г. Санкт-Петербург, 2015, 2016 гг.), 70-й юбилейной международной научной конференции молодых ученых и студентов СПбГАВМ (г. Санкт-Петербург, 2016 г.), II Национального конгресса бактериологов (г. Санкт-Петербург, 2016 г.), III Национального конгресса бактериологов (г. Москва, 2017 г.).

Результаты работы, положенные в основу диссертационной работы, отражены в 54 научных работах, в том числе 13 - в изданиях, включенных в ВАК Министерства образования и науки РФ в Перечень российских рецензируемых научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертации, из них 2 статьи – в журнале, размещенном на платформе Web of Science, двух аналитических обзорах, одной монографии, четырех Методических рекомендациях.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Устойчивость микроорганизмов к антимикробным препаратам как актуальная проблема ветеринарии и медицины

На всем протяжении практики применения АМП для лечения животных и людей, изобретение новых препаратов сопровождается относительно быстрым появлением устойчивых к ним штаммов микроорганизмов. Так, после начала массового применения пенициллина в 40-е годы, в 1943 году было зафиксировано выделение устойчивого к пенициллину стафилококка. В наши дни формирование устойчивости происходит зачастую более интенсивно, так как антимикробные препараты принадлежат к ограниченному количеству фармакологических классов. Нерациональное и неоправданное широкое применение АМП приводит к появлению штаммов микроорганизмов, имеющих устойчивость к препаратам нескольких фармакологических классов, что делает лечение затратным и малоэффективным [129].

В условиях интенсивного ведения животноводства, предусматривающего высокую концентрацию поголовья, страдает иммунная система животного, что способствует возникновению и развитию инфекционных болезней. Исходя из этого, без применения антимикробных препаратов для профилактики инфекционных болезней животных и в качестве кормовых добавок невозможно поддерживать продуктивность животных в условиях интенсивного производства [79]. По мнению ряда исследователей, была сделана большая ошибка, когда шестьдесят лет назад ветеринарные специалисты получили разрешение на нетерапевтическое применение антибиотиков, например, в качестве кормовых добавок для увеличения привеса животных [79], которое к концу XX и началу XXI века достигло значительных объемов. В США в 1995 году 90,0% птицеводческих хозяйств использовали корма с антибиотиками, к 1999 году 90,0% рациона поросят-отъемышей, 70,0% рациона поросят на откорме и 50,0% рациона свиней перед убоем содержали антибиотики.

В ветеринарии антибиотики применяются в бОльших масштабах, чем в медицине, зачастую необоснованно и бесконтрольно. Такое чрезмерное применение способствует появлению устойчивых к антибиотикам бактерий. Микроорганизмы размножаются с большой скоростью, поэтому их резистентные клоны могут очень быстро стать доминирующими в бактериальной популяции организма животного, особенно в тех случаях, когда применение препарата вызвало уничтожение конкурирующей флоры. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет увеличение количества резистентных штаммов бактерий – возбудителей инфекционных болезней, общих для человека и животных. Такими микроорганизмами являются представители родов *Salmonella*, *Campylobacter*, а также штаммы вида *E.coli*, обладающие различными факторами вирулентности, которые обуславливают развитие патологического процесса в организме.

Бактерии животного происхождения могут также быть источником генов резистентности для патогенных микроорганизмов [79].

В 2010 году выявлена связь между широким распространением AmpC-продуцирующих штаммов *E.coli* и *Salmonella* при инфекциях у домашней птицы и людей с несанкционированным применением цефтиофура для введения в инкубационное яйцо [79]. Хотя препараты, применяемые в ветеринарии, не используют в медицине, они, зачастую, принадлежат к одним фармакологическим группам, поэтому формирование устойчивости к ним имеет одинаковые механизмы. В таблице 1 показано, какие последствия для медицины может иметь нерациональное применение в ветеринарии ряда широко распространенных препаратов.

Таблица 1. Примеры влияния применения АМП у животных на возникновение резистентности к препаратам, применяемым в медицине [79]

Класс АМП	Препарат, применяемый в сельском хозяйстве	Препарат, применяемый в медицине	Проблемы для здравоохранения
-----------	--	----------------------------------	------------------------------

Фторхинолоны	Энрофлоксацин (байтрил) Лечение респираторных инфекций и болезней ЖКТ у свиней и птицы	Ципрофлоксацин Важен при лечении тяжелых инфекций, вызванных <i>Salmonella</i> и <i>Campylobacter</i> . Препарат выбора при лечении сальмонеллеза у взрослых	Использование энрофлоксацина как профилактического средства в птицеводстве, увеличивает резистентность к ципрофлоксацину
Цефалоспорины III поколения	Цефтиофур Лечение бактериальных инфекций у крупного рогатого скота и свиней.	Цефотаксим, цефтриаксон Препарат выбора для лечения тяжелых форм сальмонеллеза у детей.	Использование цефтиофура приводит к развитию резистентности ко всем препаратам 3 поколения цефалоспоринов
Гликопептиды	Авопарцин (стимулятор роста, запрещен в ЕС в 1997 году)	Ванкомицин Может являться препаратом резерва для лечения инфекции, вызванной резистентным стафилококком, включая госпитальные MRSA	Появление ванкомицин-резистентного энтерококка (VRE) связано с применением авопарцина в качестве стимулятора роста.
Макролиды	Спирамицин, тилозин Стимулятор роста для свиней и иногда птиц (запрещен в этом качестве в ЕС с 1999 г.); тилозин остается средством для профилактики, контроля и лечения инфекций у свиней.	Эритромицин Лечение респираторных инфекций и кампилобактериоза: лечение людей с аллергиями на пенициллин.	Микроорганизмы, резистентные к тилозину, часто имеют перекрестную резистентность к эритромицину.

К возможным путям передачи антибиотикорезистентных штаммов от животных человеку можно отнести следующие:

1. Прямой контакт с инфицированными животными обслуживающего персонала ферм и боен. Исследования, проведенные в Голландии в 2001 и 2002 годах, показали, что некоторые детерминанты резистентности штаммов *E.coli*, изолированных от индеек и бройлеров, аналогичны генам *E.coli*, выделенным от фермеров и работников боен, имевших контакт с этими животными [92, 93]. В 2010 году опубликованы результаты исследований, показывающие, что люди, работавшие на птицефабриках, имели в 6 раз больший риск носительства *E.coli*, продуцирующих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) по сравнению с остальным населением [79]. Согласно результатам, полученным Н.Aubry-Daumon (2004), у специалистов, обслуживающих животных, больше антибиотикорезистентных микроорганизмов в носовой, ротовой полости и в кишечнике, чем у людей, не занятых в сельском хозяйстве [85].

2. Употребление продуктов, контаминированных резистентными бактериями (например, потенциальными возбудителями кишечных инфекций *Salmonella*, *Campylobacter* и диареегенные *E.coli*). Контаминация мяса в основном происходит в результате попадания фекалий на тушу животного в процессе убоя и разделки (извлечения кишечника). Контаминированное мясо может также инфицировать другие продукты в домашнем хозяйстве или на предприятиях общественного питания. Данные из стран Евросоюза (ЕС) показывают, что спектр резистентности у *Salmonella*, выделенных от свиней, крупного рогатого скота и цыплят, сходен со спектром устойчивости у *Salmonella*, выделенных из соответствующих продуктов и от людей [135, 217]. Резистентные штаммы микроорганизмов, контаминирующие пищевые продукты, являются резервуаром генов резистентности и могут передавать их микроорганизмам нормальной микрофлоры или другим патогенным микроорганизмам во время их пребывания в кишечнике человека.

Особенную озабоченность вызывает всё возрастающая устойчивость данных микроорганизмов к АМП классов хинолонов и цефалоспоринов, так как

эти две группы препаратов входят в составленный ВОЗ список антибиотиков, критически важных для медицины [129]. Домашняя птица, согласно Панели биологических рисков EFSA, является для людей главным источником резистентных к фторхинолонам штаммов, передающихся с пищевыми продуктами [253].

3. Передача антибиотикорезистентности через окружающую среду. Резистентные микроорганизмы могут передаваться через воду, почву и воздух. Животные, получающие антибиотики, выделяют их в количествах, достаточных для того, чтобы сделать навоз потенциальным источником как антибиотиков, так и антибиотикорезистентных бактерий, которые могут проникать в почву и грунтовые воды. В США гены устойчивости к тетрациклину были обнаружены в пробах грунтовых вод, отобранных в 250 м ниже по течению от отстойника свиноводческой фермы и в почвенных микроорганизмах [103]. В Нидерландах около 14% людей, живущих недалеко от фермы по выращиванию индеек, где авопарцин применялся как стимулятор роста, являлись носителями ванкомицинрезистентного энтерококка [289]. Энтерококки, устойчивые к трем важным типам препаратов, используемых для лечения людей: тетрациклину, эритромицину и дальфопристину (которые применяются и в птицеводстве), были обнаружены на поверхности специализированной техники, работающей в помещениях птичников, и даже в воздухе внутри кабины [278].

В медицине установлена статистически значимая связь между резистентностью *Salmonella* и более частыми и длительными сроками госпитализации пациентов, более продолжительным течением болезней, высоким риском развития инвазивных форм инфекций, перехода болезни в хроническую форму и двукратным увеличением риска смертельного исхода в течение двух лет после инфицирования [67, 129].

Вспышка кишечной инфекции, возникшая в мае 2011 года в Германии и Франции, показала, что штаммы редко встречающихся серовариантов энтерогеморрагической *E.coli* (ЕНЕС) способны вызывать «пандемию». По данным ВОЗ общее число заболевших в Германии, Франции и в других 13

странах Европы достигло 4075 человек, из них 50 – со смертельным исходом. Возбудитель был идентифицирован как *E.coli* O104:H4, обладал способностью продуцировать шигаподобный токсин 2 типа и принадлежал к группе ЕНЕС. Приобретенным свойством данного микроорганизма является устойчивость к широкому спектру антимикробных препаратов за счет разнообразных механизмов резистентности [25].

Таким образом, *E.coli* в пищевых продуктах может представлять серьезную опасность, не только как источник инфекции, но и как резервуар генетических детерминант резистентности к антимикробным препаратам, в связи с чем исследование мяса на присутствие *Escherichia coli* является актуальным, как один из аспектов биологической безопасности пищевых продуктов [129].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что устойчивость микроорганизмов к АМП является следствием интенсивного, и зачастую, бесконтрольного применения данных препаратов в сельском хозяйстве. Проблема носит глобальный характер и затрагивает все страны мира, при этом устойчивость конкретных микроорганизмов к определенным группам АМП в каждой стране может иметь свои специфические особенности. Исходя из этого, проблему устойчивости к АМП следует рассматривать с учетом региональных особенностей технологии сельскохозяйственного производства.

1.2 Современное представление о чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, методы определения и существующие критерии ее оценки

Применение в медицине и ветеринарии значительного количества АМП и появление новых механизмов формирования антибиотикорезистентности у микроорганизмов потребовало более строгой стандартизации процедуры тестирования, разработки новых подходов к интерпретации результатов, внедрения современной системы внутреннего контроля качества на каждом этапе исследования. Этот шаг вызван необходимостью сопоставлять результаты,

полученные разными лабораториями, как в пределах конкретного региона, так и в глобальном масштабе.

Разработкой единых европейских рекомендаций по определению чувствительности различных видов микроорганизмов к АМП занимается Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST). В основу методологии EUCAST положено принципиальное различие между клинической и микробиологической резистентностью [48].

По клинической эффективности применения конкретного АМП штаммы микроорганизмов делятся на:

- чувствительные: у таких штаммов нет механизмов резистентности к данному антибиотику, и при применении стандартных доз отмечается хорошая терапевтическая эффективность. С клинической точки зрения к чувствительным относятся микроорганизмы, имеющие механизмы, обуславливающие низкий уровень резистентности к данному антибиотику, если это не влияет на клиническую эффективность стандартных режимов его применения;
- умеренно-резистентные: по своей чувствительности данные микроорганизмы занимают промежуточное положение между чувствительными и резистентными штаммами. Хорошая клиническая эффективность наблюдается только при использовании высоких терапевтических доз препарата, или при локализации инфекции в месте, где антибиотик накапливается в высоких концентрациях;
- резистентные (устойчивые): имеют механизмы резистентности к конкретному препарату. Клинического эффекта от терапии нет даже при использовании максимальных терапевтических доз антибиотика [53].

Непосредственным результатом оценки антибиотикочувствительности при посеве на питательные среды является величина минимальной ингибирующей (подавляющей) концентрации – МИК (МПК) антибактериального препарата в отношении микроба – возбудителя инфекций или соответствующий ей диаметр зоны задержки роста при определении чувствительности диско-диффузионным методом. В зависимости от величины пограничных значений МПК или диаметра

зоны задержки роста микроорганизм относят к резистентным, умеренно-резистентным, или чувствительным, на основании чего можно прогнозировать эффективность лечения данным препаратом [50, 53].

Исторически выбор пограничных значений осуществлялся опытным путем, однако, в последние годы благодаря развитию понимания взаимосвязи фармакодинамики и фармакокинетики АМП появилась возможность объективного обоснования значения пограничных концентраций [103].

Следует отметить, что эти исследования проводятся **только** в аспекте применения АМП для лечения людей. Поэтому, прогноз клинической эффективности применения препарата при лечении животных, основываясь на пограничных значениях МПК или зон задержки роста, указанных производителями дисков или приведенных в действующих методических рекомендациях, следует делать осторожно, желательно с учетом результатов предыдущего применения этого препарата для животных данного вида.

Для решения этой проблемы 15 апреля 2015 года на конгрессе Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) был учрежден VetCAST в качестве подкомитета EUCAST. Целью его является изучение аспектов определения чувствительности к АМП штаммов, выделенных от животных, из продуктов питания животного происхождения и возбудителей зоонозных инфекций, с последующей разработкой стандартов определения чувствительности к АМП таких штаммов [297].

Для сравнения данных по чувствительности штаммов, имеющих «ветеринарное» происхождение, с точки зрения EUCAST, уместнее применить понятие микробиологической чувствительности или устойчивости микроорганизмов. С микробиологической точки зрения в пределах популяций отдельных видов бактерий EUCAST предлагает выделить следующие типы:

- «дикий» тип (wild type – WT), к которому относятся микроорганизмы, лишенные мутационных или других приобретенных механизмов устойчивости к конкретному АМП.

- «недикий» тип (non-wild type – NWT), к которому относятся микроорганизмы, обладающие мутационными или другими приобретенными механизмами устойчивости к конкретному АМП [50].

В качестве критерия для отнесения микроорганизма к одному из приведенных типов используют значения МПК антимикробных препаратов, получившие названия «эпидемиологические точки отсечения» (epidemiological cut-off values). Значения точек отсечения для конкретных комбинаций микроорганизм-антибиотик определяют статистическими методами на основании распределения МПК антибиотика в отношении репрезентативной выборки изолятов соответствующего микроорганизма [50].

В современных бактериологических лабораториях определение чувствительности микроорганизмов к АМП может осуществляться автоматическим и неавтоматическим способом. В рутинной бактериологической практике используют автоматические приборы типа VITEK, которые определяют пороговые значения минимальной ингибирующей (подавляющей) концентрации АМП (МИК или МПК), относительно которых исследуемые микроорганизмы делятся на чувствительные, резистентные (устойчивые), или имеющие промежуточное значение резистентности. Интерпретация результатов зависит от критериев оценки, заложенных в экспертную систему прибора. Существуют международные системы критериев, разработанные EUCAST и CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), которые довольно значительно отличаются. В исследовательских лабораториях ведется целенаправленный поиск генетических детерминант резистентности методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), ПЦР в реальном времени, методом масс-спектрометрии, полногеномного секвенирования (ПГС) [55, 113, 278, 284, 317].

До недавнего времени в лабораториях использовали Методические указания МУК 4.12.1890-04 «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [45]. В ноябре 2014 года были утверждены новые Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Этот

документ разработан на основе последних рекомендаций EUCAST и регламентирует все процедуры, связанные с определением чувствительности, от приготовления питательных сред до учета результата тестирования и его интерпретации, которые регулярно обновляются [50].

Согласно этому документу, чувствительность может определяться либо путем установления МПК методом серийных разведений в жидкой или твердой питательной среде, либо измерением зоны задержки роста микроорганизма при использовании диско-диффузионного метода. Для быстрого определения МПК одного антибиотика существуют E-тесты – полоски, пропитанные антибиотиком в градиенте концентрации, которые накладываются на плотную питательную среду, засеянную тестируемым микроорганизмом. Рядом ведущих фирм, выпускающих реактивы и расходные материалы для лабораторных исследований (Hi-Media, Lachema и др.) для определения чувствительности разработаны планшеты с лунками, в которые внесены определенные АМП в пограничных концентрациях, в которые достаточно добавить взвесь исследуемого микроорганизма.

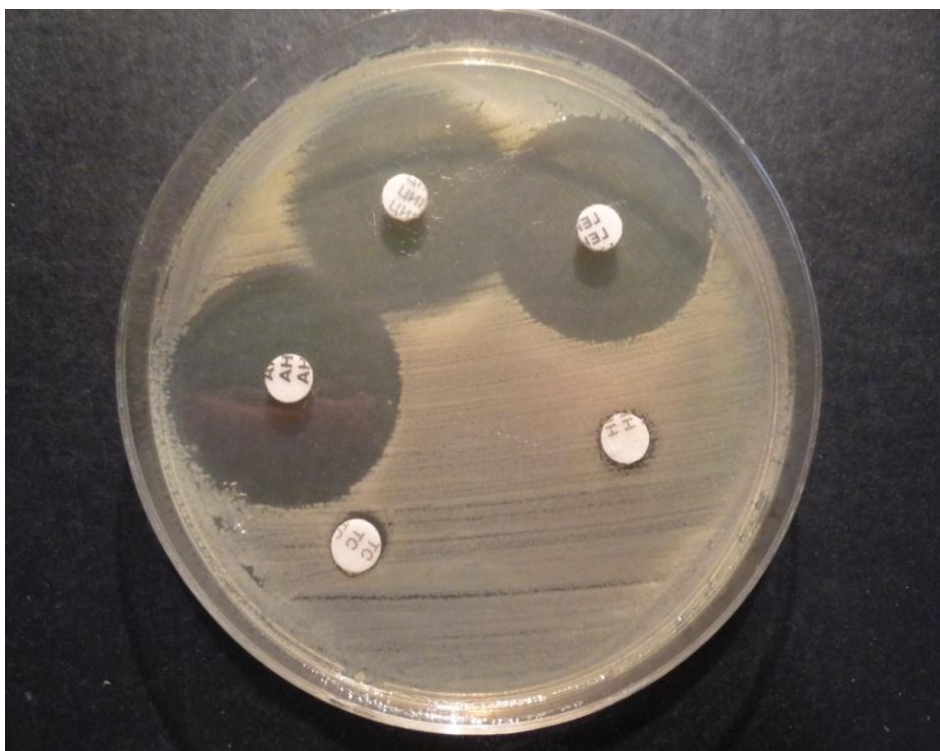


Фото 1 Определение чувствительности диско-диффузионным методом

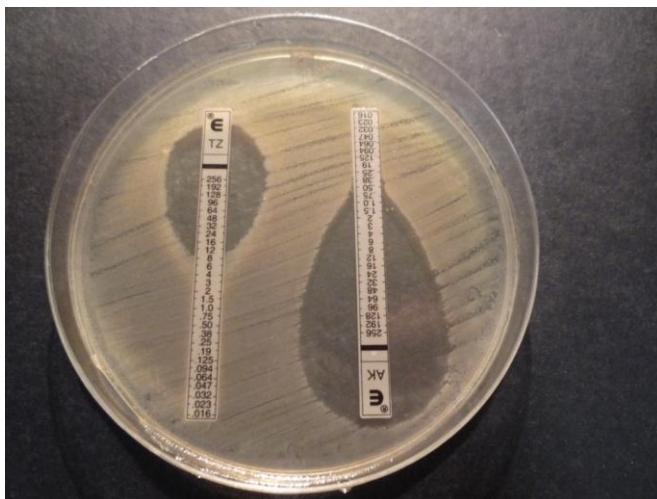


Фото 2 Определение чувствительности методом постановки E-теста



Фото 3 Метод двойных дисков подтверждает продукцию β -лактамазы расширенного спектра

В настоящее время полногеномное секвенирование является единственным экономически эффективным методом идентификации и характеристики микроорганизмов, включая возможность идентификации генов резистентности. ПГС дает возможность точно предсказать фенотип резистентности к большинству АМП, к которым известны генетические механизмы резистентности. Определяя специфические признаки аллелей штаммов, выделенных из различных источников, ПГС является действенным инструментом надзора за антимикробной резистентностью [219, 294, 317].

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что понятие чувствительности по мере изучения данного феномена, не является окончательно определенным. В процессе изучения фармакокинетики и фармакодинамики АМП, при создании новых препаратов, методология определения чувствительности микроорганизмов и критерии оценки полученных результатов претерпевают существенные изменения. В ветеринарии в настоящее время не существует единых критериев оценки определения чувствительности к АМП микроорганизмов, выделенных от животных исходя из клинической эффективности конкретного препарата для конкретного вида сельскохозяйственного животного.

1.3 Механизмы резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам разных классов. Детерминанты резистентности к антимикробным препаратам, выявленные у микроорганизмов, выделенных от животных и из продукции животноводства

Согласно международной классификации [50, 53] феномен устойчивости к АМП подразделяется на:

- природную устойчивость – сохранение бактериями жизнеспособности в присутствии АМП в концентрациях, реально достижимых в организме человека или животного. Она является постоянным видовым признаком бактерий и легко прогнозируется, например, устойчивость микоплазм к β -лактамам связана с отсутствием у этих бактерий пептидогликана – мишени действия данной группы препаратов;
- приобретенную устойчивость – способность отдельных штаммов сохранять жизнеспособность при концентрациях АМП, подавляющих большую часть микробной популяции данного вида.

В свою очередь, приобретенная устойчивость может быть первичной, при которой происходит модификация собственного генома за счет мутаций, и вторичной, за счет приобретения генетических детерминант резистентности при совместном культивировании или контакте с резистентным микроорганизмом.

Гены, кодирующие устойчивость к препаратам, могут располагаться на хромосоме микробной клетки и передаваться дочерним клеткам того же вида при делении. В случае, когда гены находятся на мобильных генетических элементах (плазмидах, транспозонах и т.д.), они могут быстро передаваться микроорганизмам как того же вида, так и другого. В мобильных генетических элементах могут располагаться пакеты генов, кодирующих множественную лекарственную устойчивость, а также резистентность микроорганизмов к дезинфектантам. Плазмидный тип резистентности, обеспечивающий горизонтальный перенос генов, способствует быстрому формированию резистентных штаммов и представляет собой наибольшую угрозу для ветеринарии и медицины [53]. М. Marchant et al. (2013) были проведены

исследования интегронов в штаммах *E.coli*, выделенных в Испании от бройлеров и свиней. Интегроны содержали гены конкретных профилей резистентности и принадлежали к классам 1 и 2. Интегроны 1 класса несли ген *sul1*, обуславливающий устойчивость к сульфаниламидам, кроме того, оба типа интегронов содержали гены, кодирующие устойчивость к стрептомицину и триметоприму, в то время как гены, кодирующие устойчивость к хлорамфениколу и гентамицину были обнаружены только в вариабельном регионе интегрона 1 класса [214].

В 2009 году ученые из Института здравоохранения, университета Калифорнии, Беркли и университета Пенсильвании отметили, что мобильные гены резистентности, обнаруженные у бактерий, выделенных от людей с инфекцией мочевыводящих путей, вызванных *E.coli*, а также с сальмонеллезной инфекцией, широко распространены у микроорганизмов, выделенных от животных, что является результатом переноса генов [76].

Широкое распространение интегронов и входящих в их состав генов, вероятно, являлось причиной того, что сульфаниламиды, стрептомицин и триметоприм были общими компонентами у многих профилей резистентности. По мнению М. Marchant, наличие интегронов также связано с устойчивостью к амоксициллину и тетрациклину. Общее ядро профилей резистентности, состоящее из устойчивости к ампициллину, стрептомицину, сульфаниламидам, тетрациклину и триметоприму и их комбинации, часто встречающееся у штаммов *E.coli*, вероятно, передается благодаря наличию интегронов [214].

По заключению экспертов EFSA (2015), доминирующий профиль резистентности к стрептомицину, сульфаниламидам и тетрациклину, отмеченный у 16,3% изолятов у штаммов *E.coli*, выделенных от крупного рогатого скота, также, вероятно, связан с наличием интегронов [128].

В настоящее время изучены следующие механизмы резистентности к АМП [53, 123]:

1. Модификация мишени действия (например, модификация ДНК-гиразы и топоизомеразы препятствует нарушению репликации ДНК микробной клетки хинолоновыми препаратами);
2. Ферментная инактивация антибиотика (расщепление β -лактамных антибиотиков ферментами β -лактамазами);
3. Активное выведение препарата из микробной клетки – эффлюкс (выведение тетрациклина грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами);
4. Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки (утрата пориновых каналов делает невозможным проникновение β -лактамного антибиотика внутрь грамотрицательной клетки);
5. Формирование метаболического шунта (устойчивость к сульфаниламидам и ко-тримоксазолу).

Отмечено, что в одной микробной клетке могут находиться генетические детерминанты, кодирующие разные механизмы резистентности к препаратам одного фармакологического класса. В свою очередь, любой АМП может инактивироваться посредством нескольких механизмов резистентности [53].

Использование в ветеринарии антибиотиков, имеющих критическое значение в медицине, привело к формированию механизма резистентности к этим препаратам в популяции микроорганизмов, выделяемых от продуктивных животных. К таким штаммам относятся возбудители пищевых инфекций, такие как *Salmonella*, *Campylobacter*, *E.coli*, продуцирующие БЛРС и/или β -лактамазы класса AmpC. Отмечено появление «свиных» штаммов метициллин-резистентных *S.aureus* (MRSA), которые могут быть выделены также от птицы, дойных коров и телят, а также ухаживающих за ними людей. Эти штаммы представляют собой угрозу биологической безопасности продуктов питания [79].

Наибольшее внимание исследователи всего мира уделяют изучению механизма устойчивости микроорганизмов к препаратам групп хинолонов и β -лактамов, поскольку по мнению ВОЗ, они являются «критически важными» для медицины.

Снижение чувствительности микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* к хинолонам может быть обусловлено действием ряда механизмов. Наиболее часто устойчивость к хинолонам у представителей семейства *Enterobacteriaceae* связана с мутациями хромосомных генов, локализованных в регионе QRDR, кодирующих продукцию ДНК-гиразы (*gyrA* и *gyrB*) и (или) топоизомеразу IV (*parC* и *parD*). Резистентность к налидиксовой кислоте и сниженная чувствительность к фторхинолонам являются результатом единичных мутаций, приводящих к аминокислотным заменам в А-субъединице ДНК-гиразы (*GyrA*). Замены обычно происходят в позиции 83 и 87: серин в 83 позиции может быть заменен на фенилаланин, тирозин или аланин; аспарагин в 87 позиции может быть замещен глицином, аспарагином или тирозином. Несколько мутаций в *GyrA* или парные мутации в *GyrA* и *GyrB* обуславливают резистентность к ципрофлоксацину [172].

В последние годы все более распространенной становится резистентность к хинолонам, обусловленная генами, находящимися на плазмиде. Описаны *Qnr* белки, которые взаимодействуют с комплексом ДНК и ДНК-гиразы или топоизомеразы IV, препятствуя их связыванию фторхинолонами [178, 215, 216, 272]. Наличие на плаزمиде генов *qnr* вызывает особую обеспокоенность, поскольку высока вероятность передачи этих генов, в том числе, вместе с генами, кодирующими устойчивость к другим группам АМП [234].

В 2013 году у штаммов *Salmonella*, выделенных в странах ЕС от всех видов продуктивных животных, отмечена устойчивость к ципрофлоксацину при сохранении чувствительности к налидиксовой кислоте. Вероятно, это указывает на увеличение случаев приобретения резистентности к фторхинолонам путем приобретения плазмиды, содержащей гены *qnr* [128]. В 2014 году Food And Drug Administration (FDA) в США был зафиксирован первый случай наличия генов *qnrS* в штамме *Salmonella*, выделенных из свинины [147, 234].

Другими механизмами резистентности к фторхинолонам являются эффлюкс, ферментная модификация *aac(6')Ib-cr* [101]. В геноме *S.Typhimurium* обнаружено 5 систем эффлюкса, способствующих активному выведению

фторхинолонов [241]. Снижение проницаемости наружной мембраны является дополнительным механизмом резистентности к фторхинолонам [107].

Широкое распространение микроорганизмов, устойчивых к хинолонам, может быть обусловлено как обменом детерминант резистентности, расположенных на плазмидах, между разными штаммами, так и клональной экспансией штаммов, обладающих хромосомной мутацией [97, 164, 178, 270].

Еще одной из важнейших для ветеринарии и медицины групп являются β -лактамы препараты. В настоящее время известны следующие механизмы устойчивости бактерий к β -лактамам:

1. Синтез ферментов β -лактамаз, разрушающих антибиотик;
2. Снижение проницаемости внешней мембраны вследствие изменения проницаемости пориновых структур;
3. Изменение структуры мишени (пенициллинсвязывающих белков);
4. Эффлюкс [55].

Основным механизмом устойчивости микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* к β -лактамам является инактивация данных препаратов ферментами, известными под названием β -лактамазы [55, 128]. Ферменты, разрушающие цефалоспорины расширенного спектра (III – IV поколения), получили название β -лактамазы расширенного спектра [55]. Как правило, гены, кодирующие продукцию БЛРС, расположены на плазмидах, что создает предпосылку быстрого обмена генетической информацией между микробными клетками разных видов, и как следствие, быстрого распространения резистентных микроорганизмов. Перенос генов может осуществляться и при участии других мобильных элементов (транспозоны, IS-элементы, интегроны класса 1, интегроны, несущие ISCR1-элемент), которые могут также содержать генетические детерминанты резистентности к препаратам и других групп: хлорамфениколу, триметоприму, аминогликозидам, хинолонам [55, 104].

E.coli могут получать гены, кодирующие продукцию β -лактамаз от других бактерий таким же образом, что и *Salmonella*, но они также обладают эндогенной β -лактамазой AmpC, которая при некоторых обстоятельствах может

активироваться, обеспечивая устойчивость к цефалоспорином третьего поколения [128].

В настоящее время описано более 500 β -лактамаз [55]. Существуют две схемы их классификации. Молекулярная классификация основана на особенностях последовательностей аминокислот и делит β -лактамазы на классы А, С и D, использующие серин для гидролиза антибиотиков, и металло- β -лактамазы, содержащие ионы цинка. Функциональная схема классификации подразумевает спектр субстратов, которые данный фермент гидролизует [96]. На протяжении многих лет предпринимались попытки интегрировать эти две схемы. В таблице 2 представлена классификация, предложенная Y. Pfeifer (2010).

Таблица 2. Интегрированная схема классификации β -лактамаз [259]

	Класс β -лактамазы	Вид β -лактамазы	Наиболее важные представители	Преимущественное распространение	Фенотип резистентности
Сериновые β -лактамазы	А	β -лактамазы широкого спектра	TEM-1, TEM-2, SHV-1, SHV-11	<i>Enterobacteriaceae</i> и неферментирующие бактерии	Ампициллин, цефалотин
		БЛРС типа TEM	TEM-3, TEM-52		Пенициллин, цефалоспорины III поколения
		БЛРС типа SHV	SHV-5, SHV-12,		
		БЛРС типа CTX-M	CTX-M-1, CTX-M-15		
		Карбапенемазы	KPC, GES, SME		Все β -лактамы
С	AmpC-цефамицины (хромосомные)	AmpC	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i>	Цефозицин (цефокситин), цефалоспорины III поколения	
Сериновые β -лактамазы	D	AmpC-цефамицины (плазмидные)	CMY, DHA, MOX, FOX, ACC	<i>Enterobacteriaceae</i>	Цефозицин (цефокситин), цефалоспорины III поколения
		β -лактамазы широкого спектра	OXA-1, OXA-9	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>A.baumannii</i>	Оксациллин, ампициллин, цефалотин
		БЛРС типа OXA	OXA-2, OXA-10		Пенициллины, цефалоспорины III поколения

		Карбапенем азы	ОХА-48, ОХА-23,-24,-58		Ампициллин, имипенем, все β-лактамы
Металло-β-лактамазы	В	Металло-β-лактамазы	VIM, IMP	<i>Enterobacteriaceae</i> и неферментеры	все β-лактамы

Изучением распространения β-лактамаз, особенно БЛРС, активно занимаются во многих странах мира. Рядом авторов показано, что распространение штаммов, продуцирующих БЛРС, среди продуктивных животных происходит весьма интенсивно [55, 259]. В 2010 году исследования выявили штаммы *E.coli* и *Salmonella*, продуцирующие БЛРС и AmpC у сельскохозяйственных животных или в мясе на территории ряда стран Евросоюза, Китая, Тайваня, Японии, Кореи, США, Туниса, Сенегала, Канады и Мексики [137, 268]. С течением времени менялся и спектр типов выделяемых β-лактамаз: если в 90-е годы в Европе обнаруживали преимущественно β-лактамазы типов TEM и SHV, то в начале XXI века доминирующим типом стал СТХ-М, причем рост количества продуцентов этих БЛРС носит экспоненциальный характер, и его уже называют пандемическим [99].

Сравнивая резистентность к цефотаксиму штаммов *Salmonella* и *E.coli*, выделенных в 2013 году на территории стран ЕС, было отмечено, что удельный вес резистентных штаммов *E.coli* выше, чем *Salmonella*. Это позволило сделать вывод о том, что комменсальная *E.coli* является первичным резервуаром β-лактамаз, которые реже встречаются у *Salmonella* [128].

Исследования, проведенные в разных странах Европы (Нидерланды, Испания, Великобритания) показали высокую контаминацию мяса птицы штаммами *E.coli*, продуцирующими БЛРС типа СТХ-М: в Нидерландах - 30,2% штаммов *E.coli*, выделенных из мяса птицы, продуцировали БЛРС, в Испании – 67,0%, изолированных из товарного мяса [120, 238, 253]. Генетический анализ, проведенный в Нидерландах, показал, что гены, кодирующие продукцию БЛРС у *E.coli*, выделенных из мяса цыплят и из содержимого кишечника людей, были идентичны. Эти гены также часто обнаруживают в гемокультурах, выделенных от

людей и кодируют продукцию β -лактамазы класса СТХ-М [246]. В 2009 году установлено, что в Дании 11,0% свиней на бойне являлись носителями БЛРС-продуцирующих *E.coli*. Из этих штаммов четверть обладали БЛРС класса СТХ-М-15, которую часто обнаруживали у людей [115]

На конференции Ветеринарного лабораторного агентства, состоявшейся в 2010 году, было отмечено, что БЛРС-продуцирующие *E.coli* были выделены из 37,0% проб, взятых на молочных фермах. На фермах, на которых применяли цефалоспорины III и IV поколений, вероятность выделения БЛРС-продуцирующих *E.coli* была в 4 раза выше. Некоторые штаммы, выделенные от сельскохозяйственных животных, продуцировавшие БЛРС СТХ-М, имели ту же плазмиду, что и штаммы, выделенные от людей в стационарах [109, 203]. В 2011 году микробиологи Дании исследовали передачу генов, кодирующих БЛРС, плазмид и генетических свойств у штаммов *E.coli*, передающихся от птиц людям через торговые сети. Генетический анализ показал, что значительная часть (35,0%) БЛРС-продуцирующих *E.coli*, выделенных от людей, содержала гены, обнаруженные у *E.coli*, изолированных от птиц и из продукции птицеводства [203].

Разными группами исследователей в США были обнаружены гены, кодирующие продукцию БЛРС у штаммов *E.coli* и *Salmonella*, выделенных от домашних животных, и у штаммов *E.coli*, выделенных из проб, взятых из продукции животноводства в торговой сети [111, 121, 147, 222, 223, 234, 306, 307]. Были выявлены следующие детерминанты резистентности к цефалоспорином: *Salmonella* – $bla_{\text{СТХ-М-1}}$ в 2013 году в фарше индейки; в 2014 году $bla_{\text{СТХ-М-65}}$ в штамме, выделенном от цыплят, и $bla_{\text{SHV-12}}$ в штаммах, выделенных от крупного рогатого скота и свиней. В штаммах *Escherichia coli*, выделенных от цыплят и из фарша в 2012, 2013 и 2014 годах был обнаружен ген $bla_{\text{СТХ-М-1}}$; гены $bla_{\text{СТХ-М-14}}$ – в штамме, выделенном из свинины и $bla_{\text{СТХ-М-15}}$ – в штаммах, выделенных из говяжьего фарша и фарша индейки. Гены $bla_{\text{ТЕМ}}$ были обнаружены в микроорганизмах, выделенных из говяжьего фарша, мяса бройлеров и свинины [147, 234].

В России проводятся исследования по распространению β -лактамаз у микроорганизмов, вызывающих нозокомиальные инфекции. Отмечено, что в случае возникновения данных инфекций распространение резистентных к β -лактамам антибиотикам штаммов среди представителей семейства *Enterobacteriaceae* достигало 50,0 – 60,0%. Происходит увеличение количества штаммов, обладающих генами двух – четырех β -лактамаз одновременно. Среди БЛРС, обнаруженных в России, большинство принадлежат к СТХ-М типу (около 80,0%) [49].

В последние десятилетия инфекции, вызываемые бактериями, продуцирующими карбапенемазы, являются серьезной проблемой здравоохранения. Новой проблемой стало распространение карбапеземазопродуцирующих штаммов среди домашних животных [79, 119, 311]. Впервые продуцирующий карбапенемазу штамм *Salmonella*, обладающий геном *bla_{VIM-1}*, был выделен от свиней в Германии [150]. Ранее в Германии у свиней был обнаружен штамм *Escherichia coli*, продуцирующий эту карбапенемазу [149]. По данным N.Woodford (2014), точное происхождение генов, кодирующих продукцию карбапенемаз, остается неуточнённым, но вероятно, что они из внешней среды попали в микроорганизмы, имеющие клиническое значение. Например, семейство *bla_{OXA-48}*, встречается обычно у *Shewanella spp.*, экологической нишей которых являются донные отложения озер, а карбапенемаза OXA-23 происходит от вида *Acinetibacter radioresistence*, также встречающегося только во внешней среде [311]. Эти данные показывают, что гены, кодирующие продукцию карбапенемаз, могут мигрировать из микроорганизмов внешней среды в организм животного, благодаря тесному контакту [77, 150]. На этом основании можно сделать предположение, что животные могут выступать как резервуар этих генов, поскольку новые клоны, которые никогда не были выделены от людей, были обнаружены у животных [77]. Charbel Al Bayssari et al. (2015) отмечены находки карбапенемазы VIM-2 у штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от крупного рогатого скота [77]. Этот факт вызывает обеспокоенность, так как бактерии-продуценты

карбапенемаз, выделенные от животных, еще не изучены систематически, и вследствие контакта с животными и продукцией животноводства, могут быть фактором риска для человека [77].

Таким образом, данные научной литературы подтверждают единство механизмов резистентности к АМП как в популяции микроорганизмов, обнаруженных у сельскохозяйственных животных и в продукции животноводства, так и у людей.

1.4 Выделение микроорганизмов – возбудителей болезней сельскохозяйственных животных

1.4.1 Выделение штаммов *Salmonella* от сельскохозяйственных животных, из продуктов питания животного происхождения и кормов

Род *Salmonella* принадлежит к семейству *Enterobacteriaceae* и состоит из двух видов: *Salmonella enterica* и *Salmonella bongori*. В свою очередь, вид *Salmonella enterica* подразделяется на шесть подвидов: *S.enterica* subsp. *enterica*, *S.enterica* subsp. *salamae*, *S.enterica* subsp. *arizonae*, *S.enterica* subsp. *diarizonae*, *S.enterica* subsp. *houtenae*, *S.enterica* subsp. *indica*, различающихся по биохимическим свойствам [220]. Каждый из данных подвидов содержит в себе серологические варианты, представляющие собой комбинацию соматических (O) и жгутиковых (H) антигенов. В настоящее время насчитывается более 2500 серологических вариантов *Salmonella* [80]. Патогенностью для теплокровных животных обладают только представители *S.enterica* subsp. *enterica*.

По данным ВОЗ, *Salmonella* является одной из четырех основных причин диарейных болезней людей в мире [57]. Ежегодно *Salmonella* вызывают 93 миллионов случаев энтерита и 155 тысяч смертей [293]. Сальмонеллез является зоонозной болезнью, поэтому мониторинг выделения этого возбудителя от животных, из продуктов животного происхождения и кормов имеет важное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение.

В рамках проводимого в странах ЕС мониторинга носительства *Salmonella* у продуктивных животных, в 2015 году от кур в племенных стадах чаще всего

выделяли *Salmonella* сероваров *S.Enteritidis*, *S.Typhimurium* (включая монофазный вариант с антигенной формулой 1,4, [5],12:i:-) и *S.Infantis*. В единичных случаях изолировали *S.Virchow* и *S.Hadar*. Среди штаммов, выделенных от кур-несушек, наибольший удельный вес имели *S.Enteritidis* (41,2%) и *S.Typhimurium* (11,1%). Отмечено, что доля *Salmonella* этих сероваров значительно больше у кур-несушек, чем у всего поголовья домашней птицы. Ситуация в каждой стране – члене ЕС может отличаться: доля штаммов *S.Enteritidis* увеличивалась в Германии, Польше и Великобритании, в то время как доля *S.Typhimurium* возрастала только во Франции. Монофазный вариант *S.Typhimurium* был отмечен исключительно во Франции. Результаты исследований меняются не только хронологически, но также в зависимости от типа продуктивности птицы и вида продукции птицеводства [141]. От бройлеров чаще всего выделяли *Salmonella*, принадлежащие к сероварам *S.Infantis* (38,7%), *S.Enteritidis* (11,6%) и *S.Mbandaka* (7,2%) [141].

В 2015 году почти во всех странах ЕС отмечено увеличение числа случаев выделения *Salmonella* от индеек. Серотиповой пейзаж *Salmonella* варьировал в зависимости от страны. Штаммы серовара *S.Derby*, наиболее часто встречавшегося у этого вида птицы в 2015 году, выделяли от индеек только в Великобритании, второй по значимости серовар - *S.Typhimurium* – во Франции и Испании. *S.Enteritidis*, являвшийся доминирующим у кур, у индеек являлся пятым по величине удельного веса. Достаточно часто от индеек также выделяют *S.Newport*, *S.Infantis*, *S.Kedougou*, *S.Senfthenberg* [141].

В продукции птицеводства в 2015 году наиболее часто обнаруживали *S.Infantis* (33,0%), *S.Enteritidis* (15,8%) и *S.Mbandaka* (6,7%). Эти три серовара в течение последних пяти лет являлись доминирующими среди выделенных из данного вида продукции [153, 165, 181]. *S.Typhimurium* и *S.Livingstone* занимали 5,8% и 4,6% от общего числа выделенных *Salmonella* соответственно. Остальные *Salmonella*, выделяемые из продукции птицеводства на территории стран ЕС, представлены сероварами *S.Thompson* и *S.Senfthenberg*. На территории отдельных стран могут иметь распространение и другие серовары. Так, на территории

Португалии были изолированы *Salmonella* серовара S.Cerro. S.Kedougou и его монофазный вариант S.12,23:i- в значительном количестве изолировали исключительно на территории Великобритании как в 2015, так и в 2014 годах. *Salmonella* серовара S.Kentucky выделяли исключительно на территории Италии [141].

Среди выделенных из мяса цыплят-бройлеров наибольший удельный вес имели штаммы сероваров S.Infantis (54,1%) и S.Enteritidis (12,4%). S.Ohio и S.Indiana являлись третьим и четвертым сероварами по значению удельного веса среди *Salmonella*, выделенных от птицы, но они отмечены исключительно в Чешской Республике [141]. Из куриных яиц на территории стран ЕС выделяли S.Enteritidis, S.Typhimurium и S.Rissen [125, 127, 141, 184, 185].

У свиней в странах ЕС преобладали S.Typhimurium (56,9%). S.Derby являлся вторым по доле выделения в ЕС (13,7%), но в Дании и Италии этот серовар был доминирующим (54,2% и 47,2% соответственно). Удельный вес штаммов монофазной S.Typhimurium (серологические формулы 1, 4,5,12:i- и 1,4,12:i-) составлял в 2015 году 9,0%, в то время как в 2013 году - 14,0%. Другими серологическими вариантами, выделенными от свиней, были S.Goldcoast в Германии и Италии, S.Rissen в Дании, S.Infantis в Дании, Германии и Словакии и S.London в Германии, Италии, Испании и Великобритании. Их суммарная доля в масштабах ЕС не превышала 5,0% [94, 141].

Одним из сероваров, связанным со свиноводством, являлся S.Rissen. R.Garcia-Fierro et al., 2016 описали эпидемиологически успешный клон S.Rissen, выделенный от людей, свиней и из других источников в разных странах [155].

В странах ЕС отмечена тенденция к снижению удельного веса штаммов S.Typhimurium, выделенных из свинины: с 39,3% в 2011 году до 20,6% в 2015. Доля монофазного варианта S.Typhimurium, напротив, показывала тенденцию к повышению: с 2,6% в 2011 году до 22,3% в 2015 г. В Италии, Португалии и Великобритании этот вариант занимал лидирующее положение в структуре *Salmonella*, выделенных из свинины (52,4%, 57,7% и 55,6% соответственно). Доля *Salmonella* серовара S.Derby оставалась практически стабильной на протяжении

последних четырех лет. В рамках ЕС удельный вес этого серовара составлял 22,9% от общего числа выделенных штаммов, в Дании его доля равна 42,1% от общего числа *Salmonella*, выделенных из свинины и 54,2% - от свиней [141].

От крупного рогатого скота в странах ЕС в 2015 году выделяли *S.Typhimurium* (42,3%) и *S.Dublin* (26,0%), однако, удельный вес этих сероваров мог варьировать в значительной степени в разных странах. В Германии и Нидерландах доля *S.Typhimurium* насчитывала 51,2% и 76,4% соответственно, в то время как в Великобритании и Ирландии доля *S.Dublin* достигала 67,0% и 92,8% от общего числа изолятов, соответственно. Третьим по удельному весу был серовар *S.Coeln* (6,7%), четвертым – *S.Enteritidis* (5,2%) Штаммы *S.Dublin* выделяли исключительно от крупного рогатого скота [141].

Результаты совместного мониторинга FDA и NARMS показали, что в США среди серологических вариантов *Salmonella*, выделенных из тушек бройлеров в 2014 году, преобладали *S.Typhimurium* (26,6%), *S.Kentucky* (24,5%), *S.Enteritidis* (18,9%), *S.Heidelberg* (16,8%). Штаммы *S.Infantis*, столь актуальные для стран Евросоюза, имели удельный вес всего 2,8%. В 2015 году из того же источника были выделены штаммы *S.Kentucky* (38,3%), *S.Enteritidis* (23,3%), *S.Heidelberg* (8,3%). Среди сероваров, обнаруженных в США в фарше индейки, в 2014 и 2015 году преобладали штаммы серовара *S.Reading* с удельным весом 20,9% и 31,9% соответственно [147].

В рамках программы по надзору за резистентностью в Канаде Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) при исследовании мяса птицы в розничной торговой сети в 2008 году *Salmonella* были выделены из 40,0% проб. Ведущими сероварами были: *S.Kentucky* (31,0%), *S.Heidelberg* (20,0%), *S.Enteritidis* (16,0%) и *S.Hadar* (6,0%) [98].

Согласно отчету CIPARS за 2008 год, при исследовании проб от цыплят, кур-несушек и из окружающей среды птицефабрик в Канаде обнаруживали штаммы *S.Enteritidis* (47,0% проб); штаммы *S.Kentucky* и *S.Heidelberg* выделяли в 18,0% и 15,0% случаев соответственно [98].

При исследовании проб, взятых в 2008 году в Канаде от больных животных (крупный рогатый скот, свиньи, куры, индейки, лошади) были выделены штаммы *Salmonella*, в большинстве (52,0%) принадлежащие к серологическим вариантам *S.Typhimurium*, *S.Typhimurium* var.5-, *S.Kentucky* [98].

При исследовании кормов для животных и их ингредиентов в Канаде в 2008 году были обнаружены *Salmonella* сероваров, редко встречающихся у животных или в продукции животноводства: *S.London*, *S.Montevideo*, *S.Cubana*, *S.Mbandaka*, *S.Rissen*. Такие эпидемически значимые штаммы как *S.Typhimurium*, *S.Typhimurium* var.5- были выделены из 2,0% положительных проб, а серовары *S.Enteritidis*, *S.Heidelberg* и *S.Newport* обнаружены не были. Большинство штаммов были чувствительны ко всем АМП (89,0%), полирезистентных штаммов было 5,0%. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что корма редко являются источником *Salmonella* для животных [98].

Таким образом, серотиповой пейзаж штаммов *Salmonella*, выделенных от клинически здоровых и больных сельскохозяйственных животных различных видов, а также продукции из них, различается в зависимости от страны, вида животного и продукции животноводства. Однако, существуют серологические варианты, которые имеют широкое трансконтинентальное распространение и встречаются практически у всех видов продуктивных животных, такие как *S.Typhimurium*, *S.Enteritidis*, *S.Infantis*.

1.4.2 Условно патогенные микроорганизмы как потенциальные возбудители инфекционных болезней сельскохозяйственных животных. Факторы вирулентности условно патогенных микроорганизмов

Термин «условно патогенные микроорганизмы» охватывает большую группу представителей разных таксономических единиц, включая бактерии, простейшие, грибы, которые в случае снижения резистентности макроорганизма отягощают течение болезни, а также могут сами выступать в качестве этиологических факторов. Наиболее распространенными условно патогенными

микроорганизмами являются представители семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae* и др.

Escherichia coli принадлежит к семейству *Enterobacteriaceae* и является одной из составляющих нормальной микрофлоры толстого кишечника теплокровных животных, в том числе человека [318].

E.coli колонизируют слизистую оболочку толстого кишечника человека или животного в первые часы после рождения, успешно конкурируя с факультативными анаэробами, также заселяющими эту экологическую нишу [193]. Биологический механизм, благодаря которому *E.coli* персистирует в толстом кишечнике, изучен недостаточно. По гипотезе В. James (2004), *E.coli* способны утилизировать глюконат из кишечника эффективнее, чем другие виды микроорганизмов, тем самым получая возможность занять эту метаболическую нишу [193].

В настоящее время *E.coli* рассматривается как наиболее яркий пример грамтрицательного микроорганизма, вызывающего большой спектр болезней различной локализации благодаря многочисленным механизмам патогенности [232].

Многообразие фенотипов *E.coli* является результатом экспрессии различных комбинаций генов. Большое генетическое разнообразие, отличия в геноме популяции *E.coli* в зависимости от вида хозяина и особенностей диеты отмечены А.Chandran (2013), L.K.Lohnson (2004), J.P.Nataro (1998), S.Ishii (2007), F.Rogerie (2001) [102, 186, 191, 237, 275]. Свойства вирулентности часто кодируются генетическими элементами, которые могут быть перенесены от разных штаммов микроорганизмов и, таким образом, создается новая комбинация факторов вирулентности. Только наиболее удачная комбинация определяет так называемый «патотип» *E.coli*, который способен вызывать болезни у здорового организма [106, 187].

В зависимости от набора факторов вирулентности и особенностей патогенеза вызываемых болезней различают пять основных «патогрупп» эшерихий - возбудителей острых кишечных инфекций: 1. Энтеротоксигенные *E.*

coli (ЕТЕС) - продуцирующие энтеротоксины и вызывающие болезни, клинически похожие на холеру; 2. Энтероинвазивные *E. coli* (ЕИЕС) - способные к инвазии и размножению в эпителиальных клетках слизистой толстого кишечника за счет наличия факторов инвазии, как и возбудители шигеллез; вызывают у людей болезни клинически не отличимые от дизентерии; 3. Энтеропатогенные *E. coli* (ЕРЕС) – имеют факторы адгезии, вызывают острые кишечные инфекции преимущественно у детей раннего возраста; 4. Энтероаггегативные *E.coli* (ЕАggЕС или ЕАЕС); 5. Энтерогеморрагические *E.coli* (ЕНЕС), продуцирующие шигаподобный токсин [102, 118, 153, 210, 237].

ЕНЕС (энтерогеморрагические *E.coli*) - в международной литературе для их обозначения используют синонимические аббревиатуры: ЕНЕС (enterohemorrhagic *E.coli*), VТЕС (verotoxin- или verocytotoxin producing *E.coli*; веротоксин- или вероцитотоксин- продуцирующие *E.coli*) и STEС (shiga-like toxin-producing или shigatoxin-producing *E.coli*: шигаподобные токсин-продуцирующие или шигатоксин-продуцирующие *E.coli*). Эта группа характеризуется наличием плазмиды вирулентности размером 60 Mda и секрецией шигаподобного токсина. Описаны два основных типа токсинов: шигатоксин 1 (Stx1), высоко гомологичный шигатоксину *S.dysenteriae* 1, и шигатоксин 2 (Stx2), который имеет около 60,0% гомологии с Stx1 [168]. Оба токсина являются циотоксическими, вызывают накопление жидкости в изолированной петле кишечника кролика, паралич и смерть мышей и кроликов. Шигатоксин II типа вызывает геморрагический колит у взрослых кроликов. Токсины имеют антигенные различия [317]. Известно, что способность продуцировать токсины кодируется генами, которые переносятся конвертирующими бактериофагами. Рядом авторов отмечено, что из образцов фекалий здоровых животных чаще выделяются *E.coli*, содержащие ген *stx*₁, чем *E.coli*, обладающие геном *stx*₂ [89, 102, 281].

Типичные штаммы группы ЕНЕС содержат ген *eae*, кодирующий синтез интимина (белка внешней мембраны клетки), участвующего в адгезии возбудителя к поверхности кишечного эпителия, а также ген *hly*, контролирующей продукцию энтерогемолизина [102].

Основным этиологическим агентом группы ЕНЕС является *E.coli* O157:H7, вспышка вызванная которым впервые описана в 1983 г. В 1991 году Р.М.Griffin и R.V.Tauche выделили инфекцию O157:H7 в отдельную нозологическую единицу из-за часто вызываемого осложнения – гемолитико-уремического синдрома [135]. Позже к этому патотипу отнесли O26:H11; O45:H2; O4:H-; O111:H-; O145:H-; O104:H4 и другие [88, 89, 108, 130, 318].

Большая часть информации об источниках и резервуарах инфекции, вызванной ЕНЕС, относится к *E.coli* O157:H7, как частой причине пищевых вспышек у людей [23, 56, 66]. Главным резервуаром этих микроорганизмов являются жвачные с бессимптомно протекающей инфекцией: крупный и мелкий рогатый скот [130, 131]. Механизм передачи ЕНЕС между животными - фекально-оральный, реализуется при прямом контакте животных, через воду, при совместном кормлении, через зараженные пастбища и другие объекты окружающей среды. Потенциальными переносчиками возбудителей являются птицы и мухи. В стаде могут встречаться клинически здоровые животные «супервыделители», которые более длительно и массивно выделяют возбудителей во внешнюю среду по сравнению с животными - обычными носителями. ЕНЕС были также обнаружены у свиней, кроликов, лошадей, собак, бизонов, оленей, енотов, опоссумов; у птиц, включая цыплят, индеек, гусей, голубей, чаек, грачей и других видов диких птиц [102, 239]. В ряде случаев невозможно было установить, является ли данный вид постоянным или временным бактерионосителем, поскольку животные, не являющиеся обычно резервуаром *E.coli* O157, могут быть вторичным (дополнительным) резервуаром после контакта со жвачными [102, 237].

ЕНЕС распространены повсеместно. Серотип O157:H7 был выделен при вспышках в Канаде, Великобритании, США, Аргентине, Бельгии, бывшей Чехословакии, Китае, Германии, Голландии, Ирландии, Италии, Японии, Южной Африке, России [208, 318]. Около половины штаммов ЕНЕС, вызывающих болезни, не являлись O157 [102]. По данным М.Momtaz et al. (2012), эти штаммы принадлежали к серологическим группам O26, O103, O111, O145, O45, O91,

O113, O121, O128 [162]. ЕНЕС выделяли у многих животных, включая крупный рогатый скот, овец, коз, свиней, индийских буйволов и диких жвачных [167].

В странах Евросоюза в 2015 году от крупного рогатого скота были выделены ЕНЕС, принадлежащие к пяти серологическим группам: O1, O2, O103, O121, O157. Наиболее часто выделяли ЕНЕС серогруппы O157, из ЕНЕС, не принадлежавшей к O157, самой часто выделяемой была O2, второй по частоте выделения была O1 [141].

По данным ECDC, ЕНЕС, обнаруженные в молоке и молочных продуктах, принадлежали к серогруппам O157, O26, O103 [6]. В 2005 году в Италии ЕНЕС были выявлены в 17,0% проб молока [100].

Отмечено, что ЕНЕС серогрупп O16 и O103 в основном выделяли из молока и молочных продуктов, а также из мяса овец и крупного рогатого скота, то время как штаммы O157 выделяли как из мясных и молочных продуктов, так и из овощей и фруктов [141].

Поскольку крупный рогатый скот является резервуаром ЕНЕС, говядину рассматривают как главный источник данных микроорганизмов для людей. Чаще других из говядины выделяли штаммы ЕНЕС, принадлежащие к серологическим группам O157, O26, O148, O8, O103, O91, O130, O174, и O113 [141].

В мясе мелкого рогатого скота (овцы и козы) преобладали энтерогеморрагические *E.coli*, принадлежащие к серологическим группам O157, O26, O103 и O91. Из свежей оленины изолировали только ЕНЕС серогруппы O146. Также отмечены случаи выделения ЕНЕС из мяса нежвачных животных: из туш свиней, конины, крольчатины, мяса дикого кабана, мяса домашней птицы [141].

М.А. Grant (2011) отметил, что в Северной Америке основными возбудителями инфекции у людей являлись ЕНЕС серогрупп O26, O45, O103, O111, O121 и O145 [161]. По данным из США, Индии, Новой Зеландии и Бельгии, контаминация говядины ЕНЕС могла составлять от 1,8 до 50,0% (J.M. Brooks et al., 2005, A. Khan, S. Yamasaki, et al., 2002, D. Pierard et al., 1998) [95, 196, 262]. В 1994 году в США ЕНЕС обнаруживали в 10,0 – 20,0% говядины (D.D. Hancock et al.,

1994) [167]. Количество обнаруженных микроорганизмов может варьировать в зависимости от метода сбора проб, типа образцов, хранения, метода исследования, географической зоны и даже типа питания животных [167].

Исследования мяса жвачных животных в Иране показали, что выделенные из мяса овец и крупного рогатого скота штаммы ЕНЕС принадлежали к серологическим группам O157, O26, O91, O104, O111, O145, O113, O121 и O128, при этом преобладали штаммы O157[167]. Были обнаружены гены вирулентности: *stx1*, *stx2*, *eaeA*, *hly* и 6 видов генов резистентности: *bla_{SHV}*, *aac(3)IV*, *tetA*, *CITV*, *aadA1* и *dfrA1*[224]. Различные исследования, проведенные в разных странах: Италии (A.Franco et al., 2009) [152], Египте (U.M.Abdul-Raouf, 1996) [68], Австралии (D.Phillips et al., 2006) [260] и Германии (L.Beutin, 1993) [89] показывали наиболее высокое содержание ЕНЕС в баранине. Было сделано предположение, что большое употребление воды овцами влияет на химические реакции в мясе и выживаемость микроорганизмов, таких как *E.coli* [224].

Хотя животные, как правило, являются бессимптомными носителями ЕНЕС, у молодняка могут возникать болезни желудочно-кишечного тракта. От больных диареей телят были изолированы *E.coli* серогрупп O8, O9, O15, O20, O26, O103, O111, O113, O118, O126, O145, O157 [183, 211, 224]. Другие авторы отмечали значительно меньший (менее 10,0%) уровень выделения ЕНЕС от телят [117, 159, 240, 248, 249]. Большинство штаммов *E.coli*, выделенных от больных телят, продуцировали шигатоксин Stx1, эшерихии, продуцировавшие шигатоксин Stx2, чаще обнаруживали у клинически здоровых животных [210, 248, 305]. По другим данным, у больных телят преобладали эшерихии, продуцировавшие шигатоксин Stx2 [240]. Следует отметить, что летальные исходы были только у животных, экспериментально зараженных *E.coli* O157:H7 и не были зафиксированы у естественно инфицированных *E.coli* O157:H7 животных. Посмертные патологические изменения у жвачных характеризовались воспалением слизистой оболочки толстого кишечника, в некоторых случаях отмечено наличие фибриногеморрагической экссудации [317].

Энтеротоксигенные *Escherichia coli* синтезируют различные типы токсинов: термолабильный (ST) и термостабильный (LT), иммунологически сходный с холерным токсином, или оба. Энтеротоксигенные штаммы, вызывающие диарею телят, в отличие от штаммов, вызывающих диарею у человека, в основном продуцируют термостабильный токсин и пили типа F4 (K88), F5 (K99), F41, 987P [317].

Escherichia coli, относящиеся к энтероаггегативным, у животных вызывает спорадические случаи маститов, урогенитальных инфекций, аборт и другие патологические процессы [193].

Дополнительный патотип, выделенный только для животных известен как «птичий» - АРЕС, который вызывает у птиц различных возрастов болезни внекишечной локализации: септицемию, хронические респираторные инфекции, сальпингиты, перитониты, перикардиты, хронические болезни кожных покровов, остеомиелиты, синдром опухшей головы [144, 157, 167, 209, 225, 232].

Маститы являются одной из наиболее экономически проблемных болезней молочного скота, широко распространенных по всему миру [169]. Инфекционные воспаления молочной железы неблагоприятно влияют на производство молока: обычно дойные коровы, переболев маститом, не полностью восстанавливают продуктивность, что приводит к значительным экономическим потерям [264]. Заболеваемость маститами зависит от географических особенностей региона, способа ведения хозяйства, уровня ветеринарного обслуживания [250].

Серьёзная проблема молочного животноводства - ассоциированные колиформные маститы коров – так называемый энверонментальный мастит (англ. environment — окружающая среда) [163, 250, 284]. Термин используют, чтобы привлечь внимание к тому факту, что первичная ниша обитания бактерий, вызывающих энверонментальный мастит — окружающая среда (экскременты, почва, доильное оборудование, вода, подстилочные материалы и др.).

Основными микроорганизмами, вызывающими энверонментальные маститы, являются *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* и *Streptococcus spp.* (К.М.Осман, 2014) [250]. По мнению ряда

авторов, среди маститов, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, маститы, вызванные *Klebsiella spp.*, протекают наиболее тяжело (С.Locatelli, 2010; S.B.Luchelis, 2012; Y.Schukken, 2012) [206, 285].

Согласно интернет-ресурсу List of prokaryotic names with standing in nomenclature [205], в настоящее время род *Klebsiella* насчитывает 16 видов и 5 подвидов. Эпизоотологическое значение имеют единичные виды рода *Klebsiella*.

Микроорганизмы *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* – условно патогенные, колиформные бактерии рода *Klebsiella*, относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae*. *Klebsiella* широко распространены в природе: их выделяют из множества объектов внешней среды, включая почву, воду, молочные продукты. *Klebsiella* являются представителями резидентной микрофлоры кишечника животных различных видов и человека. В то же время данные микроорганизмы могут играть роль этиологического фактора при пневмониях, метритах, маститах, гастроэнтеритах, септических процессах у людей и животных [61, 70, 91]. По мнению ряда авторов, *Klebsiella* относится к агрессивным микроорганизмам, способным вызывать длительно протекающие маститы в тяжелой форме, трудно поддающиеся лечению, зачастую приводящие к летальному исходу [132, 229, 256]

Клебсиеллезный мастит крупного рогатого скота является серьезной проблемой в США [177, 229, 255, 285], в Европе, напротив, вспышки мастита, вызванного *Klebsiella*, регистрировали редко [282, 295]. Фекалии коров, содержащие *Klebsiella*, загрязняют окружающую среду, включая оборудование для доения и подстилку, что обуславливает передачу данных микроорганизмов здоровым животным [227, 242, 282, 285, 295, 296]. D.E.Jasper (1975) и M.Zdanowich (2004) доказали, что существует корреляция между колонизацией штаммами *Klebsiella* сосков дойных коров и использованием опилок в качестве подстилки [189, 316]. Подтверждением этиологической значимости условно патогенных микроорганизмов, в частности культур *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в виде ассоциаций и монокультур, является изучение их биологических свойств и патогенного потенциала [29, 59, 91].

При изучении патогенеза клебсиеллезной инфекции, были обнаружены факторы вирулентности у штаммов *Klebsiella pneumoniae*, связанных с абсцессами печени, включающие капсулярные полисахариды K1 или K2, липополисахариды, гипермукоидность, адгезины и система связывания железа. Однако, наличие и роль этих факторов в патогенезе мастита, вызванного *Klebsiella pneumoniae*, неизвестна [91, 145, 188, 202, 207, 314].

Окружающая среда может содержать широкий спектр штаммов *K.pneumoniae* с различным потенциалом патогенности [227, 228, 229, 256, 291]. Маститы в стаде обычно вызывают несколько различных штаммов, обладающих антигенами K1 или K2 [242, 255]. Мукоидные штаммы серотипов K1 или K2 являлись более вирулентными для мышей, чем немучоидные штаммы тех же серотипов [312]. *Klebsiella* обладают 7 серологически различными типами капсулы [190] и степень их вирулентности может быть связана с содержанием маннозы в полисахариде капсулы [245].

При исследовании серотипа, цитотоксичности и летальности для белых мышей штаммов *Klebsiella*, выделенных от больных маститом коров, К.М. Osman (2014) было отмечено, что все штаммы обладали цитотоксичностью, вызывали гибель белых мышей при заражении и принадлежали к серотипу K1 или K2. Гипермукоидный фенотип был отмечен у всех штаммов [250]. Выделенные штаммы были устойчивы к хлорамфениколу и стрептомицину (по 82,6%), триметоприм-сульфаметоксазолу (17,4%) [250].

Капсульные серотипы K1 и K2 обладают генами *magA* и *rmpA*, обуславливающими большую инвазивность микроорганизмов и устойчивость к фагоцитозу [105, 146, 236]. Согласно X.Nassif (1989) и H.Y.Cheng (2010), гипермукоидный фенотип может быть обусловлен геном *rmpA*, который часто локализуется рядом с генами, кодирующими аэробактин [105, 236]. Прямая связь между гипермукоидным фенотипом и продукцией аэробактина свидетельствует о том, что эти две характеристики вирулентности могут находиться вместе на одной большой плазмиде вирулентности [146, 236, 313, 315].

Выделение *K.pneumoniae* из молока подтверждает концепцию о том, что присутствие данного микроорганизма в конечном отделе соска может привести к оппортунистической воспалительной инфекции [230]. Длительное применение антибиотиков для лечения маститов и в качестве стимуляторов роста приводит к дополнительной проблеме – развитию антибиотикорезистентности [51, 304].

Грамотрицательный неферментирующий микроорганизм *Pseudomonas aeruginosa* в ветеринарии не является широко распространенным патогеном, но может вызывать инфекции, тяжело поддающиеся лечению [166].

Pseudomonas aeruginosa может вызывать болезни как продуктивных, так и непродуктивных животных, включая маститы молочных коров, эндометриты у лошадей, отиты и инфекции мочевыводящих путей у собак, геморрагические пневмонии у пушных зверей, таких, как норки и лисы [175, 197, 265, 280]. Структура популяции *P.aeruginosa* весьма разнообразна и разбита на большое количество клональных групп, с отсутствующей или слабой связью между собой, экологическими нишами и вызываемыми ими специфическими болезнями [117]. Более того, штаммы, выделенные из окружающей среды, разнообразны и не существует специфических клонов, связанных с конкретным местом обитания, вызываемой патологией, или видом животного, за исключением нескольких полирезистентных кластеров (так называемых «клонов высокого риска»), широко распространенных повсеместно [198, 263]. Эти клоны могут передаваться с кормом или водой или персистировать в окружающей среде, как *P.aeruginosa*, инфицирующие норок [246, 280].

Данные по антибиотикорезистентности *P.aeruginosa* значительно отличаются в зависимости от вида животного, страны, способа сбора материала [204, 246, 257, 277, 301].

Бактерии *Proteus spp.* впервые были описаны в 1885 году Густавом Хаузером [122]. Согласно List of prokaryotic names with standing in nomenclature [205], в настоящее время род *Proteus* насчитывает 10 видов, подразделяющихся на 80 серологических групп [122]. *Proteus* присутствуют в почве и воде и часто рассматриваются в качестве индикаторов фекального загрязнения [122]. Факторы

вирулентности *Proteus* для человека хорошо изучены: фимбрии, жгутики, уреазы, липополисахарид, О-антигенные и капсульные полисахариды, биопленки, инвазивность, гемолизин, токсический агглютинин, протеазы, деаминазы, транспортные системы цинка и фосфатов [83, 121, 252, 276, 298]. Как у людей, так и у животных, наличие *Proteus* в кишечнике представляет собой потенциальную угрозу аутоинфекции или перекрестной инфекции [122, 154]. Представители различных видов *Proteus spp.* были выделены от крупного рогатого скота. Р.М.Нawkwy et al. (1986) отмечал, что штаммы *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris* наиболее часто контаминируют подстилку на фермах, их выделяют из кишечника и мочевыводящих путей крупного рогатого скота [171]. Хотя патогенность *Proteus* для крупного рогатого скота не доказана, они могут вступать в симбионтные отношения с паразитами. В частности, при поражении кожи крупного рогатого скота *Demodex bovis*, из поврежденных участков были выделены штаммы *P.vulgaris* [74].

Таким образом, при анализе источников научной литературы по выделению условно патогенных микроорганизмов от больных животных и из продукции животноводства обращает на себя внимание значительный потенциал микроорганизмов данной группы как возбудителей инфекционных болезней животных и человека кишечной и внекишечной локализации.

1.5 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Salmonella*, выделенных от сельскохозяйственных животных, продукции животного происхождения и кормов

По данным мониторинга, проводимого в странах Евросоюза, США и Канады, среди штаммов *Salmonella*, выделенных от домашней птицы и из продукции птицеводства, устойчивые к АМП чаще обнаруживали у индеек и в продукции из них [98, 128, 233, 235]. Удельный вес полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных в 2013 году на территории стран ЕС от индеек, достигал 73,0%, от бройлеров – 56,0% [128].

Штаммы различных сероваров *Salmonella*, выделенные от домашней птицы на территории стран ЕС значительно отличаются по соотношению чувствительных и полирезистентных штаммов. Большинство штаммов *S. Enteritidis*, выделенных в ЕС в 2013 году от птицы (83,2%), были чувствительны ко всем АМП, в то время как более 80,0% штаммов *S. Infantis*, выделенных в том же году в ЕС от бройлеров и 64,3%, выделенных от несушек, были полирезистентными [128]. Среди устойчивых штаммов *S. Typhimurium*, выделенных от домашней птицы в Европе в 2011 году, так же, как и среди *Salmonella* остальных сероваров, наибольший удельный вес имели резистентные к так называемым «старым» АМП: к сульфаниламиду и тетрациклину – 44,0% и 40,0% соответственно, к ампициллину – 39,0% [128]. К хлорамфениколу было устойчиво 27,0% выделенных штаммов данного серовара, к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину – 15,0% и 14,0% соответственно [128].

Согласно данным по устойчивости к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных из продукции птицеводства в США в рамках работы NARMS, у штаммов, выделенных из мяса бройлеров, удельный вес чувствительных штаммов составил 40,6% в 2014 году и 51,4% в 2015 году. Напротив, доля полирезистентных штаммов данной категории в США в 2014 году составила 20,3%, а в 2015 году стала в два раза меньше – 10,0% [147].

По данным FDA за 2015 год, доля штаммов *Salmonella*, устойчивых к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину составила 0,5% и 1,1% для микроорганизмов, изолированных в США от индеек. Удельный вес устойчивых к хинолонам штаммов *Salmonella*, выделенных от других видов домашней птицы и продукции птицеводства, не превышал 1,0% [235]. Устойчивость штаммов *Salmonella* к ЦПС по сравнению с 2013 годом изменилась незначительно: максимальный удельный вес устойчивых штаммов - 15,7%, был получен для *Salmonella*, выделенных от индеек, 12,7% - для штаммов, изолированных от цыплят в торговой сети [235]. Так же, как и в странах Европы, в США чаще выявляли резистентность к «старым» антибиотикам. Наибольшее количество устойчивых штаммов *Salmonella*, выделенных от домашней птицы и из продукции

птицеводства, было резистентно к тетрациклину: удельный вес устойчивых штаммов колебался от 54,6% среди выделенных от индейки, до 30,2% среди изолированных от цыплят [235]. Удельный вес устойчивых к стрептомицину штаммов *Salmonella*, выделенных из тех же источников, варьировал от 56,8% для штаммов, изолированных от индеек, до 30,8% - среди изолированных из проб от цыплят, взятых в розничной торговле [235].

Среди штаммов *Salmonella*, выделенных из мяса птицы в США в 2013 году, отмечена высокая доля штаммов с множественной резистентностью к АМП (3 и более классов АМП): 75,0% штаммов - от индеек при убое, 69,0% - из фарша индейки, 26,0% - из куриных грудок. Большая часть полирезистентных штаммов принадлежала к серовару *S.Typhimurium*. Из фарша индейки был выделен штамм *S.Albert*, устойчивый к 8 классам АМП [233]. В 2014 году зафиксировано увеличение удельного веса полирезистентных штаммов, выделенных из фарша индейки до 73,0%; в следующем, 2015 году, этот показатель снизился до 57,0%.

В 2015 году удельный вес полирезистентных штаммов *Salmonella*, изолированных от индеек составил 48,0%, среди выделенных от цыплят - 9,5% [235].

По данным отчета CIPARS за 2008 год, штаммы *Salmonella* сероваров *S.Enteritidis*, *S.Kentucky* и *S.Heidelberg* имели различную чувствительность к АМП: если штаммы *S.Enteritidis*, изолированные от цыплят при убое, и от птиц на птицефабриках, были чувствительными ко всем АМП, то штаммы *S.Kentucky* и *S.Heidelberg* были в значительной степени полирезистентными и экстремально резистентными [98].

При мониторинге резистентности штаммов *Salmonella* из материала, взятого от здоровых животных на фермах Канады, все штаммы *S.Enteritidis*, выделенные от цыплят были чувствительны к АМП, 35,4% штаммов *S.Kentucky* и 50,0% *S.Heidelberg* были устойчивы к 1 – 8 АМП [98]. Наибольший удельный вес устойчивых штаммов *Salmonella* в Канаде в 2008 году (91,0%) был отмечен у культур, выделенных из материала от больных индеек, к 5 и более препаратам было устойчиво 59,0% штаммов [98].

В нашей стране также отмечены случаи увеличения долей устойчивых штаммов *Salmonella*, выделенных от животных и из продукции животноводства. Так, исследования, проведенные на 9 птицефабриках Сибирского Федерального округа, показали, что все 23 штамма *Salmonella* (100,0%), выделенные от кур, были устойчивы к ампициллину; 80,0% штаммов - устойчивы или имели сниженную чувствительность к фторхинолонам; 36,3% штаммов продуцировали БЛРС [4].

Согласно отчету EFSA и ECDC, удельный вес резистентных штаммов *Salmonella*, выделенных в странах ЕС в 2013 году от крупного рогатого скота, составлял 27,9% – 52,0% от их общего количества, в зависимости от типа продуктивности и возраста животных [128].

В 2015 году полирезистентными были 37,8% штаммов *Salmonella*, выделенных от телят до 1 года. Этот показатель неодинаков для стран – членов ЕС и колебался от 18,8% в Испании до 71,4% в Италии [129]. Удельный вес устойчивых к тетрациклину штаммов *Salmonella* составил 46,7%, к ампициллину - 35,6%, у хлорамфениколу - 22,2%. К хинолонам было резистентно 13,3% штаммов, причем в равных долях к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину. Штаммов, устойчивых к ЦРС от телят в 2015 году в странах Евросоюза выделено не было [129]. Доля полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных от телят возрастом до 1 года, колебался от 0% в Бельгии до 54,5% в Хорватии и 55,6% в Испании. Обращает на себя внимание тот факт, что из туш телят возрастом до 1 года были выделены штаммы *Salmonella*, устойчивые к ципрофлоксацину (2,5%), но чувствительные к налидиксовой кислоте, что указывает на плазмидную локализацию детерминант резистентности [129].

Удельный вес полирезистентных штаммов, выделенных в 2014 году в США от крупного рогатого скота, колебался в пределах от 5,8% до 16,6% в зависимости от источника выделения штамма, в то время как общая доля устойчивых штаммов среди *Salmonella*, выделенных в 2014 году в США, составила от 18,0% до 27,8% [234].

Среди штаммов, выделенных от крупного рогатого скота в США в 2015 году, отмечали устойчивость к «старым» антибиотикам: удельный вес резистентных штаммов к препаратам группы тетрациклинов составлял от 12,9% до 26,5% в зависимости от вида продуктивности животных, к стрептомицину 8,7% - 22,3% и к ампициллину 5,6% - 18,2%. Доля устойчивых к ЦРС штаммов, изолированных из того же источника, составила 4,0% – 15,8. Удельный вес устойчивых к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину штаммов *Salmonella* колебалась в пределах 0,4%–4,8% и 0,4% - 2,4% соответственно [235].

В 2013 году среди *Salmonella*, выделенных в США от крупного рогатого скота при убое и из говяжьего фарша, взятого в торговой сети, доли резистентных штаммов составили 39,0% и 43,0% соответственно. Эти значения являлись наименьшими для штаммов *Salmonella*, выделенных от всех исследованных видов сельскохозяйственных животных и продукции из них [233]. Из говяжьего фарша в США в 2014 году выделены штаммы *Salmonella*, из которых 46,2% были чувствительны к АМП, а 38,5% - полирезистентными; в 2015 году все штаммы *Salmonella*, выделенные из того же источника, были чувствительны к АМП [147].

Согласно данным CIPARS за 2008 г., в Канаде штаммы *Salmonella* от крупного рогатого скота были выделены только от больных животных, из них 39,0% были резистентны; к 5 и более АМП устойчиво 28,0% изученных штаммов [98].

По данным совместного отчета EFSA и ECDC за 2015 год, доля чувствительных к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных в странах ЕС от свиней, достигала 51,0%, а доля полирезистентных колебалась в пределах от 27,3% до 100,0% в зависимости от страны [129]. Устойчивость к тетрациклину и ампициллину отмечена в среднем у 53,5% и 45,3% штаммов соответственно. Резистентность к хлорамфениколу, ципрофлоксацину, налидиксовой кислоте и гентамицину была отмечена значительно реже и колебалась от 0% до 22,7% [129]. Доля полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных из продукции свиноводства на территории стран ЕС в 2013 году, составляла от 25,8% до 68,8%, выделенных от свиней - 37,9% [128]. В 2015 году на территории стран ЕС у

свиней на откорме доминирующим сероваром являлся *S.Derby*, 46,9% штаммов которого были устойчивы к одному и более АМП. Доля полирезистентных штаммов монофазного варианта *S.Typhimurium* составила 25,2% среди всех штаммов этого серовара, изолированных от свиней [129].

Согласно данным NARMS за 2015 год, 65,0% штаммов *Salmonella* монофазного варианта *S.Typhimurium*, выделенных в США из слепой кишки свиней, были полирезистентными. Доказано, что именно эти штаммы стали причиной крупной вспышки сальмонеллеза у людей в 2015 году [186, 235]. Наибольший удельный вес среди штаммов *Salmonella*, изолированных от свиней, был у штаммов, устойчивых к тетрациклину (44,0%) и стрептомицину (22,3%) [235].

В Канаде в 2008 году устойчивыми к одному и более АМП были 62,0% штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней на ферме и 64,0% - при убое, из них 23,0% и 24,0% соответственно - устойчивыми к 5 и более АМП, в то время как те же показатели для штаммов, изолированных от больных свиней, составляли 72,0% и 39,0% соответственно [98].

В 2015 году удельный вес полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных из свинины на территории ЕС, колебался от 17,4% до 100%, полностью чувствительными было от 0% до 18,0% в зависимости от страны. Доли полирезистентных штаммов сероваров *S.Typhimurium* и *S.Rissen*, выделенных из свинины, составили 54,1% и 52,8% соответственно. Устойчивость к «старым» антибиотикам: ампициллину и тетрациклину у штаммов *Salmonella*, выделенных в 2015 году в Европе из свинины, колебалась от 13,0% до 100,0%, к хлорамфениколу – от 4,3% до 25,0% [129].

В США в 2014 году 40,0% штаммов *Salmonella*, выделенных из продукции свиноводства, были чувствительны к АМП, доля полирезистентных штаммов составляла 20,4%. В следующем 2015 году 67,7% штаммов *Salmonella*, выделенных из данного вида продукции, были чувствительны к АМП, полирезистентные штаммы обнаружены не были [147], хотя в 2010 году доля таких штаммов составляла 5,0% [238].

В 2008 году в Канаде удельный вес устойчивых штаммов *Salmonella*, выделенных из свинины, был незначительно выше, чем данный показатель у штаммов, изолированных от здоровых свиней на ферме и при убое – 69,0%, однако, доля полирезистентных штаммов была ниже – 17,0% [98].

По данным CIPARS, среди штаммов *Salmonella*, выделенных в Канаде из кормов, 11,0% были устойчивы к АМП, из них 5,0% - к 5 и более антибиотикам [98].

Практически во всех отчетах по мониторингу антибиотикорезистентности особое внимание уделяется анализу явления множественной устойчивости к АМП. Количество штаммов с множественной резистентностью (4 и более АМП) имеет в США тенденцию к увеличению в популяции *Salmonella*, выделенных при убое крупного рогатого скота (доля этих штаммов возросла с 22,0% в 2007 году до 28,0% в 2010) и индейки (для штаммов с 34,0% в 2008 году до 37,0% в 2010 году). Чаще других у крупного рогатого скота встречались полирезистентные штаммы серовара S.Dublin (55,0%), у индейки - S.Nadar (16,0%), S.Heidelberg (14,0%), S.Saintpaul (11,0%), S.Schwarzengrund (11,0%) [233]. Значительная доля полирезистентных штаммов выявлена у штаммов S.Infantis [141, 153].

Отмечено, что удельный вес полирезистентных штаммов у *Salmonella*, выделенных в США из продукции, взятой в торговой сети, в последующие годы становится меньше. В фарше индейки удельный вес полирезистентных штаммов снизился с 52,0% в 2008 году до 34,0% в 2010 году. Столь же значительно снизилась доля *Salmonella* серовара Heidelberg – с 8,3% в 2008 году до 6,5% в 2010г. В 2010 году полирезистентные штаммы были выявлены среди S.Heidelberg (16,0%), S.Saintpaul (16,0%), I 4,[5],12:r:- (13,0%). Доля штаммов с множественной резистентностью, выделенных из куриных грудок, снизилась в 2010 году до 43,0% после значительного повышения с 24,0% в 2006 году до 49,0% в 2009 году [233].

В странах ЕС случаи множественной резистентности и ко-резистентности штаммов *Salmonella* к критически важным антибиотикам фиксировали редко. Небольшое количество штаммов, принадлежащих к незначительному числу

сероваров *Salmonella*, в частности *S.Kentucky* и *S.Infantis*, имели высокий уровень устойчивости к ципрофлоксацину [128].

Большинство штаммов *Salmonella*, выделенных в Канаде в 2008 году, были устойчивы к 1 – 8 АМП (52,6%), причем множественной устойчивостью обладали 11,9% штаммов. Наибольшей частотой выделения резистентных штаммов отличались серовары *S.Kentucky* (устойчивые к цефалоспорином 3 поколения, стрептомицину и сульфаниламидам) и *S.Heidelberg*. Все штаммы *Salmonella* были чувствительны к хинолонам [98].

Поскольку ЦРС и хинолоны рассматриваются ВОЗ как «критически важные» для медицины, пристальное внимание специалистов уделяется чувствительности микроорганизмов именно к этим препаратам [81].

Удельный вес резистентных к цефалоспорином штаммов *Salmonella*, выделенных в 2013 году в странах Евросоюза из мяса, составлял 39,5%, от животных – 0,2% [128].

В 2011 году в США отмечено увеличение удельного веса резистентных к цефему *Salmonella*, выделенных из фарша индейки на 17,0 % (до 22%) по сравнению с 2008 годом. Аналогичная тенденция была выявлена при анализе устойчивости к цефтриаксону штаммов *Escherichia coli*, выделенных из мяса бройлеров и фарша индейки (NARMS Executive Report, 2011) [272].

После подъема, произошедшего в 2002 – 2012 гг., в США отмечена тенденция снижения удельного веса штаммов *Salmonella*, устойчивых к ЦРС (цефтриаксон) во всех видах продукции животноводства, что может быть обусловлено строгим ограничением на применение препаратов этого класса в животноводстве, введенном в 2009 году. В 2014 году процент устойчивых к цефтриаксону штаммов *Salmonella*, выделенных из мяса кур, снизился до 18,0% по сравнению с 38,0% в 2009 году. Среди штаммов, выделенных из фарша индейки, устойчивыми были 7,0%, по сравнению с 22,0% в 2011 году. Несмотря на то, что резистентность к цефтриаксону имеет тенденцию к снижению, она варьировала у разных сероваров и также зависела от источника выделения штаммов [235].

В 2008 году доля штаммов *Salmonella*, выделенных в Канаде, резистентных к β -лактамным препаратам, снизилась (с 22,0% до 12,0% резистентных к цефтиофуру и с 28,0% до 16,0% - к ампициллину) [98].

В 2015 году экспертами ECDC и EFSA было отмечено, что на протяжении с 2008 года, уровень устойчивости к ципрофлоксацину, налидиксовой кислоте и цефотаксиму оставался стабильным у штаммов *Salmonella*, выделенных из свинины. Устойчивость к АМП была связана с конкретными сероварами или клонами внутри сероваров, а вариации в данных по устойчивости штаммов *Salmonella* внутри страны могли быть результатом изменения пропорции различных сероваров *Salmonella* [129].

В 2004 – 2007 годах в странах Евросоюза зафиксирована высокая степень устойчивости к фторхинолонам штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней и крупного рогатого скота и продуктов из этих животных. В зависимости от страны, количество устойчивых штаммов колебалось от 5,0% до 38,0% [135].

В странах ЕС в 2015 году к налидиксовой кислоте были резистентны 65,5% штаммов *Salmonella*, обнаруженных в продукции животноводства и 37,6% - изолированных от животных; к ципрофлоксацину были устойчивы 68,6% штаммов, выделенных из продукции и 41,1% - изолированных от животных [128], причем устойчивостью к ципрофлоксацину обладало небольшое количество штаммов, принадлежащих к отдельным сероварам *Salmonella*, в частности S.Kentucky и S.Infantis [128, 173, 174, 302].

Различия в распространении и преобладании определенных сероваров и фаготипов *Salmonella* в отдельных странах и у различных видов животных и связанные с ними профили резистентности, могут объяснить наблюдаемые различия уровня резистентности и полирезистентности. Распространение определенных резистентных клонов и генов, детерминирующих резистентность этих клонов, может ускоряться благодаря селективному давлению антибиотиков, вызванному их применением в животноводстве. Другие факторы, такие как международная торговля продуктами питания и животными, система ведения фермерского хозяйства и технология переработки животного сырья, также

способствуют распространению резистентных, так называемых «успешных» клонов [128].

Согласно последнему отчету по антимикробной резистентности у зоонозных и индикаторных бактерий, выделенных от людей, животных и из пищевых продуктов (EFSA and ECDC, 2017) [129] полирезистентные штаммы *S. Infantis* были выделены в значительном количестве, особенно в Италии, где штаммы, выделенные от бройлеров, были устойчивы к цефалоспорином III поколения и к ципрофлоксацину (Franco et al., 2015) [153]. Как показали недавние исследования, этот возникший клон распространился по птицеводческим предприятиям и в настоящее время является одним из наиболее часто выделяемых сероваров от бройлеров, и из мяса бройлеров, а также от индеек и из мяса индеек [86, 176, 221]. Повышение частоты выделения таких штаммов *S. Infantis* из различных источников подтверждает значительную адаптацию этого серовара к разнообразным условиям обитания (нишам), что способствовало его «эпидемиологическому успеху» [141].

С начала 1960-х годов в Европе появились несколько клонов *S. Typhimurium*, обладающих множественной резистентностью к АМП. Обычно они устойчивы к широкому спектру антибиотиков, в том числе и к включенным в список препаратов, критически важных для медицины. Такие клоны принадлежали к определенным фаговарам, например, 29, 204, 103 и 104, распространенным как среди животных (в основном, среди свиней), так и среди людей. Эти штаммы стали причиной большого количества заболеваний людей в странах ЕС, в том числе и со смертельным исходом [179].

К началу 2000-х годов штаммы *S. Typhimurium* фаговара DT 104 стали выделять реже. В настоящее время одним из наиболее актуальных стал монофазный по H-антигену вариант *S. Typhimurium* 4,[5],12:i:-. Эта группа серологически однородных штаммов разных фаговаров (U302, DT193, DT120, DT191a и другие), с разными профилями множественной резистентности в 2006 году стала в Европе четвертой из наиболее часто встречающихся у людей. Источником этого возбудителя являются чаще всего свиньи и продукция

свиноводства, реже – другие продукты питания животного происхождения [179, 180]. В целом по России отсутствуют данные о выделении *S.Typhimurium* DT104, однако, есть информация о выделении штаммов *S.Typhimurium* с аналогичным профилем резистентности на территории Ленинградской области [14].

B.Springer et al. (2014) и эксперты ECDC в своем отчете (2015) отмечали распространение в странах Евросоюза устойчивого к налидиксовой кислоте клона *S.Stanley*, обладающего специфическим PFGE-типом, штаммы которого выделяли на разных звеньях технологической цепи выращивания индеек и производства продуктов из них [128, 288].

На основании проведенного анализа ежегодных отчетов результатов изучения устойчивости штаммов *Salmonella*, осуществляемого в рамках мониторинга в различных странах, а также результатов исследований конкретных случаев выделения устойчивых штаммов *Salmonella*, можно сделать заключение о том, что для создания целостной картины формирования и распространения устойчивых штаммов мониторинг резистентности должен охватывать штаммы, изолированных от всех видов продуктивных животных, продукции, полученных от животных данных видов и кормов. С учетом того, что устойчивые штаммы могут принадлежать к «эпидемически успешным клонам», необходимо проводить субтипирование штаммов *Salmonella* не только по серологическим свойствам, но и с применением молекулярно-генетических методов, таких, как полногеномное секвенирование.

1.6 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов условно патогенных микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных и продукции животного происхождения

Практически во всех программах по мониторингу устойчивости микроорганизмов к АМП *Escherichia coli* используют в качестве индикаторного микроорганизма для выявления фенотипов устойчивости и специфических генов резистентности, которые могут быть переданы другим патогенным

грамотрицательным микроорганизмам (например, *Salmonella*). Поскольку *E.coli* является естественным обитателем желудочно-кишечного тракта теплокровных животных, бактерии данного вида в значительной степени контаминируют продукцию животноводства на всех этапах ее производства. D.J.Mevius (2009), эксперты ECDC (2017) и FDA (2017) сделали предположение, что пищевые продукты и окружающая среда могут стать важными факторами передачи этих устойчивых микроорганизмов [129, 218, 235].

В 2013 году удельный вес полирезистентных штаммов *E.coli*, выделенных в странах ЕС, составил в целом для всех стран 50,0%, однако, в зависимости от источника и страны выделения, этот показатель был вариабельным и колебался в пределах 18,4% - 83,6% среди штаммов, выделенных от бройлеров, 14,6% - 88,2% - от свиней и 1,5% - 48,8% - от крупного рогатого скота. В северных европейских странах доля чувствительных штаммов *E.coli* выше, чем в остальных странах ЕС, например, в Швеции были чувствительны 95,4% штаммов, тогда как средний показатель для стран ЕС в 2013 году – 39,0% [128]. Резистентность ко всем АМП в 2012 году была зафиксирована в ЕС у одного штамма *E.coli*, выделенного от свиней, а в 2013 году такие штаммы были выделены от бройлеров (3 штамма – 0,2% всех изолятов) и крупного рогатого скота (4 штамма – 0,2% всех изолятов) [128]. В Австрии, Дании и Нидерландах относительно стабильный уровень резистентности *E.coli* с небольшими колебаниями наблюдают, начиная с 2007 года [128].

Согласно научному отчету EFSA и ECDC, в 2013 году у штаммов *Escherichia coli*, выделенных от домашней птицы, свиней, крупного рогатого скота и мяса этих животных, обычно выявляли устойчивость к ампициллину, тетрациклину и сульфаниламидам, и редко отмечали резистентность к цефалоспорином третьего поколения [128]. Удельный вес устойчивых к цефтриаксону штаммов *E.coli*, выделенных из мяса кур, снизился с 13,0% в 2011 году до 6,6% в 2014 году. Аналогичную тенденцию наблюдали и для штаммов, выделенных из мяса индейки – с 10,0% в 2011 году до 4,3% в 2013 году [128].

В странах ЕС доли устойчивых к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину штаммов *E.coli* различны в зависимости от источника изоляции: у штаммов, выделенных из мяса бройлеров, доли резистентных к этим АМП штаммов составляли 65,8% и 68,0% соответственно, у штаммов из свинины и говядины – менее 3,0% [128].

В США среди штаммов *E.coli*, выделенных в 2012 году из продукции птицеводства, наибольший удельный вес имели штаммы, устойчивые к тетрациклину (39,4%), и очень незначительный - устойчивые к хинолонам (1,8% - к налидиксовой кислоте, 0% - к фторированным хинолонам) и к фениколам (0,3%). Полирезистентные *E.coli* изолировали чаще из фарша индейки, чем из куриных грудок (67,8% и 29,8% от всех исследованных штаммов соответственно) [233].

В 2014 году в США устойчивость *E.coli* к одной группе АМП и более зафиксирована у 83,0% штаммов, выделенных из фарша индейки и 90,0% - из кишечника индеек при убое, у 23,0% штаммов, изолированных из говяжьего фарша и 40,0% изолятов из слепой кишки крупного рогатого скота при убое [147, 234]. В 2014 году доля полирезистентных штаммов *E.coli*, выделенных в США из мяса бройлеров составляла 36,0%, от свиней – 22,0%, молочных коров – 12,0% [234]. В 2014 году экстремально резистентные штаммы *E.coli* в пробах, взятых в США на предприятиях розничной торговли, обнаружены не были. Один такой штамм был выделен от молочной коровы [234].

Доля устойчивых к ципрофлоксацину штаммов *E.coli* в 2014 году в США не превышала 0,7%. Отмечена тенденция к снижению удельного веса устойчивых к цефтриаксону штаммов *E.coli*, выделенных в США из мяса цыплят в торговой сети в США: с 13,0% в 2011 году до 6,6% в 2014 году [234].

Группу патогенных для птиц *Escherichia coli* (АРЕС) рассматривают как основной источник распространения антимикробной резистентности другим микроорганизмам, главным образом, путем переноса плазмид и обмена генетическим материалом (H.Ghunaim, 2014) [157]. В Европе, США и Австралии около 92,0% выделенных от птиц штаммов *E.coli* были устойчивы к трем и более

антимикробным препаратам, несмотря на строгие меры, ограничивающие применение этих препаратов в птицеводстве (H.Ghunaim, 2014) [157]. В Нидерландах приблизительно треть штаммов *Escherichia coli*, выделенных из мяса цыплят, продуцировали БЛРС (I.Overdevest, 2011) [251].

В 2007 году А.Ш.Алимардановым было проведено исследование чувствительности к АМП штаммов *Escherichia coli*, выделенных от кур на четырех птицефабриках Алтайского края. Согласно полученным результатам, у выделенных штаммов отмечена устойчивость к тетрациклину, стрептомицину, неомицину и фуразолидону [1].

В 2015 году у штаммов *E. coli*, выделенных от телят возрастом менее одного года, в Австрии, Бельгии, Нидерландах и Швейцарии, устойчивость по МИК к ампициллину, стрептомицину, сульфаниламидам и тетрациклину была высокой, в то время как устойчивость к хлорамфениколу и тетрациклину – средняя или низкая; резистентность к фторхинолонам и цефалоспорином третьего поколения встречалась редко [128].

Рядом авторов отмечено преобладание устойчивых к ампициллину и амоксиклаву штаммов *E.coli*, выделенных из желудочно-кишечного тракта крупного рогатого скота и свиней [116, 167, 239]. Большая часть штаммов ЕНЕС, выделенных в Иране из мяса жвачных животных, были резистентны к пенициллину, тетрациклину, гентамицину и стрептомицину, реже всего отмечена устойчивость к нитрофурантоину и ципрофлоксацину [224].

Согласно результатам мониторинга резистентности, проведенного ECDC в 2013 году, для штаммов *E.coli*, выделенных от телят возрастом менее одного года в Австрии, Бельгии, Нидерландах и Швейцарии, минимальная ингибирующая концентрация ампициллина, стрептомицина, сульфаниламидов и тетрациклина была высокой, в то время как хлорамфеникола – средняя или низкая. Устойчивость к фторхинолонам и цефалоспорином третьего поколения была зафиксирована редко [128]. В отношении пенициллинов в странах ЕС согласно тому же источнику этот показатель составлял 23,8%, устойчивых к

цефалоспорином штаммов было 1,5%, к хинолонам – 9,7%, к амфениколам – 13,7%, к тетрациклинам – 60,3%.

В США доля чувствительных к АМП *E.coli*, выделенных в 2014 году из фарша говядины, составляла 46,2%, удельный вес полирезистентных штаммов – 38,5% [147]. В 2015 году все штаммы *E.coli*, выделенные в США из того же источника, были чувствительны [147].

Систематический мониторинг чувствительности к АМП штаммов условно патогенных микроорганизмов, не являющихся *E.coli*, не производится, поэтому имеющиеся в литературе данные не позволяют создать целостного представления о распространении устойчивых клонов представителей УПМ.

К.М. Osman (2014), исследуя чувствительность штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных при мастите коров в Египте, отметил, что 82,6% исследованных культур было устойчиво к хлорамфениколу, колистину и стрептомицину, к триметоприм-сульфаметоксазолу - 17,4% штаммов [249]. М. Р. Podder (2014) при изучении чувствительности к АМП микроорганизмов, вызывающих маститы крупного рогатого скота, выявила устойчивость штаммов *K.pneumoniae* к стрептомицину и тетрациклину [264].

Е.Н. Normand et al. (2000) при исследовании больных собак и кошек в Глазго, Великобритания, из фекалий, мочи, кожи и мазков из респираторного такта выделил культуры *Proteus spp.*, 26,0% из которых обладали множественной устойчивостью к АМП [244]. Y.Wang et al. (2011) в культурах *P.vulgaris*, выделенных из смывов из носовых ходов свиней на ферме, обнаружил гены *cfr*, обуславливающие устойчивость к линезолиду [299]. Из фекалий свиней Y.Kobashi et al. в 2007 году выявил у штаммов *P.mirabilis* гены, кодирующие возникновение механизма эффлюкса тетрациклинов: *tetH* и *tetJ* [200].

По мнению N.Woodford (2014) и Charbel Al Bayssari (2015), штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, встречающиеся у продуктивных животных, можно рассматривать как резервуар генов, кодирующих продукцию карбапенемаз [77, 311]. Другая группа исследователей, M.Naenni et al. (2015), при изучении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных от животных разных видов,

установила, что доли штаммов, устойчивых к фосфомицину, ципрофлоксацину и гентамицину составляли 54,4%, 42,6% и 41,2% соответственно. Штаммы *Pseudomonas aeruginosa* с множественной устойчивостью выделяли в основном от собак (35,0% от общего числа). У штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, полученных от коров и лошадей, отмечена устойчивость к тикарциллину/клавуланату, гентамицину и ципрофлоксацину. Устойчивость к карбапенемам выявлена не была [166].

Таким образом, доля устойчивых к АМП штаммов УПМ является более значительной, чем *Salmonella*. По мнению многих исследователей, данные микроорганизмы являются облигатными обитателями организма животного и имеют БОЛЬШОЙ контакт с АМП, применяемыми в животноводстве. Мониторинг устойчивости представителей УПМ, наряду с возбудителями инфекционных болезней, такими как *Salmonella* и *Campylobacter*, дает более полное представление о формировании резистентности у микроорганизмов, выделяемых от животных.

1.7 Профили резистентности устойчивых к антимикробным препаратам штаммов, выделенных от животных, из продуктов питания и кормов

Под профилем резистентности понимают совокупность АМП, к которым устойчив данный клон микроорганизма. Изучение профиля резистентности является полезным инструментом субтипирования штаммов, способствующим анализу тенденций распространения устойчивых штаммов микроорганизмов.

К началу 2000-х годов монофазный вариант *S. Typhimurium* стал одной из ведущих причин вспышек сальмонеллеза у людей в Европе [179, 180, 226]. У штаммов, принадлежащих к эпидемиологически успешному клону, отмечается устойчивость к ампициллину, стрептомицину, тетрациклину и сульфаниламиду (профиль ASSuT). Источником таких штаммов, как правило, являлись свиньи и продукция свиноводства [179, 180].

Во Франции в октябре 2010 года была зафиксирована вспышка сальмонеллеза среди учащихся 4 школ (554 случая), вызванная употреблением бутербродов, приготовленных из замороженной импортной говядины [267]. В ноябре - декабре 2011 года во Франции было отмечено двукратное увеличение заболеваемости сальмонеллезом вследствие вспышки, вызванной монофазной *S.Typhimurium* в (337 случаев). В данном случае источником возбудителя болезни стали сушеные свиные сосиски [135, 160].

Профиль, включающий ампициллин, хлорамфеникол, стрептомицин, сульфаниламиды, тетрациклин (ACSSuT) помимо *S.Typhimurium*, был отмечен у штаммов *S.Infantis*, *S.Paratyphi B*, *S.Agona*, выделенных в странах ЕС. В 2013 году штаммы *S.Infantis* с таким профилем были изолированы только от бройлеров, хотя в 2012 году этот профиль был зафиксирован у штаммов, выделенных из мяса бройлеров, свинины, от бройлеров и несушек. Штаммы *S.Rissen* с профилем ACSSuT, распространенные в Азии в свиноводческой отрасли, в Европе были получены от свиней и крупного рогатого скота [128, 175, 266].

В США, кроме штаммов с профилем ACSSuT, чаще всего выделяемых от крупного рогатого скота, обнаружены штаммы с добавочной устойчивостью к амоксиклаву и цефтриаксону (ACSSuTAuCx). Среди *Salmonella*, выделенных от крупного рогатого скота при убое, профилем резистентности ACSSuTAuCx обладали от 6,8% до 17,0% штаммов, преимущественно сероваров Dublin и *Typhimurium* [147, 234]. Относительно небольшой удельный вес штаммов с профилями резистентности ACSSuT и ACSSuTAuCx был отмечен у *Salmonella*, как выделенных от домашней птицы при убое, так и из продукции птицеводства в торговой сети: менее 4,5 – 5,0% [147, 234].

В США у штаммов *S.Dublin*, выделенных из говядины в торговой сети, был распространен профиль, включавший устойчивость к ампициллину, хлорамфениколу, стрептомицину, сульфаниламидам, тетрациклину, амоксициллин-клавуланату [234].

По мнению экспертов ECDC, детальный анализ специфических профилей резистентности является полезным, когда проводится на уровне серовара [128].

Для *Salmonella*, выделенных от бройлеров, самым распространенными профилями резистентности являлись комбинация: ципрофлоксацин/налидиксовая кислота, сульфаметоксазол и тетрациклин, и те же АМП с добавлением стрептомицина. Удельный вес штаммов с подобными профилями резистентности составлял 24,3% среди выделенных от бройлеров и 39,2% среди выделенных из мяса бройлеров в 2015 году. Такие профили распространены в Австрии, Чешской Республике, Венгрии и Румынии. Другими распространенными профилями являлись: ампициллин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин/налидиксовая кислота, стрептомицин, сульфаметоксазол, тетрациклин и триметоприм и те же АМП без хлорамфеникола и стрептомицина. Среди штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней, самым распространенным профилем резистентности являлся: ампициллин, стрептомицин, сульфаметоксазол и тетрациклин, а также вышеназванные АМП с добавлением триметоприма [128].

В разных странах отмечено широкое распространение среди продуктивных животных так называемых «эпидемиологически успешных» клонов, обладающие специфическими, только им присущими, профилями резистентности.

Некоторые изоляты *S. Enteritidis*, выделенные в Европе от несушек, имели профили пента- и гекса- резистентности, компоненты которых составляли ампициллин, ципрофлоксацин, гентамицин, сульфаметоксазол, тетрациклин и триметоприм. Большинство штаммов этого серовара были чувствительны ко всем АМП: 83,7% штаммов, выделенных от бройлеров, 60,1% - изолятов выделенных из мяса бройлеров и 76,1% - от несушек. В Великобритании обнаружен клон с профилем ампициллин, хлорамфеникол, стрептомицин, сульфаметоксазол, тетрациклин, триметоприм [128, 274].

Более 63,0% полирезистентных штаммов *S. Kentucky*, выделенных в Европе от бройлеров, имели профиль резистентности, включающий ампициллин, ципрофлоксацин, гентамицин, стрептомицин, сульфаметоксазол и тетрациклин. У несушек чаще всего встречались полирезистентные штаммы с профилем ампициллин, ципрофлоксацин, тетрациклин [128].

Штаммы *S. Infantis*, как и *S. Typhimurium*, имели широкий спектр профилей резистентности: около 90,0% профилей включали устойчивость к ципрофлоксацину или налидиксовой кислоте, сульфаниламидам и тетрациклину. Профиль устойчивости ципрофлоксацин/налидиксовая кислота, стрептомицин, сульфаниламиды и тетрациклин доминировал у штаммов *S. Infantis*, выделенных от бройлеров, из мяса бройлеров и несусек. Этот профиль у штаммов *S. Infantis*, как правило, ассоциируется с фаготипом 213 этого серовара. В Италии преобладали штаммы с профилем, содержащим ампициллин, ципрофлоксацин/налидиксовую кислоту, цефотаксим, сульфаниламиды, тетрациклин, триметоприм, а также этот профиль в комбинации со стрептомицином. Другие полирезистентные штаммы *S. Infantis* были выявлены в Румынии и имели профиль резистентности ампициллин, цефотаксим, хлорамфеникол, гентамицин и/или триметоприм [128].

На территории стран Евросоюза были выделены штаммы *Salmonella*, принадлежащие к различным сероварам, но имеющие одинаковые профили резистентности.

Установлено, что у штаммов *E. coli*, выделенных в ЕС от домашней птицы, ядро профилей резистентности составили ампициллин, стрептомицин, сульфаниламиды, тетрациклин и триметоприм, и их комбинации, что, вероятно, связано с присутствием интегронов 1 или 2 класса, которые обычно содержат гены, обуславливающие устойчивость к этим АМП [128]. Общее ядро резистентности к ампициллину, сульфаниламидам и тетрациклину, обычно с устойчивостью к ципрофлоксацину и зачастую к стрептомицину, отличается у штаммов, выделенных от бройлеров [128]. Полирезистентные *E. coli*, выделенные от бройлеров в ЕС в 2013 году, имели 135 различных профилей резистентности, что отражает неодинаковые механизмы формирования устойчивости у тестируемых штаммов. Устойчивость к ампициллину, ципрофлоксацину, стрептомицину, сульфаниламидам, тетрациклину и триметоприму была доминирующим профилем [128].

У штаммов *E.coli*, изолированных в странах ЕС от свиней, преобладали два профиля резистентности: ампициллин-стрептомицин-сульфаниламиды-тетрациклин-триметоприм и ампициллин-хлорамфеникол-стрептомицин-сульфаниламид-тетрациклин-триметоприм, которые вместе составляли около 9,0% [128].

У полирезистентных штаммов *E.coli*, выделенных в 2013 году от крупного рогатого скота на территории ЕС, насчитывалось 65 профилей резистентности. Доминирующим профилем у этих штаммов была устойчивость к стрептомицину, сульфаниламидам и тетрациклину. Устойчивость к цефотаксиму была выявлена редко. Ципрофлоксацин входил в состав 27 из 65 профилей (41,5%) резистентности штаммов, выделенных от крупного рогатого скота [128].

В распространенные профили полирезистентных штаммов *E.coli*, выделенных в ЕС от бройлеров, свиней и крупного рогатого скота, цефотаксим не входил. Этот препарат, часто в сочетании с ципрофлоксацином и ампициллином, был составной частью редко встречающегося (0,6%) профиля резистентности у штаммов, выделенных от бройлеров [128].

Таким образом, профили резистентности к АМП служат «эпидемиологической меткой», позволяющей изучать пути распространения устойчивых штаммов среди продуктивных животных и по технологической цепочке производства продуктов питания животного происхождения, и, таким образом, способствовать расшифровке этиологии вспышек инфекционных болезней у животных, и случаев возникновения зоонозов у людей.

1.8 Системы мониторинга устойчивости различных микроорганизмов к антимикробным препаратам, существующие в разных странах

Надзор за антимикробной резистентностью комменсальных, зоонозных и патогенных микроорганизмов, выделенных от людей, животных и из продуктов питания, является необходимым источником информации для создания и осуществления стратегии пищевой безопасности, выявления факторов риска и

предотвращения вспышек инфекций [75]. По мнению J.F.Acar (2013) и P.Silley (2012), для достижения этих целей необходим интегрированный надзор, проводимый в различных сферах: здравоохранение, животноводство, производство и сбыт продуктов питания. Необходимым компонентом надзора являются данные по потреблению АМП в ветеринарии и медицине [75, 287].

Экспертами ВОЗ самостоятельно, а также совместно с FAO (продовольственная и сельскохозяйственная организация) и OIE (всемирная организация охраны здоровья животных) даны рекомендации, согласно которым создание национальных программ надзора за применением антибиотиков у сельскохозяйственных животных и устойчивостью микроорганизмов, выделенных от животных и из продукции животноводства, имеет большое значение для разработки мероприятий национального и международного масштаба, направленных на сдерживание устойчивости к антибиотикам [52, 75, 308, 309, 310, 312].

Первые попытки надзора за резистентностью были предприняты в конце 70-х годов XX века в странах Скандинавии, Великобритании, США, Франции, Южной Африке в отношении микроорганизмов, выделенных от людей [93]. Позже, начиная со стран Скандинавии, в программы надзора были включены микроорганизмы, выделенные от животных и из продуктов питания [251].

В 1997 году OIE разработала Terrestrial Animal Health Code: свод стандартов для осуществления мониторинга резистентности у наземных продуктивных животных [75], ряд глав которого посвящены гармонизации национальных программ надзора за резистентностью, мониторингу использования АМП у продуктивных животных, ответственному подходу к использованию АМП в ветеринарии, а также оценкам риска для здоровья людей и животных при использовании АМП в животноводстве [312].

По мнению экспертов ВОЗ и OIE, программы надзора за резистентностью необходимы для установления связи между применением АМП и распространением устойчивых штаммов среди людей, животных, в продукции растениеводства, животноводства и продуктах в целом, в кормах и их

ингредиентах, биологических отходах, сточных водах, навозе и других объектах внешней среды [75].

По мнению J.F. Asar (2013), интегрированная система мониторинга резистентности должна включать следующие компоненты:

1. Чувствительность микроорганизмов следующих групп:

- передающихся через пищевые продукты, выделенных от животных;
- передающихся через пищевые продукты, выделенных от людей;
- изолированных из проб мясных продуктов, взятых в торговой сети;
- возбудителей зоонозов, выделенных от животных;
- комменсальных бактерий, выделенных от животных.

2. Количество использованных АМП в:

- животноводстве;
- медицине [75].

Наиболее крупные национальные и наднациональные программы надзора, созданные с учетом национальных особенностей страны или региона, представлены в таблице 3 [75, 287].

Таблица 3. Примеры программ надзора за резистентностью, P.Silley (2012) [287]

Название программы (страна)	Источник выделения микроорганизма					Вид микроорганизма				
	Здоровые животные	Больные животные	Продукты	Здоровые люди	Больные люди	<i>Salmonella</i>	<i>Campylobacter</i>	<i>E.coli</i>	<i>Enterococci</i>	Возбудители зоонозов
CIPARS (Канада)	x	x			x	x	x	x	x	x
Danmap (Дания)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
FINRES-NET (Финляндия)	x	x	x		x	x	x	x	x	x
ONERVA (Франция)	x	x	x		x	x	x	x	x	x
GERM-VET (Германия)		x				x		x	x	x

JVARM (Япония)			x			x	x	x	x	
NORM/NORMVET (Норвегия)	x	x	x		x	x	x	x	x	x
ITAVARM (Италия)	x	x	x		x	x		x	x	x
NETHMAP/MARAN (Нидерланды)	x	x			x	x	x	x	x	x
NARMS (США)	x		x		x	x	x	x	x	x
SWEDERS/SVARM (Швеция)	x	x	x		x	x	x	x	x	x

В Европе надзор за резистентностью микроорганизмов, вызывающих болезни, общие для человека и животных, осуществляется в соответствии с Директивой Евросоюза 2003/99/ЕС и Решения 2007/407/ЕС. Существует наднациональная система надзора для стран Евросоюза, осуществляемая EFSA. Ежегодно публикуются интегрированные отчеты по состоянию микробной резистентности в животноводстве и медицине [81], а также совместные отчеты и аналитические обзоры EFSA и ECDC о выделении штаммов микроорганизмов, вызывающих зоонозные болезни от человека и различных видов сельскохозяйственных животных, и устойчивости их к различным АМП [82, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 138, 141].

Микроорганизмами для осуществления мониторинга антибиотикорезистентности зоонозных и индикаторных микроорганизмов в странах Евросоюза, проводимом EFSA и ECDC в 2015 году являлись *Salmonella* и *Campylobacter*, а также *Escherichia coli* в качестве индикаторного микроорганизма и устойчивый к метициллину *Staphylococcus aureus*[128].

Escherichia coli в качестве индикаторного микроорганизма входит в системы мониторинга резистентности многих стран мира, поскольку данные микроорганизмы способны активно обмениваться генетической информацией (путём горизонтального переноса генов) как внутри вида *E.coli*, так и с родственными микроорганизмами семейства энтеробактерий, такими как

Salmonella spp., *Shigella* spp., *Klebsiella* spp. *E.coli* является показателем фекального загрязнения и присутствует в сырых продуктах в торговой сети [234].

Комменсальная *E.coli* находится в кишечнике животных и является резервуаром генов резистентности, которые распространяются горизонтально между зоонозными и другими бактериями, присутствующими в пищевой цепи.

[128]. Появление устойчивости к АМП у индикаторной *E.coli* зависит от многих факторов, включая селективное давление антибиотиков при их применении в популяции продуктивных животных; клональное распространение устойчивых микроорганизмов; распространение мобильных генетических элементов таких как плазмиды; эффект ко-селекции полирезистентных микроорганизмов [128]. Определение устойчивости к АМП индикаторной *E.coli* обеспечивает данные, полезные для исследования связи селективного давления, оказываемого применением антибиотиков на популяцию бактерий кишечника продуктивных животных. Чувствительность *E.coli* определяется к тем же АМП, что и *Salmonella* [234]. Определение чувствительности *E.coli* к АМП также используется для мониторинга появления и распространения бактерий-продуцентов БЛРС [128, 139].

В рамках проводимого EFSA и ECDC наднационального мониторинга для стран – членов ЕС, на протяжении ряда лет меняются принципы отбора проб для исследования на наличие микроорганизмов, выбранных для исследования. В 2015 году для изучения были взяты микроорганизмы, выделенные из следующих проб: *Salmonella* и *Campylobacter*, выделенные от людей; *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, выделенные от продуктивных животных и из продуктов животного происхождения [129].

Чувствительность к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных от людей, анализировали как в целом, так и для отдельных, наиболее актуальных серологических вариантов, таких, как S.Typhimurium, монофазный вариант S.Typhimurium с антигенной формулой 1,4,[5],12:i:-, S.Derby.

Устойчивость к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных в 2015 году от животных, определяли только у культур, обнаруженных у свиней на откорме и

телят в возрасте до одного года и их туш [129]. Устойчивость к АМП штаммов *Campylobacter*, выделенных от людей, изучали отдельно для *C.jejuni* и *C.coli*. Из штаммов микроорганизмов данного рода, выделенных от животных, в анализ брали только выделенные от свиней на откорме.

Как и у штаммов *Salmonella*, для *Escherichia coli* определяли и анализировали чувствительность только у культур, полученных от телят и свиней на откорме и мясу из них. Особое внимание уделяли явлению множественной устойчивости к АМП, резистентности к цефалоспорином расширенного спектра и карбапенемам и механизмам устойчивости к ним [129].

В ряде стран Евросоюза существуют национальные программы мониторинга резистентности, отличающиеся от наднациональной.

Например, датская система надзора за резистентностью DANMAP с 1996 года публикует отчеты об устойчивости к АМП зоонозных, индикаторных и патогенных бактерий, выделенных от людей, животных и из продуктов питания [116, 169]. В отличие от наднациональной Европейской системой надзора, особое внимание уделяется количеству АМП, использованных в ветеринарии и медицине.

В Швеции система мониторинга SWEDRES/SVARM публикует отчеты в открытом доступе начиная с 2000 года [292]. Как и в Дании, в Швеции также уделяют особое внимание потреблению антибиотиков в медицине и ветеринарии. Однако, спектр микроорганизмов, в отношении которых ведется мониторинг, а также спектр видов животных в SWEDRES/SVARM шире, чем в DANMAP. Исследуют следующие микроорганизмы, выделенные от больных животных: от свиней - *E.coli*, выделенные из желудочно-кишечного тракта, *Brachyspira* spp. - из фекалий, *Pasteurella* spp. - из назальных мазков, *Actinobacillus pleuropneumoniae* - из секционного материала органов респираторного тракта; от крупного рогатого скота – *E.coli*, изолированные из желудочно-кишечного тракта или секрета молочных желез, *Klebsiella pneumoniae* – из секрета молочных желез, *Pasteurella* spp. - из респираторного тракта [292]. Также осуществляется мониторинг

микроорганизмов, изолированных из продуктов питания животного происхождения [292].

В Финляндии надзор за резистентностью микроорганизмов, выделенных от животных и из продукции животного происхождения, а также количеством использованных антибиотиков, осуществляет национальное агентство безопасности продовольствия Evira посредством системы FINRES-Vet [148]. Мониторинг резистентности микроорганизмов, выделенных от животных и из продукции животноводства, в Финляндии гармонизирован с EFSA, кроме того проводится мониторинг устойчивости наиболее актуальных штаммов, выделенных от больных животных. Это возбудители болезней респираторного тракта крупного рогатого скота *Histophilus somni*, *Pasteurella multocida* и *Mannheimia haemolytica*; *Escherichia coli*, изолированные от больных энтеритом поросят и при колибактериозе птиц; микроорганизмы, вызывающие респираторные болезни у свиней: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Brachyspira hodystenteriae*, *Brachyspira pilosicoli* [148].

Во Франции в 1997 году создана система l'Observatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bactérienne aux Antibiotiques (ONERBA), деятельность которой складывается из научной и практической составляющих нескольких систем надзора, имеющих разные цели исследования, и охватывает локальный, национальный и европейский уровни надзора. Отличительной особенностью ONERBA является то, что в список микроорганизмов, выделенных от животных, не входят *Salmonella* и *Campylobacter*, не проводят мониторинг резистентности штаммов, обнаруженных в продуктах питания животного происхождения [247]. В Норвегии программа надзора за резистентностью в медицине NORM существует с 1999 года и координируется Отделом микробиологии и инфекционного контроля университетского госпиталя в Северной Норвегии в г.Тромс. В 2000 году Министерством здравоохранения Норвегии был создан национальный план мероприятий, направленных на предотвращения формирования и распространения устойчивых штаммов микроорганизмов, согласно которому была принята программа надзора за

резистентностью в ветеринарии и продовольственном секторе NORM-VET, которую координирует Центр по зоонозам Норвегии и Норвежский ветеринарный институт. С помощью этих двух программ осуществляется интегрированный мониторинг потребления антибиотиков в медицине и ветеринарии, а также мониторинг резистентности штаммов микроорганизмов, выделенных от людей, больных животных, индикаторных микроорганизмов, выделенных от животных и из продукции животноводства (*Escherichia coli*, *Enterococcus* spp.), зоонозных и неззоонозных энтеропатогенных микроорганизмов (*Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Shigella* spp.) [243].

В Германии в 2001 году была сделана попытка обобщить результаты изучения чувствительности микроорганизмов, выделенных от продуктивных животных; в 2003 году список видов исследуемых животных был дополнен лошадьми, кошками и собаками. Федерацией здоровья животных (BfT) была сформирована система надзора BfT-GERM-Vet, охватывающая несколько крупных исследовательских центров [264]. В 2007 году перечень микроорганизмов, локусов забора материала и видов животных, входящих в исследование, составил 31 единицу. Для каждого вида животных разработан перечень патологий, при которых производится забор материала для исследования, и список патогенов, в отношении которых осуществляется мониторинг [90, 194].

Итальянская программа надзора ITAVARM включает надзор за резистентностью возбудителей инфекций, передающимися с пищевыми продуктами (штаммы *Salmonella*, выделенные от людей, животных и продуктов животного происхождения анализируются отдельно); *Escherichia coli*, в том числе энтерогеморрагические (EHEC) и энтеропатогенные (EPEC), микроорганизмов, патогенных для животных (*Escherichia coli*, *Pasteurellaceae*, *Staphylococcus aureus*, коагулазоположительные *Staphylococci*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysagalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Brachyspira hyodysenteriae*), а также за устойчивостью индикаторных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Enterococcus* spp.) [187].

В Нидерландах существуют системы надзора за резистентностью штаммов, выделенных от людей NETHMAP, и выделенных от животных - MARAN. В программу MARAN включено изучение данных по закупкам и применению АМП у продуктивных животных, а также результатов мониторинга резистентности. Отдельно рассматривают микроорганизмы, передающиеся с пищевыми продуктами: *Salmonella*, *Campylobacter*, шигатоксин продуцирующая *Escherichia coli* (STEC), индикаторные микроорганизмы: *Escherichia coli*, в том числе из не обработанных термически продуктов животноводства, *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Повышенное внимание уделяют скринингу БЛРС-, AmpC- и карбапенемазопродуцирующих представителей семейства *Enterobacteriaceae*, а также микроорганизмов, устойчивых к колистину. По итогам мониторинга ежегодно публикуются интегрированные отчеты [213].

В Японии в 1999 году была учреждена The Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM). Целью данной программы является мониторинг резистентности микроорганизмов, выделенных от продуктивных животных, а также количества использованных в животноводстве АМП. Мониторинг устойчивости проводят для следующих категорий микроорганизмов: зоонозные (*Salmonella* spp., *Campylobacter jejuni* или *C.coli*) и индикаторные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* или *E.faecalis*), выделенные от клинически здоровых животных, а также патогенные бактерии, обнаруженные у больных животных (*Salmonella*, *Staphylococcus* spp., *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus* spp., *Mannheimia haemolytica*) [271].

Канадская The Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Monitoring Surveillance (CIPARS) помимо штаммов *Salmonella*, обнаруженных у людей, широко охватывает все этапы производства продуктов питания животного происхождения по принципу «от фермы до стола». В задачи CIPARS входит определение временных и региональных тенденций в использовании антибиотиков и распространении резистентности ряда бактерий, заселяющих кишечник, а также выделенных от больных животных и из кормов. В 2008 году

исследовали штаммы *Salmonella*, *E.coli* и *E.faecalis*, изолированные из проб, взятых от клинически здоровых свиней на фермах, штаммы *E.coli* и *Campylobacter spp.*, от крупного рогатого скота и *Salmonella* и *E.coli* от цыплят и свиней при мониторинге при убое [98].

В США в 1996 году в содружестве United States Food and Drug Administration (FDA), Centre for Disease Control and Prevention (CDC), United States Department of Agriculture (USDA) была учреждена The National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS). Эта программа представляет собой яркий пример интегрированного изучения проблемы устойчивости к АМП: резистентность штаммов, выделенных от людей, исследует CDC, обнаруженных в пробах продуктов, взятых в торговой сети - FDA, изолированных от животных – USDA. Для скрининга от здоровых животных при убое в рамках NARMS берут пробы, используя две принципиально разные схемы: из содержимого слепой кишки и в критических контрольных точках (НАССР). Полученные результаты анализируют отдельно. Мониторинг направлен на исследование устойчивости к АМП четырех групп микроорганизмов: *Salmonella*, *Campylobacter spp.*, *E.coli*, *Enterococcus spp.* Регулярно публикуют интегрированные отчеты по устойчивости микроорганизмов, полученных от людей, продуктивных животных и из продуктов питания, а также отдельные отчеты о резистентности микроорганизмов, обнаруженных в продукции животноводства, наиболее актуальных для США: цыплята, фарш индейки, говяжий фарш, свиные отбивные, отчеты о частных случаях выделения устойчивых микроорганизмов [147, 158, 235, 238].

В США и ряде страна Евросоюза для визуализации результатов мониторинга за резистентностью в рамках ECDC используют программу ArcGis 9.3. [128]. В ряде зарубежных стран картография является вспомогательным средством в системе мониторинга за резистентностью: DANMAP (Дания), NARMS (США), ONERBA (Франция), NETHMAP/MARAN (Нидерланды), SWEDRES/SVARM (Швеция). Эти системы ориентированы в основном на штаммы, выделенные от людей.

В России создана система мониторинга резистентности AMRmap, которая позволяет анализировать и визуализировать данные о чувствительности к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от людей. База данных AMRmap включает регулярно пополняемые и обновляемые данные, накапливаемые в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). В настоящее время база данных содержит информацию о чувствительности к АМП более 40000 клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ в 1997-2016 гг., тестирование которых проводилось в центральной лаборатории НИИАХ [37].

Несмотря на наличие национальных программ мониторинга устойчивости к АМП, различия в производственных схемах, методиках отбора проб, а также несоответствия в лабораторных методиках делают затруднительным (а зачастую и невозможным) сравнительный анализ данных по резистентности, полученных в разных странах [81].

По мнению экспертов ВОЗ, необходимо гармонизировать методологию национальных систем надзора, что даст возможность региональной и глобальной координации и понимания путей решения проблемы антибиотикорезистентности [81]. Для решения этой задачи была создана Глобальная система надзора за болезнями, передающимися с продуктами питания (Global Foodborne Infection Network - GFN), позволяющая проводить лабораторный контроль, подразумевающий сотрудничество специалистов в области ветеринарии, медицины и производства продуктов питания [81].

Таким образом, для создания целостного представления о распространении устойчивых штаммов, как среди людей, так и среди животных, в ряде стран мира созданы программы мониторинга резистентности микроорганизмов к АМП на национальном и наднациональном уровне, включающие методологию отбора проб, перечень микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней,

актуальных для конкретного региона, а также список групп АМП, к которым будет определяться чувствительность.

1.9 Мероприятия по предотвращению возникновения резистентности и распространения устойчивых штаммов

ВОЗ уделяет большое внимание сдерживанию распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов с позиции безопасности пищевых продуктов для населения [7, 8, 54, 67, 81, 192, 237] и определяет рациональное использование АМП как «экономически целесообразное применение антимикробных средств, которое обеспечивает максимальную терапевтическую активность и в то же время сводит к минимуму токсичность препаратов и возможность формирования устойчивости» [309].

В 1997 году ВОЗ предложила прекратить использование антибиотиков для стимуляции роста животных, если препарат используется в медицине или если использование для животных приводит к увеличению резистентности к другим препаратам, которые используются в медицине [137].

Оценив риски для животноводства и здравоохранения от появления и распространения БЛРС/AmpC-продуцирующих штаммов, EFSA в 2011 году сделала следующие выводы [137]:

- Наиболее эффективной мерой для контроля антибиотикорезистентности является снижение или прекращение использования цефалоспоринов в животноводстве. При адекватном соблюдении наиболее эффективной мерой является сокращение применения цефалоспоринов III и IV поколения, от более или менее строгого сокращения их использования, позволяющего их назначение только при особых обстоятельствах до полного прекращения применения [137].
- Любое применение антибиотиков приводит к селективному давлению на микроорганизмы, приводящему к возникновению резистентности, в том числе и дженериков [137].

В настоящее время невозможно оценить истинные масштабы применения антибиотиков в животноводстве в странах ЕС и эта ситуация приводит к ошибкам

регулирования. Информация о количестве использованных антимикробных препаратов у продуктивных животных реально недоступна для членов ЕС, хотя ситуация, по мнению Комитета по медицинским продуктам ветеринарного назначения (CVMP) и Европейского медицинского агентства (ЕМА), «медленно меняется к лучшему» [110]. ЕМА (2011) утверждало, что конечная цель сбора данных по применению АМП - пересчет количества препарата на вид животного и категорию продуктивности, принимая во внимание дозировку и продолжительность лечения для каждого АМП, но пока это далеко от текущей ситуации [140].

В настоящее время существует два вида учета применения антибиотиков: по количеству АМП (активного вещества), проданного для использования в животноводстве или по количеству эффективных доз, полученных животными [79]. Второй вид предпочтительнее, так как дозы разных антибиотиков имеют разный вес, отличаясь иногда в десятки раз (например, доза тетрациклина для лечения вестей в 70 раз больше, чем доза фторхинолона) [140].

В некоторых странах ЕС подсчитывают среднюю дозу антибиотика, полученную животным. Например, в Дании отчитываются и по продажам АМП, и в пересчете на дневную дозу животного - метод, схожий с методом отчета ВОЗ по потреблению антибиотиков в медицине. В Нидерландах также делают статистические отчеты по определенной дневной дозе на животное, по каждому классу АМП и виду животного [114, 212].

В США для совершенствования учета количества употребления АМП FDA (2010) предложило ограничение применения препаратов, важных для медицины, для лечения, контроля и предупреждения известных болезней и в целях повышения продуктивности животных; введение ветеринарного контроля за применением этих препаратов, чтобы заменить этим учет проданных препаратов [251].

Во многих случаях в качестве альтернативы применению антибиотиков болезнь можно предотвратить высокой культурой ведения животноводства, созданием чистой окружающей среды и гигиеническими мероприятиями. По

мнению многих авторов, меры, которые могут снизить заболеваемость на фермах, включают:

- **Переход к экстенсивной системе ведения животноводства.** Комфортные условия, свободный выгул и органическое животноводство могут обеспечить более высокий уровень здоровья животных в сочетании с более низким по сравнению с интенсивной системой уровнем применения антибиотиков. Последние исследования, проведенные в Великобритании [169, 201], Норвегии [156] и Швеции [143] показали, что органические молочные фермы, где профилактическое применение антибиотиков у молочных коров сведено к минимуму, достигают того же уровня контроля за заболеванием маститами, что и обычные фермы, где применение АМП является рутинной практикой.
- **Снижение стрессов.** Стресс приводит к угнетению иммунной системы животных, таким образом, снижение стресса улучшает иммунитет животного и его устойчивость к инфекционным болезням [182].
- **Предотвращение смешивания.** Хорошо известно, что смешивание животных разных групп является источником стресса и увеличивает возможность передачи возбудителей инфекционных болезней [303].
- **Соблюдение технологии отъема.** Слишком ранний отъем родившегося молодняка и несоблюдение технологии его выращивания может привести к стрессу и провоцировать болезнь. Более поздний отъем помогает обеспечить большую иммунологическую и физиологическую независимость животного от материнского вскармливания и снижает стресс [300].
- **Поддержание невысокой концентрации поголовья и исключение больших размеров стад.** Высокая концентрация поголовья животных на ограниченной территории облегчают передачу возбудителей болезней и мутацию патогенов с приобретением вирулентных свойств [123].
- **Уменьшение времени транспортировки животных.** Длительное время перевозки животных увеличивает стресс и повышает восприимчивость

организма и вероятность распространения возбудителей инфекционных болезней [136, 182, 211].

- **Селекция животных с природной сопротивляемостью болезням.**

Селекция крепких и здоровых животных получает все более широкое признание в качестве неотъемлемой части успешного ведения животноводства [199, 283]. Интенсивное животноводство, напротив, использует породы животных, селекция которых велась по уровню продуктивности, что подвергает их метаболическому или физиологическому стрессу, повышает риск поражения иммунной системы, снижает сопротивляемость к инфекциям [269].

- **Реформирование интенсивного животноводства по всей Европе.**

Реформирование интенсивного животноводства – наиболее верный и продолжительный путь снижения или исключения нетерапевтического использования антибиотиков в продуктивном животноводстве Европы. Большая численность поголовья, содержание животных, провоцирующее стресс, должны быть заменены экстенсивной беспривязной системой, которая способствует укреплению здоровья животных без дополнительного применения лекарственных препаратов [134, 142].

На основании результатов проведенных исследований, экспертами ЕС были сформулированы следующие рекомендации по рациональному использованию АМП:

- постепенно сокращать профилактическое использование антибиотиков у продуктивных животных, кроме ограниченных, строго определенных ситуаций;
- запретить профилактическое применение и применение без назначения цефалоспоринов III и IV поколений;
- запретить профилактическое применение и применение без назначения у продуктивных животных новых антибиотиков, лицензированных в ЕС [79].

Европейское управление по безопасности пищевых продуктов подготовило рекомендации по надзору за устойчивостью к антибиотикам *Salmonella* и *Campylobacter* [217], а также индикаторных *E.coli* и *Enterococcus* spp. [192], в которых указана необходимость сокращения неоправданного применения антибиотиков в целях ограничения распространения резистентных микроорганизмов.

Как показали недавние исследования, политика отказа от применения АМП приносит положительные результаты. Так, с 2006 года в странах ЕС запрещено использование любых антибиотиков в качестве стимуляторов роста, что не привело к снижению производства продукции животноводства, но послужило причиной уменьшения удельного веса резистентных штаммов (в частности, ванкомицин-резистентных *Enterococcus faecium*), в популяции микроорганизмов как у животных, так и у людей [238].

В США отмечена тенденция снижения удельного веса штаммов *Salmonella*, устойчивых к ЦРС (цефтриаксон) во всех видах продукции животноводства, после подъема, произошедшего в 2002 – 2012 гг. Это может быть вызвано строгим ограничением на применение препаратов этого класса в животноводстве, введенном в 2009 году. В 2014 году процент устойчивых к цефтриаксону штаммов *Salmonella*, выделенных из мяса кур, снизился до 18,0% по сравнению с 38,0% в 2009 году. Среди штаммов, выделенных из фарша индейки, устойчивыми были 7,0%, по сравнению с 22,0% в 2011 году [147].

Малый удельный вес устойчивых к фторхинолонам штаммов *Campylobacter*, выделенных в США от животных и из продукции животноводства, вероятно, объясняется тем, что в США применение препаратов данного класса разрешено только для лечения ряда респираторных инфекций у свиней и крупного рогатого скота, и запрещено в птицеводстве [310].

В Канаде установлена строгая корреляция между случаями резистентности к цефтиофуру S.Heidelberg, выделенных от людей и из товарного мяса цыплят. После законодательной отмены применения этого препарата у цыплят,

резистентность к нему снизилась как у микроорганизмов, выделенных у птицы, так и у людей [123].

На основании вышеизложенного, система мероприятий по предотвращению возникновения и распространения устойчивых штаммов микроорганизмов должна разрабатываться комплексно, с учетом анализа результатов проводимого мониторинга резистентности, данных по применению в животноводстве АМП как для лечения, так и для профилактики инфекционных болезней. Мероприятия должны включать анализ возможности полного или частичного отказа от использования АМП, а также применение препаратов, альтернативных антимикробным в лечебных и профилактических целях.

1.10 Применение препарата Аргумистин® в качестве альтернативы антимикробной терапии

Одним из решений проблемы снижения количества антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов является уменьшение количества АМП, используемых в ветеринарии. Возможным способом достижения этой цели представляется применение препаратов, которые обладают выраженным противомикробным действием, и в то же время не вызывают развитие лекарственной устойчивости микроорганизмов.

Практика показывает, что при соблюдении терапевтических доз, правил и длительности применения, комбинировании с синергичными антимикробными препаратами, серебросодержащие лекарственные средства и материалы весьма эффективны для профилактики и лечения широкого спектра инфекционно-воспалительных процессов человека и животных [53].

Представителем таких комбинированных средств является ветеринарный препарат Аргумистин® (номер регистрационного удостоверения 01-3-14.14-3072№ПВР-3-14.14/03088 от 16.03.2016 г.), выпускаемый в виде двух препаративных форм, содержащих в качестве активных веществ мирамистин 100 мкг/мл и коллоидное серебро 10 или 50 мкг/мл [6, 27], хорошо

зарекомендовавший себя в терапии инфекционных болезней желудочно-кишечного тракта цыплят-бройлеров [28, 33] и поросят [52], острых и хронических эндометритов коров [34, 60].

Уникальный компонентный состав Аргумистина[®] обеспечивает его высокую эффективность в отношении грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также грибов и дрожжей [3, 33, 52].

Изучение биологических свойств наноразмерного серебра показало, что антимикробной активностью обладают ионы Ag^+ , выделяемые с поверхности металла при его медленном окислении. Скорость генерации последних зависит от множества факторов – размера наночастиц и их формы, химической природы стабилизатора наночастиц, состава дисперсионной среды, температуры и др. (Крутяков, Ю.А. с соавт.) [32]. Практика показывает, что содержащие серебро лекарственные средства и материалы при соблюдении терапевтических доз, правил и длительности применения, в комбинации с синергичными антимикробными препаратами, являются весьма эффективными для профилактики и лечения широкого спектра инфекционно-воспалительных процессов и человека и животных (Кузьмин, В.А. с соавт) [3, 40].

Второй компонент Аргумистина[®] - мирамистин - относится к классу катионных поверхностно-активных веществ, молекулы которого способны проникать в структуру клеточных мембран прокариотических микроорганизмов, вызывая увеличение проницаемости клеточной стенки, способствуя выходу из клетки жизненно важных низкомолекулярных веществ – ионов калия, аминокислот и др., нарушая, тем самым, биохимические и дыхательные процессы, энергетический обмен в микробной клетке (Франклин, Т. с соавт., 1984; Лярский, П.П. с соавт., 1985) [43, 69]. Мирамистин обладает антимикробным (Свистов, В.В., 1998) [58], противовирусным (Кривошеин, Ю.С. с соавт., 1997; Свистов, В.В., 1998; Криворутченко, Ю.Л., 1998) [30, 31, 58], противогрибковым (Арзуманян, В.Г., 2002) [3] и иммуномодулирующими (Шатров, В.А., 1992; Кузнецова, Л.В., 1997, Ю.Н.Федоров, 2005) [36, 68, 71] свойствами, относится к малотоксичным средствам (Кривошеин, Ю.С. с соавт., 1977, 1984; Свистов, В.В.,

1998) [32, 58], что делает его перспективным для использования не только в медицине, но и ветеринарии (Пояркова, Т.В., 2005, Крутяков, Ю.А., 2015) [35, 52].

Следовательно, препарат Аргумистин[®], учитывая его антибактериальную, противовирусную и иммуномодулирующую активность, а также низкую токсичность, может быть рекомендован в качестве альтернативного антибиотикам средства при лечении инфекционных болезней сельскохозяйственных животных

1.10 Заключение по обзору литературы

Исследователями всего мира признано, что проблема возникновения и распространения устойчивых к АМП штаммов микроорганизмов носит глобальный характер и причиняет значительный экономический ущерб. Данная ситуация сложилась во многом вследствие интенсивного, и зачастую, бесконтрольного применения данных препаратов в сельском хозяйстве и в медицине. Отмечено, что устойчивость различных видов микроорганизмов, выделенных от животных, к определенным группам АМП в каждой стране может иметь особенности, обусловленные стратегией применения АМП, спецификой национальных и региональных способов ведения хозяйства, технологии производства животноводческой продукции.

В настоящее время способы определения чувствительности микроорганизмов к АМП и критерии интерпретации полученных результатов не являются окончательно определенными. В процессе изучения фармакокинетики и фармакодинамики ныне существующих АМП, а также в процессе создании новых препаратов и фармакологических групп, методология определения устойчивости микроорганизмов претерпевает существенные изменения. Это особенно актуально для ветеринарных бактериологов, так как в настоящее время не существует единых критериев оценки результатов определения чувствительности к АМП микроорганизмов, выделенных от животных, по клинической эффективности конкретного препарата для определенного вида сельскохозяйственного животного.

Вопрос методологии определения чувствительности к АМП важен также и с точки зрения биологической безопасности продукции животноводства, поскольку данные научной литературы подтверждают единство механизмов резистентности к АМП у микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных и из продукции животноводства, и у людей. Доказана идентичность генетических детерминант резистентности к АМП у индикаторных микроорганизмов и возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных и человека.

Анализируя ежегодные отчеты программ мониторинга выделения микроорганизмов, передающихся с продуктами питания, действующих в странах Европы и США можно сделать вывод о том, что серотиповой пейзаж штаммов *Salmonella*, выделенных от клинически здоровых и больных сельскохозяйственных животных различных видов, а также продукции из них, в разных странах имеет свои характерные особенности. Однако существуют серологические варианты, имеющие широкое трансконтинентальное распространение, встречающиеся практически у всех видов продуктивных животных: *S.Typhimurium*, *S.Enteritidis*, *S.Infantis*. В странах Европы, США и Канаде у сельскохозяйственных животных широко распространен монофазный вариант серовара *S.Typhimurium*, вызывающий во многих странах крупные вспышки сальмонеллеза у людей. *S.Enteritidis* и *S.Infantis*, в отличие от *S.Typhimurium*, штаммы которого обнаруживают практически у всех видов сельскохозяйственных животных и продукции из них, практически во всех странах мира, фигурируют, а зачастую и доминируют в серотиповом пейзаже штаммов *Salmonella*, выделенных домашней птицы и из продукции птицеводства.

Обращает на себя внимание значительный потенциал условно патогенных микроорганизмов как возбудителей инфекционных болезней кишечной и внекишечной локализации у животных и человека. При определенных условиях, представители различных видов УПМ и их ассоциации, могут вызывать болезни сельскохозяйственных животных, причиняющие значительный экономический ущерб животноводческим предприятиям, такие, как мастит крупного рогатого

скота, диарея молодняка сельскохозяйственных животных бактериальной этиологии.

При рассмотрении ежегодных отчетов об изучении устойчивости штаммов *Salmonella*, осуществляемого в рамках мониторинга в различных странах, а также результатов исследований конкретных случаев выделения устойчивых штаммов *Salmonella*, можно сделать заключение о том, что для создания целостной картины возникновения и распространения устойчивых штаммов мониторинг резистентности на региональном и национальном уровне должен охватывать наиболее актуальные фармакологические группы препаратов, виды продуктивных животных, тип продуктивности животного, вид продукции животноводства и другие факторы. Поскольку доказано, что резистентные штаммы могут иметь клональный характер распространения, необходимо проводить субтипирование штаммов *Salmonella* не только по серологическим свойствам, но и с применением молекулярно-генетических. Наиболее распространенными представителями таких клонов являются: монофазный вариант серологического варианта S.Typhimurium, обладающий множественной устойчивостью к АМП, штаммы которого на протяжении последних 20 лет регулярно изолируют от животных и из продукции животноводства на территории Евросоюза, в США и других странах мира; полирезистентный клон S.Infantis, распространенный в ряде стран Европы, и особенно, в Италии; полирезистентный клон S.Derby, вызывающий болезни у индеек на территории Великобритании и другие.

Установлено, доля условно патогенных микроорганизмов устойчивых к АМП больше сравнению с *Salmonella*. По мнению многих исследователей, это объясняется тем, что данные микроорганизмы являются облигатными обитателями организма животного и имеют большой контакт с АМП, применяемыми в животноводстве. Таким образом, мониторинг устойчивости представителей УПМ, наряду с возбудителями инфекционных болезней, такими как *Salmonella* и *Campylobacter*, дает более полное представление о развитии резистентности в популяции микроорганизмов, выделенных от животных. Во все существующие системы мониторинга резистентности включены «индикаторные»

микроорганизмы, являющиеся обычными представителями микрофлоры кишечника теплокровных животных: непатогенная *Escherichia coli* и *Enterococcus* spp., изучение устойчивости которых дает возможность понять тенденцию развития устойчивости к АМП.

Изучение специфических профилей резистентности к АМП позволяет проследить пути распространения устойчивых штаммов среди продуктивных животных, по технологической цепочке производства продуктов питания животного происхождения. Таким образом, профили резистентности могут служить своеобразной «эпидемиологической меткой», полезным инструментом при расшифровке вспышек инфекционных болезней у животных и случаев возникновения зоонозов у людей.

Для создания целостного представления о возникновении и распространении устойчивых штаммов на национальном и наднациональном уровнях созданы программы мониторинга резистентности микроорганизмов к АМП, включающие методологию отбора проб (кратность отбора, вид сельскохозяйственных животных, тип их продуктивности, виды продуктов животного происхождения), перечень микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней животных и человека, актуальных для конкретного региона, а также перечень групп АМП, к которым будет определяться чувствительность. Надзор может охватывать штаммы, выделенные отдельно от животных, людей и продукции животноводства. Оптимальным является интегрированный надзор, включающий все вышеперечисленные категории штаммов. Ряд программ мониторинга содержит информацию по количеству АМП, использованных в животноводстве и медицине для каждой категории.

Как логическое продолжение надзора за резистентностью, система мероприятий по предотвращению возникновения и распространения устойчивых штаммов микроорганизмов должна разрабатываться комплексно, с учетом анализа результатов проводимого мониторинга резистентности, данных по применению АМП в животноводстве, как для лечения, так и для профилактики инфекционных болезней. Данные мероприятия должны включать стратегию

рационального применения АМП, с перспективой коррекции или полного изменения технологии выращивания животных и производства продукции животного происхождения, а также использование в лечебных и профилактических целях препаратов, альтернативных антимикробным, таких как бактериофаги и антимикробные препараты, не являющиеся антибиотиками.

Одним из представителей последних является ветеринарный препарат Аргумистин®, разработанный на основе мирамистина, обогащенный наночастицами серебра. Согласно литературным данным, этот препарат обладает антибактериальной, противовирусной и иммуномодулирующей активностью, малотоксичен и может быть рекомендован в качестве альтернативного средства при лечении инфекционных болезней сельскохозяйственных животных.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы исследования

2.1.1 Материалы исследования

Работа выполнена в период 2014 – 2016 гг. в лаборатории кишечных инфекций ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», является составной частью НИР по теме: «Совершенствование лабораторной диагностики бактериальных возбудителей диарейных заболеваний. Генетическое разнообразие факторов вирулентности, механизмов резистентности к антимикробным препаратам» и кафедре эпизоотологии им. В.П.Урбана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» по научно-исследовательской работе Тема № 4 «Изучение инфекционных болезней, разработка систем противоэпизоотических мероприятий и методических разработок» № госрегистрации 01860125587 .

Экспериментальные исследования проведены в период с 2004 по 2016 год.

Проанализированы данные, предоставленные на основании договора о научно-практическом сотрудничестве Федеральным государственным бюджетным учреждением «Ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория» (ЛМВЛ) по выделению в период 2006 – 2016 гг. на территории Северо-Западного ФО 1731 штамма *Salmonella enterica subsp. enterica* от больных, вынужденно убитых и павших продуктивных животных, из фекалий здоровых животных, из продукции животноводства и из кормов (Таблица 4).

Таблица 4. Количество штаммов *Salmonella*, выделенных из материала от животных, проб продукции животноводства и кормов в 2006 – 2016 гг.

Источник выделения	Количество штаммов
Патологический материал от птицы	185

Фекалии птицы	94
Куриные эмбрионы и инкубационное яйцо	111
Патологический материал от крупного рогатого скота	124
Патологический материал от свиней	286
Пробы продукции птицеводства	473
Пробы продукции мясного и молочного скотоводства	40
Пробы продукции свиноводства	87
Пробы кормов растительного происхождения и кормовых дрожжей	155
Пробы кормов животного происхождения	176
ВСЕГО	1731

С 2004 по 2016 годы на чувствительность к антимикробным препаратам было исследовано 482 штамма *Salmonella*, выделенных в эти годы на территории Северо-Западного федерального округа Российской Федерации от больных, павших и вынужденно убитых продуктивных животных, из пищевых продуктов животного происхождения и из кормов. В лабораторию кишечных инфекций НИИЭМ имени Пастера штаммы поступали из Федерального государственного бюджетного учреждения «Ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория», Федерального бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины», Государственного научного учреждения Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт птицеводства Российской академии сельскохозяйственных наук и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на основании договоров о научно-практическом сотрудничестве. Культуры *Salmonella* принадлежали к 62 серологическим вариантам вида *Salmonella enterica* подвида

enterica, а также нетипируемые *Salmonella* групп В, С, и Е. В таблице 5 (см. Приложение) представлен список серологических вариантов изученных штаммов *Salmonella*.

С целью выделения штаммов условно патогенных микроорганизмов нами было проведено бактериологическое исследование 90 проб охлажденной говядины, 56 проб секрета молочных желез коров и 48 проб испражнений телят.

У выделенных 144 штаммов условно патогенных микроорганизмов была определена чувствительность к антимикробным препаратам. Видовой состав и количество штаммов изученных микроорганизмов представлен в таблице 6.

Таблица 6. Виды и количество изученных штаммов микроорганизмов

№ п\п	Вид микроорганизмов	Количество изученных штаммов
1.	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i>	482
2.	<i>Escherichia coli</i>	128
3.	<i>Enterobacter kobei</i>	3
4.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5
5.	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
6.	<i>Klebsiella ozenae</i>	1
7.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
8.	<i>Proteus mirabilis</i>	3
ИТОГО		626

Эпизоотическая ситуация в ЗАО «Совхоз «Предпортовый» Красносельского района Санкт-Петербурга была изучена по схеме, предложенной А.И. Бакуловым (1979) [5] с учетом ветеринарных отчетных документов хозяйства и материалов собственных исследований.

2.1.2 Методы исследования

2.1.2.1 Выделение культур микроорганизмов

2.1.2.1.1 Выделение культур *Salmonella* из патологического материала, продуктов животного происхождения и кормов

Выделение и идентификация *Salmonella* из патологического материала, кормов и продуктов животного происхождения проводили на базе ФГБУ «Ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория» согласно ГОСТ 31659-2012 (ISO 6579:202) «ПРОДУКТЫ ПИЩЕВЫЕ. Методы выявления бактерий рода *Salmonella*» [9], ГОСТ 31468-2012 «МЯСО ПТИЦЫ, СУБПРОДУКТЫ И ПОЛУФАБРИКАТЫ ИЗ МЯСА ПТИЦЫ. Методы выявления сальмонелл» [10], Методическим указаниям МУ 4.2.2723-10 «ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ, ОБНАРУЖЕНИЕ САЛЬМОНЕЛЛ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ И ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ» [46].

2.1.2.1.2 Выделение культур условно патогенных микроорганизмов из говядины

Выделение из проб говядины и идентификация штаммов *E.coli* была проведена совместно с доцентом кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, к.в.н. Л.И.Смирновой. Нами были исследованы 90 проб охлаждённой говядины, не подвергавшейся замораживанию, приобретённой в предприятиях розничной торговли Санкт-Петербурга в период с ноября 2011 года по январь 2013 года. По органолептическим показателям пробы мяса соответствовали нормативам. Исследование проводили бактериоскопическим и бактериологическим методом, согласно методическим указаниям МУК 4.2.2963-11 «Методические указания по лабораторной диагностике болезней, вызываемых

Escherichia coli, продуцирующих шигатоксины (STEC-культуры), и обнаружению возбудителей STEC-инфекций в пищевых продуктах» [47].

2.1.2.1.3 Выделение культур условно патогенных микроорганизмов из секрета молочных желез

Бактериологическое исследование проб секрета молочных желез и последующая идентификация штаммов была проведена совместно с доцентом кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, к.в.н. Л.И.Смирновой. На молочно-товарной ферме ЗАО «Предпортовый» Ленинградской области в декабре 2013 года было проведено бактериологическое исследование 56 проб секрета молочных желез лактирующих коров, содержащихся без выгула, с острыми, подострыми и хроническими маститами. Пробы секрета молочных желез (30-50 мл) брали в стерильные пластиковые ёмкости после тщательной обработки вымени мыльным раствором, дезинфекции сосков 70% этиловым спиртом и сдаивания первой порции молока в отдельную посуду. Пробы были доставлены в лабораторию в изотермической таре. Бактериологическое исследование начинали не позднее 2-х часов после отбора проб. Для выявления колиформных бактерий первичные посеы проводили на среду Кесслера и среду Эндо.

2.1.2.1.4 Выделение культур микроорганизмов из фекалий

Пробы испражнений 24 телят с клиническими признаками острого колита были взяты в мае и июле 2015 года в ЗАО «Предпортовый» Красносельского района Санкт-Петербурга. Пробы были доставлены в лабораторию кишечных инфекций федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский

научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» в изотермической таре в течение 2 часов после взятия.

Из фекалий готовили десятикратные разведения в стерильном физиологическом растворе. Для выявления *Campylobacter* фекалии в разведении 1g1 высевали на среду *Campylobacter* CCDA (Cisco Ceritfied Design Associate). Высев десятикратных разведений фекалий 1g4 – 1g6 проводили на среду Эндо и разведения 1g5 – на мясопептонный агар с добавлением 5% крови. Выделенные колонии микроорганизмов подсчитывали и идентифицировали.

2.1.2.2 Идентификация выделенных культур

2.1.2.2.1 Идентификация по культурально-биохимическим свойствам

Идентификацию полученных культур проводили классическими бактериологическими методами, а также с помощью автоматического бактериологического анализатора “Vitek Compact 2” (карты GN для грамотрицательных микроорганизмов) производства Biomerieux согласно инструкции производителя.

2.1.2.2.2 Идентификация методом времяпролетной масс-спектрометрии

Времяпролетная MALDI-TOF масс-спектрометрия ряда культур, для подтверждения результатов идентификации традиционными культурально-биохимическими методами, была проведена на MALDI-TOF масс спектрометре “Microflex LRF” (Bruker Daltonik, Германия) с помощью программного обеспечения “FlexControl” 3.3 (Bruker Daltonik, Германия), согласно инструкции производителя.

2.1.2.2.3 Серологическая идентификация

2.1.2.2.3.1 Серологическая идентификация штаммов *Salmonella enterica*

Серологическую формулу выделенных культур *Salmonella enterica* определяли в реакции агглютинации на стекле с моно- и поливалентными О- и Н-сыворотками диагностическими адсорбированными для РА ПЕТСАЛ® производства ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» согласно инструкции производителя. Серологический вариант штамма определялся на основании серологической формулы в соответствии со схемой Кауфмана-Уайта [80].

2.1.2.2.3.2 Серологическая идентификация штаммов *Escherichia coli*

Серологическую группу выделенных культур *Escherichia coli* определяли в реакции агглютинации на стекле с использованием набора сывороток «О»-коли агглютинирующих производства ФКП «Армавирская биофабрика» согласно инструкции производителя.

2.1.2.3 Определение чувствительности к антимикробным препаратам

Идентифицированные культуры тестировали на чувствительность к антимикробным препаратам диско-диффузионным методом, до 2015 года согласно Методическим указаниям по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.12.1890-04, утвержденными Минздравом России в 2004 году) [45]; с 2015 года - согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [50]. Использовали диски, содержащие антибиотики следующих классов: амфениколы (хлорамфеникол), хинолоны/фторхинолоны (налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, пефлоксацин), пенициллины

(ампициллин, амоксициллин/клавулановая кислота), цефалоспорины (цефтазидим, цефепим, цефотаксим), карбапенемы (меропенем), сульфаниламиды и ко-тримоксазол, тетрациклины (тетрациклин), аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин), нитрофураны (нитрофурантоин). Наличие β -лактамазы расширенного спектра подтверждали с помощью метода двойных дисков, а также с помощью наборов Kits for detection of resistance mechanisms: AmpC Confirm Kit: AmpC *Enterobacteriaceae* и Total ESBL Confirm Kit: ESBLs производства Rosco Diagnostica (Дания), согласно инструкции производителя.

2.1.2.4 Интерпретация и анализ результатов определения чувствительности к антимикробным препаратам

Штаммы микроорганизмов подразделяли на чувствительные, умеренно-резистентные и резистентные в соответствии с зоной подавления роста вокруг диска с антимикробным препаратом согласно нормативным документам. До 2015 года оценка результатов проводилась в соответствии с Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.12.1890-04, утвержденными Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации в 2004 году) [45]; начиная с 2015 года – в соответствии с Клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», утвержденным на Расширенном совещании Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии 22.05.2015 года [50].

Для последующего анализа полученных результатов штаммы, относящиеся к категории умеренно-резистентных, были объединены с категорией резистентных штаммов. Резистентные штаммы согласно рекомендациям EUCAST разделяли на следующие группы: устойчивые к одной и двум группам АМП, полирезистентные – устойчивые к трем и более группам АМП, и входящие в эту

группу экстремально резистентные штаммы – чувствительные к одной или двум группам АМП [141].

2.1.2.5 Молекулярно-генетические исследования

2.1.2.5.1 Выделение микробной ДНК

Выделение микробной ДНК осуществляли с использованием набора InstaGene^М Matrix производства Bio-Rad Laboratories (Catalog # 732-6030). Согласно инструкции производителя, микробную ДНК выделяли из 24-часовых культур, выросших на мясопептонном агаре. В пробирках Эппендорф готовили взвесь из одной колонии микроорганизмов в 1мл ультрачистой стерильной воды, полученную суспензию центрифугировали при 10000 – 12000 об/мин в течение 1 минуты. Надосадочную жидкость удаляли. К осадку добавляли 200µl InstaGene Matrix и инкубировали при 56°С в течение 15 – 30 минут, затем тщательно перемешивали в течение 10 секунд и помещали в кипящую водяную баню на 8 мин. После этого вновь тщательно перемешивали 10 секунд и центрифугировали при 10000 – 12000 об/мин в течение 2 – 3 мин. Полученный раствор ДНК хранили при температуре -20° С.

2.1.2.5.2 Определение класса β-лактамазы расширенного спектра

Изучение генетических детерминант продукции β-лактамаз расширенного спектра было проведено совместно со старшим научным сотрудником лаборатории кишечных инфекций федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», к.м.н. С.А.Егоровой. Класс β-лактамазы расширенного спектра устанавливали с помощью метода ПЦР со специфическими праймерами (Таблица 7).

Таблица 7. Нуклеотидные последовательности праймеров, использованных для определения класса β-лактамаз расширенного спектра

Класс БЛРС	Ген, кодирующий продукцию БЛРС	Нуклеотидные последовательности праймеров	Ссылка
CTX-M	<i>bla</i> _{CTX-M}	F: SCS ATG TGC AGY ACC AGT AA R: CCG CRA TAT CRT TGG TGG TG	279
CTX-M1	<i>bla</i> _{CTX-M group 1}	F: TTA GGA ART GTG CCG CTG YA R: CGA TAT CGT TGG TGG TRC CAT	113
CTX-M9	<i>bla</i> _{CTX-M group 9}	F: TCA AGC CTG CCG ATC TGG T R: TGA TTC TCG CCG CTG AAG	113
CMY	<i>bla</i> _{CMY}	F: CGA AGA GGC AAT GAC CAG AC R: ACG GAC AGG GTT AGG ATA GY	113
TEM	<i>bla</i> _{TEM}	F: GTA TCC GCT CAT GAG ACA ATA R: TCT AAA GTA TAT ATG AGT AAA C	84

Для постановки ПЦР 2μl выделенной ДНК растворяли в 50μl смеси для ПЦР, состоящей из ПЦР-буфера (10mM Tris-HCl, pH 8,3; 50mM KCl; 1,5mM MgCl₂), 200μl смеси нуклеотидов, 1U Taq-полимеразы. Праймеры добавляли до конечной концентрации: для детекции *bla*_{CTX-M} – F:0,4 pmol/μl и R:0,2pmol/μl; *bla*_{CTX-M group 1} – F:0,4 pmol/μl и R: 0,2 pmol/μl; *bla*_{CTX-M group 9} – каждый праймер до 0,4 pmol/μl; *bla*_{CMY} – каждый праймер до 0,2 pmol/μl; каждый праймер до *bla*_{TEM} – 0,4 pmol/μl.

Условия ПЦР: для детекции *bla*_{TEM}: денатурация при 94° 5 мин, 35 циклов 94° 30 сек, 55° 60 сек, 72° 60 сек, финальная элонгация 72° 10 мин, для детекции *bla*_{CTX-M}: денатурация при 94° 5 мин, 30 циклов 94° 30 сек, 55° 60 сек, 72° 60 сек, финальная элонгация 72° 10 мин, для детекции *bla*_{CTX-M group 1}, *bla*_{CTX-M group 9}, *bla*_{CMY}: денатурация при 94° 10 мин, 30 циклов 94° 40 сек, 60° 40 сек, 72° 60 сек, финальная элонгация 72° 7 мин.

Ампликоны визуализировали при электрофорезе ПЦР-продукта в 2% агарозном геле с добавлением бромистого этидия при 100V в течение 1 часа.

2.1.2.5.3 Определение точечных мутаций

Локализацию мутации в QRDR области гена *gyrA* у 6 штаммов *Salmonella* (3 штамма *ser.Enteritidis* и 3 штамма *ser.Infantis*, как у представителей наиболее часто встречающихся сероваров), устойчивых к фторхинолонам, была определена путем прямого секвенирования амплифицированного фрагмента с помощью праймеров STGYRA1 и STGYRA12-GT участка микробной ДНК [230]. Секвенирование было проведено к.м.н. В.К. Козыревой (Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия).

Таблица 8. Нуклеотидные последовательности, использованные для амплификации QRDR области гена *gyrA*

Наименование	Последовательность нуклеотидов 5'-3'	Ссылка
STGYRA1	TGTCCGAGATGGCCTGAAGC	231
STGYRA12-GT	CGTTGATGACTTCCGTCAGGT	

2.1.2.5.4 Определение факторов вирулентности у *Escherichia coli*

Изучение факторов вирулентности у штаммов *Escherichia coli* было проведено совместно со старшим научным сотрудником лаборатории кишечных инфекций федерального бюджетного учреждения науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», к.м.н. М.А.Макаровой. Принадлежность выделенных штаммов *Escherichia coli* к ЕНЕС устанавливали методом ПЦР с использованием набора реагентов для выявления и дифференциации ДНК диареогенных *Escherichia coli* в

объектах окружающей среды и клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® Эшерихиозы-FL» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора согласно инструкции производителя.

У штаммов *Escherichia coli*, отнесенных к ЕНЕС по результатам описанного выше исследования, определяли наличие генов, кодирующих факторы вирулентности методом ПЦР в режиме реального времени со специфическими праймерами (Таблица 9).

Таблица 9. Нуклеотидные последовательности, использованные для амплификации генов, кодирующих факторы вирулентности у энтерогеморрагических *Escherichia coli*

Фактор вирулентности	Ген, кодирующий фактор вирулентности	Нуклеотидные последовательности праймеров	Ссылка
Продукция интимина	<i>eaeA</i>	F: ATG CTT AGT GCT GGT TTA GG R: GCC TTC ATC ATT TCG CTT TC	163
Продукция шигаподобного токсина	<i>stxI</i>	F: CTG GAT TTA ATG TCG CAT AGT G R: AGA ACG CCC ACT GAG ATC ATC	163

Смесь для постановки ПЦР с конечным объемом 25µl состояла из 0,5U полимеразы, в буфере с конечным содержанием нуклеотидов 200µl и 4mM MgCl₂. Праймеры были добавлены до конечной концентрации 0,56µl (для детекции гена *eaeA*) и 0,12µl (для детекции генов *stxI*). Sybr green I был добавлен согласно инструкции производителя. Для предотвращения неспецифической

амплификации была применена методика hot-start. Циклы амплификации включали в себя инкубацию при 98° 50сек, 60° 20 сек, 72° 30 сек и 72° 1 сек. После 25 циклов кривую плавления оценивали в интервале 73° – 95° при скорости 2,5°С в секунду [163].

2.1.2.6 Определение продукции токсинов у штаммов EHEC

Продукцию шигаподобного токсина определяли иммунохроматографическим методом с использованием теста RIDA®QUICK Verotoxin производства R-Biofarm AG согласно инструкции производителя.

2.1.2.7 Определение вирулентности культур *Klebsiella pneumoniae* для лабораторных животных

Изучение вирулентности культур *Klebsiella pneumoniae* для лабораторных животных было проведено совместно с доцентом кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации, к.в.н. Л.И.Смирновой. Вирулентность выделенных культур определяли постановкой биопробы на белых мышах при введении им подкожно смыва суточной агаровой культуры ($5,0 \times 10^5$ КОЕ/мл) в дозе 0,2 мл.

2.1.2.8 Определение гипермукоидного фенотипа у штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Принадлежность культур *Klebsiella pneumoniae* к гипермукоидному фенотипу определяли при постановке string-теста по методике, описанной A.S.Shon (2013) [286]. Культуры *Klebsiella pneumoniae* культивировали в течение 24 часов на мясопептонном агаре с содержанием 5% эритроцитов барана. Тест

считали положительным, если за бактериологической петлей вертикально тянулся слизистый тяж из культуры длиной 5мм и более.

2.1.2.9 Изучение бактерицидного действия препарата Аргумистин®:

2.1.2.9.1 Опыт с нативным препаратом Аргумистин®

Для определения бактерицидного действия препарата Аргумистин® в качестве тестовых нами были взяты три штамма: штамм *S.Typhimurium*, выделенный из свинины, гипермукоидный штамм *K.pneumoniae*, выделенный из секрета молочных желез коровы, больной маститом и штамм *E.coli*, изолированный из фекалий теленка, больного колитом. Все штаммы обладали множественной устойчивостью к АМП. Из микроорганизмов готовили взвесь в физиологическом растворе содержащую 10^9 КОЕ/мл. Препарат Аргумистин® (нативный) разливали в стерильные пробирки по 4,5 мл и смешивали с 0,5 мл взвеси каждого микроорганизма. После экспозиции 0,5 часа, 1 час и 3 часа проводили высевы по 0,1 мл на мясопептонный агар с последующим подсчетом колоний и в пептонную воду для учета бактериостатического действия. В качестве контроля использовали взвесь тех же микроорганизмов с физиологическим раствором.

2.1.2.9.2 Опыт с препаратом Аргумистин® 0,8%

Из культур штаммов, использованных для опыта по изучению нативного препарата Аргумистин® готовили взвесь в физиологическом растворе до концентрации 1×10^5 КОЕ/мл. Препарат Аргумистин® (0,8%) разливали в стерильные пробирки по 4,5 мл и смешивали с 0,5 мл взвеси каждого микроорганизма. После экспозиции 0,5 часа, 1 час, 3 часа, 5 часов проводили высевы по 0,1 мл на мясопептонный агар с последующим подсчетом колоний. В качестве контроля использовали взвесь тех же микроорганизмов в концентрации 10^5 КОЕ/мл с физиологическим раствором.

2.1.2.10 Применение препарата «Аргумистин®» для лечения телят, больных диареей

Исследование эффективности препарата Аргумистин® было проведено в ЗАО «Предпортовый» Красносельского района г. Санкт-Петербурга совместно с аспирантом кафедры эпизоотологии имени В.П.Урбана федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» Министерства сельского хозяйства Российской Федерации Т.А.Скриплёвой. Согласно данным ветеринарной отчетности за 2014 год, в ЗАО «Предпортовый» болезни желудочно-кишечного тракта телят регистрировали, в основном, у телят в возрасте 10-15 дней и 30-40 дней и проявляются в виде колитов.

Исследование проводили среди телят возраста 10-15 дней. Для опыта были выбраны 15 телят с признаками инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта: угнетение, вялость, диарея, повышение температуры тела. Из телят были сформированы 3 опытных группы (по 5 голов в каждой группе).

Перед началом исследования у всех телят были отобраны пробы кала для проведения вирусологического, бактериологического и гельминтологического исследований. Вирусологическое исследование проводили в бактериологической лаборатории Роспотребнадзора (районное отделение Московского района г.Санкт-Петербурга), гельминтологическое – на кафедре паразитологии им. В.Л. Якимова ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ». Экономический эффект применения препарата Аргумистин® рассчитывали по методическому пособию О.А.Липатовой (2006) [62].

Препарат Аргумистин® (100 мкг/мл мирамистина, 10 мкг/мл коллоидного серебра) применяли перорально в разведении 8 мл препарата в 992 мл воды в дозе 100 мл раствора 3 раза в день, через 2 часа после кормления (выпаивания) телят в течение 7 дней (Таблица 10).

Таблица 10. Схема применения препарата Аргумистин® [57]

Группа телят	Применение Аргумистина®	Курс лечения
Опытная 1	Аргумистин® 0,8 %	3 раза в день по 100 мл через 2 часа после выпаивания, в течение 7 дней
Опытная 2	Аргумистин® 0,8 % + стандартная схема лечения	
Контрольная	стандартная схема лечения	5 дней

Для второй опытной группы применение Аргумистина® сочетали с обычной схемой лечения колитов, применяемой в данном хозяйстве: «голодный» день (замена молока на раствор электролита), применение сорбентов (смектавет, карбовет), при повышенной температуре – антибиотики подкожно или внутримышечно (энроксил – 0,5%-й раствор подкожно в дозе 0,5 мл на 10 кг массы тела теленка в течение 3 дней, тетрациклин – внутримышечно, 0,5 г на 10 кг массы теленка в виде 2,5%-го раствора) [62].

В качестве контрольной группы были выбраны телята с признаками колита, которых лечили по обычной схеме, применяемой в хозяйстве.

Критериями выздоровления являлись прекращение диареи и восстановление аппетита.

2.1.2.11 Картографический анализ

В формате программы Microsoft Office Excel 2007 была сформирована база данных, включающая результаты изучения чувствительности к АМП 207 штаммов *Salmonella*, выделенных на территории Ленинградской области с 2004 по 2016 гг. от больных, павших и вынужденно убитых продуктивных животных, из продукции животноводства и кормов. Штаммы *Salmonella* разделяли по

серологическому варианту, району источника выделения, по видам источников выделения (птица, крупный рогатый скот, свиньи, продукция птицеводства, молочного и мясного скотоводства, свиноводства, корма), а также по чувствительности к АМП: (чувствительные, устойчивые к 1 – 2 группам АМП, полирезистентные, в том числе экстремально резистентные).

Используя программу QGIS (версия 2.18) и открытые данные по административно-территориальному делению Российской Федерации в формате ESRI shape из проекта OpenStreetMap (OSM), на карту Ленинградской области, разделенной на районы, нанесли данные по изоляции штаммов *Salmonella* с различной устойчивостью к АМП, отдельно для каждого года анализируемого периода. В легенде карты разными цветами были обозначены категории штамма: чувствительные, резистентные к 1-2 группам АМП, полирезистентные, экстремально резистентные. Территорию района закрашивали в соответствии с категорией выделенных штаммов. Отдельным цветом были обозначены районы области, в которых *Salmonella* в текущем году обнаружены не были. В проект были внесены в текстовом формате данные для каждого района по чувствительности выделенных штаммов *Salmonella*, с указанием серологического варианта и источника выделения. Работы с программой QGIS были проведены совместно с начальником отдела дистанционного обучения и проектирования «клиент-серверных» интернет приложений УИ федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики», к.ф-т.н. И.А.Хахаевым.

2.1.2.12 Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с помощью программы Microsoft Office Excel 2007. Выявление и описание тенденций изменения долей устойчивых и полирезистентных штаммов, выделенных от свиней, а также изменения количества микроорганизмов при исследовании бактерицидных свойств

препарата Аргумистин® проводили с помощью анализа динамических рядов. Выравнивание кривых, характеризующих изменения анализируемых показателей, проводили с использованием функции аппроксимации. Линия тренда представляет собой прямую, описанную уравнением. Для каждого тренда приводится величина достоверности аппроксимации (R^2) [21]. На основании полученных результатов линия тренда продлена на два временных периода, что позволяет прогнозировать дальнейшее изменение анализируемого показателя.

Доверительный интервал вычисляли Microsoft Office Excel 2007. Наличие различий оценивали по уровню значимости p , рассчитанному с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса с использованием on-line калькулятора biometrika.ru. Значимым считали различие при $p < 0,05$.

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. 2.1 Эпизоотологический анализ выделения штаммов *Salmonella* от животных, из продукции животноводства и из кормов на территории Северо-Западного ФО в 2006 – 2016 гг.

По данным Ленинградской межобластной ветеринарной лаборатории, в 2006–2016 гг. на территории Северо-Западного ФО от больных, вынужденно убитых и павших продуктивных животных, из фекалий здоровых животных, из продукции животноводства и из кормов был выделен 1731 штамм *Salmonella enterica subsp. enterica*, принадлежащих к 71 серологическому варианту.

Значительная доля штаммов *Salmonella*, выделенных от больных, вынужденно убитых и павших животных (44,5%), принадлежала к серологическим вариантам, занимающим ведущее положение в этиологической структуре сальмонеллезов, как животных, так и человека: S.Enteritidis, S.Typhimurium и S.Infantis (Таблица 11).

Таблица 11. Серологические варианты *Salmonella*, наиболее часто выделяемые от больных, вынужденно убитых и павших животных (n=800)

Серологический вариант	Количество штаммов	Удельный вес от общего числа штаммов, выделенных от животных, %
S. Enteritidis	239	29,9
S.Typhimurium	174	21,8
S.Choleraesuis	110	13,7
S.Dublin	103	12,9
S.Infantis	91	11,4
S.Derby	43	5,4

Для каждого вида сельскохозяйственных животных был характерен свой спектр серологических вариантов выделяемых *Salmonella*. Среди сероваров,

выделенных от каждого вида животных, представлены варианты, адаптированные для конкретного вида: *S.Choleraesuis* и *S.Typhisuis* – для свиней, *S.Dublin* – для крупного рогатого скота, *S.Gallinarum* – для птиц.

Серовары *Salmonella*, выделенные от птиц

В таблице 12 (см. Приложение) показано, что из материала, полученного от птицы (патологический материал от павших и вынужденно убитых птиц, фекалии, эмбрионы, инкубационное яйцо), было выделено 185 штаммов *Salmonella*, принадлежащих к семи серологическим вариантам групп В, С и D, а также нетипируемые штаммы *Salmonella*, принадлежащие к группе В. На рисунке 1 представлено соотношение серологических вариантов *Salmonella*, выделенных от птиц.

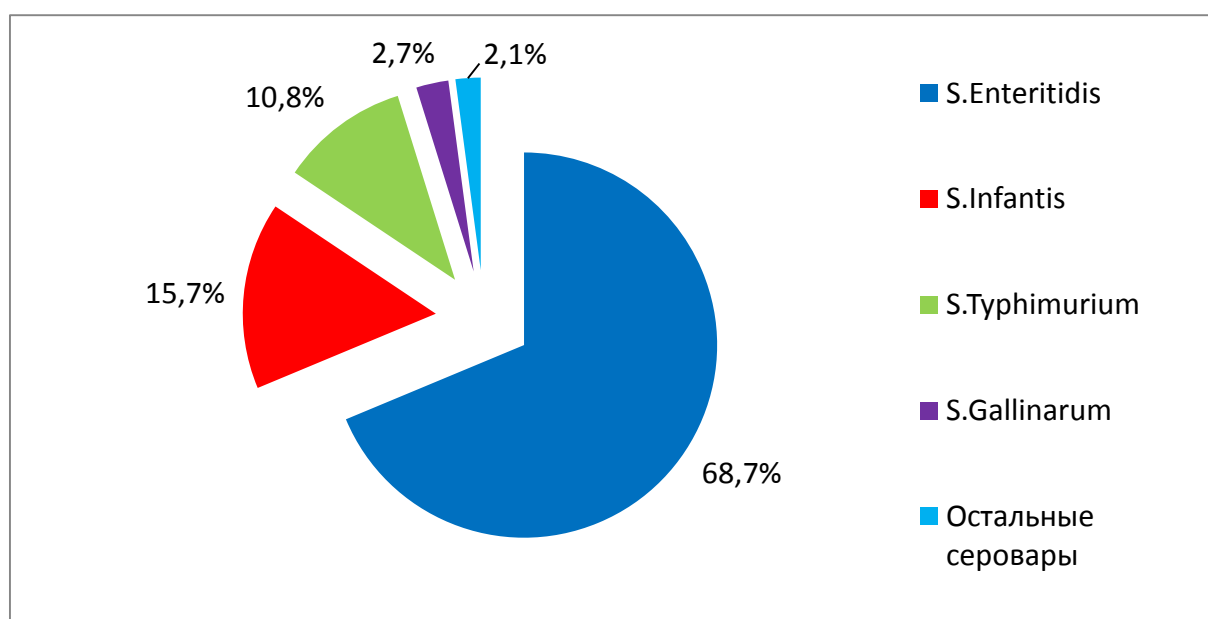


Рисунок 1. Серологические варианты *Salmonella*, выделенные от птиц в 2006-2015 гг. (n=185)

Как видно из рисунка 1, большинство штаммов *Salmonella*, выделенных от птиц, принадлежали к серологическим вариантам *S.Enteritidis* (68,7%), *S.Infantis* (15,7%), *S.Typhimurium* (10,8%). Удельный вес штаммов хозяин-адаптированного для птиц серовара *S.Gallinarum* был незначителен – 2,7%; доля остальных

сероваров (*S.Lagos* и *S.Stanleyville*), а также нетипируемых штаммов *Salmonella*, принадлежащих к группе В, составляла 2,1%.

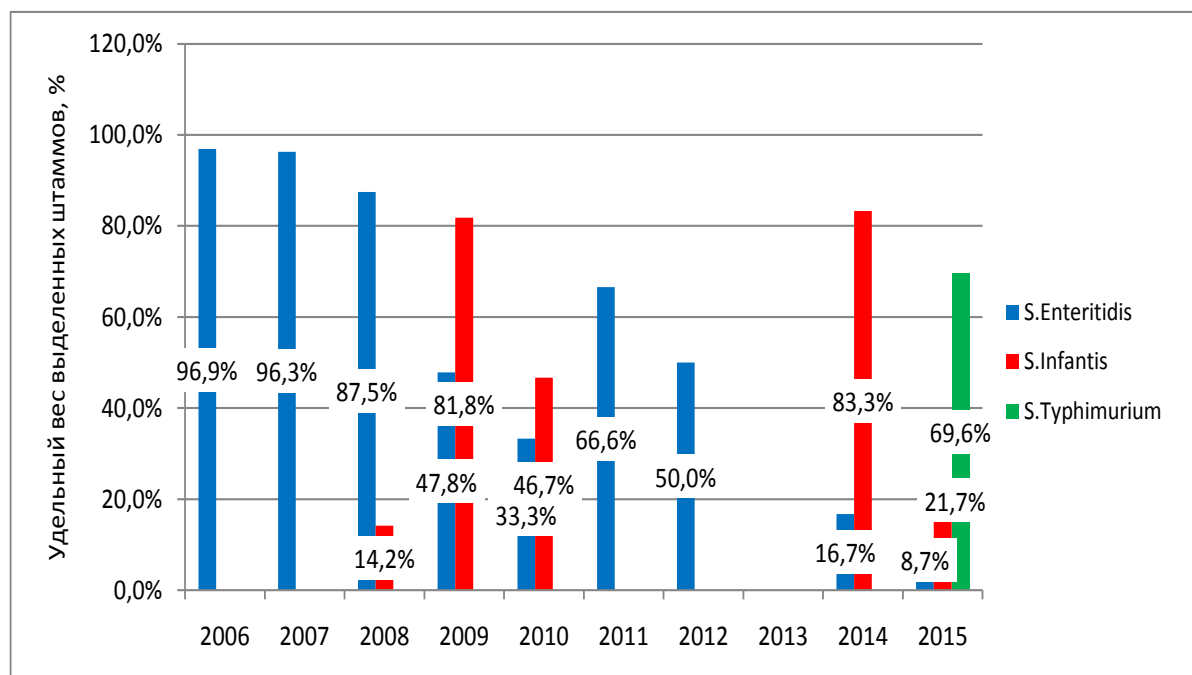


Рисунок 2. Удельный вес штаммов *S.Enteritidis*, *S.Infantis* и *S.Typhimurium*, выделенных от птиц в период 2006 - 2015 гг. (n=185)

Как показано на рисунке 2, в период с 2006 по 2009 годы, а также в 2011 году среди штаммов *Salmonella*, выделенных от птицы, лидировал серовар *S.Enteritidis*: от 96,2% в 2007 году до 47,8% в 2009 году. Выделение *Salmonella*, принадлежащих к этому серологическому варианту, было отмечено во все годы анализируемого периода (2006 – 2015гг.), за исключением 2013 года.

Штаммы серовара *S.Infantis* были выделены в 2008 - 2010 годах, в 2014 и 2015 годах. В 2010 и 2014 годах этот серологический вариант имел наибольший удельный вес среди *Salmonella*, изолированных от птиц. В 2013 году штаммы *S.Enteritidis* и *S.Infantis* выделены не были; зафиксированы единичные находки сероваров *S.Gallinarum* и *S.Stanleyville*. Обращает на себя внимание, что в 2015 году ведущим серологическим вариантом стал серовар *S.Typhimurium*, нетипичный для данного вида животных, удельный вес которого составил 69,6% от всех штаммов, выделенных от птицы в данном году.

В таблице 13 (см. Приложение) приведены данные по выделению штаммов *Salmonella* из фекалий птиц. Всего было выделено 94 штамма *Salmonella*, принадлежащих к 13 серологическим вариантам групп В, С, D и Е. Наибольшее количество штаммов принадлежали к сероварам *S. Infantis* (65,9% от числа штаммов, выделенных из фекалий птиц), *S. Derby* (11,7%), *S. Orion*, *S. Typhimurium* (по 5,3%), *S. Montevideo*, *S. Tennessee* (по 2,1%). Штаммы остальных шести сероваров, в том числе и *S. Enteritidis*, были представлены единичными находками, и их общий удельный вес составлял 7,6%.

Сопоставив данные по выделению *Salmonella* от больных и павших птиц с обнаружением данного микроорганизма в фекалиях здоровых птиц, можно сделать вывод, что значительная часть *Salmonella* проходила через кишечник клинически здоровой птицы, не вызывая заболевания. Исключение составлял серовар *S. Infantis*, который с наибольшей частотой встречался в фекалиях, при этом имея значительный удельный вес в этиологической структуре сальмонеллеза птиц.

Как показано в таблице 14 (см. Приложение), в куриных эмбрионах и инкубационном яйце были обнаружены только штаммы серовара *S. Enteritidis*, что согласуется с многочисленными сведениями о трансвариальной передаче этого возбудителя.

Серовары *Salmonella*, выделенные от крупного рогатого скота

Результаты мониторинга выделения *Salmonella* от крупного рогатого скота представлены в таблице 15 (см. Приложение).

За период 2006 – 2015 гг. было выделено 124 штамма *Salmonella*, принадлежащих к трем серологическим вариантам серологических групп В и D, а также нетипируемые штаммы *Salmonella* этих же групп.

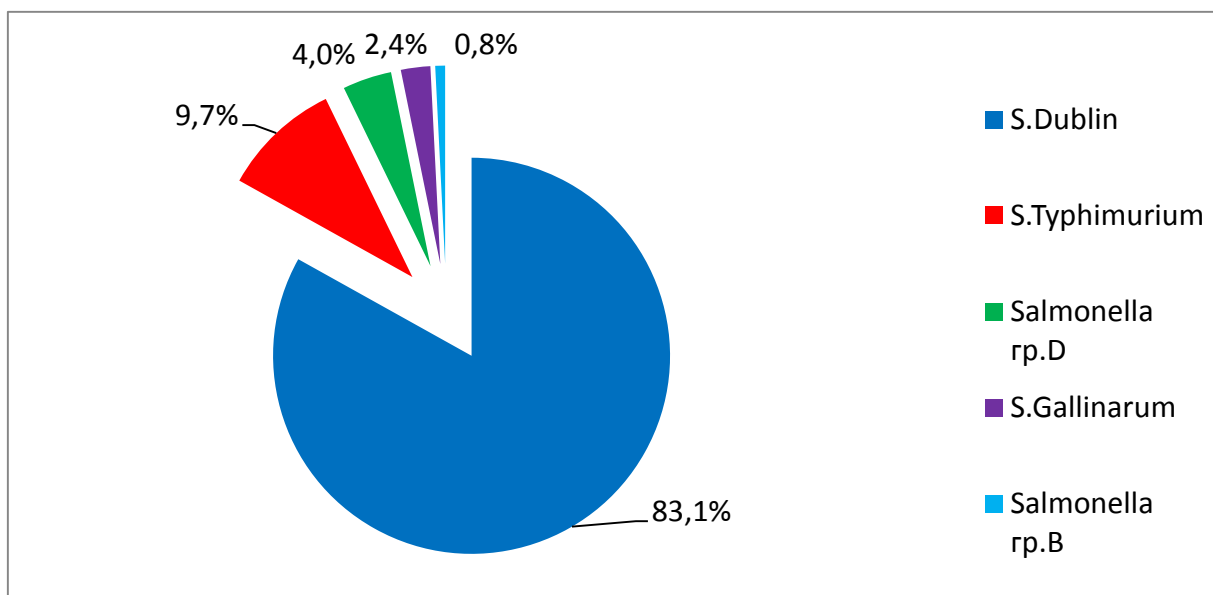


Рисунок 3. Серологические варианты *Salmonella*, выделенные от крупного рогатого скота в 2006 - 2015 гг. (n=124)

Как показано в таблице 15 (см. Приложение), в структуре *Salmonella*, выделенных от крупного рогатого скота, лидирующее положение все годы анализируемого периода занимал хозяин-адаптированный для данного вида животных серологический вариант S.Dublin. Штаммы этого серовара были выделены как от больных, павших и вынужденно обитых животных, так и из навоза.

Обращает на себя внимание, что в отличие *Salmonella*, обнаруженных в помете птиц, из навоза крупного рогатого скота выделяли *Salmonella* тех же серологических вариантов, что и от больных, павших и вынужденно убитых животных. В 2014 году штамм S.Typhimurium был выделен из молока.

Согласно рисунку 3, удельный вес штаммов S.Dublin составлял 83,1%; штаммы второго по значимости серологического варианта S.Typhimurium, имели удельный вес 9,7% от общего количества штаммов, обнаруженных у крупного рогатого скота. Хронология выделения *Salmonella* различных сероваров представлена на рисунке 4, на котором проиллюстрировано, что в отличие от штаммов S.Dublin, которые стабильно изолируют от данного вида животных, штаммы S.Typhimurium были обнаружены только в 2006 - 2010 гг. и в 2014 году.

Находки штаммов *S.Gallinarum* были единичными и только в одном году – 2008. В 2015 году *Salmonella* от крупного рогатого скота не изолировали.

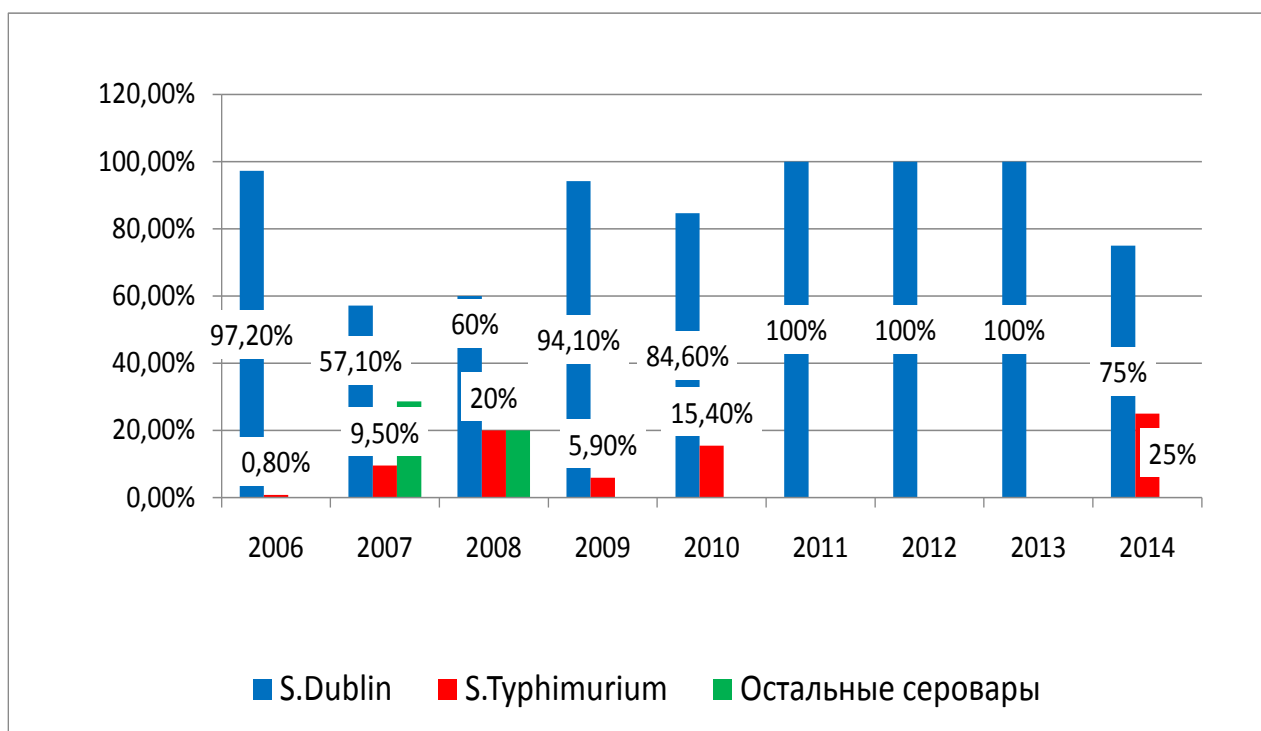


Рисунок 4. Удельный вес серологических вариантов *Salmonella*, выделенных от крупного рогатого скота в 2006 – 2014 гг. (n=124)

Серовары *Salmonella*, выделенные от свиней

Согласно таблице 16 (см. Приложение), от больных, вынужденно убитых и павших свиней в 2006 – 2015 гг. были выделены 286 штаммов *Salmonella*, принадлежащие к семи серологическим вариантам серологических групп В и С. Лидирующее положение занимал вариант *S.Typhimurium*, за исключением 2009 года, когда ведущим был серовар *S.Choleraesuis*, в остальные годы бывший вторым по значимости. Как показано на рисунке 5, на долю *Salmonella* этих сероваров приходилось 86,4% штаммов, выделенных от свиней. Третьим по значимости был серологический вариант *S.Derby* – 11,1% штаммов, находки остальных сероваров, в том числе и второго хозяин-адаптированного для свиней серовара *S.Typhisuis*, были единичными и не превышали 2,5%.

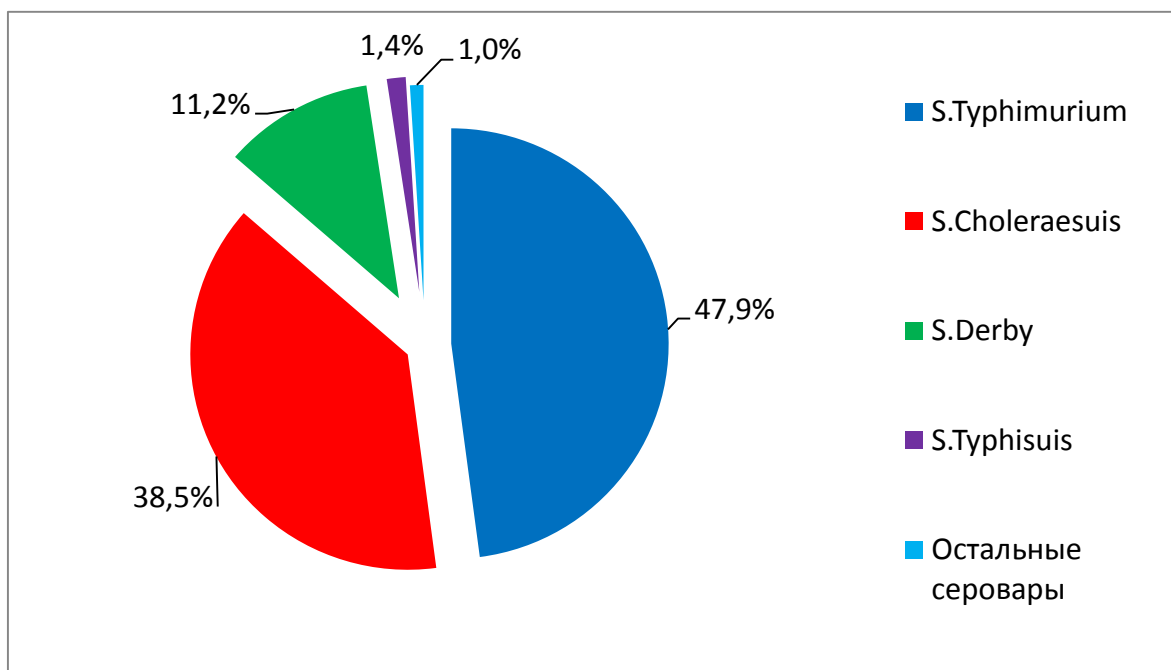


Рисунок 5. Серологические варианты *Salmonella*, выделенные от свиней в 2007 – 2015 гг. (n=286)

Как показано на диаграмме (рисунок б), выделение штаммов S.Typhimurium из патологического материала, полученного от свиней, отмечали в течение всего периода наблюдения (2006 – 2015гг.), удельный вес его в годовой структуре выделенных штаммов колебался от 4,4% до 100%. Выделение хозяин-адаптированного для свиней серовара S.Choleraesuis зафиксировано только в 2007, 2009 и 2010 годах, причем в 2009 году его удельный вес составлял 77,2%, в то время как в остальные годы его находки были единичными. S.Typhisuis, второй адаптированный для свиней серологический вариант, был выделен только в 2006, 2007 и 2009 годах.

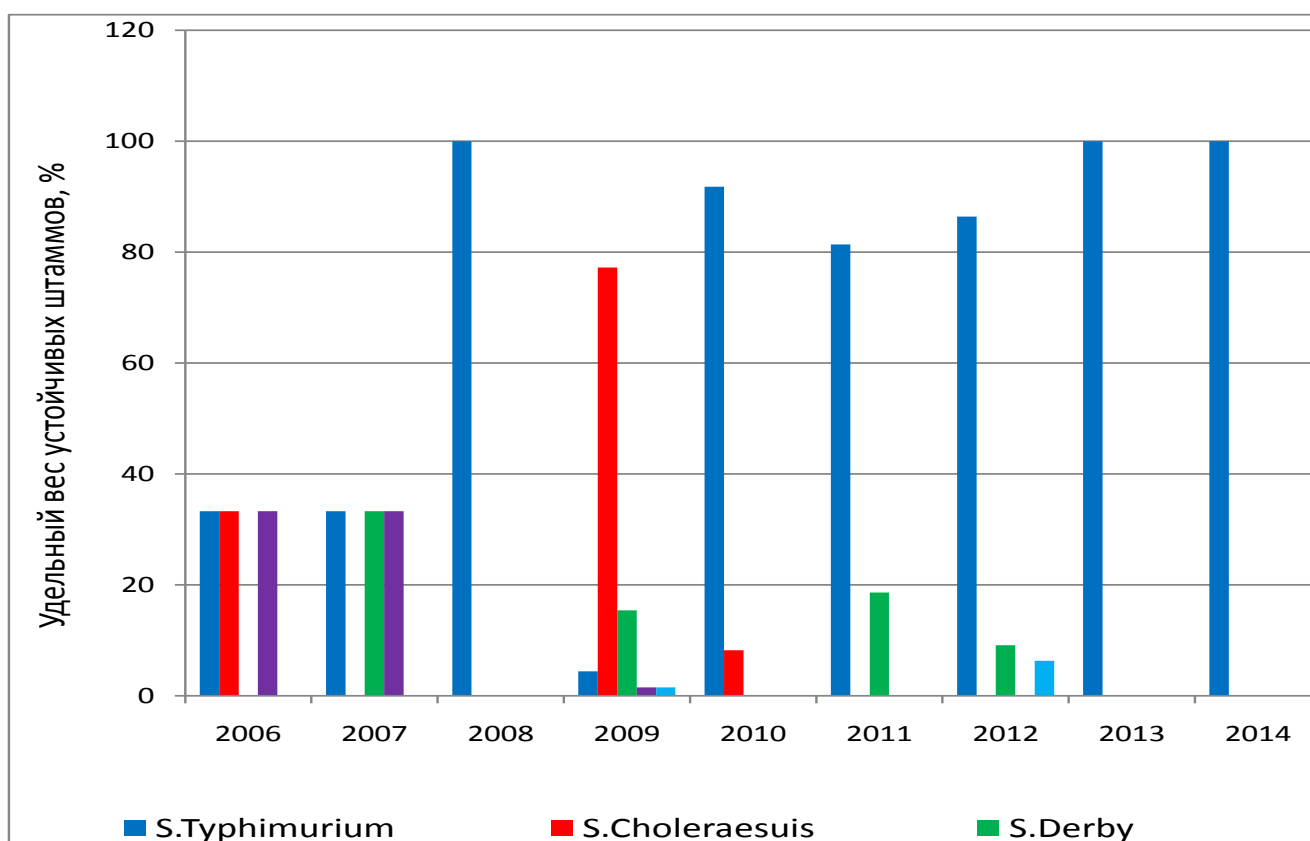


Рисунок 6. Удельный вес различных серологических вариантов *Salmonella*, выделенных от свиней в 2006 – 2015 гг. (n=286)

Серовары *Salmonella*, выделенные из кормов

Наибольшим разнообразием отличался серотиповой пейзаж *Salmonella*, выделенных из кормов растительного происхождения, дрожжей и из кормов животного происхождения.

Из кормов растительного происхождения и дрожжей в 2006 – 2015 году было изолировано 155 штаммов *Salmonella*, принадлежащих к 35 серологическим вариантам серологических групп В, С, Е, М, О, а также нетипируемые *Salmonella enterica subsp. enterica*, у которых не удалось определить принадлежность к серологической группе, и принадлежащие к серогруппам С и Е (Таблица 17, см. Приложение). Большая часть *Salmonella* относилась к серологическим вариантам, не имеющим существенного эпизоотологического и эпидемиологического значения. Как показано в таблице 16, наибольший удельный вес в структуре *Salmonella*, выделенных из кормов растительного происхождения и дрожжей,

занимали серовары *S.Isangi* (20,6%), *S.Agona* (10,9%) и *S.Lexington* (6,5%). Штаммы серологических вариантов *Salmonella*, вызывающих болезни сельскохозяйственных животных и человека, представлены *S.Infantis* (удельный вес 1,9%), *S.Derby* (1,2%), *S.Enteritidis* (0,6%).

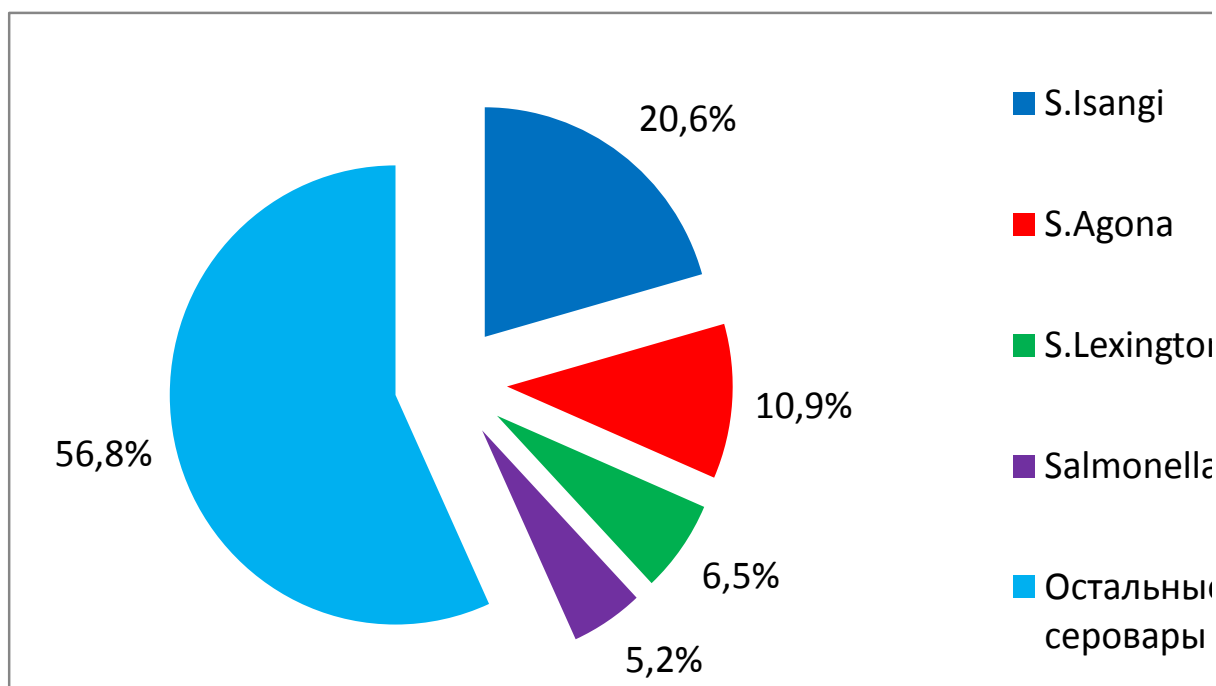


Рисунок 7. Серологические варианты *Salmonella*, выделенные из кормов растительного происхождения и дрожжей в 2006 – 2015 гг. (n=155)

Из кормов животного происхождения были изолированы 176 штаммов *Salmonella* 50 серологических вариантов групп В, С, D, Е, I, К, М, N, О, R (Таблица 18, см. Приложение). Согласно рисунку 8, значительную долю в структуре имели серовары, штаммы которых постоянно обнаруживают у сельскохозяйственных животных: *S.Infantis* (19,3%), *S.Typhimurium* (9,1%), *S.Derby* (6,3%), *S.Enteritidis* (5,1%). Хозяин-адаптированные серовары *Salmonella* были представлены только *S.Choleraesuis* (0,6% от общего количества выделенных штаммов).

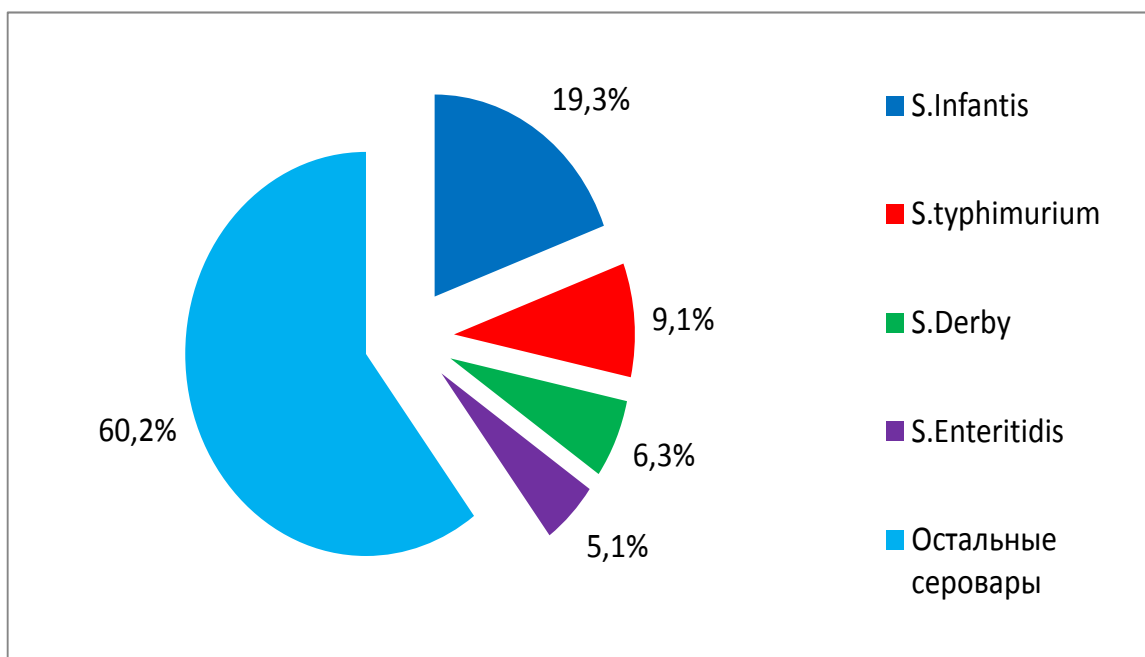


Рисунок 8. Серологические варианты *Salmonella*, выделенные из кормов животного происхождения в 2006 – 2015 гг. (n=176)

Серовары *Salmonella*, выделенные из продуктов животного происхождения

По данным Ленинградской межобластной ветеринарной лаборатории, приведенным в таблице 19 (см. Приложение), из продукции молочного и мясного скотоводства, птицеводства и свиноводства в период 2007 – 2016 гг. было изолировано 600 штаммов *Salmonella enterica subsp. enterica*, принадлежащих к 58 серологическим вариантам групп В, С, D, Е, L и к редким группам.

Как показано в таблице 19, наибольший удельный вес имели штаммы сероваров, вызывающих сальмонеллез у сельскохозяйственных животных и птиц: *S. Infantis* (33,2%), *S. Enteritidis* (14,0%), *S. Typhimurium* (6,8%) и *S. Derby* (4,5%). Находки штаммов хозяин-адаптированных сероваров *S. Choleraesuis*, *S. Typhisuis* и *S. Dublin* отмечены в единичных случаях, их суммарная доля составила 0,5%.

Серовары *Salmonella*, выделенные из продукции птицеводства

Согласно таблице 20 (см. Приложение), из продукции птицеводства (мясо птицы, субпродукты, полуфабрикаты, товарное яйцо) было выделено 473 штамма *Salmonella* 48 серологических вариантов, принадлежащих к серогруппам В, С, D,

Е, L и к редким группам. Как показано на рисунке 9, подавляющее большинство составляли штаммы *S. Infantis* и *S. Enteritidis*: 41,6% и 16,7% соответственно.

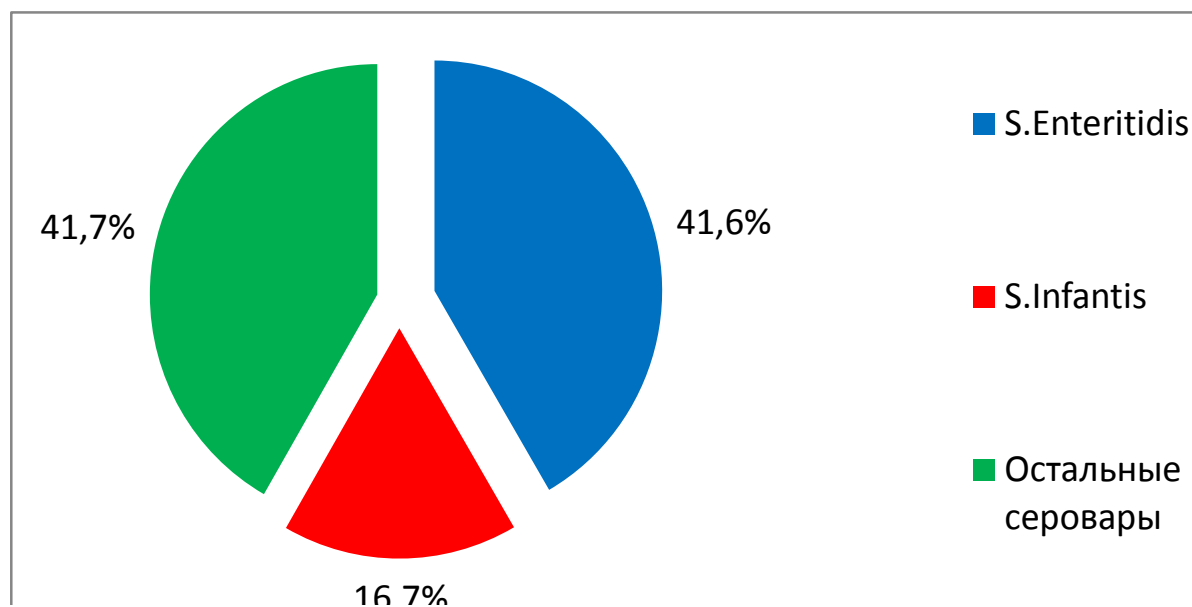
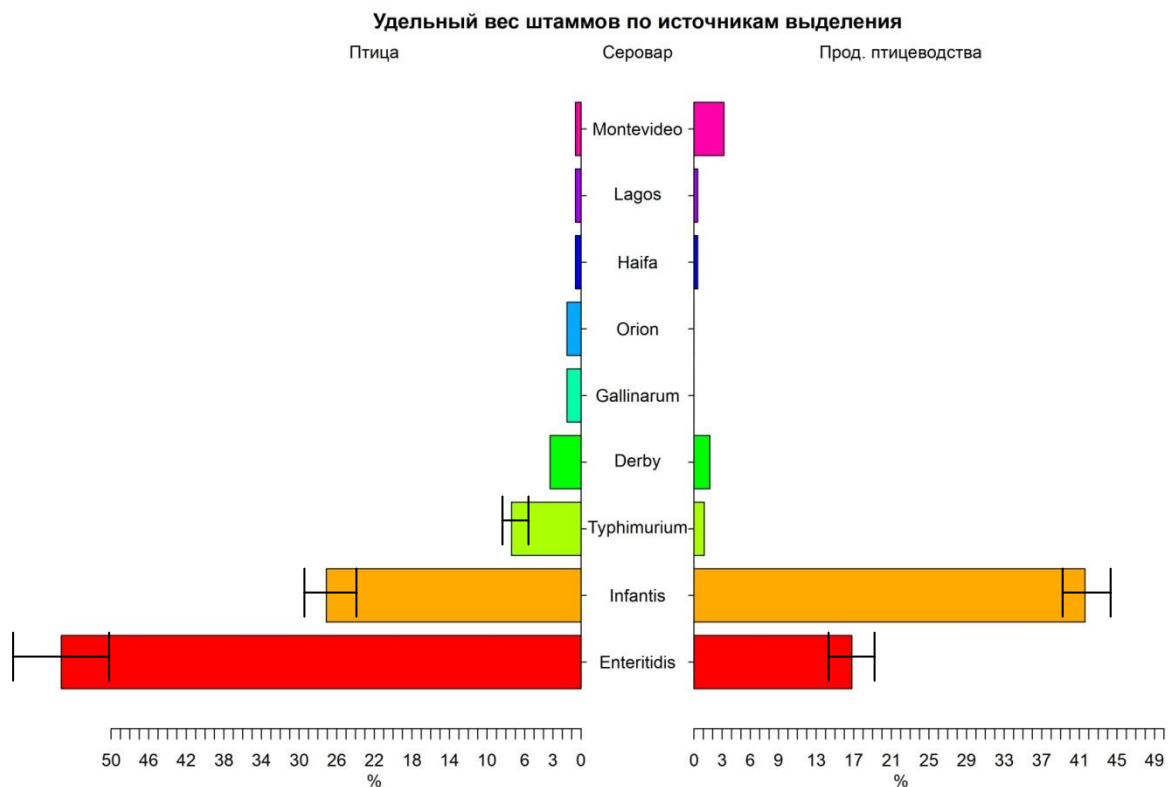


Рисунок 9. Серологические варианты *Salmonella*, выделенные из продукции птицеводства в 2007 – 2016 гг. (n=473)

Штаммы *S. Infantis* выделяли из продукции птицеводства в течение всего периода с 2007 по 2016 годы, то же относится и к штаммам *S. Enteritidis*, за исключением 2013 и 2016 годов. Наличие *Salmonella* других сероваров фиксировали в продукции птицеводства не регулярно, не чаще, чем три года за весь анализируемый период. Хозяин-адаптированный для птиц серовар *S. Gallinarum* из продукции птицеводства не выделяли.

При сравнении удельного веса ведущих сероваров *Salmonella*, выделенных из продукции промышленного птицеводства и от птиц, отображенном на рисунке 10, обращает на себя внимание, что ведущим сероваром, выделенным от птиц, является *S. Enteritidis*, а *S. Infantis* являлся вторым по доле выделения. Напротив, у штаммов, изолированных из продукции птицеводства (мясо птицы, субпродукты, полуфабрикаты, товарное яйцо) наибольший удельный вес принадлежит *S. Infantis*, а штаммы *S. Enteritidis* имели долю примерно в два раза меньше ($p=0,0005$).



—|—| - доверительный интервал

Рисунок 10. Сравнение долей серологических вариантов *Salmonella*, выделенных от птицы и из продукции промышленного птицеводства в 2007 – 2016 гг.

Серовары *Salmonella*, выделенные из продукции свиноводства

В таблице 21 (см. Приложение) показано, что из продукции свиноводства (мясо, субпродукты) было изолировано 87 штаммов *Salmonella*, принадлежащих к 15 серологическим вариантам групп В, С, D, Е, а также нетипируемые штаммы *Salmonella* групп В, С, Е и редких групп. Наибольший удельный вес имели штаммы серологических вариантов S.Typhimurium (34,5%), S.Derby (17,2%), S.Agona (11,5%). Штаммы этих серологических вариантов выделяли из продукции свиноводства 5 лет (S.Agona – 2007, 2009 – 2011 и 2013 гг., S.Typhimurium – 2007, 2009 – 2012 гг.) и 6 лет (S.Derby 2007 – 2012 гг.) в течение анализируемого периода. Штаммы остальных сероваров, в том числе и адаптированного для свиней серовара S.Choleraesuis, были обнаружены в течение 2007 – 2016 гг. не более трех лет подряд, их находки были единичными, удельный вес каждого из них составлял 5,7% - 1,1%.

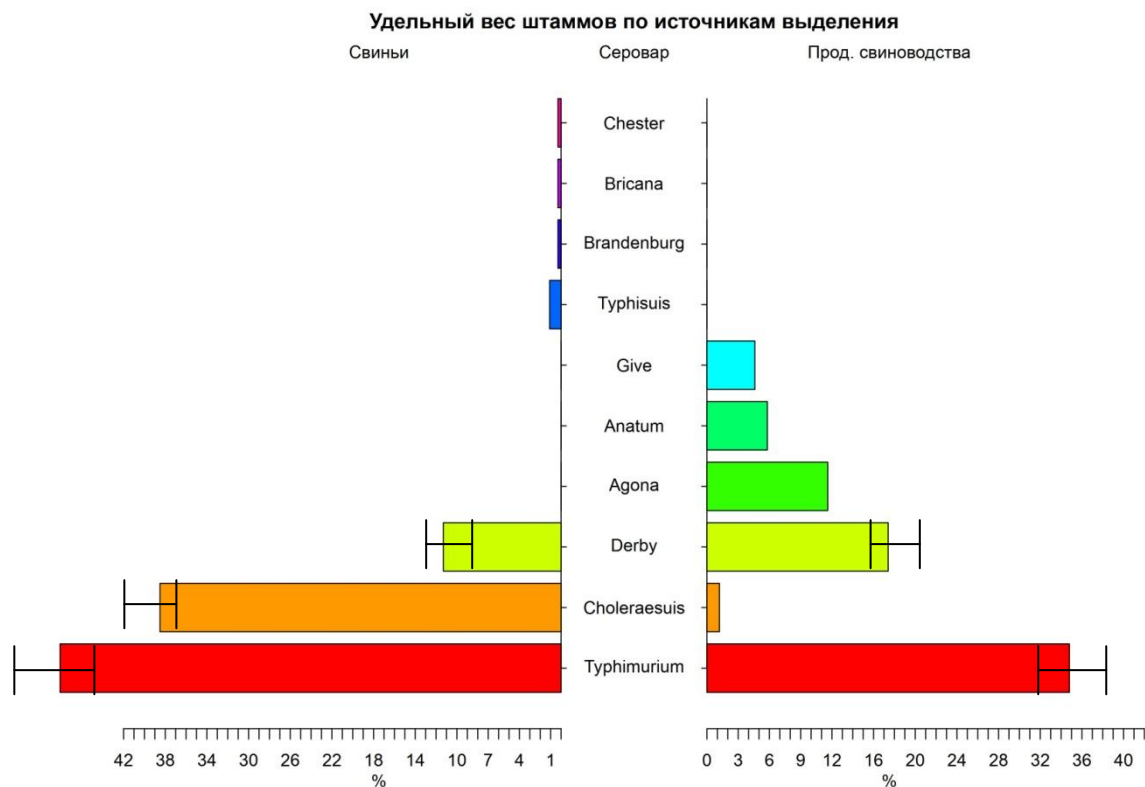


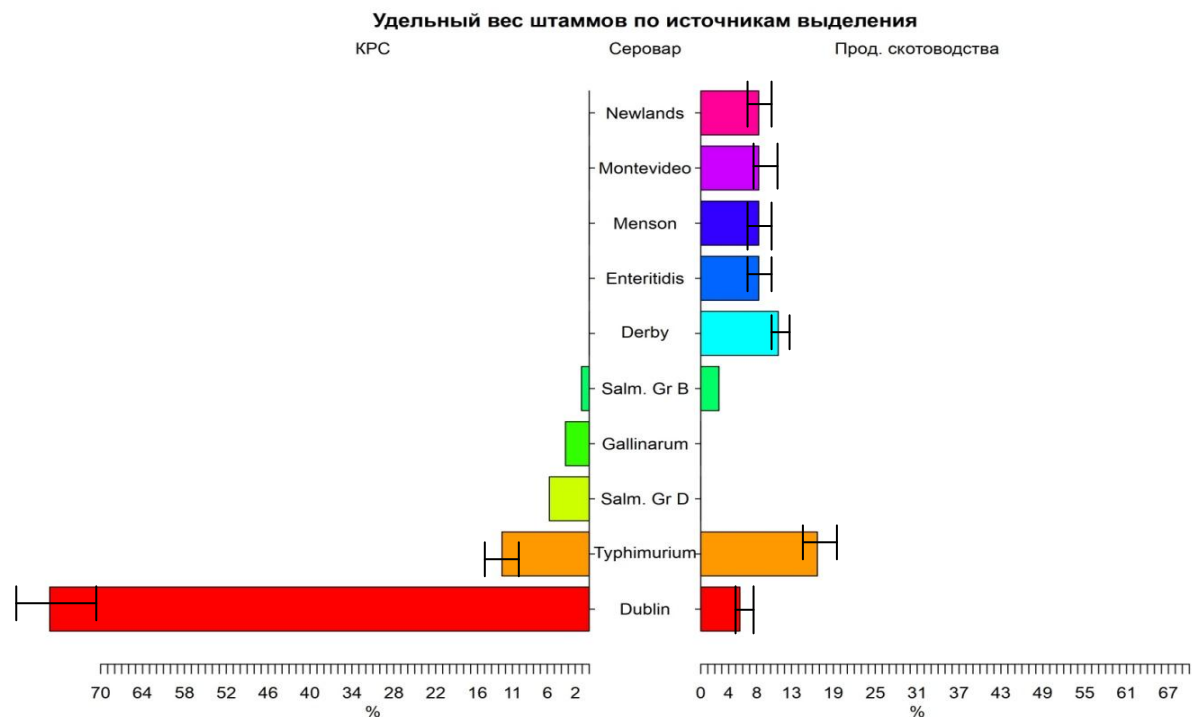
Рисунок 11. Сравнение долей серологических вариантов *Salmonella*, выделенных от свиней и из продукции свиноводства в 2007 – 2016 гг.

При графическом сопоставлении долей штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней и из продукции свиноводства, представленным на рисунке 11, отчетливо видно, что штаммы *S.Typhimurium* преобладали как среди штаммов, выделенных от больных, вынужденно убитых и павших свиней, так и среди выделенных из продукции свиноводства. Обращает на себя внимание тот факт, что доля штаммов адаптированного для свиней серологического варианта *S.Choleraesuis*, обладавшего вторым по величине удельным весом среди культур, обнаруженных у свиней, в продукции свиноводства значительно меньше ($p=0,0005$). Доли штаммов третьего по значимости серовара *S.Derby*, выделенных от свиней и из продукции свиноводства, были сопоставимы ($p=0,1925$).

Серовары *Salmonella*, выделенные из продукции молочного и мясного скотоводства

В таблице 22(см. Приложение) показано, что из продукции молочного и мясного скотоводства в 2007- 2016 годах было выделено 40 штаммов *Salmonella*, принадлежащих к 16 серологическим вариантам групп В, С, D, Е, а также нетипируемые штаммы *Salmonella* группы В и редких групп. Поскольку относительно небольшое количество выделенных штаммов принадлежало к 16 сероварам, количество штаммов *Salmonella* каждого серовара не превышало шести. Вследствие этого сложно делать вывод о преобладании штаммов каких-либо сероваров среди выделенных из продукции молочного и мясного скотоводства. Относительно большим удельным весом обладали штаммы серологических вариантов *S.Typhimurium* (15,0%) и *S.Derby* (10,0%). Штаммы сероваров *S.Brandenburg*, *S.Enteritidis*, *S.Menston*, *S.Montevideo*, *S.Newlands* имели удельный вес 7,5%. Адаптированный для крупного рогатого скота серовар *S.Dublin* имел удельный вес 5,0%.

При сравнении удельного веса серологических вариантов *Salmonella*, выделенных от крупного рогатого скота и из продукции молочного и мясного скотоводства, изображенном на рисунке 12, явственно видно, что подавляющее большинство штаммов, выделенных от больных и вынужденно убитых животных, принадлежало серовару *S.Dublin*, в то время как несколько штаммов *Salmonella*, выделенные из продукции молочного и мясного скотоводства, имели сопоставимый удельный вес, не превышающий 15,0% ($p=0,0005$).



—| —| - доверительный интервал

Рисунок 12. Удельный вес серологических вариантов *Salmonella*, выделенных от крупного рогатого скота и из продукции молочного и мясного скотоводства в 2007 – 2016 гг.

На основании анализа данных о выделении *Salmonella* на протяжении десятилетнего периода можно сделать вывод о том, что большинство штаммов *Salmonella*, выделенных от больных, павших и вынужденно убитых продуктивных животных, из продукции животноводства и кормов растительного и животного происхождения, принадлежало к трем серологическим вариантам, имеющим существенное эпизоотологическое значение и широко распространенным у людей: *S. Enteritidis*, *S. Infantis* и *S. Typhimurium*. Ни один из этих серологических вариантов не является адаптированным для конкретного вида продуктивных животных.

Хочется отметить, что в промышленном птицеводстве за последние десятилетия происходит вторая замена ведущего серовара *Salmonella*: если в 70-е 80-е годы XX века серовар *S. Gallinarum* (ранее обозначавшийся как *S. gallinarum-pullorum*, хорошо известный возбудитель пуллороза птиц) был сменен сероваром

S. Enteritidis, обладающим способностью к трансвариальной передаче, то в последние десятилетия повсеместно отмечается увеличение удельного веса *S. Infantis* среди штаммов *Salmonella*, выделенных от птиц и из продукции промышленного птицеводства. Особое внимание на себя обращает серологический вариант *S. Typhimurium*, штаммы которого в разных долях выделяли практически от всех видов продуктивных животных и из продукции животного происхождения.

2.2.2 Чувствительность к АМП микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней, выделенных от животных, из продукции животноводства и кормов на территории Северо-Западного ФО

2.2.2.1 Чувствительность к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных от животных, из продукции животноводства и кормов

Была изучена чувствительность 482 штаммов *Salmonella* к антимикробным препаратам следующих фармакологических групп: пенициллины (представлены ампициллином и амоксициллин-клавуланатом), цефалоспорины (цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон), карбапенемы (меропенем), хинолоны (налиндиксовая кислота как представитель первого поколения препаратов; цiproфлоксацин, пефлоксацин – поколение фторированных хинолонов), аминогликозиды (стрептомицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин), сульфаниламиды и триметоприм-сульфаметоксазол, представленные одноименными препаратами, тетрациклины (тетрациклин), нитрофурановые препараты (нитрофурантоин), амфениколы (хлорамфеникол). Данные группы препаратов рекомендованы EUCAST для определения чувствительности к АМП грамотрицательных микроорганизмов, кроме того, препараты, принадлежащие к этим фармакологическим группам, активно используют в ветеринарии.

Все изученные штаммы *Salmonella* были выделены в период 2004 – 2016 гг. на территории Северо-Западного федерального округа Российской Федерации от больных, павших и вынужденно убитых продуктивных животных, из продукции животноводства и кормов.

Анализ полученных данных проводили согласно рекомендациям EUCAST: в соответствии с полученными результатами штаммы были подразделены на чувствительные, устойчивые к одной и двум группам препаратов, полирезистентные (устойчивые к трем и более группам АМП), из последних особо были выделены экстремально резистентные штаммы, чувствительные только к препаратам одной или двух групп АМП.

Как показано на рисунке 13, из общего числа исследованных штаммов *Salmonella* (n=482) 188 были чувствительны ко всем группам АМП, что составило 39,0%. Доля устойчивых к 1 – 7 группам АМП составила 61,0%. Из общего количества штаммов доля устойчивых к одной группе АМП, составила 20,3%, к двум группам АМП – 8,3% штаммов. Суммарный удельный вес штаммов, устойчивых к одной и двум группам АМП составил 28,6%. Доля полирезистентных штаммов *Salmonella* (устойчивых к трем и более группам АМП) насчитывала 32,4%, из них 0,6% приходилось на экстремально-резистентные штаммы.

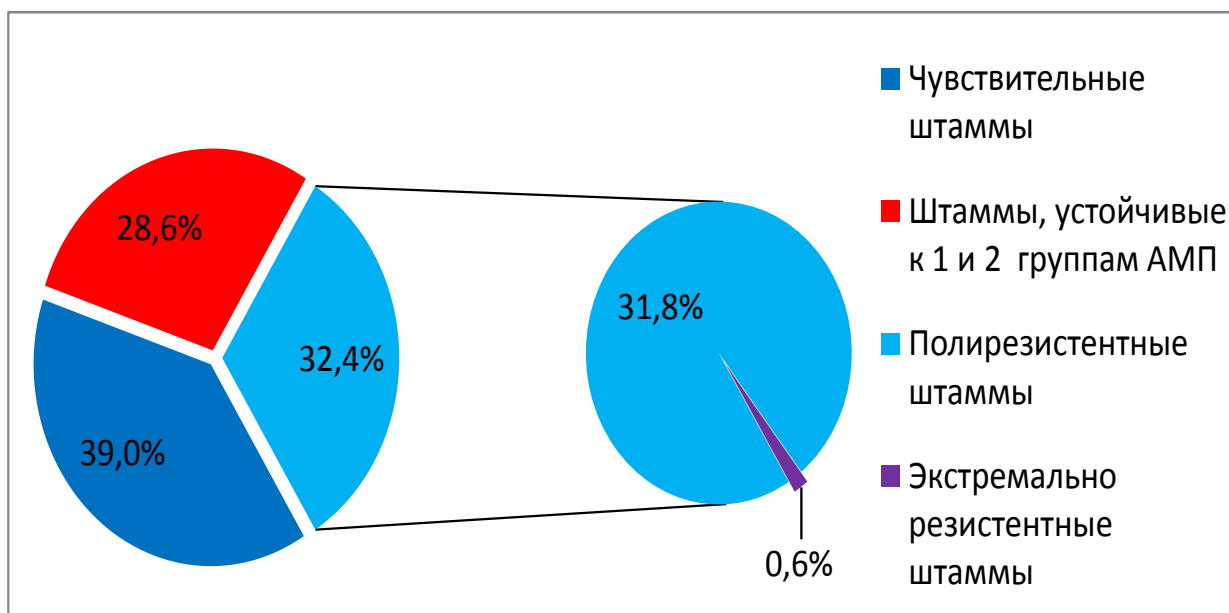


Рисунок 13. Соотношение чувствительных и устойчивых к разному количеству групп АМП штаммов *Salmonella*, %

В период с 2004 по 2016 гг. удельный вес чувствительных штаммов колебался от 7,7% в 2004 году до 66,7% в 2008 году (Рисунок 14).

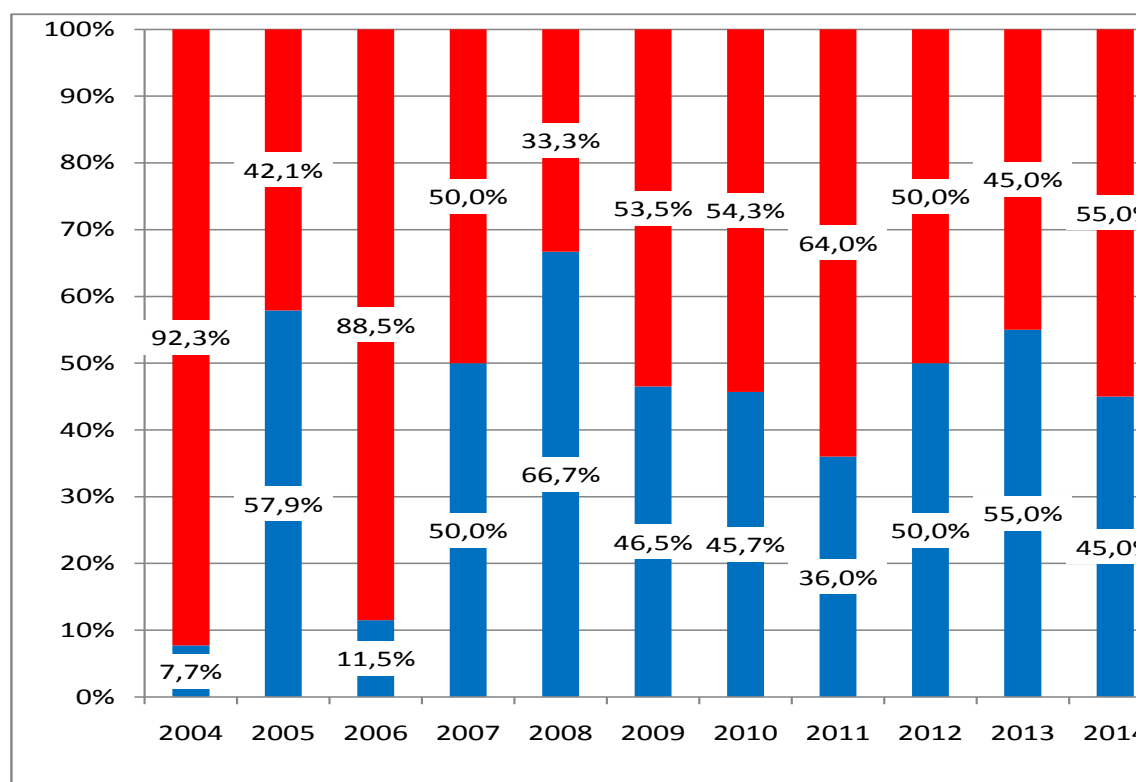


Рисунок 14. Удельный вес штаммов *Salmonella*, чувствительных к АМП в период 2004 – 2016 гг., % (n=482)

Доля штаммов *Salmonella*, устойчивых к одной группе АПМ составляла 20,3% для всей совокупности анализируемых штаммов (n=482), максимальная их доля составила 46,2% в 2004 и 2006 годах. В 2013 году штаммы данной категории выявлены не были.

Штаммы, устойчивые к двум группам АМП, имели удельный вес 8,3% во всей совокупности анализируемых штаммов *Salmonella*, с максимальной долей 30,7% в 2004 году. В 2013 году штаммы, устойчивые к двум группам АМП выявлены не были. Как показано на рисунке 15, во все годы наблюдения, за исключением 2008, удельный вес штаммов, устойчивых к двум группам АМП, не превышал долю устойчивых к одной группе.

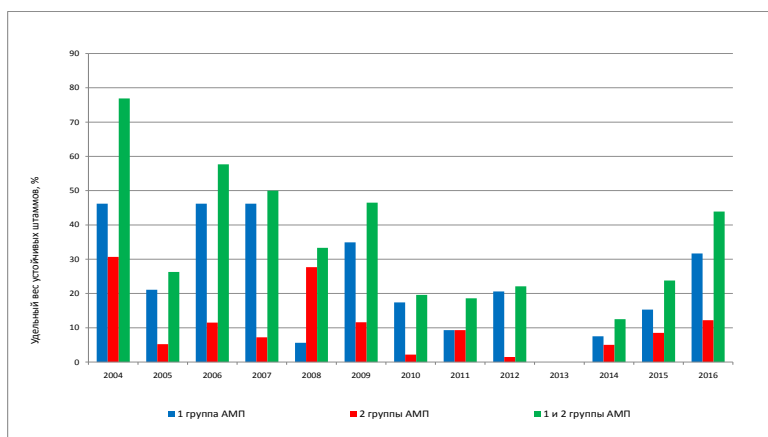


Рисунок 15. Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к одной и двум группам АМП в период 2004 – 2016 гг., % (n=482)

Полирезистентные штаммы (устойчивые к трем и более группам АМП), составляли треть от общего количества изученных штаммов. Временная тенденция изменения удельного веса данной категории микроорганизмов показана на рисунке 16. Удельный вес полирезистентных штаммов за все годы наблюдения насчитывал 32,4%, достигая в 2015 максимального значения - 52,5% году. В 2007 и 2008 годах полирезистентные штаммы выделены не были.

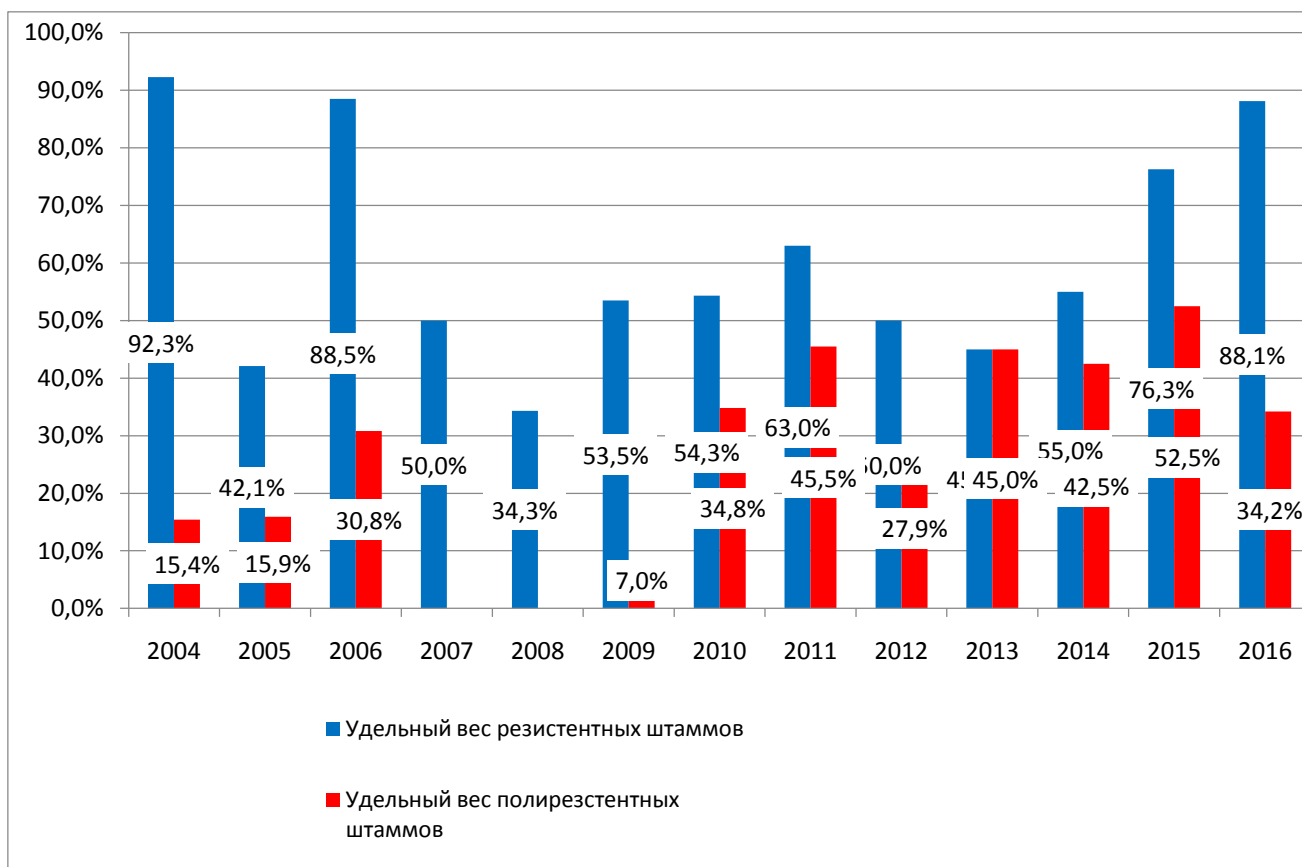


Рисунок 16. Удельный вес полирезистентных штаммов *Salmonella*, % (n=482)

Как показано на рисунке 17, в анализируемый период 2004 – 2016 гг. штаммы *Salmonella*, устойчивые к трем, четырем, пяти, шести и семи группам АМП, были выделены не во все годы рассматриваемого периода: устойчивые к четырем группам АМП не были обнаружены в 2007, 2008 и в 2009 годах. Выделение штаммов, устойчивых к пяти группам АМП, было отмечено с 2009 года.

Большинство полирезистентных штаммов принадлежали к сероварам *S.Typhimurium* - 65 штаммов (41,6% от общего количества полирезистентных) и *.Infantis* – 52 штамма (33,3%). Остальные полирезистентные штаммы принадлежали к 18 сероварам в единичных (1 – 4) количествах. Из хозяин-адаптированных сероваров *Salmonella* полирезистентные штаммы (3) были выявлены только у *S.Dublin*, обнаруженных в патологическом материале от крупного рогатого скота в 2010, 2012 и 2013 годах.

Экстремально резистентные штаммы *Salmonella*, устойчивые к шести группам стали обнаруживать с 2014 года: в 2014 году от павшего поросенка (Тосненский район Ленинградской области) был выделен штамм серовара S.Typhimurium, а в 2015 году из продукции молочного и мясного скотоводства в Гатчинском районе Ленинградской области - штамм серовара S.London. Штамм S.Typhimurium, устойчивый к семи группам АМП, был изолирован в 2016 году от павшего в Новгородской области теленка.

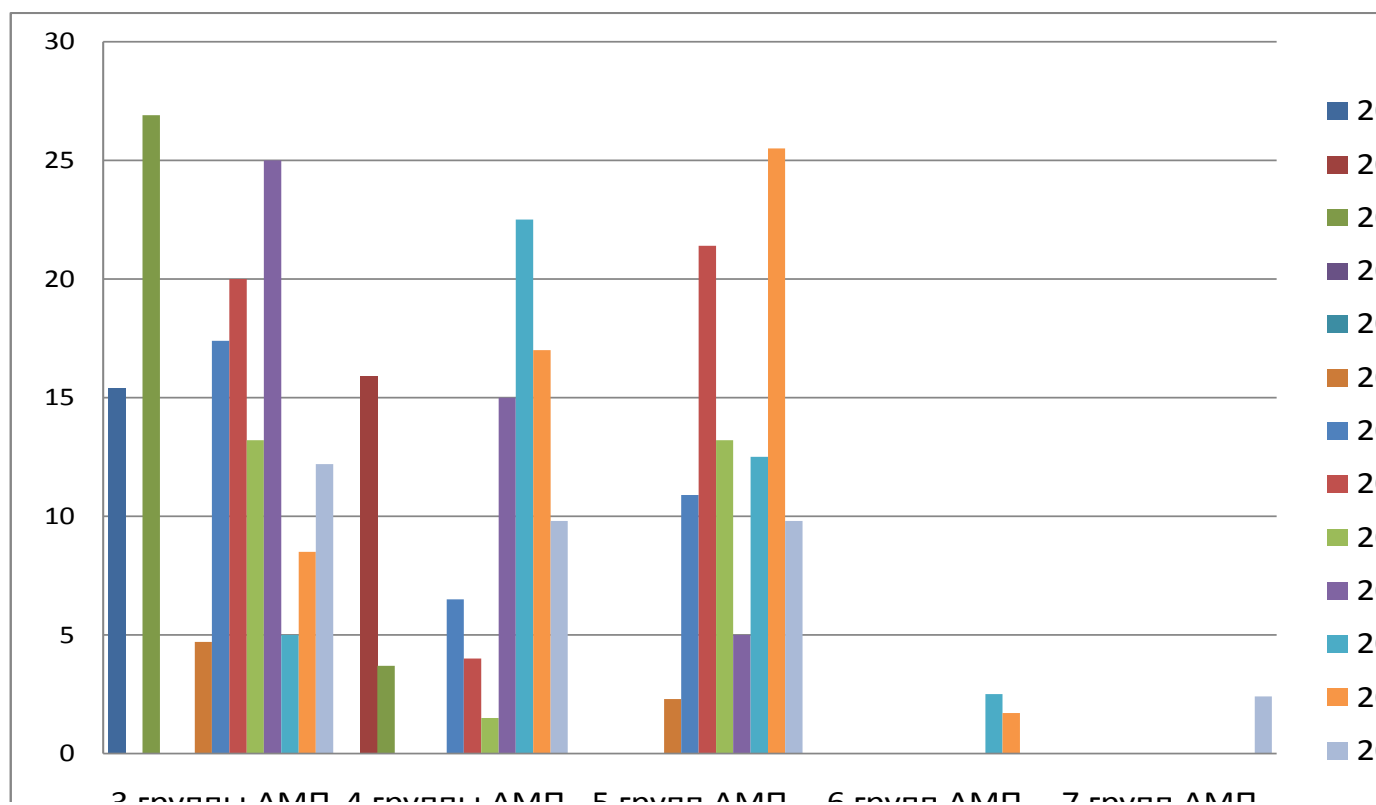


Рисунок 17. Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к трем - семи группам АМП,% (n=482)

Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к трем группам АМП, составил 12,4% от общего числа изученных культур. Максимальная доля таких штаммов достигала 26,9% в 2006 году. Штаммы, резистентные к четырем группам АМП, имели наибольший удельный вес в 2014 году (22,5%). *Salmonella*, устойчивые к пяти группам АМП, составляли четверть резистентных штаммов в

2015 году (25,5%). Максимальные доли штаммов, устойчивых к шести и семи группам АМП составили 2,5% в 2014 году и 2,4% в 2016 году соответственно.

Чувствительность к АМП штаммов наиболее распространенных сероваров *Salmonella*

При сравнении чувствительности к АМП штаммов сероваров, имеющих наибольшее эпизоотологическое значение: *S.Typhimurium*, *S.Enteritidis* и *S.Infantis* отмечено, что наименьший удельный вес чувствительных к АМП штаммов имел серовар *S.Infantis* – 7,2%. Согласно рисунку 18, подавляющее большинство штаммов этого серовара (78,3%) являлись полирезистентными: они устойчивы к 3 – 5 группам АМП.

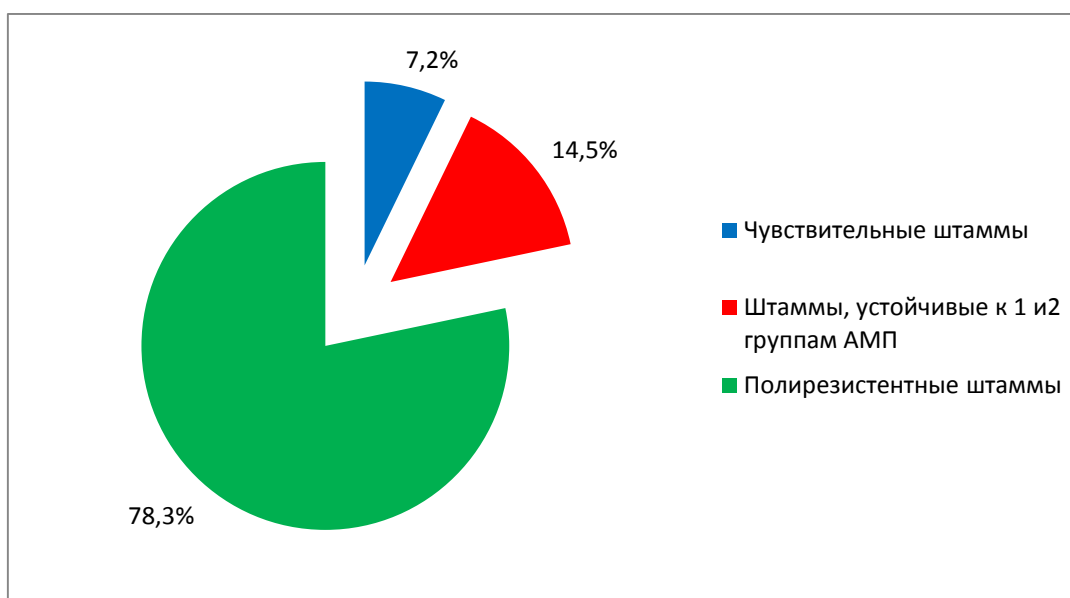


Рисунок 18. Удельный вес чувствительных и резистентных к различному количеству групп АМП штаммов *S.Infantis*, % (n=69)

Серологический вариант *S.Typhimurium* являлся единственным в изученной популяции, штаммы которого обладали экстремальной резистентностью к АМП: устойчивы к 6 и 7 группам АМП. Как показано на рисунке 19, удельный вес таких штаммов составлял 2,6%. Доля чувствительных штаммов невелика – 12,6%, большинство штаммов – 79,7% являлись полирезистентными. Доля штаммов, устойчивых к одной и двум группам АМП составляла 5,1%.

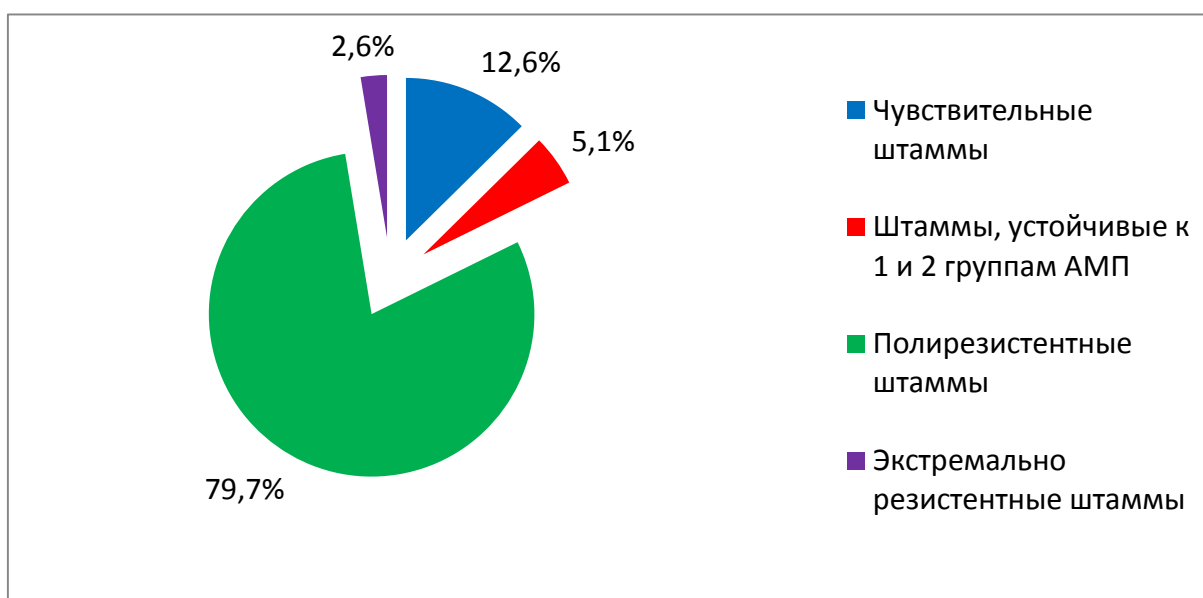


Рисунок 19. Удельный вес чувствительных и резистентных к различному количеству групп АМП штаммов *S. Typhimurium*, % (n=79)

Как изображено на рисунке 20, большинство штаммов серовара *S. Enteritidis* – 61,4% - относились к резистентным к одной и двум группам АМП. Чувствительные штаммы составляли почти треть от общего количества – 31,4%, доля полирезистентных штаммов была незначительна - 7,2%.

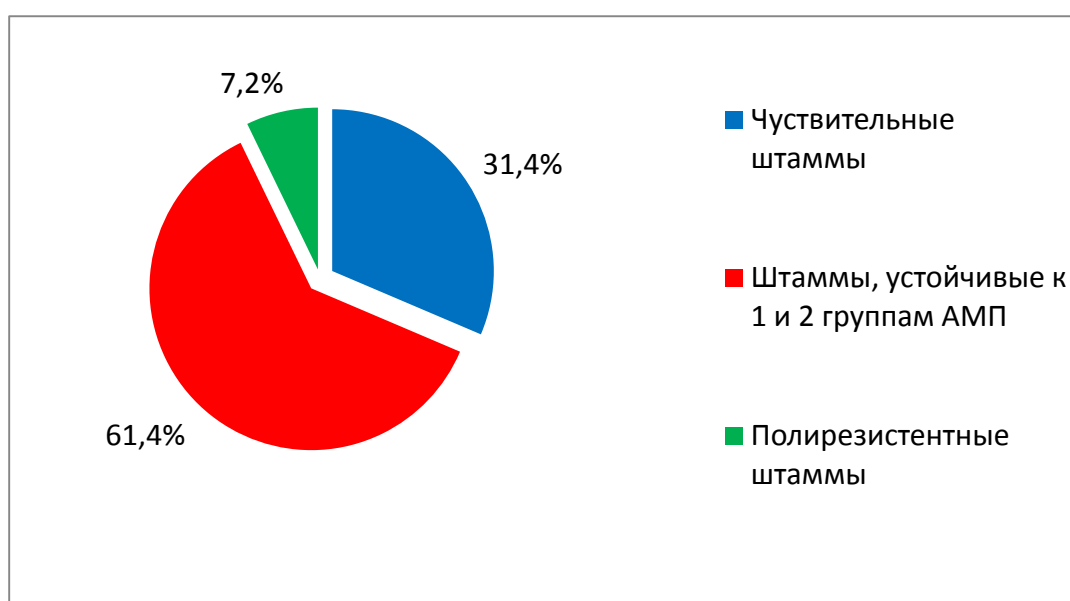


Рисунок 20. Удельный вес чувствительных и резистентных к различному количеству групп АМП штаммов *S. Enteritidis*, % (n=70)

Чувствительность штаммов *Salmonella* к АМП различных фармакологических групп

Соотношение устойчивых и чувствительных штаммов *Salmonella* к отдельным фармакологическим группам препаратов приведено на рисунке 21.

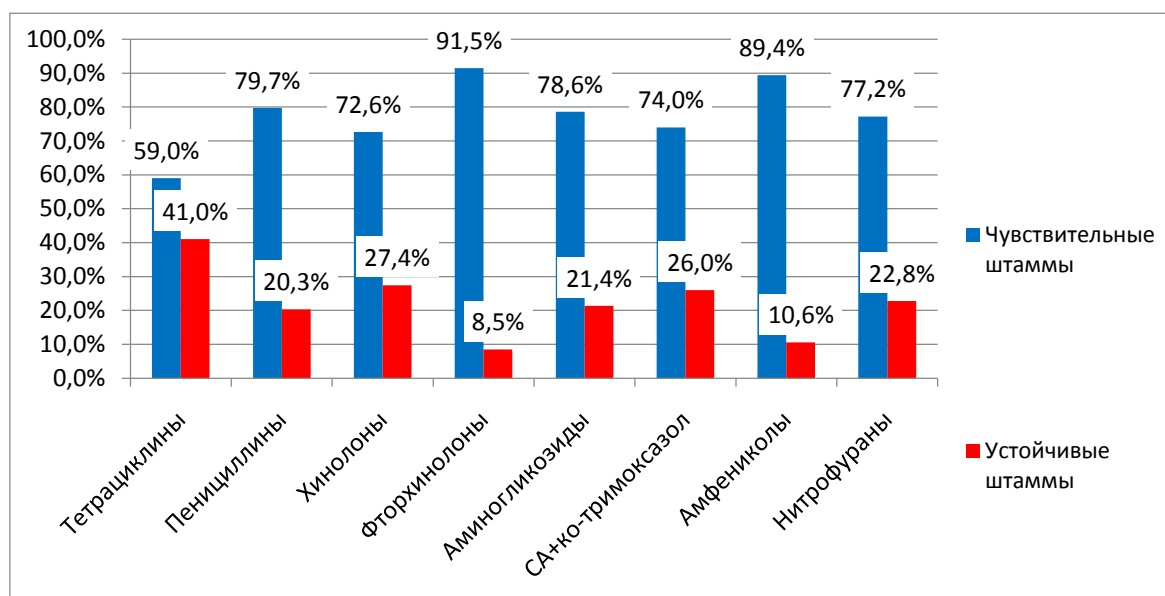


Рисунок 21. Соотношение штаммов *Salmonella*, чувствительных и устойчивых к препаратам различных фармакологических групп, %

Доля резистентных штаммов к препаратам группы тетрациклинов составила 41,0% для всех изученных *Salmonella*. Согласно рисунку 22, минимальный удельный вес устойчивых штаммов составил 14,3% в 2007 году, максимальный – 61,5% в 2004 году.

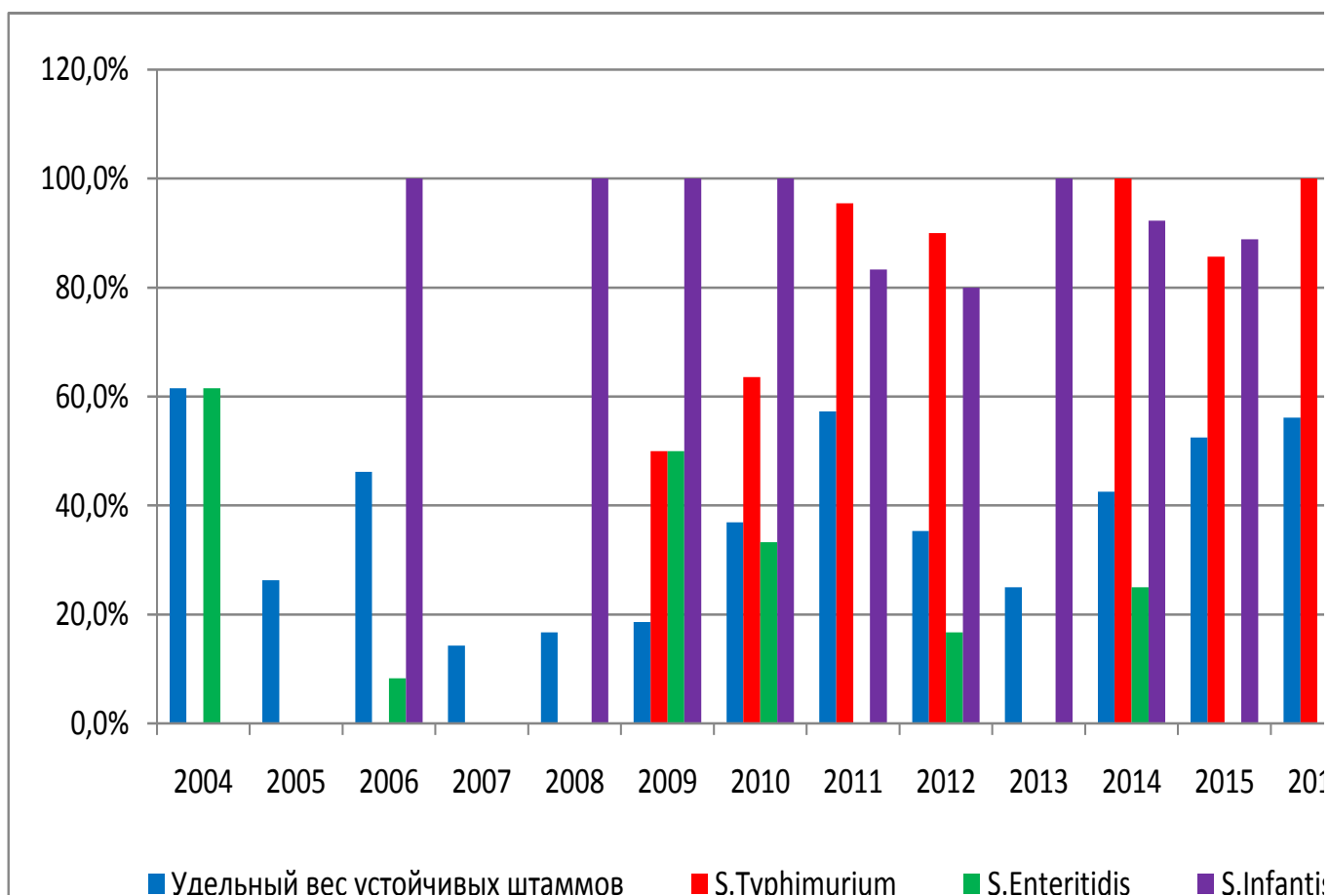


Рисунок 22. Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к АМП группы тетрациклинов, %

Доля штаммов *Salmonella*, устойчивых к пенициллинам (ампициллин, амоксициллин-клавуланат), составила 20,3%. Как изображено на рисунке 23, в 2004, 2007 и 2008 году все штаммы *Salmonella* были чувствительны к этой группе АМП. Наибольший удельный вес устойчивых штаммов был отмечен в 2011 году – 37,3%.

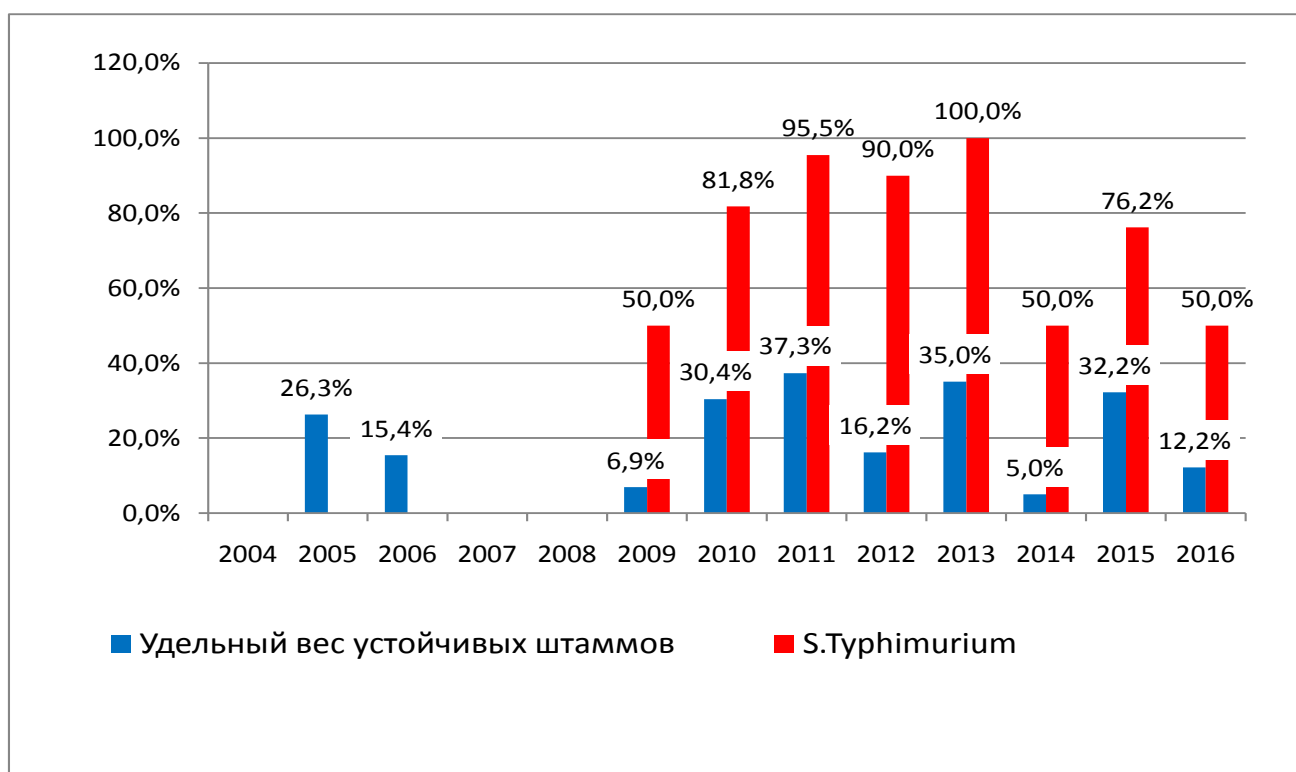


Рисунок 23. Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к АМП группы пенициллинов, %

Из наиболее эпизоотологически значимых сероваров *Salmonella*, устойчивые к тетрациклинам культуры в значительных количествах отмечали только у *S.Typhimurium*. К цефалоспорином расширенного спектра (цефтазидим, цефтриаксон, цефотаксим) было устойчиво 9 штаммов *Salmonella* (серовары *S.Kentucky* – 4 штамма, *S.Dublin* – 3 штамма, *S.Derby* и *S.Haifa* – по 1 штамму), что составило 1,9% от их общего количества.

Согласно рисунку 24, к АМП группы хинолонов – наиболее актуальной для ветеринарии и медицины группы препаратов – было устойчиво 27,4% от всех исследованных штаммов. Выделение устойчивых штаммов было зафиксировано с 2005 года. Минимальный удельный вес резистентных штаммов составил 10,0% в 2013 году, максимальный – 69,2% - в 2006 году.

Поскольку развитие резистентности к препаратам группы хинолонов имеет ступенчатый характер, мы проанализировали отдельно резистентность к следующему поколению препаратов группы хинолонов – фторированным

(ципрофлоксацин, пефлоксацин). К этим препаратам было устойчиво 8,5% штаммов от общего числа исследованных, однако, в 2015 году штаммов, доля штаммов, устойчивых к фторхинолонам, составила более четверти от всех, выделенных в данном году – 27,1%. Изоляция штаммов, устойчивых к фторхинолонам, отмечена начиная с 2008 года; в 2012 и 2013 году такие штаммы не выделяли.

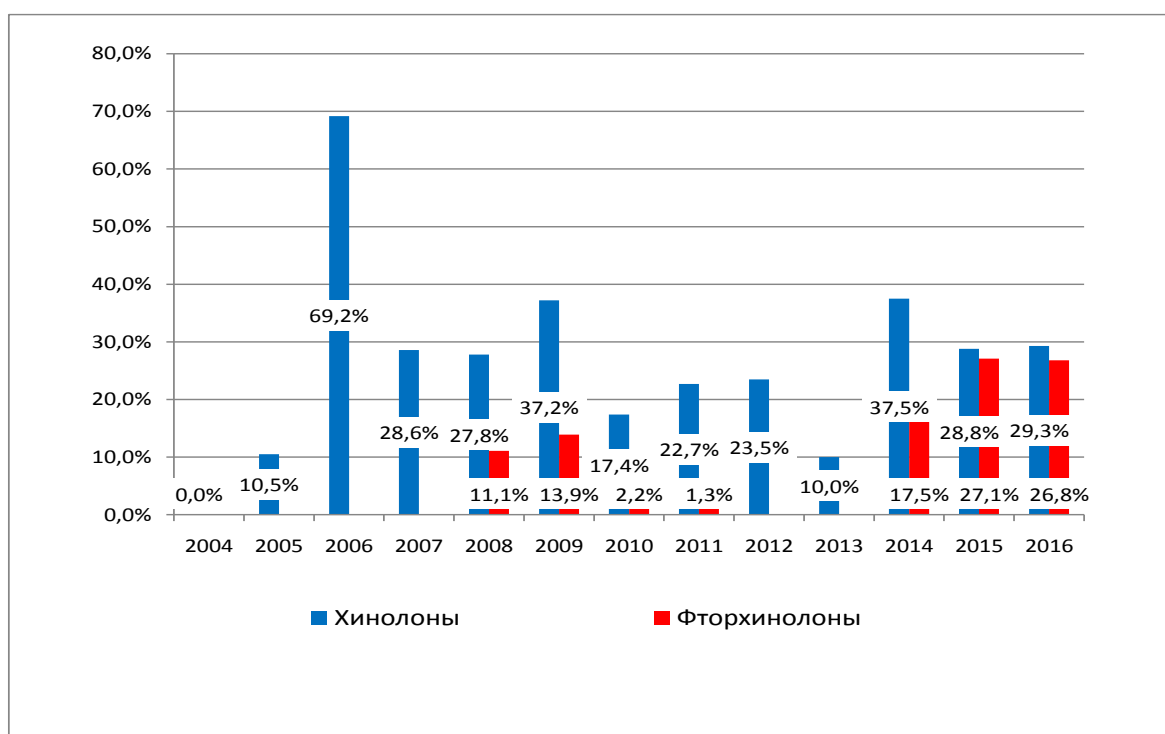


Рисунок 24. Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к АМП групп хинолонов и фторхинолонов, %

Среди штаммов сероваров *Salmonella*, наиболее актуальных для птицеводства - *S.Enteritidis* и *S.Infantis*, удельный вес резистентных к фторхинолонам штаммов в 2015 году достигала 66,7% у *S.Enteritidis*, а у *S.Infantis* – 100%. Устойчивость к фторхинолонам была также установлена у трех штаммов *S.Choleraesuis*, выделенных в 2009 году из патологического материала от свиней, двух штаммов *S.Nadar*, выделенных в 2011 и 2014 годах из продукции птицеводства, двух штаммов *S.Montevideo*, обнаруженных в 2016 году в пробах кормов животного происхождения, двух штаммов *S.Typhimurium*, выделенных в 2015 году от гуся и в 2016 году из материала от павшего теленка. Также

устойчивыми к фторхинолонам были единичные штаммы, принадлежащие сероварам *S.Bredeney*, *S.Nadar*, *S.Senftenberg*, *S.London*, *S.Kentucky*, *S.Reading*.

Штаммы, устойчивые к аминогликозидам, выделяли во все годы анализируемого периода; их удельный вес составлял 21,4% от всех изученных штаммов *Salmonella*. Как изображено на рисунке 25, обнаружение штаммов сероваров *S.Typhimurium*, устойчивых к аминогликозидам, отмечено начиная с 2009 года; их доля достигала 100% от общего числа штаммов этого серовара в 2013 и 2014 годах. Выделение штаммов *S.Infantis*, устойчивых к аминогликозидам, отмечено с 2014 года, в 2016 году их удельный вес составил 60,0% от всех штаммов этого серовара.

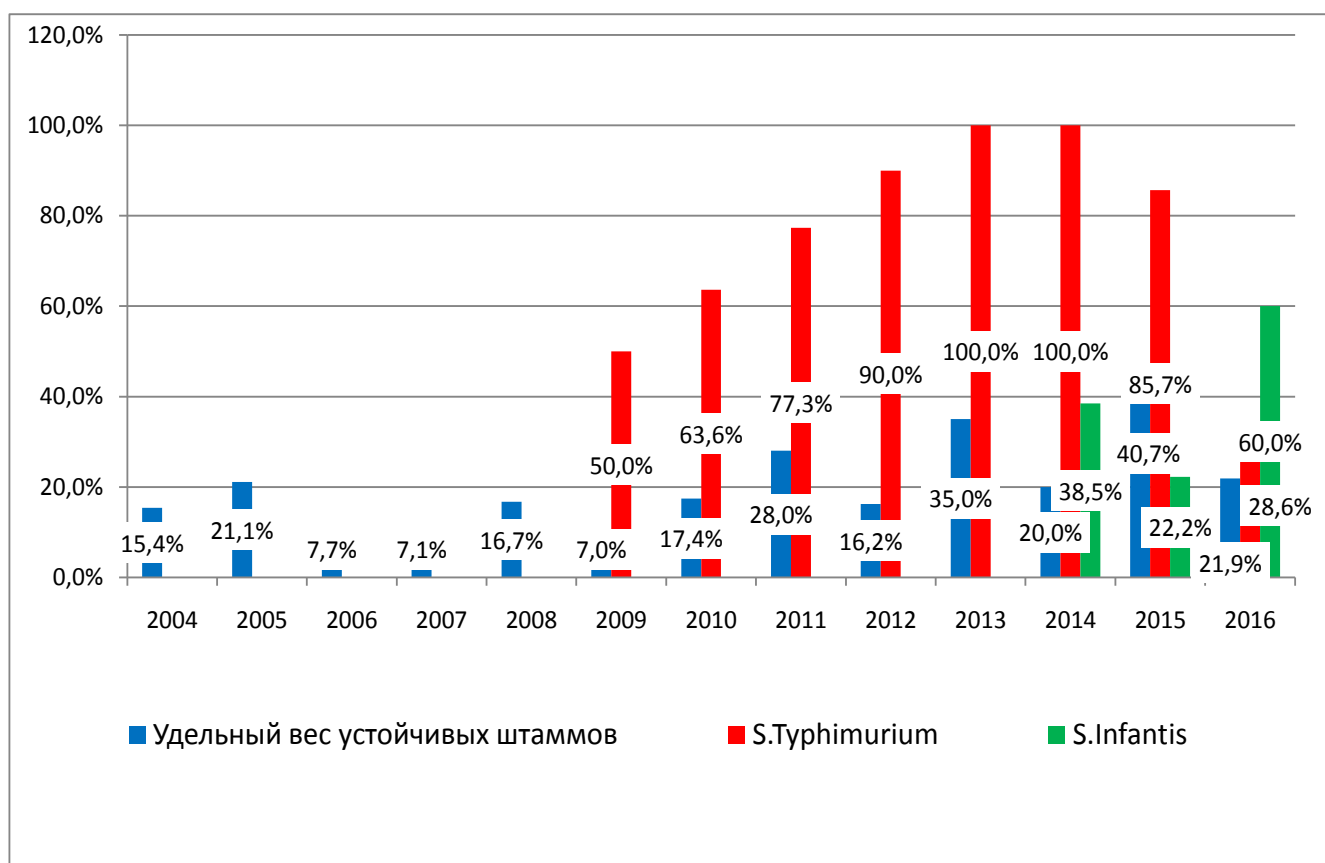


Рисунок 25. Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к АМП группы аминогликозидов, %

Чувствительность штаммов *Salmonella* к сульфаниламидам и триметоприм-сульфаметоксазолу изучали, начиная с 2009 года. Выделение устойчивых культур

отмечено в течение всего анализируемого периода, удельный вес резистентных штаммов составил 26,0%. Согласно рисунку 26, резистентные к сульфаниламидам и триметроприм-сульфаметоксазолу штаммы серовара *S.Typhimurium* имели БОЛЬШОЙ удельный вес, чем все изученные штаммы *Salmonella* в целом ($p=0,0005$): 81,5%, минимальное значение (50,0%) отмечено в 2009 году, максимальное (100%) - в 2014 году. Резистентность к данной группе препаратов у *S.Infantis* была зафиксирована, начиная с 2014 года; доля устойчивых штаммов достигала 92,3% в 2014 году.

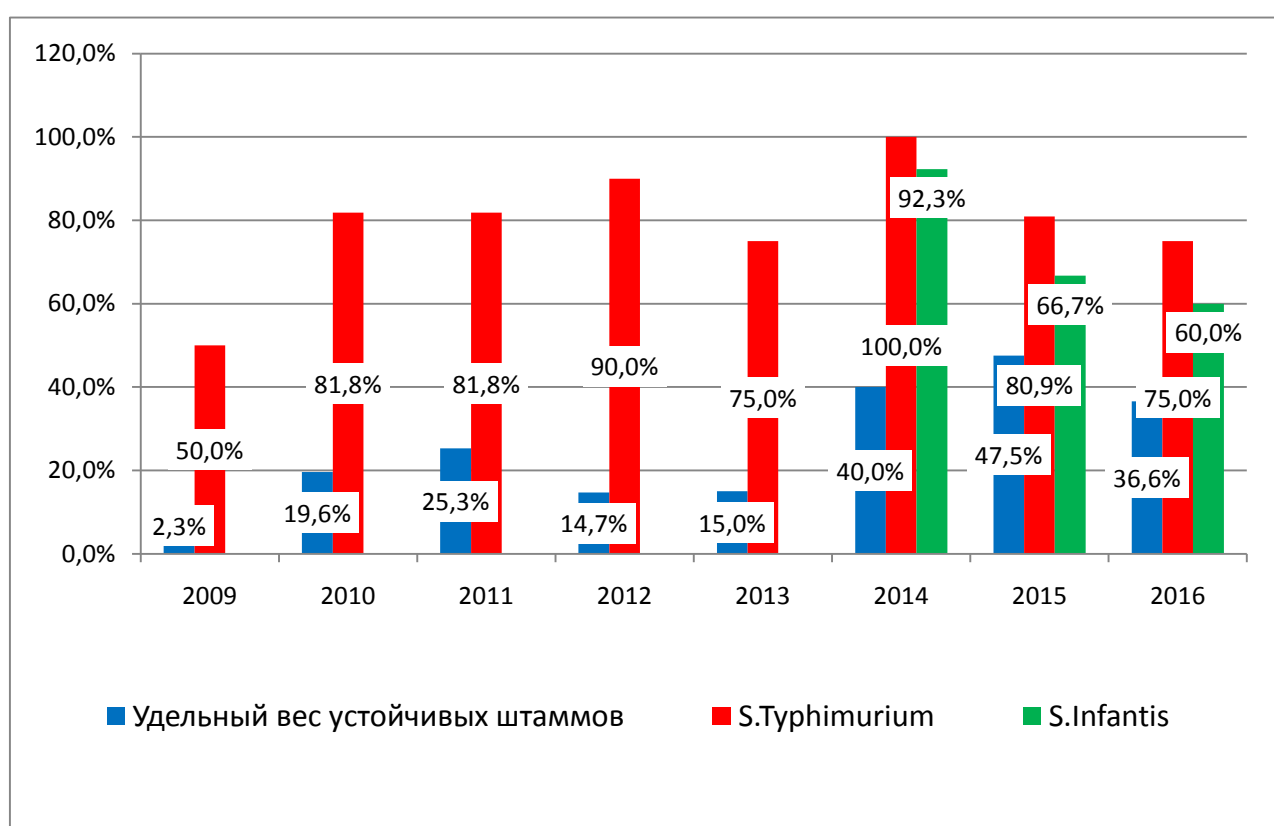


Рисунок 26. Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к АМП группы сульфаниламидов и триметроприм-сульфаметоксазола, %

Как видно из рисунка 27, появление штаммов *Salmonella*, устойчивых к АМП группы амфениколов (хлорамфеникол), отмечали начиная с 2007 года. Максимальное значение доли устойчивых к хлорамфениколу штаммов (75,0%), было зафиксировано в 2014 году при относительно невысокой доле - 10,6%, для всей совокупности изученных штаммов за рассматриваемый период.

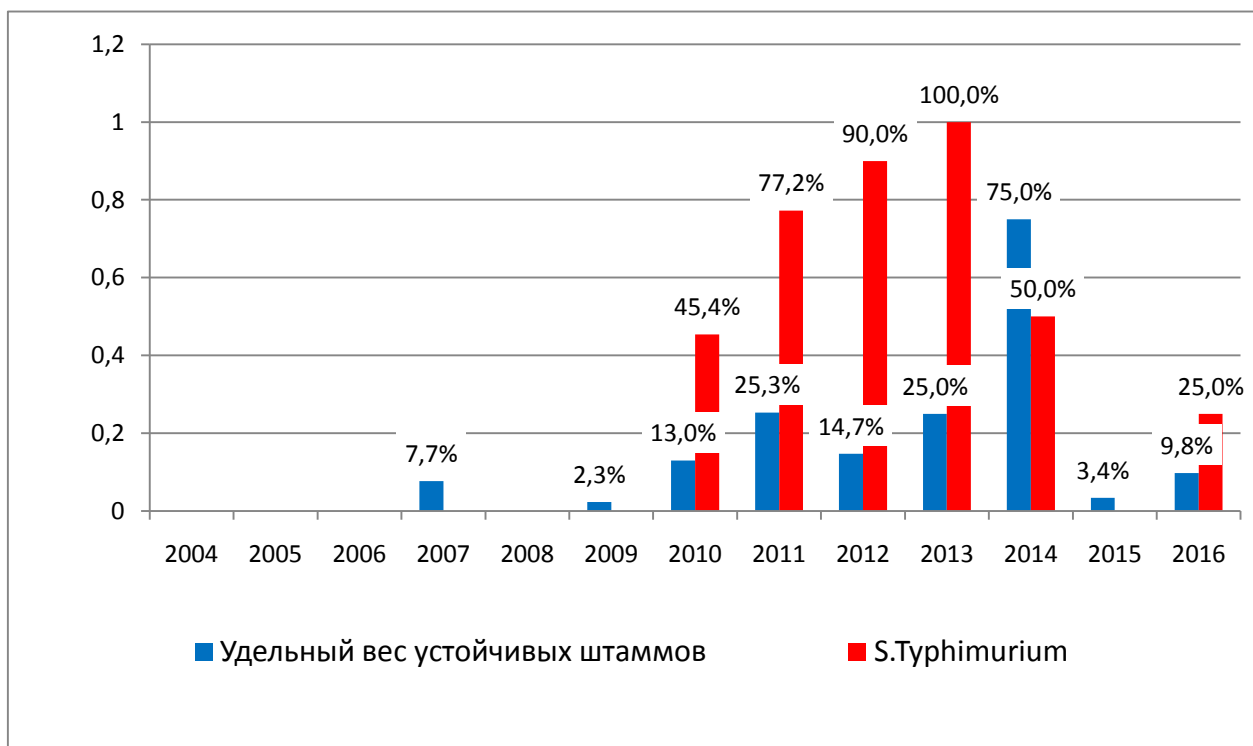


Рисунок 27. Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к АМП группы амфениколов, %

Выделение штаммов *S.Typhimurium*, устойчивых к амфениколам, отмечено начиная с 2010 года, в 2011 – 2-13 годах штаммы этого серовара составляли большинство в совокупности устойчивых к препаратам данной группы.

Согласно рисунку 28, штаммы *Salmonella*, устойчивые к АМП группы нитрофуранов, были обнаружены не во все годы анализируемого периода: в 2005, 2007 – 2009 годах все штаммы *Salmonella* были чувствительны.

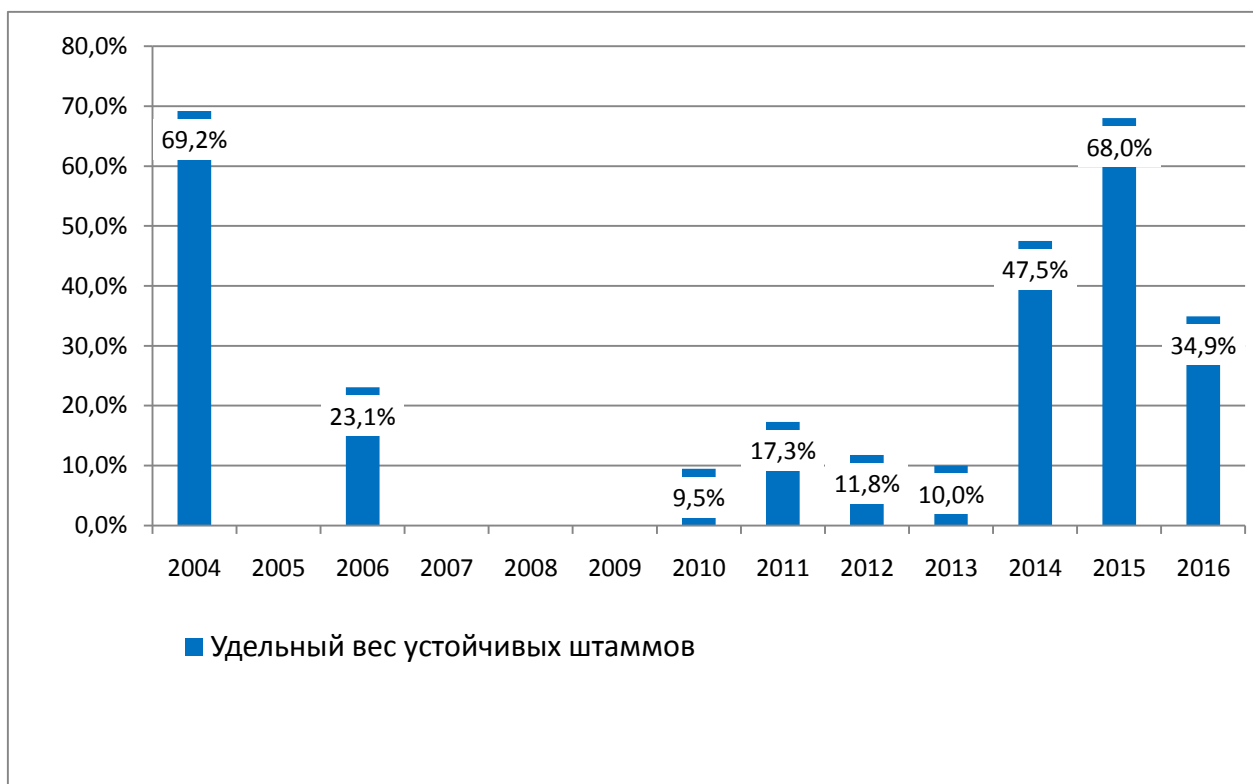


Рисунок 28. Удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к АМП группы нитрофуранов, %

Чувствительность к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных из различных источников

При сравнении долей чувствительных, устойчивых к одной и двум группам АМП и полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных из различных источников, обращает на себя внимание, что наибольшим удельным весом чувствительных штаммов обладала совокупность штаммов *Salmonella*, выделенных из кормов – 70,4%, как показано на рисунке 29. На долю резистентных к одной и двум группам АМП *Salmonella*, выделенных из этого источника, приходилось 18,2%, доля полирезистентных штаммов еще меньше – 11,4%.

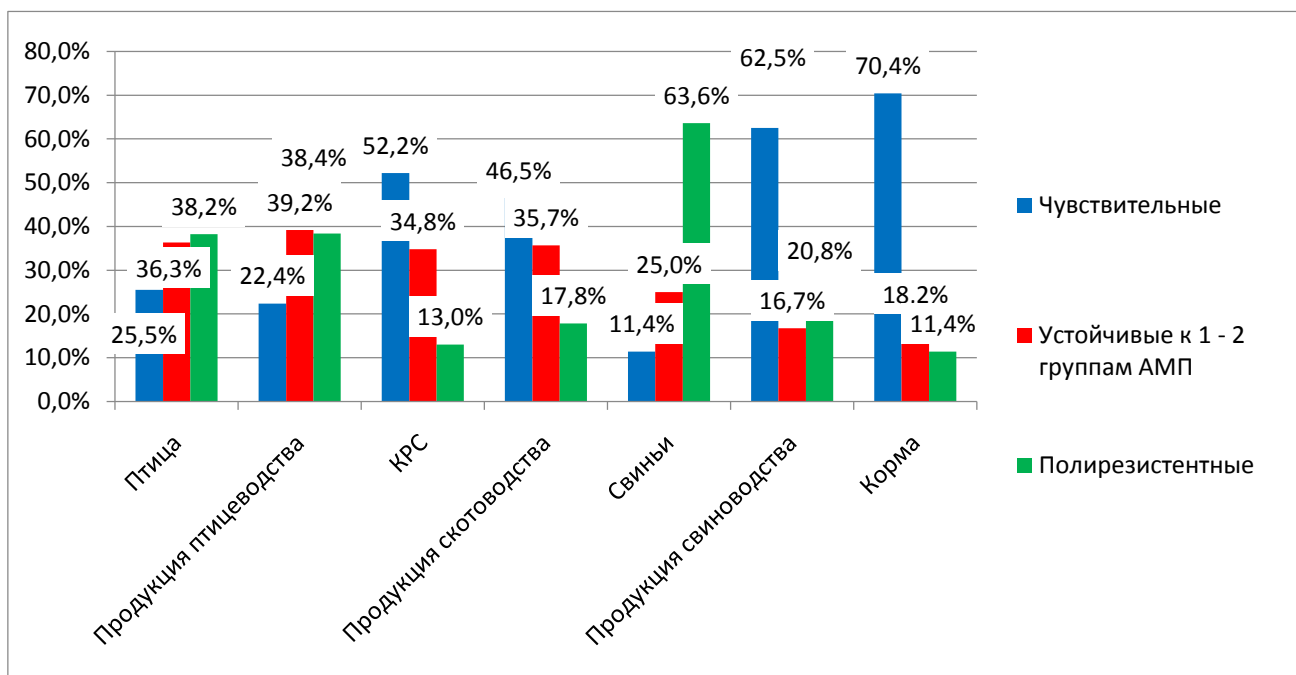
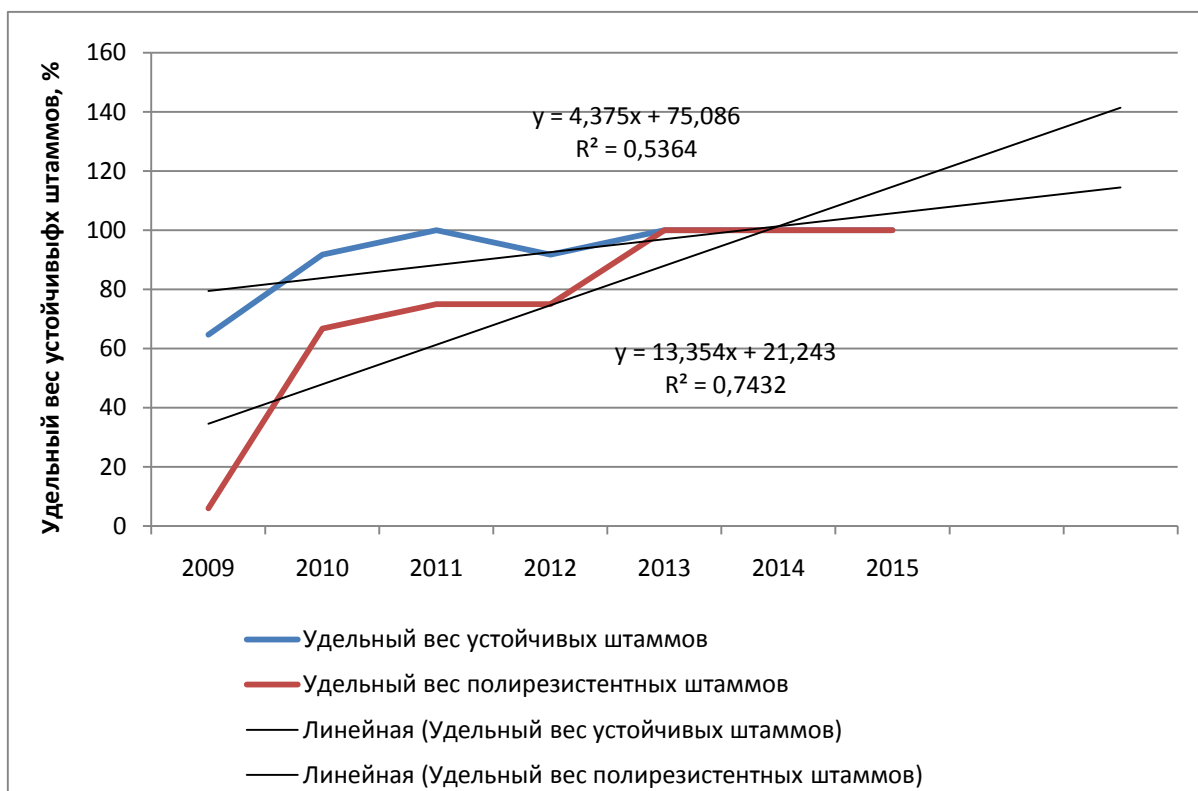


Рисунок 29. Удельный вес *Salmonella*, устойчивых к разному количеству групп АМП, выделенных из разных источников, %

Наименьший удельный вес (11,4%) имели чувствительные к АМП штаммы *Salmonella*, выделенные от свиней (n=88). На долю резистентных к одной и двум группам АМП штаммов, изолированных от свиней, приходилось 25,0%, доля полирезистентных штаммов являлась самой высокой среди всех анализируемых источников выделения *Salmonella* – 63,6%.



Примечание:

$y = 4,375x + 75,086$ - уравнение и величина достоверности аппроксимации $R^2 = 0,5364$ для линии «Удельный вес устойчивых штаммов»;

$y = 13,354x + 21,243$ - уравнение и величина достоверности аппроксимации $R^2 = 0,7432$ для линии «Удельный вес полирезистентных штаммов».

Рисунок 30. Удельный вес резистентных к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней, %

Согласно рисунку 30, тенденция увеличения доли полирезистентных штаммов у *Salmonella*, выделенных от свиней, также более выражена, чем тенденция увеличения доли штаммов, устойчивых к 1 – 7 группам АМП.

Среди штаммов *Salmonella*, выделенных из продукции свиноводства (свинина, субпродукты, полуфабрикаты), напротив, преобладали чувствительные штаммы; их удельный вес составлял 62,5% (n=48). Доля устойчивых к одной и двум группам АМП насчитывала 16,7% доля полирезистентных штаммов несколько выше – 20,8%.

Доли устойчивых штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней и из продукции свиноводства, статистически различаются и составляют 88,8% и 37,5% соответственно ($p=0,0005$)

У совокупностей штаммов *Salmonella*, выделенных от птиц (n=55) и из продукции птицеводства (n=125) (мясо птицы, субпродукты, полуфабрикаты), доли штаммов, имеющих разную чувствительность к АМП, сопоставимы: чувствительные штаммы составляли примерно четверть: 25,5% у *Salmonella*, выделенных от птиц и 22,4% - из продукции птицеводства ($p=0,6055$). Штаммы, устойчивые к одной и двум группам АМП, имели также сопоставимые доли: 36,3% у штаммов, изолированных от птиц и 39,2% у штаммов, обнаруженных в продукции птицеводства ($p=0,8468$). Полирезистентных штаммов среди *Salmonella*, выделенных из каждого из этих источников, было примерно столько же, сколько и устойчивых к одной и двум группам АМП: 38,2% (по сравнению с 36,3%) среди *Salmonella*, выделенных от птицы и 38,4% (по сравнению с 39,2%) - у выделенных из продукции птицеводства) ($p=1,0005$).

Более выражена разница в доле чувствительных к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных от крупного рогатого скота (n=24) и из продукции молочного и мясного скотоводства (n=27): если более половины (52,2%) *Salmonella*, выделенных от животных, являлись чувствительными, то из продукции молочного и мясного скотоводства было выделено только 46,5% чувствительных *Salmonella*, однако, она не имеет статистической значимости ($p=0,88999$). Удельный вес штаммов, устойчивых к одной и двум группам АМП примерно одинаков: 34,8% среди выделенных от крупного рогатого скота и 35,7% среди выделенных из продукции молочного и мясного скотоводства ($p=1,0005$). Разница в доле полирезистентных штаммов: 13,0% среди *Salmonella*, выделенных от крупного рогатого скота и 17,8% среди выделенных из продукции молочного и мясного скотоводства (говядина, субпродукты) также не являлась статистически достоверной ($p=0,9344$).

При анализе полученных данных хочется отметить, что совокупности штаммов *Salmonella*, выделенных из конкретных источников или принадлежащих

к определенным сероварам, имеют характерные особенности, выражающиеся в соотношении чувствительных, устойчивых (включая полирезистентные) штаммов, а также специфические спектры чувствительности к АМП большинства штаммов данной совокупности. Также хочется отметить появление с 2008 года штаммов *Salmonella*, резистентных к фторированным хинолонам, что означает дальнейшее развитие устойчивости *Salmonella* к этой группе препаратов, имеющих существенное значение для ветеринарии, и, согласно концепции Всемирной организации здравоохранения, относящихся к «критически важным» для медицины препаратам.

2.2.2.2 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов условно патогенных микроорганизмов, выделенных от животных и из продукции животноводства

Как показано на рисунке 31, при определении чувствительности к АМП штаммов УПМ, принадлежащих к разным видам и выделенных из различных источников, было установлено, что значительная часть исследованных микроорганизмов (68,8%) была устойчива к АМП 1 – 7 фармакологических групп. К АМП, принадлежащим к одной и двум группам было устойчиво относительно небольшое количество штаммов: их удельный вес составил 8,4%. Остальные резистентные штаммы (60,4%) были устойчивы к трем и более группам АМП, причем больше половины из них (33,3%) относили к экстремально резистентным, причем три из них были чувствительны только к карбапенемам. Один таких штаммов принадлежал к виду *Pseudomonas aeruginosa*, он был выделен из секрета молочных желез коровы, больной маститом, два других штамма – *Escherichia coli* – из фекалий телят, больных колитом. Удельный вес таких штаммов составлял 2,1%.

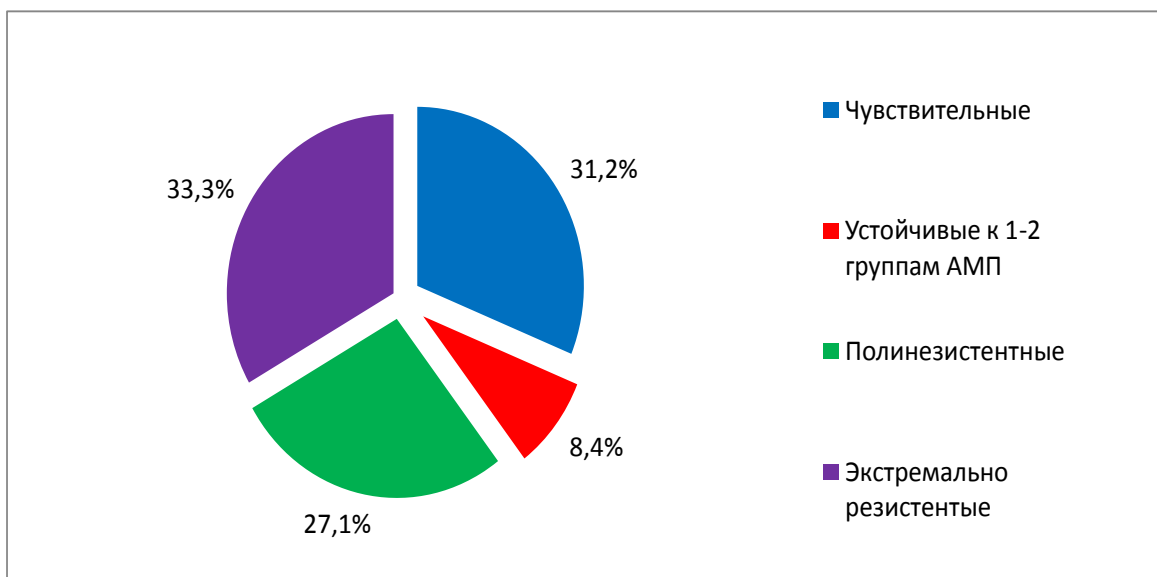


Рисунок 31. Удельный вес чувствительных и устойчивых к АМП штаммов условно патогенных микроорганизмов, %

Чувствительность условно патогенных микроорганизмов к АМП разных групп представлена на рисунке 32.

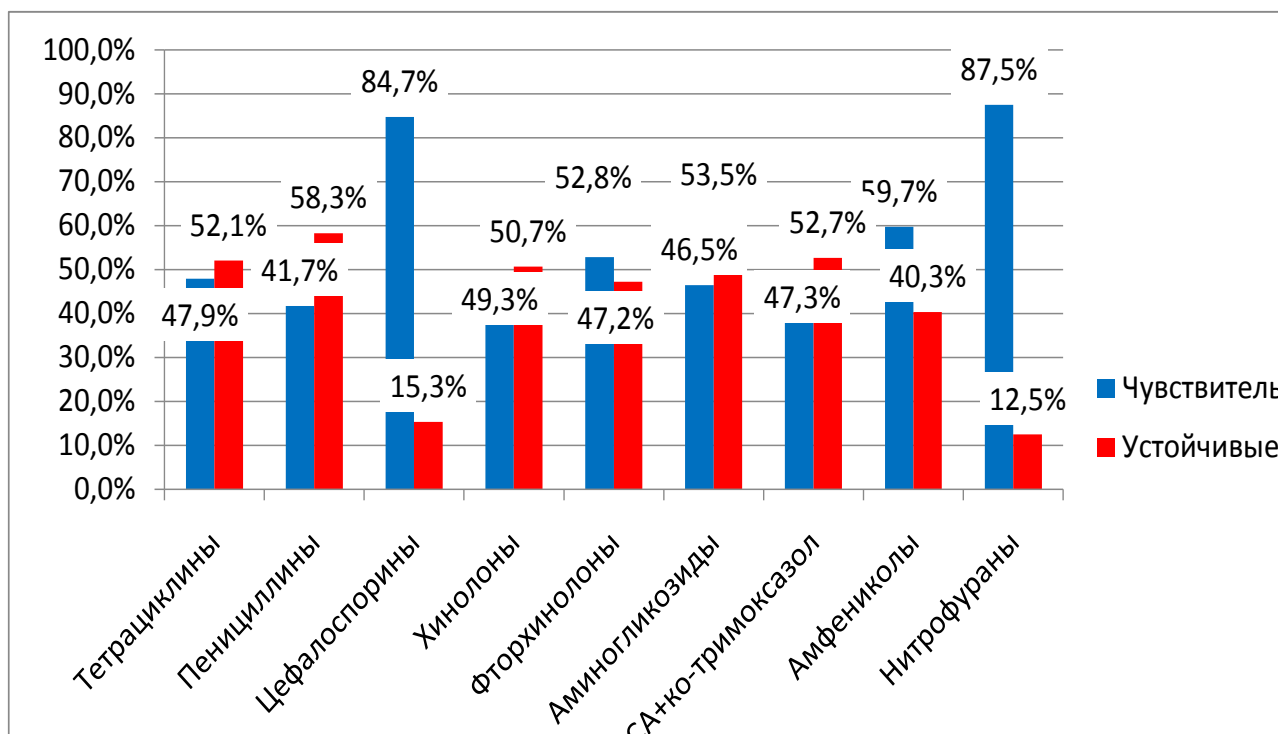


Рисунок 32. Чувствительность условно патогенных микроорганизмов к АМП разных фармакологических групп, %

Наибольший удельный вес имели штаммы УПМ, устойчивые к препаратам группы пенициллинов – 58,3%. К препаратам группы β -лактамных АМП следующего поколения – цефалоспорином расширенного спектра – устойчиво было только 15,3% изученных культур. Удельный вес штаммов, устойчивых к аминогликозидам, тетрациклинам, группе сульфаниламидов и триметоприм-сульфаметоксазола, а также хинолонам составил 53,5%, 52,1%, 52,7% и 50,7% соответственно. К следующему поколению препаратов группы хинолонов – фторированным хинолонам – было устойчиво 47,2% штаммов УПМ. Доля штаммов УПМ, устойчивых к препаратам группы нитрофуранов была наименьшей среди всех изученных групп препаратов и составляла 12,5%.

На основании полученных нами данных хочется отметить, что при сравнении результатов изучения чувствительности штаммов *Salmonella* и представителей УПМ было установлено, что доли чувствительных штаммов в этих двух группах микроорганизмов имели сопоставимые значения (39,0% у *Salmonella* и 31,2% у УПМ, $p=1,1118$), то соотношения резистентных штаммов значительно отличались. Так, на долю устойчивых к одной и двум группам АМП у *Salmonella* приходилось 28,6% от общего количества устойчивых штаммов, а у представителей УПМ этот показатель составлял 8,4% ($p=0,0005$). Удельный вес штаммов, устойчивых к 3 – 5 группам АМП в сравниваемых группах примерно одинаков (28,8% у *Salmonella* и 27,1% у штаммов УПМ, $p=0,2729$), однако, экстремально резистентных штаммов у представителей УПМ намного больше: их доля составляла 33,3%, в то время как экстремально резистентные штаммы *Salmonella* имели удельный вес 0,6% ($p=0,0005$).

2.2.2.2.1 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных из говядины

В 88 из 90 исследованных проб говядины (97,7%) было выявлено наличие энтеробактерий. К виду *Escherichia coli* принадлежали 32 штамма, что составило

35,5%, остальные микроорганизмы принадлежали к бактериям группы кишечной палочки: микроорганизмы родов *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*.

Результаты определения чувствительности выделенных культур *E.coli* представлены на рисунке 33. Из 32 изученных штаммов к 1 – 5 группам АМП было резистентно восемь, что составило 25,0% от общего количества.

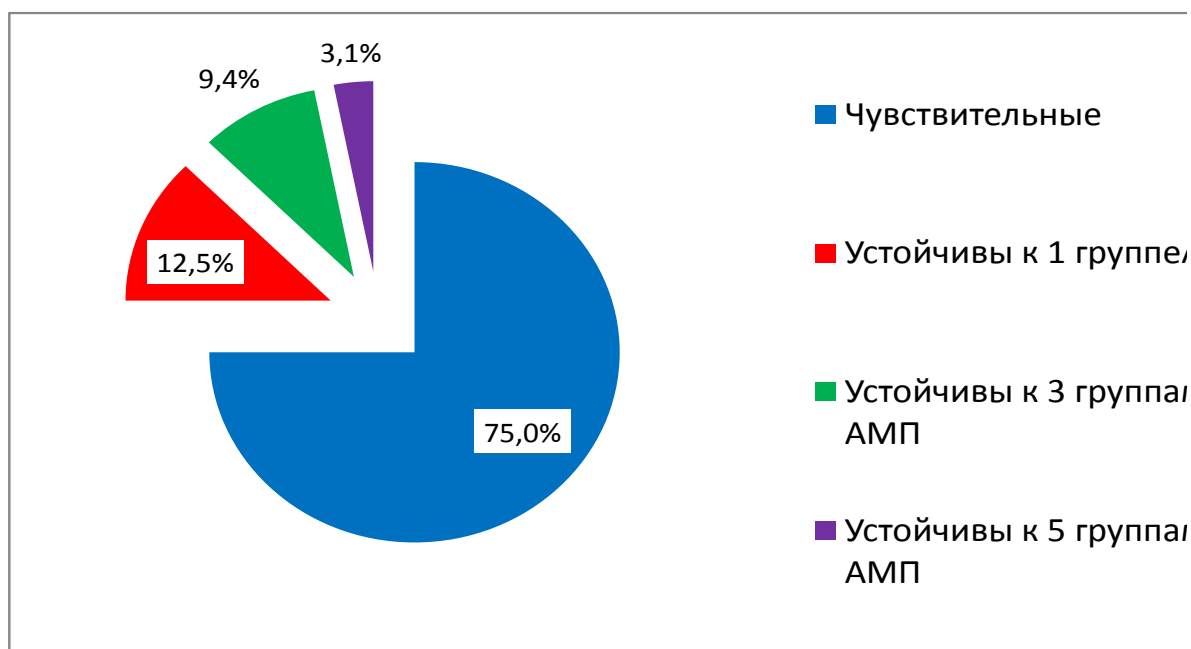


Рисунок 33. Удельный вес чувствительных и устойчивых к АМП штаммов *Escherichia coli*, выделенных из говядины, %

Четыре штамма *E.coli* (12,5% от общего числа) было устойчиво к одной группе АМП: два штамма – к хинолонам, по одному – к пенициллинам и нитрофуранам. Четыре штамма, то есть половина от количества устойчивых, были полирезистентными: три штамма были устойчивы к трем группам АМП, что составило 9,3% от общего числа изученных культур, один штамм – к пяти группам АМП (3,2%)

Чувствительность штаммов *E.coli*, выделенных из говядины, к АМП разных фармакологических групп, показана на рисунке 34. К препаратам группы пенициллинов было устойчиво четыре штамма, причем один штамм был также устойчив и к АМП группы цефалоспоринов и продуцировал β -лактамазу расширенного спектра. К АМП группы хинолонов было устойчиво три штамма,

один из них был также резистентен и к следующему поколению хинолонов – фторированным. К тетрациклинам были не чувствительны также три штамма. Два штамма были устойчивы к аминогликозидам, и по одному штамму – к группам амфениколов и нитрофуранов.

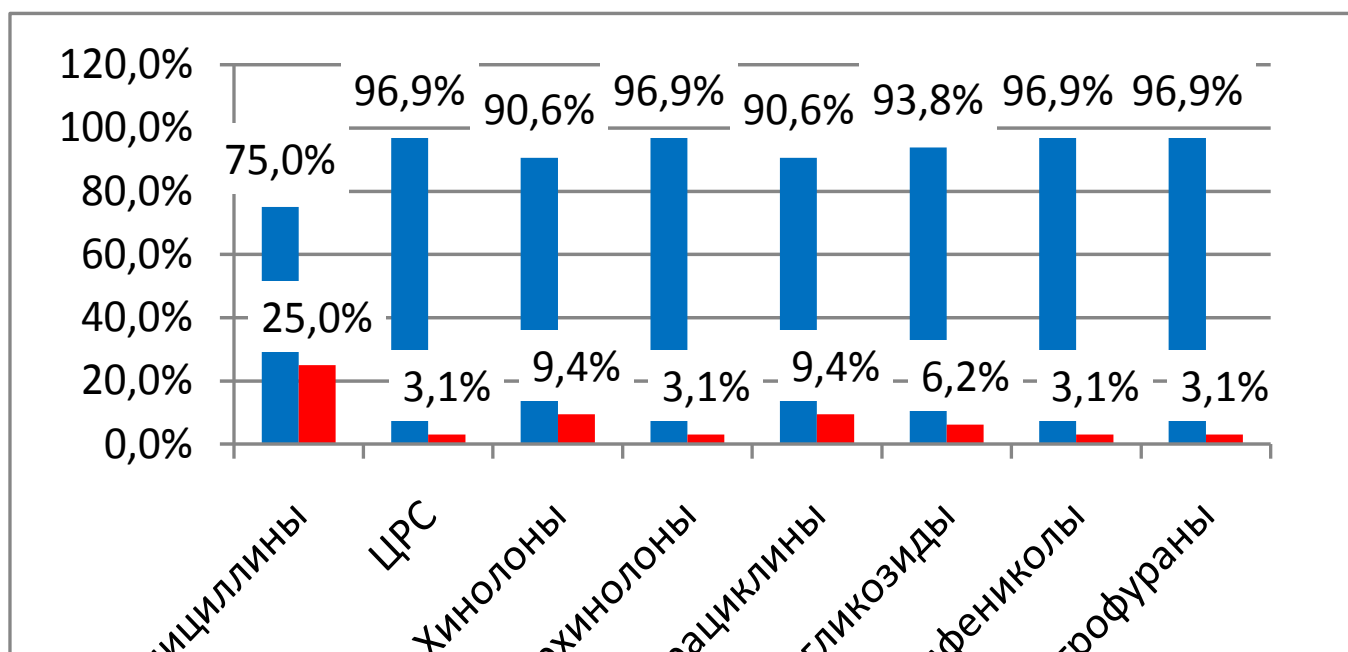


Рисунок 34. Чувствительность штаммов *Escherichia coli*, выделенных из говядины, к АМП разных фармакологических групп

Микробная обсемененность продукции животноводства является одним из аспектов биологической безопасности продуктов питания. Поэтому, несмотря на то, что, согласно нашим данным, большая часть штаммов *E.coli*, выделенных из говядины, чувствительна к АМП, наличие полирезистентных штаммов в продукции данного вида вызывает особую озабоченность. Все исследованные пробы говядины были взяты на предприятиях розничной торговли, таким образом, этот вид продукции может быть источником полирезистентных штаммов для населения.

2.2.2.2.2 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов условно патогенных микроорганизмов, выделенных при мастите коров

На молочно-товарной ферме ЗАО «Предпортовый» Ленинградской области в декабре 2013 года был проведен отбор секрета молочных желез коров, больных острой, подострой и субклинической формами мастита с последующим бактериологическим исследованием.

В результате проведенного исследования было выделено 70 культур микроорганизмов, принадлежащих к роду *Klebsiella*, из них: 7 культур *K. pneumoniae subsp. pneumoniae*, 6 культур *K. pneumoniae subsp. ozenae* и 17 культур *K. oxytoca*. В 36,7% случаев культуры *K. pneumoniae* выделяли в ассоциации с *Proteus mirabilis*, в 14,4% - в ассоциации с *Pseudomonas aeruginosa*. Все выделенные штаммы, за исключением *Klebsiella ozenae*, были вирулентны для белых мышей, что позволило предположить, что они являлись этиологическими факторами мастита в данном хозяйстве. Штамм *Klebsiella ozenae* был включен в исследование, так как он неоднократно выделялся из материала в ассоциации со штаммами, обладающими вирулентностью. При изучении биохимических свойств культур *K. pneumoniae subsp. pneumoniae* на анализаторе «Vitek Compact 2» установили, что они относятся к 2-м разным биологическим вариантам микроорганизмов одного вида, которые отличались по биохимическим свойствам. Различия представлены в таблице 23.

Таблица 23. Биохимические различия между ферментативными вариантами штаммов *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae* («Vitek Compact 2» карта GN)

Субстрат	<i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae</i> вариант 1	<i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae</i> вариант 2
D-тагатоза	-	+
Палатиноза	-	+
Сукцинат, подщелачивание	-	+

Лизиндекарбоксилаза*	+	-
Тирозинариламидаза	-	+
D-целлобиоза	-	+
Гамма-глутамилтрансфераза	-	+
Уреаза*	+	-
Малонат	-	+

*Примечание: при исследовании классическим бактериологическим методом, культуры *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae* варианта 2 ферментировали уреазу и лизин на 4-е сутки инкубации.

Морфологической особенностью культур *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae* варианта 1 являлась гиперпродукция слизи (гипермукоидный штамм). Виды выделенных микроорганизмов и их специфические фенотипические свойства перечислены в таблице 24.

Таблица 24. Виды микроорганизмов, выделенных из секрета молочных желез коров, больных маститом, и их фенотипические свойства

№ п/п	Виды микроорганизмов	Вирулентность для бел. мышей	Устойчивость группам АМП	Кол-во групп АМП	БЛРС
1.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Вариант 1	+	-пенициллины (защищенные) -ЦРС -аминогликозиды -СА*+ко-тримоксазол	4	+
2.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Вариант 1	+	-пенициллины (защищенные) -ЦРС -аминогликозиды -тетрациклины	4	+
3.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Вариант 1	+	-пенициллины (защищенные) -ЦРС	5	+

			-аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -тетрациклины		
4.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Вариант 1	+	-пенициллины (защищенные) -ЦРС -аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -тетрациклины	5	+
5.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Вариант 2	+	-пенициллины	1	-
6.	<i>Klebsiella oxytoca</i>	+	-пенициллины	1	-
7.	<i>Klebsiella ozenae</i>	-	-пенициллины (защищенные) -ЦРС -аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -тетрациклины	5	+
8.	<i>Proteus mirabilis</i>	+	-хинолоны(фторир.) -пенициллины -аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -тетрациклины -нитрофураны	6	-
9.	<i>Proteus mirabilis</i>	+	-хинолоны(фторир.) -аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -тетрациклины -нитрофураны	5	-
10.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	-пенициллины -ЦРС -аминогликозиды -тетрациклины	4	+
11.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	-амфениколы -пенициллины -ЦРС -хинолоны -аминогликозиды -нитрофураны	6	-
12.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	-амфениколы -пенициллины -ЦРС -хинолоны	8	-

			-тетрациклины -аминогликозиды -нитрофураны -СА+ко-тримоксазол		
--	--	--	--	--	--

Условные обозначения: * СА – сульфаниламид

Как видно из таблицы 24, чувствительных к антимикробным препаратам микроорганизмов из секрета молочных желез выделено не было: все штаммы были устойчивы к 1 – 8 группам АМП. В данном случае мы посчитали важным разделить все резистентные штаммы, удельный вес которых составил 83,3%, по количествам групп препаратов, к которым они устойчивы, что представлено на рисунке 35. Наибольшее количество штаммов устойчиво к 4 и 5 группам АМП: их доли составляют 25,0% и 33,3% соответственно. Вызывает озабоченность тот факт, что удельный вес штаммов *Klebsiella*, которые можно отнести к экстремально резистентным, составил 25,0%, то есть четверть от всех изученных культур.

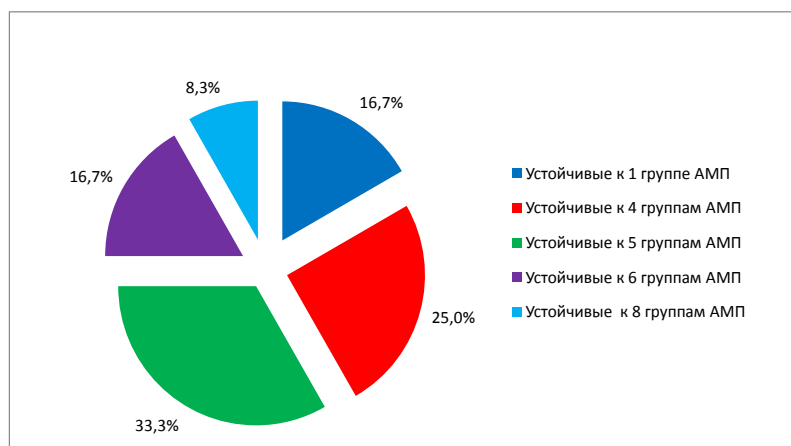


Рисунок 35. Чувствительность к АМП штаммов условно патогенных микроорганизмов, выделенных из молока коров, больных маститом, %

К одной группе АМП – пенициллинам – были устойчивы *K.pneumoniae* второго биологического варианта и *K.oxytoca*, однако, устойчивость к пенициллинам является родовым признаком для *Klebsiella*. Нам представляется важным, что штаммы *K.pneumoniae* первого варианта имели четыре различных фенотипа резистентности к АМП. Два фенотипа резистентности представляли устойчивость штаммов к четырем группам АМП. Для одного из фенотипов это были группы пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов и сульфаниламидов с триметоприм-сульфаметоксазолом; для второго – пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины. Штаммы данных фенотипов продуцировали β -лактамазу расширенного спектра. Два других фенотипа резистентности состояли в устойчивости к АМП пяти одинаковых фармакологических групп: пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины, сульфаниламиды с триметоприм-сульфаметоксазолом. Различие этих фенотипов состояло в том, что штаммы были устойчивы к разному количеству препаратов группы аминогликозидов: к амикацину и гентамицину, или к амикацину, гентамицину и тобрамицину. Штаммы этих двух фенотипов также продуцировали β -лактамазу расширенного спектра.

Как видно из таблицы 24, штаммы *Klebsiella ozenae*, в отличие от *K.pneumoniae* и *K.oxytoca*, не были вирулентны для белых мышей, но являлись полирезистентными, были устойчивы к тем же пяти группам АМП, что и штаммы *K.pneumoniae*, и также обладали способностью продуцировать БЛРС, т.е. являлись источником генетических детерминант резистентности к цефалоспорином расширенного спектра.

У штаммов *Proteus mirabilis* были выявлены два фенотипа устойчивости к АМП. Штаммы одного фенотипа были устойчивы к шести группам АМП: хинолонам (включая фторированные), пенициллинам, аминогликозидам, сульфаниламидам и триметоприм-сульфаметоксазолу, тетрациклинам и нитрофурановым препаратам. Штаммы второго фенотипа были устойчивы к хинолонам (включая фторированные), аминогликозидам, сульфаниламидам и

триметоприм-сульфаметоксазолу, тетрациклинам и нитрофурановым препаратам. Все штаммы *Proteus mirabilis* также были вирулентны для белых мышей.

У штаммов *Pseudomonas aeruginosa* были выявлены три фенотипа устойчивости к АМП. Штаммы первого фенотипа были устойчивы к четырем группам АМП: пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины, а также продуцировали БЛРС. Штаммы *P.aeruginosa* второго фенотипа были резистентны к шести группам АМП, т.е., являлись экстремально резистентными микроорганизмами. Они были устойчивы к амфениколам, пенициллинам, цефалоспорином, хинолонам, аминогликозидам и нитрофуранам. Штаммы третьего фенотипа были устойчивы ко всем группам АМП, за исключением карбапенемов.



Фото 4. Экстремально резистентный штамм *Pseudomonas aeruginosa*

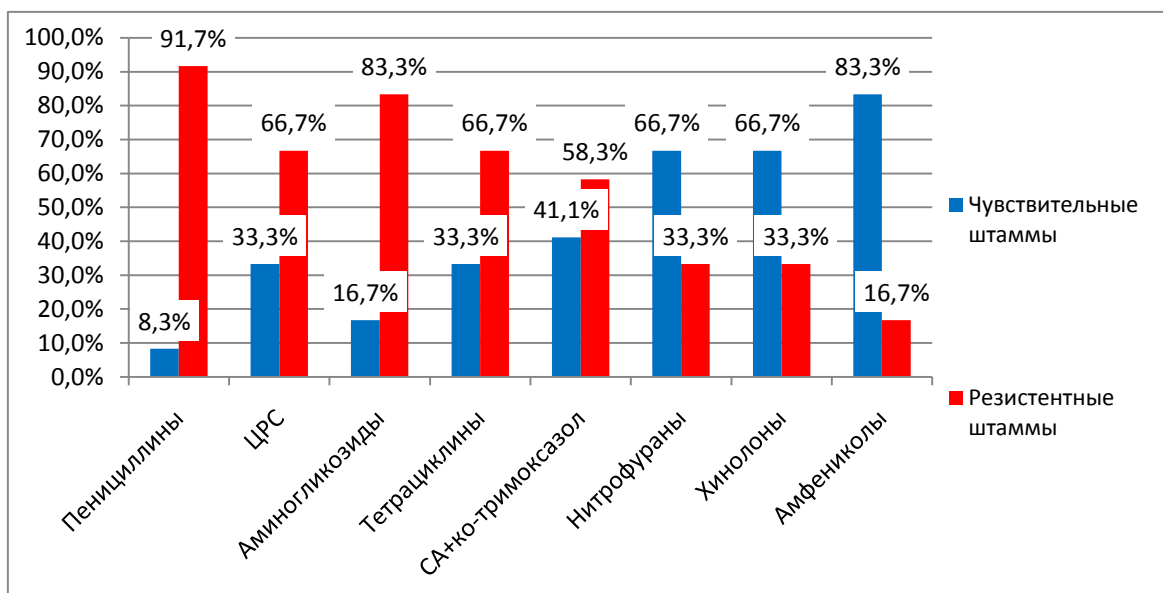


Рисунок 36. Чувствительность микроорганизмов, выделенных при мастите коров, к АМП различных групп, %

При рассмотрении фенотипов резистентности всех штаммов микроорганизмов, выделенных из секрета молочных желез коров, больных маститом обращает на себя внимание, что значительная часть микроорганизмов была устойчива к препаратам группы цефалоспоринов – 72,7% от числа устойчивых к пенициллинам штаммов. Половина всех штаммов, выделенных из секрета молочных желез, продуцировали БЛРС. К препаратам группы аминогликозидов было устойчиво 83,3% штаммов, к тетрациклинам - 66,7%. К сульфаниламидам и триметоприм-сульфаметоксазолу было устойчиво немногим более половины штаммов – 58,3%. Удельный вес микроорганизмов, устойчивых к препаратам групп нитрофуранов и хинолонов был равным – 33,3%. Половина штаммов, устойчивых к хинолонам, была резистентна также и к препаратам следующего поколения – фторированным хинолонам. Наименьшую долю составляли штаммы, устойчивые к амфениколам – 16,7% (Рисунок 36).

На основании полученных данных нами был сделан вывод о том, что заболевание коров маститами в ЗАО «Предпортовый» носит полиэтиологичный характер и вызвано ассоциацией нескольких видов микроорганизмов, относящихся к условно патогенным: *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae*, *Klebsiella pneumonia subsp. ozenae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*,

Pseudomonas aeruginosa. Особо хочется отметить, что большинство штаммов обладало множественной устойчивостью к АМП, что с одной стороны, затрудняло лечение данной патологии, с другой стороны, молоко, контаминированное такими микроорганизмами является потенциальным источником не только условно патогенных микроорганизмов, но и генетических детерминант резистентности к широкому спектру АМП.

2.2.2.2.3 Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных от телят, больных острым колитом в ЗАО «Предпортовый»

При бактериологическом исследовании проб фекалий, взятых у 24 больных острым колитом телят 10-15 дневного возраста, содержащихся на животноводческом предприятии ЗАО «Предпортовый», было выделено 88 культур энтеробактерий, различавшихся по биохимическим свойствам, из них 85 культур *E.coli* (96,6%) и 3 культуры *Enterobacter kobei* (4,4%). Для анализа чувствительности штаммов условно патогенных микроорганизмов к АМП, были выбраны штаммы, выделенные от всех телят, отличающиеся по биологическим свойствам и/или устойчивости к АМП. Выборка микроорганизмов для сравнения чувствительности к АМП составила 78 штаммов, из них 75 штаммов *E.coli* (96,2%) и 3 штамма *Enterobacter kobei* (3,8%).

Чувствительными были 17 штаммов, что составило 21,8% от общего количества. Как показано на рисунке 37, к одной группе АМП устойчивых штаммов не было. К двум группам АМП было устойчиво 2 штамма (2,6%). Остальные три четверти (75,6%) изученных штаммов были полирезистентными, из них 25,6% было устойчиво к 3-5 группам АМП, экстремально резистентными была половина изученных штаммов (50,0%).

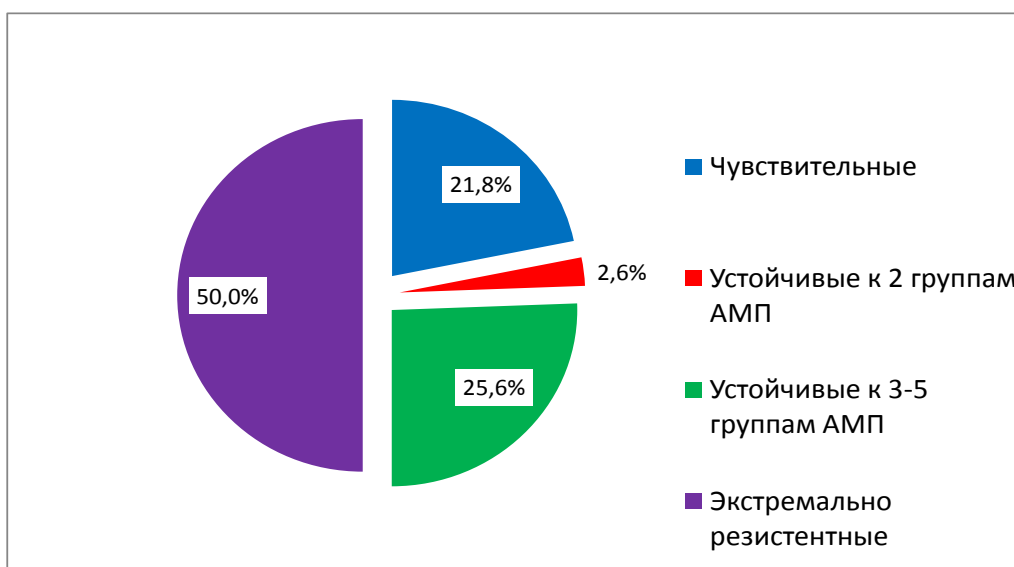


Рисунок 37. Удельный вес чувствительных и устойчивых к разному количеству групп АМП штаммов, выделенных от больных колитом телят, %

Как показано на диаграмме (рисунок 38), среди изученных штаммов наибольший удельный вес имели устойчивые к группе сульфаниламидов и триметоприм-сульфаметоксазола – 76,9%. К препаратам группы аминогликозидов было резистентно 71,8% штаммов, к пенициллинам – 69,2%. К группе цефалоспоринов было устойчиво 15,4% от общего количества штаммов; по отношению количеству устойчивых к пенициллинам, доля резистентных к цефалоспорином штаммов составляла 22,2%. БЛРС продуцировали девять штаммов, что составило 11,6% от общего количества. К препаратам группы хинолонов было устойчиво 65,4% штаммов, причем к фторхинолонам были устойчивы почти все штаммы, резистентные к налидиксовой кислоте: 98,0%. Доля устойчивых к тетрациклинам составила 60,3%, к амфениколам – 56,4%. Наименьший удельный вес имели штаммы УПМ, резистентные к препаратам группы нитрофуранов – 11,6%.

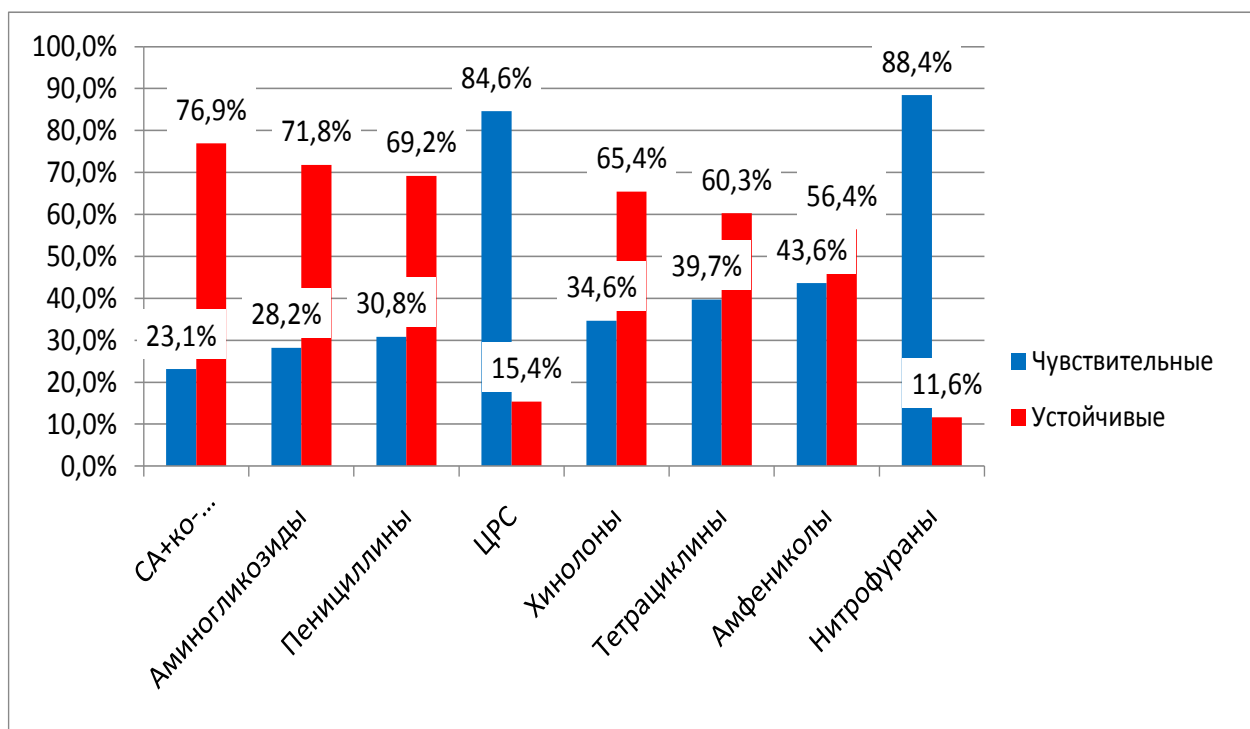


Рисунок 38. Чувствительность к АМП разных групп штаммов УПМ, выделенных от больных колитом телят

Как показано таблице 25, за исключением одного теленка, у которого и до, и после лечения колита согласно принятой в данном хозяйстве схеме, из фекалий были выделены *E.coli* с одинаковыми ферментативными свойствами и профилем чувствительности к АМП, от остальных животных было выделено от двух до шести штаммов микроорганизмов, отличающихся по ферментативным свойствам и чувствительности к АМП. Так, от одного теленка выделяли штаммы как чувствительные ко всем тестируемым АМП, так и экстремально резистентные *E.coli*. Штаммы *Enterobacter kobei* у одного из обследованных телят отличались один от другого количеством групп АМП, к которым они были резистентны: один был устойчив к шести группам АМП, другой – к семи.

Поскольку, согласно международной классификации, *Escherichia coli*, являясь представителем облигатной микрофлоры кишечника теплокровных животных, может быть также и возбудителем инфекционных болезней животных и человека, была проведена детекция факторов вирулентности изучаемых штаммов. У двенадцати штаммов, выделенных от семи телят, было выявлено

наличие генов *eae*, кодирующего свойство адгезии микробных клеток к клеткам кишечника, и *stx1*, кодирующий продукцию шигаподобного токсина первого типа. Совокупность этих признаков позволяет отнести данные штаммы *Escherichia coli* к энтерогеморрагическим *E.coli*. Продукция шигаподобного токсина была подтверждена иммунохроматографическим методом. Факторы вирулентности и чувствительность к АМП микроорганизмов, выделенных от телят, представлены в таблице 25.

Таблица 25. Чувствительность к АМП и факторы вирулентности микрофлоры, выделенной при бактериологическом посеве фекалий телят

№ п/п	Вид микроорганизма	№ телят п/п	Факторы патогенности	Резистентность, группы АМП	Кол-во групп АМП	Наличие БЛРС
1.	<i>E.coli</i>	1	<i>eae+stx1</i>	-СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины	3	-
2.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
3.	<i>E.coli</i>	2	-	-амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды	4	-
4.	<i>E.coli</i>		<i>eae+stx1</i>	-СА+ко- тримоксазол, -аминогликозиды -пенициллины	3	-
5.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор*) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -пенициллины	5	-
6.	<i>E.coli</i>	3	<i>eae+stx1</i>	-хинолоны -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины	4	-
7.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор)	6	-

				-амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -пенициллины -ЦРС		
8.	<i>E.coli</i>		<i>eae+stx1</i>	-	-	-
9.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
10.	<i>E.coli</i>	4	-	-	-	-
11.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	5	-
12.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
13.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины -ЦРС	7	-
14.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
15.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
16.	<i>E.coli</i>	4	<i>eae+stx1</i>	-СА+ко- тримоксазол -пенициллины	2	-
17.	<i>E.coli</i>		<i>eae+stx1</i>	-	-	-
18.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
19.	<i>E.coli</i>	6	-	-	-	-
20.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
21.	<i>E.coli</i>	7	<i>eae+stx1</i>	-СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -нитрофураны -пенициллины	4	-
22.	<i>E.coli</i>		<i>eae+stx1</i>	-СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины	3	-
23.	<i>E.coli</i>		<i>eae+stx1</i>	-СА+ко- тримоксазол	3	-

				-аминогликозиды -пенициллины		
24.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины	6	-
25.	<i>E.coli</i>	8	-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины -нитрофураны	7	-
26.	<i>E.coli</i>		<i>eae+stx1</i>	-СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины	3	-
27.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины	6	-
28.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины -ЦРС	7	-
29.	<i>E.coli</i>	9	-	-амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины	4	-
30.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы	7	+

				-СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины -ЦРС		
31.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины	6	-
32.	<i>E.coli</i>	10	-	-	-	-
33.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины	5	-
34.	<i>E.coli</i>	11	<i>eae+stx1</i>	-СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины	3	-
35.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
36.	<i>E.coli</i>		<i>eae+stx1</i>	-СА+ко- тримоксазол -пенициллины	2	-
37.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
38.	<i>E.coli</i>	12	-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины -нитрофураны	7	-
39.	<i>E.coli</i>		13	-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины	7

				-пенициллины -ЦРС		
40.	<i>E.coli</i>		-	-	-	-
41.	<i>E.coli</i>	14	-	-	-	-
42.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины	6	-
43.	<i>E.coli</i>	15	-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины	6	-
44.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины	5	-
45.	<i>E.coli</i>	16	-	-	-	-
46.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -СА+ко- тримоксазол, -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины -ЦРС	6	+
47.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол, -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины	6	-
48.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол, -аминогликозиды	7	-

				-тетрациклины -пенициллины -ЦРС		
49.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины -ЦРС -нитрофураны	8	+
50.	<i>E.coli</i>	17	-	-хинолоны(+фтор) -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины -ЦРС	6	-
51.	<i>E.coli</i>			-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины	6	-
52.	<i>E.coli</i>	18	-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины -нитрофураны	7	-
53.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины -ЦРС -нитрофураны	8	+
54.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор)	6	-

				-амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины		
55.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины	6	-
56.	<i>E.coli</i>	19	-	-хинолоны(+фтор) -тетрациклины -пенициллины	3	-
57.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины -ЦРС	7	+
58.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -тетрациклины -пенициллины	6	-
59.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды	5	-
60.	<i>E.coli</i>	20	-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины -ЦРС	6	+

61.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6	-
62.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины	4	-
63.	<i>E.coli</i>	21	-	-хинолоны(+фтор) -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	5	-
64.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6	-
65.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -СА+ко- тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины	4	-
66.	<i>E.coli</i>	22	-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6	+
67.	<i>E.coli</i>			-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6	-

68.	<i>Enterobacter kobei</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -нитрофураны	6	-
69.	<i>E.coli</i>	22	-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6	-
70.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6	+
71.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды	5	-
72.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6	-
73.	<i>E.coli</i>		24	-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6
74.	<i>E.coli</i>	-		-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко-	6	-

				тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины		
75.	<i>Enterobacter kobei</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -нитрофураны	6	-
76.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6	-
77.	<i>E.coli</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины	6	-
78.	<i>Enterobacter kobei</i>		-	-хинолоны(+фтор) -амфениколы -СА+ко- тримоксазол -тетрациклины -аминогликозиды -пенициллины -нитрофураны	7	-

Условные обозначения: *фтор - фторхинолоны

Из двенадцати штаммов энтерогеморрагических *E.coli* принадлежность к серологической группе удалось определить у девяти культур, что составило 75,0%: по одному штамму принадлежали к серогруппам O26, O103 и O137, остальные шесть штаммов принадлежали к серологической группе O18. Штаммы ЕНЕС различались по чувствительности к АМП. Два штамма из двенадцати (16,7%) были чувствительны к АМП, остальные были устойчивы к двум – четырем группам АМП. Все устойчивые штаммы были резистентны к

АМП групп сульфаниламидов и триметоприм-сульфаметоксазола, а также к группе пенициллинов, восемь штаммов - к аминогликозидам, по одному штамму – к хинолонам и нитрофуранам (Таблица 26).

Таблица 26. Чувствительность штаммов ЕНЕС к антимикробным препаратам

№ п\п	№ теленка	Серогруппа ЕНЕС	Профиль резистентности
1.	65	НА	-СА+ко-тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины
2.	65	O18	-СА+ко-тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины
3.	65	O103	-СА+ко-тримоксазол -пенициллины
4.	81	O137	-аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -пенициллины
5.	81	O18	-
6.	89	O18	- хинолоны -аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -пенициллины
7.	529	O18	-аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -пенициллины
8.	498	O18	-аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -пенициллины
9.	498	НА	-аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -пенициллины
10.	559	O18	-аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -пенициллины нитрофураны
11.	559	O26	-аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол -пенициллины
12.	559	НА	-аминогликозиды -СА+ко-тримоксазол

			-пенициллины
--	--	--	--------------

Условные обозначения: НА – в имеющемся наборе сывороток серогруппу определить не удалось.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что, колит у телят в данном хозяйстве вызвано штаммами энтерогеморрагической *E.coli*, принадлежащими к различным серологическим вариантам. Штаммы *E.coli*, входящие в состав микрофлоры кишечника телят, разнообразны по ферментативным, серологическим свойствам, а также по чувствительности к АМП. Особый интерес вызывает тот факт, что у телят весьма раннего возраста (10-15 дней), не подвергавшихся ранее интенсивной терапии антибактериальными средствами, в желудочно-кишечном тракте находится микрофлора, устойчивая к препаратам большинства групп, применяющихся в ветеринарии. На этом основании можно сделать предположение о том, что резистентную микрофлору телята получали при рождении от матерей, либо в процессе выращивания при контакте с объектами внешней среды телятника, предметами ухода или обслуживающим персоналом. Согласно полученным нами результатам, у телят 10-15-дневного возраста происходило интенсивное формирование микрофлоры кишечника, поэтому представляется важным соблюдение санитарно-гигиенических нормативов по уходу за животными раннего возраста, чтобы предотвратить персистенцию резистентной микрофлоры в кишечнике, которая в дальнейшем может привести к снижению эффективности лечения животных антимикробными препаратами.

2.2.4 Визуализация результатов исследования чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам с помощью географической информационной программы QGis

Поскольку штаммы *Salmonella*, отличающиеся по чувствительности к АМП, были выделены на протяжении длительного периода (2004 – 2016 гг.) на значительных по площади территориях Ленинградской области, для выявления временных и пространственных тенденций формирования и распространения

резистентных штаммов нами был проведен картографический анализ полученных данных.

Впервые, с помощью географической информационной программы QGIS 2.18. на карту Ленинградской области, разделенной на районы, были нанесены данные по изоляции штаммов *Salmonella* с различной устойчивостью к АМП. В легенде карты отдельным цветом была обозначена категория штамма: чувствительные, резистентные к 1-2 группам АМП, полirezистентные, экстремально резистентные, указан серологический вариант устойчивых штаммов и источник выделения.

На рисунках 39 - 51 наглядно показано, как изменялась география изоляции устойчивых к АМП штаммов.



Рисунок 39. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2004 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 40. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2005 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 41. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2006 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 42. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2007 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 43. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2008 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 44. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2009 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 45. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2010 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 46. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2011 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 47. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2012 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 48. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2013 году и их чувствительность к антимикробным препаратам

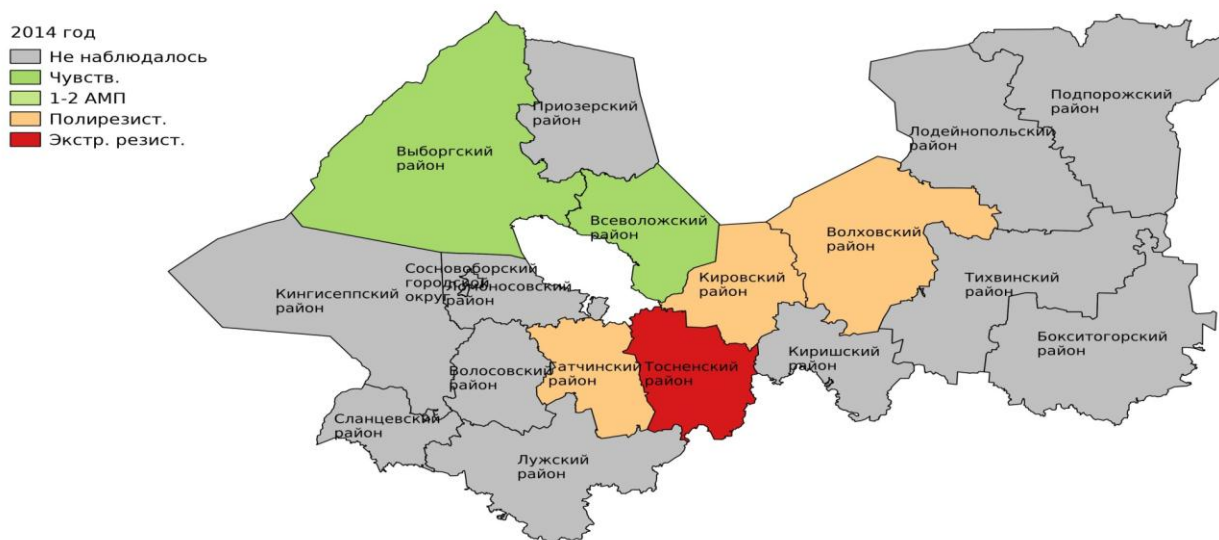


Рисунок 49. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2014 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 50. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2015 году и их чувствительность к антимикробным препаратам



Рисунок 51. Выделение штаммов *Salmonella* на территории Ленинградской области в 2016 году и их чувствительность к антимикробным препаратам

В период 2004 - 2006 гг. выделение резистентных к одной и двум группам АМП или полирезистентных штаммов было зафиксировано только в одном из районов Ленинградской области: в 2004 году – в Ломоносовском - *S.Enteritidis*, изолированные от птицы, в 2005 и в 2006 годах – во Всеволожском - *S.Dublin*, выделенные от крупного рогатого скота. В 2007 году штаммы *Salmonella*, устойчивые к одной и двум группам АМП были обнаружены уже на территории двух районов – Волосовского и Гатчинского. В 2008 году устойчивые *Salmonella* обнаружены не были. С 2009 года происходило расширение географии изоляции устойчивых к АМП штаммов: в 2009, 2010 и 2013 годах их выделение отмечено на территории уже трех районов: в 2009 году – в Гатчинском районе были выделены *Salmonella*, устойчивые к 1-2 группам АМП, в Волосовском и Тосненском – полирезистентные; в 2010 году устойчивые к одной и двум группам *Salmonella* были выделены в Волосовском районе, полирезистентные – в Ломоносовском и Тосненском; в 2013 году полирезистентные штаммы *Salmonella* были обнаружены в Волховском, Ломоносовском и Тосненском районах. В 2014 году резистентные штаммы были изолированы уже на территории четырех районов (Волховском, Гатчинском, Кировском, Тосненском), причем в одном из них – Тосненском, отмечено выделение экстремально резистентных штаммов *S.Typhimurium* от свиней. В 2015 году обнаружение экстремально резистентных штаммы зафиксировано уже в Гатчинском районе, полирезистентных – в Тосненском, устойчивых к одной-двум группам АМП – в Волосовском и Кировском районах. В 2016 году штаммы *Salmonella*, устойчивые к одной и двум группам АМП и полирезистентные были изолированы на территории уже пяти районов Ленинградской области: устойчивые к одной и двум группам АМП – в Приозерском районе, полирезистентные – в Волосовском, Гатчинском, Ломоносовском и Тосненском районах.

Таким образом, визуализация обнаружения резистентных штаммов, особенно на протяжении нескольких лет, позволяет составить целостное представление о формировании устойчивых штаммов микроорганизмов и

проследить тенденции их распространения. Такой подход дает возможность значительно эффективнее проводить мониторинг резистентных штаммов и разрабатывать мероприятия по снижению резистентности микроорганизмов – возбудителей болезней сельскохозяйственных животных.

2.2.5 Профили резистентности и генетические детерминанты механизмов устойчивости микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных к антимикробным препаратам

Для анализа закономерностей формирования и распространения резистентных штаммов, нами были изучены профили резистентности и генетические детерминанты механизмов устойчивости к АМП. У выделенных в период 2004 – 2016гг. штаммов *Salmonella* было установлено 87 профилей резистентности к АМП. Наиболее распространенные профили и серологические варианты штаммов, у которых они были выявлены, представлены в таблице 27.

Таблица 27. Наиболее распространенные профили резистентности штаммов *Salmonella*

№ п/п	Профиль резистентности	Общее кол-во штаммов	Кол-во штаммов одного серовара	Серовар
1	CHL, AMP, Su, TET, STR	37	36	Typhimurium
			1	Agona
2	NAL	38	19	Enteritidis
			1	Chester
			1	Java
			1	Concord
			7	Choleraesuis
			3	Derby
			1	Typhimurium
			1	Infantis
			1	Edinburg
			1	Choleraesuis
			1	London

			1	Lagos
3	TET	28	5	Enteritidis
			1	Kentucky
			3	Dublin
			1	Concord
			7	Derby
			5	Infantis
			1	Isangi
			1	Newlands
			1	Give
			1	Kapemba
			1	Agona
4	TET, NAL, NIT	28	28	Infantis
5	NIT	20	9	Enteritidis
			2	Lexington
			1	Muenster
			1	Nima
			1	Montevideo
			3	Isangi
			1	Ruzizi
			1	Liverpool
			1	Newlands

Условные обозначения: AMP – ампициллин; CHL – хлорамфеникол; NAL – налидиксовая кислота; NIT – нитрофурантоин; STR – стрептомицин; Su – сульфаниламид; TET – тетрациклин.

Одним из наиболее часто встречающихся профилей резистентности была устойчивость к пяти препаратам: ампициллину, хлорамфениколу, тетрациклину, стрептомицину и сульфаниламиду. Этот профиль был отмечен только у штаммов серовара *S.Typhimurium*, выделенного от павших свиней и из продукции свиноводства. Большинство штаммов изолировано в период с 2009 по 2014 годы из материала, поступившего из Тосненского района Ленинградской области, но были случаи обнаружения культур того же серовара с аналогичным профилем резистентности в материале, взятом на территории Гатчинского района, а также в продукции свиноводства, поступившей из Белоруссии, Бразилии и Канады.

Также нами были выявлены 38 штаммов *Salmonella*, имеющих 13 профилей резистентности к двум - четырем АМП, представляющих собой различные комбинации препаратов упомянутого выше профиля. Большинство штаммов

принадлежат серовару *S.Typhimurium* (65,7%), этими профилями также обладали штаммы сероваров *S.Derby* (15,8%), *S.Agona* (10,5%), были также единичные находки штаммов *S.Dublin*, *S.Kimuenza* и *S.Lagos*. За исключением штамма *S.Dublin*, выделенного от павшего теленка, остальные штаммы были изолированы от больных и павших свиней или из продукции свиноводства отечественного и импортного происхождения.

Другим распространенным профилем резистентности является профиль устойчивости к трем препаратам: тетрациклину, налидиксовой кислоте и нитрофурантоину. Таким профилем обладали только штаммы *S.Infantis*, выделенные в период с 2006 по 2013 год от птицы или из продукции птицеводства. Штаммы были изолированы из материала, поступившего из Ломоносовского района Ленинградской области и г.Сосновый Бор, а также из продукции птицеводства, поступившей из Карелии, стран Евросоюза (Германия, Литва, Португалия, Франция) и Бразилии.

Остальные профили резистентности *Salmonella* объединяют менее 10 штаммов.

Поскольку препараты групп хинолонов и цефалоспоринов признаны ВОЗ «критически значимыми» для медицины, нами были изучены механизмы резистентности *Salmonella* к АМП, принадлежащих к этим фармакологическим группам.

К хинолонам (налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, пefлоксацин) было устойчиво 132 штамма *Salmonella*, что составило 27,4% от общего числа изученных культур, из них к фторхинолонам было устойчиво 41. Для секвенирования нами было выбрано по три штамма серологических вариантов *S.Enteritidis* и *S.Infantis*, устойчивых к фторхинолонам, так как у этих сероваров резистентность к препаратам данной группы встречается наиболее часто. При секвенировании генов *gyrA* выбранных нами штаммов были выявлены единичные точечные мутации, обуславливающие резистентность к хинолонам. У двух штаммов *S.Enteritidis* мутация была отмечена в 83 позиции (замена серина на фенилаланин), у одного штамма – в 87 позиции (замена аспарагина на глицин). У

трех исследованных штаммов *S. Infantis* мутация была одинакова – замена в 87 позиции аспарагина на тирозин.

К цефалоспорином расширенного спектра (цефтазидим, цефотаксим, цефтриаксон) фенотипически были резистентными 9 штаммов *Salmonella*, у пяти из них был определен класс БЛРС. Гены *bla*_{CMY-2} были обнаружены у двух штаммов *S. Kentucky*, выделенных в 2006 и 2009 годах из импортной продукции птицеводства, а также *S. Dublin*, изолированного в 2005 году из внутренних органов павшего теленка. Гены *bla*_{CTX-M} были выявлены у штаммов сероваров *S. Haifa*, *S. Derby*. Штамм *S. Haifa* был выделен из патологического материала от курицы, поступившей из Волосовского района, штамм *S. Derby* - из свиного сердца импортного происхождения. Штамм *S. Dublin*, выделенный из внутренних органов коровы, поступивших из Тосненского района, обладал геном *bla*_{AmpC}.

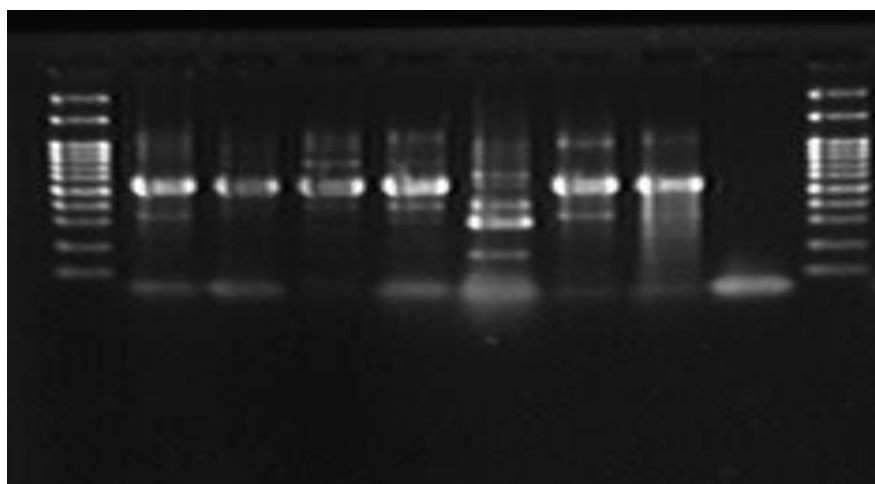


Фото 5. Детекция гена БЛРС класса СТХ-М у *Salmonella* методом ПЦР.

- 1 и 10 дорожки – ДНК-маркер;
- 2 – 4 дорожки – положительный контроль;
- 5 дорожка – *E. coli* – наличие гена *bla*_{CTX-M};
- 6 дорожка – *E. coli* – отсутствие гена *bla*_{CTX-M};
- 7 дорожка – *S. Haifa*– наличие гена *bla*_{CTX-M};
- 8 дорожка - *S. Derby*– наличие гена *bla*_{CTX-M};
- 9 дорожка – отрицательный контроль.

Отдельно нами были рассмотрены профили резистентности энтерогеморрагических штаммов *Escherichia coli*. По сочетанию АМП, к которым выявлена устойчивость, выделены пять профилей резистентности у штаммов ЕНЕС, которые перечислены в таблице 28.

Таблица 28. Профили резистентности к АМП у штаммов ЕНЕС.

№ п/п	Профиль резистентности	Серогруппы ЕНЕС
1.	Su, SXT, STR, AMP	O18- 3 штамма, HA*- 2 штамма, O26- 1 штамм
2.	NAL, Su, SXT, STR, AMP	O18
3.	Su, STX, AMP	O103, O137
4.	Su, SXT, STR, AMP, NIT	O18
5.	Чувствительные	HA, O18

Условные обозначения: HA* - в имеющемся наборе сывороток серогруппу определить не удалось.

Таблица 29. Принадлежность к серологическим группам и чувствительность к АМП штаммов ЕНЕС, выделенных от больных колитом телят

№ п/п	Серогруппа ЕНЕС	Чувствительность к АМП
1	O18	-СА+ ко-тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины
2	O103	-СА+ ко-тримоксазол -пенициллины
3	O137	-СА+ ко-тримоксазол -пенициллины
4	O18	Чувствительный
5	O18	-хинолоны -СА+ ко-тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины
6	O18	-СА+ ко-тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины
7	O18	-СА+ ко-тримоксазол -аминогликозиды

		-пенициллины
8	O18	-СА+ ко-тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины -нитрофураны
9	O26	-СА+ ко-тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины
10	НА	-
11	НА	-СА+ ко-тримоксазол -аминогликозиды -пенициллины
12	НА *	Чувствительный

Условные обозначения: НА* - в имеющемся наборе сывороток серогруппу определить не удалось.

Как видно из таблицы 29, при анализе профилей резистентности штаммов ЕНЕС было установлено, что штаммы разных серологических групп могли иметь одинаковые профили резистентности. Так, самый распространенный профиль: устойчивость к сульфаниламиду, триметоприм-сульфаметоксазолу, стрептомицину и ампициллину имели три штамма серогруппы O18, один штамм серогруппы O26 и четыре штамма, серогрупповую принадлежность которых в имеющемся наборе сывороток определить не удалось.

Штаммы ЕНЕС группы O18 имели три профиля резистентности (сульфаниламиды+ко-тримоксазол, аминогликозиды, пенициллины; сульфаниламиды+ко-тримоксазол, аминогликозиды, пенициллины, нитрофураны; хинолоны, сульфаниламиды+ко-тримоксазол, аминогликозиды, пенициллины). Один штамм был чувствителен ко всем АМП.

При изучении чувствительности условно патогенных микроорганизмов было установлено, что к цефалоспорином расширенного спектра устойчиво 22 штамма, что составило 15,3%, у 15 из них установлена продукция БЛРС. Класс обнаруженных β -лактамаз установлен у 11 штаммов (Таблица 30).

Таблица 30. Гены, кодирующие продукцию БЛРС, выявленные у условно патогенных микроорганизмов

№ п/п	Вид микроорганизма	Ген, кодирующие продукцию БЛРС	Источник выделения
1.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}	Секрет молочных желез
2.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}	Секрет молочных желез
3.	<i>Klebsiella ozenae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M1}	Секрет молочных желез
4.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M}	Секрет молочных желез
5.	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>bla</i> _{CTX-M1}	Секрет молочных желез
6.	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M1} , <i>bla</i> _{TEM1}	Теленок
7.	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M1} , <i>bla</i> _{TEM1}	Теленок
8.	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M9} , <i>bla</i> _{TEM1}	Теленок
9.	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M1}	Теленок
10.	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla</i> _{CTX-M1} , <i>bla</i> _{TEM1}	Теленок
11.	<i>Escherichia coli</i>	<i>bla</i> _{TEM1}	Теленок

Примечание: Штаммы *Escherichia coli*, обладающие генами БЛРС одинаковых классов, отличаются по биологическим свойствам и/или чувствительности к АМП других классов.

Таким образом, профили резистентности микроорганизмов и гены, кодирующие механизмы устойчивости к АМП могут служить эпидемиологическими метками в расследовании случаев возникновения инфекционных болезней, а также при изучении путей распространения штаммов микроорганизмов, вызывающих инфекционные болезни животных и человека.

2.2.6 Принципы мониторинга устойчивости к антимикробным препаратам микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных и мероприятия, направленные на предотвращение возникновения и распространения устойчивых штаммов микроорганизмов

Комплекс мероприятий по предотвращению формирования и распространения резистентных к АМП штаммов микроорганизмов должен разрабатываться с учетом особенностей конкретного региона. Согласно рекомендациям ВОЗ [301, 302], ключевыми принципами борьбы с антибиотикорезистентностью являются:

- Исключение бесконтрольного использования АМП в животноводстве и по возможности снижение уровня их применения. Более строгий мониторинг резистентности с учетом особенностей технологии сельскохозяйственного производства.
- Проведение интегрированного надзора за резистентностью штаммов, выделенных от людей, сельскохозяйственных животных и продуктов питания с целью оптимизации схем применения АМП.

Исходя из полученных нами результатов, были сформулированы рекомендации по предотвращению возникновения и распространения устойчивых к АМП штаммов микроорганизмов:

1. В рамках животноводческого предприятия осуществлять мониторинг чувствительности к АМП микроорганизмов, выделенных от сельскохозяйственных животных:

- при поступлении здоровых животных на животноводческое предприятие проводить бактериологическое исследование микрофлоры кишечника с последующим определением чувствительности к АМП микроорганизмов, вызывающих инфекционные болезни и представителей УПМ;
- при возникновении инфекционных болезней бактериальной этиологии определять чувствительность к АМП этиологического агента;
- определять хронологическую тенденцию в появлении и распространении штаммов представителей нормальной микрофлоры (*E.coli*, *Enterococcus* spp.) и

возбудителей инфекционных болезней бактериальной этиологии (*Salmonella enterica* и др.), устойчивых к АМП разных классов;

- применять для лечения и профилактики инфекционных болезней АМП тех групп, в отношении которых отмечается наименьшее количество резистентных штаммов;

- снижать до минимума количество АМП, используемых в хозяйстве для профилактики инфекционных болезней за счет улучшения санитарных условий содержания животных, применения вакцин, назначения пробиотиков, иммуностимуляторов и т.д.

- проводить научно обоснованную ротацию АМП, используемых для лечения и профилактики инфекционных болезней;

2. Мониторинг чувствительности к АМП микроорганизмов, выделенных из продукции животноводства на объектах государственного ветеринарного надзора проводить в соответствии с принципами с ХАССП.

3. Применять альтернативные антибиотикам препараты для лечения инфекционных болезней сельскохозяйственных животных бактериальной этиологии (иммуноглобулины, вакцины, фаголизин, бактериофаги, иммуностимуляторы, антимикробные препараты, не относящиеся к антибиотикам).

4. Проводить мониторинг распространения антибиотикорезистентных штаммов в пределах региона (от животноводческого предприятия до розничной торговой сети). Осуществлять эпизоотологический анализ полученных данных с учетом хозяйственных связей между животноводческими, перерабатывающими и торговыми предприятиями.

5. Проводить интегрированный эпизоотологический и эпидемиологический надзор за резистентностью штаммов микроорганизмов, выделенных от людей, сельскохозяйственных животных и из продуктов питания.

2.2.7 Эпизоотологическое обследование ЗАО «Предпортовый»

ЗАО «Предпортовый» располагается в Красносельском районе Санкт-Петербурга и занимается разведением, выращиванием и содержанием крупного рогатого скота черно-пестрой породы для получения молочной продукции.

Молочная ферма занимает участок площадью 136268 кв.м., на котором располагаются хозяйственные постройки для содержания крупного рогатого скота: отделение содержания дойных коров (на 700 голов беспривязного содержания) с доильным залом и помещением по первичной переработке молока, сухостойное отделение, родильное отделение, помещение для содержания молодняка и площадка с индивидуальными домиками для холодного содержания новорожденного молодняка, отделение для дорастивания телят, санитарный двор, изолятор, склад для хранения кормов, ангар для хранения сена, помещение ветеринарной и зоотехнической службы.

Общее поголовье животных на момент проведения обследования составляло 1400 голов, из них дойное поголовье - 800 голов. Закупка скота для пополнения стада не проводилась. Выход телят составлял 80 %.

На момент обследования данное животноводческое предприятие было благополучно по основным опасным инфекционным болезням: туберкулезу, бруцеллезу, ящуру, сибирской язве, лейкозу. В соответствии с Планом диагностических исследований, ветеринарно-профилактических и противоэпизоотических мероприятий, животные подлежат вакцинации против колибактериоза, лептоспироза, инфекционного ринотрахеита, парагриппа-3, вирусной диареи крупного рогатого скота и трихофитии. Для профилактики колибактериоза с 2006 года применяют Комбовак-К: комбинированную инактивированную вакцину против вирусной диареи, рота-, коронавирусной инфекции и эшерихиоза телят. Вакцина содержит протективные антигены эшерихий: соматические O9, O78, капсульные полисахаридные K80, K30, адгезивные F-41, антигены K99, термолабильный и термостабильный инактивированный энтеротоксины. Коров и телок случного возраста прививают

дважды: за четыре недели и одну неделю до осеменения, а затем ревакцинируют перед отелом дважды: первый раз - за 50-60 суток до отела, второй раз - через 14-21 суток (не позднее 30 суток до отела). Телят вакцинируют в возрасте 30 суток и старше дважды с интервалом 20-25 суток.

В ЗАО «Предпортовый» существуют две системы содержания животных: беспривязное безвыгульное содержание – для дойного стада, для сухостойного обеспечен выгул в период с весны по осень. В качестве подстилки используют опилки. Кормление коров – двухразовое, производится с помощью кормораздатчика, поение – из автопоилок. Для животных разработаны рационы, сбалансированные по питательным веществам, исходя из принадлежности животных к зоогигиенической группе, их возраста, величины удоя. В состав кормов входят сено, силос, комбикорма, премиксы. Состояние кормов удовлетворительное. Силос и сено заготавливают в хозяйстве, комбикорма закупаются на Гатчинском комбикормовом заводе.

Доение коров осуществляется в доильном зале с использованием доильной установки типа «Карусель». Режим доения: в родильном отделении и группе отелившихся коров в период от отела до 2 месяцев – трехразовое; в остальных группах - двухразовое.

Стельных коров переводят в родильное отделение за 10 - 12 дней до отела. Отелы проходят в боксах. Телят после рождения сразу помещают в индивидуальные клетки, находящиеся в здании телятника. В качестве подстилочного материала для телят используют сено. В телятнике телята находятся в течение суток, после чего их переводят в индивидуальные клетки, расположенные на открытом воздухе (в хозяйстве применяется система холодного выращивания телят).

На основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что ЗАО «Предпортовый» на момент проведения обследования являлось благополучным по инфекционным болезням хозяйством, проводящим мероприятия по специфической профилактике колибактериоза молодняка.

2.2.8 Применение противомикробного препарата на основе наночастиц серебра Аргумистин® как альтернативного средства антимикробной терапии животных

Бактерицидное действие препарата Аргумистин® было изучено в отношении трех штаммов, обладающих множественной устойчивостью к АМП: штамма *S.Typhimurium*, выделенного из свинины, гипермукоидного штамма *K.pneumoniae*, выделенного из секрета молочных желез коровы, больной маститом и штамма *E.coli*, изолированного из фекалий теленка, больного колитом, в ЗАО «Предпортовый» (Таблицы 31, 32).

Таблица 31. Количество микроорганизмов при взаимодействии с препаратом Аргумистин® (КОЕ/мл)

	Экспозиция		
	0,5 часа	1 час	3 часа
Аргумистин® + <i>S.Typhimurium</i>	рн*	рн	рн
Контроль Физраствор+ <i>S.Typhimurium</i>	1,6x10 ⁸	2,4x10 ⁸	2,4x10 ⁸
Аргумистин® + <i>K.pneumoniae</i>	рн	рн	рн
Контроль Физраствор+ <i>K.pneumoniae</i>	1,0x10 ⁸	1,6 x10 ⁸	1,6x10 ⁸
Аргумистин® + <i>E.coli</i>	рн	рн	рн
Контроль Физраствор+ <i>E.coli</i>	1,6x10 ⁸	1,6x10 ⁸	2,4x10 ⁸

Условные обозначения: *рн – отсутствие видимого роста;

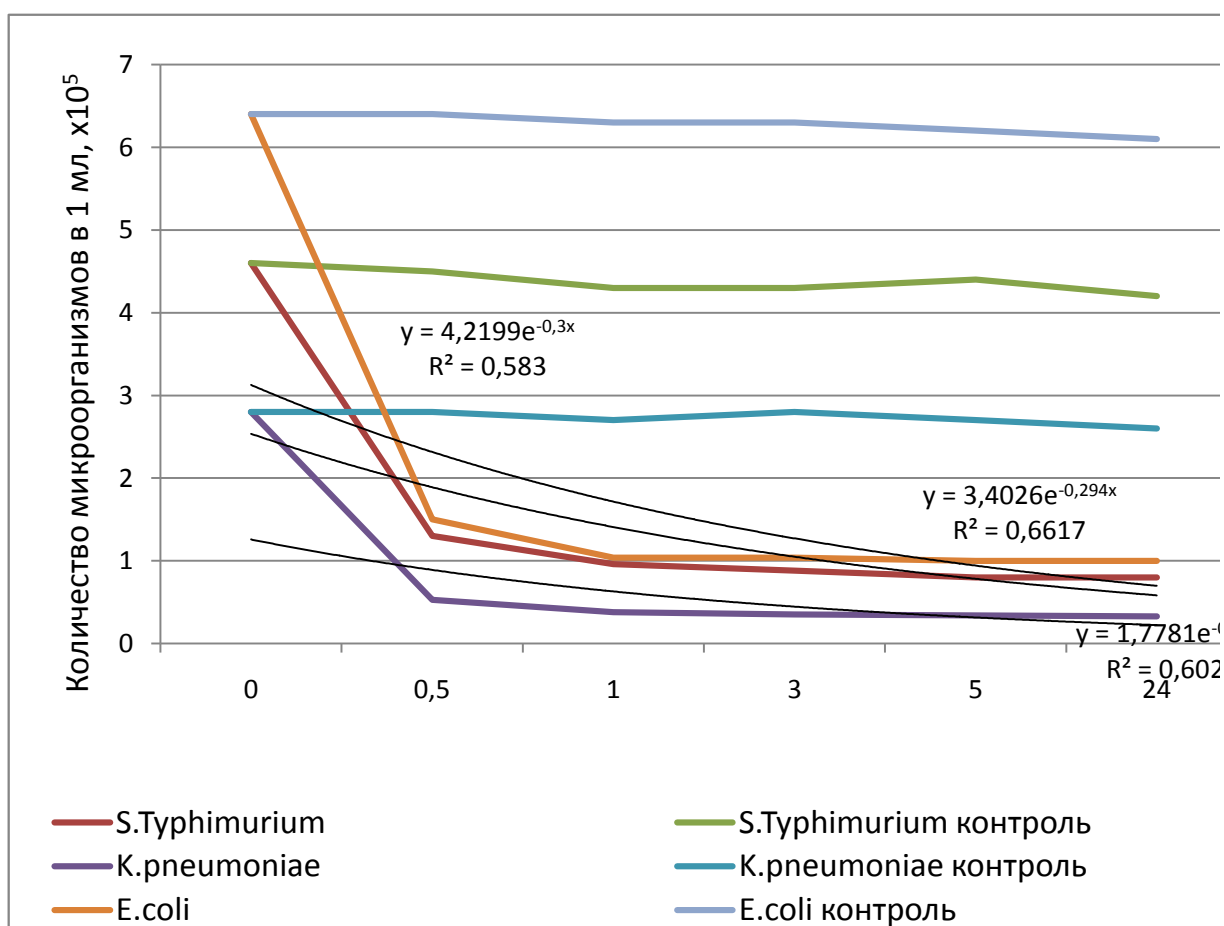
При взаимодействии нативного препарата Аргумистин® с суспензией штаммов *S.Typhimurium*, *K.pneumoniae* и *E.coli* был отмечен бактерицидный эффект препарата в отношении всех штаммов. Рост в жидкой питательной среде

посевов суспензии микроорганизмов и препарата Аргумистин® отсутствовал, что также свидетельствует о бактерицидном действии препарата.

Таблица 32. Количество микроорганизмов при взаимодействии с препаратом Аргумистин® 0,8%

Препарат	Экспозиция				
	Начало опыта	0,5 часа	1 час	3 часа	5 часов
Аргумистин 0,8% + <i>S.Typhimurium</i>	$4,6 \times 10^5$	$1,28 \times 10^5$	$9,6 \times 10^4$	$8,8 \times 10^4$	$8,0 \times 10^4$
Контроль Физраствор+ <i>S.Typhimurium</i>	$4,6 \times 10^5$	$4,5 \times 10^5$	$4,3 \times 10^5$	$4,3 \times 10^5$	$4,3 \times 10^5$
Аргумистин 0,8% + <i>K.pneumoniae</i>	$2,8 \times 10^5$	$5,3 \times 10^4$	$3,8 \times 10^4$	$3,5 \times 10^4$	$3,4 \times 10^4$
Контроль Физраствор+ <i>K.pneumoniae</i>	$2,8 \times 10^5$	$2,8 \times 10^5$	$2,7 \times 10^5$	$2,8 \times 10^5$	$2,7 \times 10^5$
Аргумистин® 0,8%+ <i>E.coli</i>	$6,4 \times 10^5$	$1,52 \times 10^5$	$1,04 \times 10^5$	$1,04 \times 10^5$	$1,0 \times 10^5$
Контроль Физраствор+ <i>E.coli</i>	$6,4 \times 10^5$	$6,4 \times 10^5$	$6,3 \times 10^5$	$6,3 \times 10^5$	$6,2 \times 10^5$

При изучении бактерицидного действия препарата Аргумистин ® в разведении 0,8% на те же штаммы было установлено, что под воздействием препарата в первые 0,5 часа происходит резкое уменьшение количества микроорганизмов во взвеси, которое затем остается стабильным.



Примечание:

$y = 3,4026e^{-0,294x}$ - уравнение и величина достоверности аппроксимации
 $R^2 = 0,6617$ для линии «S.Typhimurium»;

$y = 1,7781e^{-0,346x}$ - уравнение и величина достоверности аппроксимации
 $R^2 = 0,6024$ для линии «K.pneumoniae»;

$y = 4,2199e^{-0,3x}$ - уравнение и величина достоверности аппроксимации
 $R^2 = 0,583$ для линии «E.coli».

Рисунок 52. Динамика изменения количества колониеобразующих единиц в суспензии препарата Аргумистин®

Таким образом, при взаимодействии препарата Аргумистин® в разведении 0,8% была выявлена тенденция к снижению количества колониеобразующих единиц тестируемых штаммов, по сравнению с контролем (рис.52).

Исследование клинического эффекта применения препарата Аргумистин® проводили на телятах возраста 10-15 дней. Для опыта были выбраны 15 телят с признаками заболеваний желудочно-кишечного тракта: угнетение, вялость,

диарея, повышение температуры тела. Были сформированы 2 опытных и 1 контрольная группа (по 5 голов в каждой группе). До начала лечения было проведено бактериологическое, вирусологическое и гельминтологическое исследование фекалий телят. Результаты вирусологического (рота-, нора-, адено- и астровирусы) и гельминтологического анализов (яйца гельминтов, ооцисты простейших) – отрицательные. Результаты бактериологического исследования представлены в таблице 33.

Лечение телят проводили согласно схеме, приведенной в таблице 33 [56] . Перед началом лечения телят и после лечения было проведено бактериологическое исследование фекалий с подсчетом количества микроорганизмов к 1 г фекалий (Таблица 34, см. Приложение).

Таблица 33. Схема применения препарата Аргумистин® и результаты лечения.

Группа телят	Применение Аргумистина®	Курс лечения	Эффективность применения (прекращение диареи, улучшение аппетита)
Опытная 1	Аргумистин® 0,8%	3 раза в день по 100 мл через 2 часа после выпаивания, в течение 7 дней	На четвертый день лечения
Опытная 2	Аргумистин® 0,8% + стандартная схема лечения		На второй день лечения
Контрольная	Стандартная схема лечения	5 дней	На шестой день лечения.

В первой опытной группе устойчивый лечебный эффект от применения препарата наблюдали у телят на четвертый день выпаивания. Во второй опытной группе прекращение поноса у телят было отмечено уже на второй день лечения. В контрольной группе лечебный эффект наступал на шестой день лечения.

При анализе характера изменений микрофлоры кишечника телят до лечения и после, отраженными в таблице 34 (см. Приложение) обращает на себя внимание, что у 2 телят, получавших Аргумистин®, произошла элиминация *E.coli*, обладавших факторами вирулентности и *Campylobacter*, а также у 5 телят выявили увеличение количества облигатной *E.coli*. Среди животных контрольной группы, получавших обычное лечение, изменения в видовом составе микрофлоры не столь выражены. У теленка, до лечения которого бактериологический анализ выявил наличие ЕНЕС, было отмечено выделение возбудителя после лечения. У одного из двух телят, в кишечнике которых до лечения обнаружили *Campylobacter*, после лечения так же было выявлено наличие данного микроорганизма. Увеличение количества облигатной микрофлоры у телят контрольной группы менее выражены, чем в двух опытных.

Экономическая эффективность применения препарата Аргумистин® рассчитана путем сравнения затрат на препарат Аргумистин® и лекарственные средства (антибиотики, энтеросорбенты), применяемых при стандартной схеме лечения телят с болезнями желудочно-кишечного тракта в ЗАО «Предпортовый».

С учетом оплаты труда ветеринарных специалистов сумма затрат на ветеринарные мероприятия для 5 животных составила 15083,82 руб. для лечения препаратом Аргумистин® и 15684 руб. при лечении телят по стандартной схеме.

Экономический ущерб, предотвращенный в результате проведения лечебных мероприятий, составил 106020,0 руб. при применении препарат Аргумистин® и 53010,0 руб. при лечении телят по стандартной схеме.

Экономический эффект, полученный в результате лечебных мероприятий представляет собой разницу сумм предотвращенного экономического ущерба и затрат на проведенные ветеринарные мероприятия. При лечении препаратом Аргумистин® экономический эффект был равен 90936,18 руб., при лечении по стандартной схеме - 37326,0 руб. При пересчете на 1 рубль затрат при лечении препаратом Аргумистин® экономический эффект составил 6,03 руб/на 1 рубль затрат, при лечении по стандартной схеме экономический эффект в 2,53 раза меньше - 2,38 руб/на 1 рубль затрат.

Таким образом, препарат Аргумистин® можно рекомендовать как альтернативу антимикробной терапии для лечения инфекционных болезней продуктивных животных.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многолетнее широкомасштабное применение антимикробных препаратов в ветеринарии для лечения и профилактики инфекционных болезней животных, а также в качестве стимулятора роста приводит к селекции резистентных штаммов микроорганизмов - возбудителей инфекционных болезней, в том числе общих для человека и животных. В странах ЕС ежегодно свыше 25 000 человек умирают от болезней, обусловленных антибиотикорезистентными микроорганизмами [7]. Одним из основных источников этих штаммов для людей являются животные и продукты животного происхождения.

Распространение возбудителей зоонозных инфекций, таких, как *Salmonella* и энтерогеморрагические штаммы *Escherichia coli*, вызывающих тяжелые инфекционные болезни у людей, представляет собой глобальную проблему для специалистов всего мира, вследствие чего мониторинг выделения данных микроорганизмов от животных и из продуктов питания на разных этапах переработки сырья, имеет существенное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение.

Согласно сведениям, полученным из Ленинградской межобластной ветеринарной лаборатории, ведущим серологическим вариантом среди *Salmonella*, выделенных от птиц в 2006 – 2015 гг. на территории Северо-Западного федерального округа, являлся *S. Enteritidis*. Его удельный вес составлял 68,7% от общего количества штаммов. Обращает на себя внимание тот факт, что в 2010 и в 2014 годах преобладающим сероваром был *S. Infantis*, но в целом в период 2006 – 2015 гг. штаммы этого серовара имели значительно меньшую долю - 15,7%. Третьим по величине удельного веса был серовар *S. Typhimurium* - 10,8%. Доля штаммов хозяин-адаптированного для птиц серовара *S. Gallinarum*, незначительна – 2,7%. Штаммы серовара *S. Mbandaka*, занимающего третье место в Европе по частоте обнаружения у домашней птицы, на территории СЗФО изолированы не были.

Среди выделенных из фекалий птиц преобладали штаммы сероваров *S. Infantis* (удельный вес 65,9%), а также *S. Derby* (11,7%). Штамм *S. Enteritidis* был обнаружен только один раз, штаммы *S. Gallinarum* в фекалиях отсутствовали.

По данным Европейского центра по контролю и предупреждению болезней, в 2014 – 2015 гг. на территории Евросоюза от домашней птицы были изолированы *Salmonella* сероваров *S. Infantis* (33,6%), *S. Enteritidis* (15,8%) *S. Mbandaka* (6,7%), что противоречит результатам проведенного нами мониторинга. Наиболее важным изменением серотипового пейзажа *Salmonella*, выделенных от птицы в ЕС в 2015 году, было то, что по сравнению с предыдущим годом увеличилось количество обнаружения *S. Enteritidis* и, в меньшей степени, *S. Typhimurium* от бройлеров и индеек. Эти данные могут колебаться в пределах стран-членов Евросоюза (EFSA&ECDC Report, 2015) [141].

Рядом европейских ученых отмечено, что на территории ЕС сформировался клон *S. Infantis*, который быстро распространился по птицеводческим предприятиям и в настоящее время является одним из наиболее часто выделяемых сероваров от бройлеров, и из мяса бройлеров, а также от индеек и из мяса индеек. Повышение частоты выделения таких штаммов *S. Infantis* из различных источников подтверждает значительную адаптацию этого серовара к разнообразным экологическим нишам, что способствовало его эпидемиологическому «успеху» (EFSA&ECDC Report, 2015; Gili Aviv et al., 2014; Tatjana Miller et al., 2010, Franco A., 2015) [86, 141, 153, 221].

По полученным нами данным, в СЗФО на всем протяжении анализируемого периода 2007 – 2016 гг. лидирующее положение в структуре сероваров *Salmonella*, выделенных из продукции птицеводства (мясо птицы, субпродукты, полуфабрикаты) занимали *S. Infantis* и *S. Enteritidis* с удельным весом 41,6% и 16,7% от общего количества выделенных *Salmonella*.

По данным ECDC, основными сероварами *Salmonella*, выделяемыми на территории Евросоюза из мяса бройлеров, являлись *S. Infantis* (54,1% от общего количества изолированных *Salmonella*) и *S. Enteritidis* (12,4%), что согласуется с полученными нами результатами. Третьим и четвертым наиболее

распространенными на территории ЕС сероварами, выделенными из мяса птицы, были S.Ohio и S.Indiana. Из товарного яйца на территории ЕС были выделены в единичных случаях S.Enteritidis, S.Typhimurium, S.Rissen (EFSA&ECDC Report, 2015) [141]. Штаммы сероваров S.Mbandaka и S.Indiana в течение анализируемого периода в мясе птицы нами обнаружены не были, штамм серовара S.Ohio был выделен лишь однажды. Из товарного яйца и куриных эмбрионов мы изолировали только штаммы серовара S.Enteritidis.

По данным FDA, в США в мясе кур в 2014 году были обнаружены штаммы сероваров S.Typhimurium (26,6%), S.Kentucky (24,5%), S.Enteritidis (18,9%) и других. Среди штаммов *Salmonella*, изолированных из продукции птицеводства в СЗФО, серовары S.Kentucky и S.Typhimurium, весьма распространенные в США, имели удельный вес 2,7% и 1,1% соответственно. Удельный вес штаммов актуальных для Европы сероваров S.Infantis и S.Mbandaka в США весьма незначительный и составлял 2,8% и 2,1% соответственно [141]. В 2015 году в США произошла смена ведущего серовара *Salmonella*, выделенных из мяса кур: им стал S.Kentucky (38,3%). Занимавший в 2014 году лидирующее положение S.Typhimurium, в 2015 году имел удельный вес всего 3,3%. Выделение S.Infantis из мяса кур в США в 2015 году не зафиксировано (FDA NARMS Report, 2015) [147].

От свиней на территории СЗФО, как правило, изолировали штаммы *Salmonella* сероваров S.Typhimurium (47,9%), S.Choleraesuis (38,5%), S.Derby (11,2%). Серовар S.Typhimurium занимал лидирующее положение по доле выделенных штаммов во все годы анализируемого периода, за исключением 2009, когда преобладали штаммы хозяин-адаптированного для свиней серовара S.Choleraesuis. Штаммы другого адаптированного серовара S.Typhisuis обнаруживали редко и их удельный вес составил 1,4% среди выделенных в анализируемый период. Штаммы актуальных для стран Евросоюза сероваров S.Goldcoast, S.Rissen, S.Infantis, S.London, а также монофазного варианта S.Typhimurium с антигенной формулой 4:12:i:- на территории СЗФО у свиней обнаружены не были.

В 2015 году в ЕС было отмечено увеличение количества штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней. Самыми распространенными, как и в предыдущие годы, оставались серовары S.Typhimurium (56,9%), S.Derby (13,7%) и монофазный вариант S.Typhimurium, причем в течение последних лет выражена тенденция к снижению удельного веса S.Typhimurium среди *Salmonella*, выделенных от свиней, и увеличение доли ее монофазного варианта. Высокий уровень устойчивости монофазного клона S.Typhimurium к антибиотикам отмечен в нескольких государствах-членах ЕС. Это свойство сочетается с эпидемиологическим успехом этого серовара, особенно распространенного на свиноводческих предприятиях, что подтверждает серьезность проблем, связанных с этим появившимся клоном (Petroska et al., 2016) [258].

В Европе S.Derby являлся одним из ведущих сероваров, выделяемых от свиней. Отмечено, что в Великобритании существовали два клона (линии), различных фенотипически и генотипически, адаптированных один для свиней, другой - для индеек (Hayward et al., 2016) [171]. Штаммы S.Derby, обнаруженные на территории СЗФО, были выделены от свиней и из продукции свиноводства, а также из фекалий птицы.

Еще одним сероваром, актуальным для свиноводства, является S.Rissen. Последние исследования в Европе показали значительное количество полирезистентных штаммов этого серовара, выделенных из различных источников, преимущественно от свиней (Garcia-Fierro et al., 2016) [155]. Более того, авторы описывают эпидемиологически успешный клон S.Rissen, выделенный от свиней, людей и из других источников в разных странах (Garcia-Fierro et al., 2016) [155].

При анализе спектра сероваров *Salmonella*, выделенных в странах ЕС из проб от животных и продукции животноводства, отмечено, что S.Derby и монофазный вариант S.Typhimurium чаще обнаруживали в продукции свиноводства, чем у свиней. Эти данные свидетельствуют о том, что у штаммов ряда выделенных от свиней сероваров *Salmonella* развился адаптационный

механизм, способствующий их выживанию *ex vivo* в объектах внешней среды, в том числе и в продуктах питания [141].

Из проб продукции свиноводства (свинина, субпродукты, полуфабрикаты), взятых на территории СЗФО, нами были выделены представители 19 серологических вариантов *Salmonella*. Штаммы *S.Typhimurium*, *S.Derby*, *S.Agona* имеют наибольший удельный вес: 34,5%, 17,2% и 11,5% соответственно. Изоляция штаммов хозяин адаптированного для свиней серовара *S.Choleraesuis* из продукции свиноводства отмечена только в одном случае, другого штамма - *S.Typhisuis* – ни разу на протяжении анализируемого периода.

В странах Евросоюза среди изолированных из свинины наиболее распространены штаммы сероваров *S.Derby* (22,9%), монофазного варианта *S.Typhimurium* (22,3%) и *S.Typhimurium* (20,6%). В Италии, Португалии, Великобритании доля монофазного варианта *S.Typhimurium* превышала 50,0% среди штаммов, выделенных из свинины. В течение 2010 – 2015 гг. в странах Европы отмечена тенденция снижения доли штаммов *S.Typhimurium*, выделенных из свинины и возрастания доли монофазного варианта этого серовара [141].

В США в 2014 году большинство штаммов *Salmonella*, выделенных из свинины, принадлежало к сероварам *S.Derby* и *S.Infantis* (по 25,0%), а также к монофазному варианту *S.Typhimurium* с антигенной формулой 1,4,5,12:i:- (10,0%). В 2015 году из свинины были выделены *Salmonella* четырех сероваров *S.Infantis*, *S.Johannesburg* (по 33,3%) и *S.Derby*, *S.Schwarzengrund* (по 16,7%) [147].

По нашим данным, на территории СЗФО значительную часть среди выделенных от крупного рогатого составляли штаммы сероваров *S.Dublin* (удельный вес 83,1% от общего количества штаммов, обнаруженных у крупного рогатого скота) и *S.Typhimurium* (9,7%). Серотиповой пейзаж *Salmonella*, обнаруженных в продукции молочного и мясного скотоводства, весьма разнообразен и представлен 18 серологическими вариантами *Salmonella*. В анализируемый период не было ни одного серологического варианта, штаммы которого были бы обнаружены ежегодно. Наибольший удельный вес имели штаммы сероваров *S.Typhimurium* и *S.Derby*: 15,0% и 10,0% соответственно. Доли

остальных сероваров колеблются от 7,5% до 2,5%, в том числе штаммы серовара S.Dublin, который занимал доминирующее положение в структуре *Salmonella*, выделенных от крупного рогатого скота, имели удельный вес 5,0% среди штаммов, выделенных из продукции молочного и мясного скотоводства.

У крупного рогатого скота на территории стран Евросоюза наибольшее распространение имели штаммы *Salmonella* четырех сероваров: S.Typhimurium (43,2%), S.Dublin (26,0%), S.Coeln (6,7%), S.Enteritidis (5,2%). Доля штаммов первых двух сероваров могла значительно варьировать в разных странах – членах ЕС. Так, в Германии и Нидерландах штаммы серовара S.Typhimurium имел удельный вес 51,2% и 76,4% соответственно, в то время как в Великобритании и Ирландии доля штаммов S.Dublin достигала 67,0% и 92,8% соответственно [141].

Так же, как и на территории СЗФО, в Европе среди штаммов *Salmonella*, выделенных из продукции молочного и мясного скотоводства, доминировали штаммы S.Typhimurium (21,3%) S.Derby (10,7%). Штаммы S.Enteritidis, выделенные из этого источника в Европе, имели удельный вес 2,7%, в то время как в СЗФО их доля составила 7,5%. Штаммы серовара S.Stanleyville, доля которых среди выделенных из продукции молочного и мясного скотоводства в Европе составляла 5,3%, на территории СЗФО нами обнаружены не были.

В США в 2014 году среди штаммов *Salmonella*, обнаруженных в продукции молочного и мясного скотоводства, одинаковый удельный вес - 23,1% имели представители сероваров S.Dublin и S.Typhimurium. В следующем 2015 году из продукции молочного и мясного скотоводства выделяли только *Salmonella* серовара S.Typhimurium [147].

При сравнении серотипового пейзажа *Salmonella*, выделенных нами из кормов, обращает на себя внимание то, что из кормов животного происхождения были изолированы штаммы сероваров *Salmonella*, часто вызывающих сальмонеллез у сельскохозяйственных животных. Доминирующее положение по величине удельного веса в общем количестве занимали серовары S.Infantis, S.Typhimurium, S.Derby, S.Enteritidis. Из 50 сероваров *Salmonella*, обнаруженных в кормах животного происхождения, суммарная доля этих четырех сероваров

составила 39,8%. Также были зафиксированы единичные находки *Salmonella* сероваров *S.Choleraesuis*, *S.Kentucky*, *S.Mbandaka*, *S.Rissen* и других. Наличие этих сероваров *Salmonella* в кормах животного происхождения мы можем объяснить недостаточной термической обработкой сырья на предприятиях по производству кормов, а значительное количество выделенных сероваров *Salmonella* – географическим разнообразием мест закупки сырья для производства кормов.

Среди штаммов *Salmonella*, выделенных из кормовых дрожжей и кормов растительного происхождения, наши находки штаммов сероваров, часто выделяемых от животных, являлись единичными: суммарная доля *S.Infantis*, *S.Derby*, *S.Enteritidis* составила 3,9%. Напротив, штаммы серовара *S.Isangi*, чья доля среди выделенных из кормов животного происхождения *Salmonella* насчитывала 1,1%, в структуре сероваров, обнаруженных в кормах растительного происхождения и дрожжах, заняли ведущее положение с удельным весом 20,6%. Штаммы *S.Agona*, имевшие долю 10,9% среди *Salmonella*, выделенных из кормов растительного происхождения и дрожжей, в структуре *Salmonella*, обнаруженных в кормах животного происхождения, имели долю 1,7%.

В некоторых странах ЕС серовар *S.Mbandaka*, находящийся в кормах для животных, имеет существенное эпидемиологическое значение. Основываясь на недавних исследованиях, причина его эпидемиологического успеха может быть связана со способностью образовывать биопленки, а также сохраняться и размножаться в окружающей среде [170].

На основании анализа наших данных о выделении *Salmonella* в период 2006 – 2016 гг. можно сделать вывод о том, что большинство штаммов *Salmonella*, выделенных от больных, павших и вынужденно убитых продуктивных животных, из продукции животноводства и кормов растительного и животного происхождения, принадлежали к трем серологическим вариантам, имеющим существенное эпизоотологическое значение и широко распространенным у людей: *S.Enteritidis*, *S.Infantis* и *S.Typhimurium*. Ни один из этих серологических вариантов не является адаптированным для конкретного вида продуктивных

животных. Хочется особо отметить, что в промышленном птицеводстве в настоящее время, по данным зарубежной научной литературы [86, 141, 153, 221], сформировался «эпидемиологически успешный» клон *S. Infantis*, штаммы которого все чаще изолируют от домашней птицы и из продукции промышленного птицеводства. По нашим данным, штаммы этого серовара обладают наибольшим удельным весом среди выделенных из продукции птицеводства и из помета птиц, в то время как штаммы *S. Enteritidis* занимают лидирующее положение среди штаммов, выделенных от больной и павшей птицы и из инкубационного яйца. Особое внимание на себя обращает серологический вариант *S. Typhimurium*, штаммы которого выделяют практически от всех видов продуктивных животных и из продукции животного происхождения [18].

При определении чувствительности к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных в 2004 – 2016 годах, нами было установлено, что удельный вес штаммов, устойчивых к 1 – 7 группам АМП составил 61,0%, в то время как у штаммов *Salmonella*, выделенных из аналогичных источников в 1983 – 1993 гг., доля устойчивых составляла всего 8,1% [12]. Эта ситуация отражает общемировую тенденцию увеличения количества устойчивых к АМП микроорганизмов. Так, в США удельный вес устойчивых штаммов возрос с 27,0% в 1999 году до 85,0% в 2007 году [234].

У штаммов *Salmonella*, выделенных в 2004 – 2016 годах, удельный вес устойчивых к одной группе АМП штаммов составил 20,3%, к двум группам – 8,3%. Доля полирезистентных штаммов составила 32,4%, причем в отличие от *Salmonella*, выделенных в 1983 – 1993 гг. и устойчивых максимум к трем группам АМП (1,1% от общего числа изученных штаммов), нами было отмечено наличие штаммов, устойчивых к четырем – семи группам АМП [12]. Выделение экстремально резистентных штаммов зафиксировано нами только в последние три года и носит единичный характер: в 2014 году от павшего поросенка был выделен штамм серовара *S. Typhimurium*, а в 2015 году из продукции молочного и мясного скотоводства штамм серовара *S. London*, которые были устойчивы к шести

группам АМП. Штамм *S.Typhimurium*, устойчивый к семи группам АМП, был изолирован в 2016 году от павшего теленка.

Появление незначительного количества экстремально резистентных штаммов *Salmonella* отмечено в США: в 2014 году из говяжьего фарша были выделены 2 штамма *S.Reading* и 3 штамма *S.Dublin*; от молочной коровы - 1 штамм *S.Montevideo*, штаммы *S.Albert* и *S.Heidelberg* - от индейки [234].

По данным мониторинга резистентности в странах ЕС, доля полирезистентных штаммов в популяции *Salmonella* на различных территориях может значительно различаться. Так, удельный вес полирезистентных штаммов больше в южных и восточных странах Европы, чем в северных. Наибольший удельный вес полирезистентных штаммов отмечен в Румынии [128].

По мнению экспертов ЕС, антимикробная резистентность связана с конкретными сероварами или клонами [128], поэтому нами была проанализирована чувствительность к АМП наиболее значимых сероваров *Salmonella*: *S.Infantis*, *S.Typhimurium*, *S.Enteritidis*.

Мы установили, что подавляющее большинство штаммов серовара *S.Infantis* – 92,8% являются устойчивыми к 1 – 5 группам АМП, причем доля полирезистентных штаммов составила 78,3%. При сравнении с результатами чувствительности штаммов этого серовара, выделенными в 1983 – 1990 годах, когда удельный вес устойчивых штаммов составлял 8,8% [12], отмечено повышение доли резистентных штаммов более чем в 10 раз.

Значительная доля полирезистентных штаммов отмечена и у *S.Infantis*, выделенных за рубежом [129], особенно в Италии, где штаммы, изолированные от бройлеров, были устойчивы к цефалоспорином III поколения и к ципрофлоксацину [153]. Широкое распространение таких штаммов *S.Infantis* можно объяснить наличием адаптационных механизмов этого серовара к разнообразным условиям обитания (нишам), что способствовало его эпидемиологическому «успеху» [141].

Результаты наших исследований показали, что серологический вариант *S.Typhimurium* являлся единственным сероваром из широко распространенных у

сельскохозяйственных животных в Северо-Западном федеральном округе РФ, штаммы которого обладают экстремальной резистентностью к АМП: устойчивы к 6 и 7 группам АМП. Их удельный вес составил 2,6% от общего количества штаммов этого серовара. Доля чувствительных штаммов относительно невелика – 12,6%, удельный вес штаммов, устойчивых к одной и двум группам АМП составил 5,1%. Доля полирезистентных штаммов у *S.Typhimurium* сопоставима со штаммами *S.Infantis* – 79,7% и 78,3% соответственно ($p=0,6843$). В странах ЕС удельный вес полирезистентных штаммов серовара *S.Typhimurium* колебался от 50,0% до 90,0% [128].

При сравнении долей устойчивых к АМП штаммов серовара *S.Typhimurium*, выделенных в 1983 – 1993 гг. и в 2004 – 2016 гг. отмечено увеличение удельного веса резистентных штаммов более чем в девять раз.

Штаммы *S.Enteritidis* из трех наиболее распространенных сероваров, по нашим данным, являлись самыми чувствительными к АМП: устойчивыми были 68,6% штаммов, причем значительная часть - 61,4% - резистентны только к одной или двум группам АМП. Доля полирезистентных штаммов составила всего 7,2%. Обращает на себя внимание, что среди штаммов *S.Enteritidis*, выделенных в 1983 – 1993 гг., устойчивыми были 37,7%, что было значительно выше, чем у штаммов сероваров *S.Typhimurium* и *S.Infantis* в тот же период (8,8%). На этом основании можно сделать предположение о том, что формирование резистентности и распространение устойчивых к АМП штаммов *Salmonella* разных сероваров происходит различными путями, с вовлечением разных механизмов формирования устойчивости к АМП.

В странах ЕС большинство штаммов *S.Enteritidis*, выделенных в 2013 году, были чувствительны ко всем АМП: 83,7% штаммов, изолированных от бройлеров, 60,1% - обнаруженных в мясе бройлеров и 76,1% изолятов - от несушек [49]. Некоторые культуры, обнаруженные у несушек, имели профили пента- и гекса- резистентности, компоненты которых составляли ампициллин, ципрофлоксацин, гентамицин, сульфаметоксазол, тетрациклин и триметоприм. В Великобритании широко распространен клон *S.Enteritidis* с профилем

ампициллин, хлорамфеникол, стрептомицин, сульфаметоксазол, тетрациклин, триметоприм [274].

При изучении чувствительности *Salmonella* к АМП, принадлежащих к различным фармакологическим группам, нами было установлено, что удельный вес устойчивых штаммов для каждой группы был неодинаков и колебался от 41,0% до 8,5%. Наибольшая доля резистентных микроорганизмов приходится на группу тетрациклиновых препаратов – 41,0%. По сравнению с периодом 1983 – 1993 гг. (4,5%), доля устойчивых штаммов к препаратам этой группы возросла примерно в 10 раз.

Доли штаммов *Salmonella*, устойчивых к препаратам групп хинолонов и сульфаниламидов с триметоприм-сульфаметоксазолом составили 27,4% и 26,0% соответственно.

Значительным удельным весом обладали устойчивые к сульфаниламидам штаммы *Salmonella*, выделенные в Европе: резистентно было 64,3% штаммов, выделенных из мяса и 20,7% - от животных [128], что также существенно превышает полученные нами данные для группы сульфаниламидов и триметоприм-сульфаметоксазола. По данным ECDC, ампициллин, сульфаниламиды и тетрациклин в Европе на протяжении многих лет интенсивно используются в ветеринарии. Поэтому, во всех странах-членах ЕС отмечается средний или высокий уровень резистентности к этим препаратам штаммов *Salmonella*, выделенных от продуктивных животных и из продукции животноводства [128].

Среди штаммов *Salmonella*, выделенных в 1983 – 1993 гг., 2,9% штаммов *Salmonella* были устойчивы к налидиксовой кислоте [12], таким образом, доля резистентных к хинолонам штаммов за несколько десятилетий возросла более чем в девять раз до 27,6% к настоящему времени. К фторированным хинолонам – препаратам следующего поколения группы – было устойчиво 8,5% изученных штаммов *Salmonella*. Мы обратили внимание на то, что в период 2004 – 2016 годы увеличение удельного веса штаммов *Salmonella*, устойчивых к фторхинолонам, происходит заметно интенсивнее, чем к хинолонам.

По данным многолетнего мониторинга, в странах ЕС наибольшим удельным весом обладали штаммы *Salmonella*, устойчивые к хинолонам: к налидиксовой кислоте было резистентно 65,5% штаммов, обнаруженных в продукции животноводства и 37,6% - изолированных от животных, к ципрофлоксацину было резистентно 68,6% штаммов, выделенных из продукции и 41,1% - изолированных от животных [128], причем устойчивостью к ципрофлоксацину обладало небольшое количество штаммов, принадлежащих к отдельным сероварам *Salmonella*, в частности S.Kentucky и S.Infantis [128]. Такая доля штаммов, устойчивых к препаратам данной группы, значительно превышала результаты, полученные для *Salmonella*, выделенных на территории Северо-Западного ФО РФ.

Препараты группы пенициллинов, аминогликозидов и нитрофуранов имели меньший удельный вес устойчивых штаммов, составлявший 20,3%, 21,4% и 22,8% соответственно. При анализе динамики увеличения удельного веса устойчивых к аминогликозидам штаммов S.Typhimurium и S.Infantis за 2004 – 2016 годы нами отмечено, что доли резистентных штаммов этих сероваров увеличивались значительно интенсивнее, чем у всех остальных. Штаммы третьего наиболее распространенного серовара - S.Enteritidis – к аминогликозидам были чувствительны за единичным исключением. При анализе динамики изменения удельного веса штаммов *Salmonella*, резистентных к препаратам данных групп по сравнению с периодом 1983 – 1993 гг. нами было установлено, что за истекший период удельный вес штаммов *Salmonella*, устойчивых к пенициллинам, возрос с 0,7% до 20,3% в 21 раз, а резистентных к аминогликозидам – с 3,9% до 21,4% в 5,5 раз. Чувствительность штаммов *Salmonella* к нитрофуранам в 1983 – 1993 гг. не определяли.

Доля устойчивых к цефалоспорином штаммов *Salmonella*, выделенных в 2013 году в Европе, выше, чем у изолированных в Северо-Западном ФО: доля резистентных штаммов, выделенных в ЕС из мяса составлял 39,5%, от животных – 0,2% [128], в то время как за период с 2004 г. по 2016 г. на территории Северо-Западного ФО нами было выявлено только девять штаммов *Salmonella*,

устойчивых к цефалоспорином, что составило менее 2,0%. Устойчивость к цефалоспорином третьего поколения в Европе неодинакова для разных стран: средний и высокий уровень устойчивости *Salmonella* к данным препаратам зафиксирован в Хорватии, Италии, Нидерландам и Румынии [128].

Наименьший удельный вес резистентных штаммов отмечен нами для группы амфениколов – 8,5%. По сравнению с результатами 1983 – 1993 гг. этот показатель возрос всего в 3,4 раза. Тем не менее, в период 2004 – 2016 гг. наблюдалось увеличение удельного веса устойчивых к амфениколам штаммов *Salmonella*, причем у штаммов серовара S.Typhimurium увеличение шло более интенсивно.

При анализе соотношения чувствительных, резистентных к одной и двум группам АМП и полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных от больных, вынужденно убитых и павших продуктивных животных, из продуктов животного происхождения и кормов на территории СЗФО, нами было выявлено, что наибольшим удельным весом чувствительных штаммов и наименьшим - резистентных к одной и двум группам АМП и полирезистентных обладали штаммы, выделенные из кормов растительного и животного происхождения.

Нами было проанализировано соотношение долей чувствительных к АМП штаммов *Salmonella*, устойчивых к одной и двум группам АМП и полирезистентных при сопоставлении результатов, полученных для штаммов, изолированных от животных и штаммов, выделенных из продукции от животных этого вида. Штаммы *Salmonella*, выделенные нами от птицы и из продукции промышленного птицеводства, распределились примерно в одинаковых долях среди чувствительных, устойчивых к одной и двум группам АМП и полирезистентных штаммов. Так, удельный вес чувствительных штаммов *Salmonella*, выделенных от птицы, составил 25,5%, из продукции птицеводства – 22,4%, устойчивых к одной и двум группам АМП – 36,3% и 39,2%, полирезистентных – 38,2% и 38,4% соответственно ($p=0,6055$; $p=0,84684$ $p=1,0005$).

У штаммов *Salmonella*, выделенных нами от крупного рогатого скота, удельный вес чувствительных штаммов (52,2%) не существенно отличался от изолированных из продукции молочного и мясного скотоводства – 46,5% ($p=0,8999$). При этом удельный вес полирезистентных штаммов, выделенных из продукции молочного и мясного скотоводства, был незначительно выше, чем у штаммов, выделенных от скота: 17,8% и 13,0% соответственно ($p=0,9344$). Доли штаммов, устойчивых к одной и двум группам АМП также сопоставимы и составляли для штаммов, выделенных от крупного рогатого скота 34,8%, а для штаммов, выделенных из продукции молочного и мясного скотоводства – 35,7% ($p=1,0005$).

Наиболее существенны были различия долей рассматриваемых категорий штаммов среди выделенных нами от свиней и из продукции свиноводства. Удельный вес чувствительных штаммов *Salmonella*, выделенных из продукции свиноводства, составлял 62,5%, в то время как доля таких штаммов, выделенных от свиней – только 11,4% ($p=0,0005$). Также значительна была разница в долях полирезистентных штаммов: среди *Salmonella*, выделенных из продукции свиноводства доля штаммов составлял 20,8%, а среди выделенных от свиней – 63,6% ($p=0,0005$). Удельный вес штаммов, выделенных из продукции свиноводства, устойчивых к одной и двум группам АМП, насчитывал 16,7%, для штаммов, выделенных от свиней этот показатель составил 25,0% ($p=0,3669$), что не имеет статистически достоверных различий. При временном анализе изменения долей устойчивых и полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней в период 2004 – 2016 гг. нами была выявлена тенденция увеличения этих показателей, причем доли полирезистентных штаммов увеличиваются интенсивнее, чем устойчивых к 1 – 7 группам АМП.

По данным мониторинга, проводимого ECDC, резистентные штаммы, выделенные от животных, и из продуктов, полученных от этих животных, имеют сопоставимые доли. [128]. При анализе полученных нами результатов, такое соотношение справедливо только для штаммов *Salmonella*, выделенных от птиц и из продукции птицеводства.

Количество штаммов, выделенных нами от крупного рогатого скота, продукции молочного и мясного скотоводства и продукции свиноводства незначительно и не позволяет достоверно судить о временном изменении долей штаммов с разной чувствительностью.

Результаты, полученные нами при изучении чувствительности к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных от сельскохозяйственных животных и из продукции животноводства на территории Северо-Западного ФО РФ, в основном сопоставимы с данными мониторинга резистентности штаммов *Salmonella*, проводимого в странах Евросоюза и США. Так, удельный вес полирезистентных штаммов, выделенных в 2014 году в США от крупного рогатого скота, колебался от 5,8% до 16,6% в зависимости от источника выделения штамма [234], что сопоставимо с полученными нами данными. При этом удельный вес устойчивых к АМП штаммов *Salmonella*, выделенных в 2014 году в США, варьировал от 18,0% до 27,8% [234], в то время как у штаммов *Salmonella*, изолированных на территории Северо-Западного ФО РФ от крупного рогатого скота доля устойчивых к АМП составила 47,8%. Из говяжьего фарша в США в 2014 году выделены штаммы *Salmonella*, из которых 46,2% были чувствительны к АМП, а 38,5% - полирезистентными, что согласуется с полученными нами данными; в 2015 году все штаммы *Salmonella*, выделенные из того же источника, были чувствительны к АМП [239]. Удельный вес резистентных штаммов *Salmonella*, выделенных в странах ЕС в 2013 году от крупного рогатого скота, составлял 27,9% – 52,0% от их общего количества [128], что сопоставимо с полученными нами результатами (52,2%).

Данные, полученные при исследовании *Salmonella*, выделенных из продукции свиноводства на территории Северо-Западного ФО РФ, отличаются от результатов мониторинга в странах ЕС: доля полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных нами, составляла 20,8%, у штаммов, выделенных в Европе этот показатель, колебался от 25,8% до 68,8% [128]. Штаммы *Salmonella*, выделенные из продукции свиноводства в США в 2014 году, в 40,0% были чувствительны к АМП, доля полирезистентных штаммов составляла 20,4%, в

следующем 2015 году 67,7% штаммов, выделенных из данного вида продукции, были чувствительны к АМП, полирезистентные штаммы не были обнаружены [234]. Обозначившаяся тенденция к уменьшению доли устойчивых, и особенно полирезистентных штаммов, не согласуется с результатами исследования штаммов *Salmonella*, выделенных из продукции свиноводства, приведенными в данной работе. Доля полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней на территории ЕС в 2013 году, составила 37,9% [128], в то время как удельный вес штаммов аналогичной категории, выделенных на территории Северо-Западного ФО РФ, насчитывал 63,6%.

Удельный вес полирезистентных штаммов *Salmonella*, выделенных в 2013 году на территории стран ЕС от бройлеров, достигал 56,0%, от индеек – 73,0% [123], что значительно превышает данный показатель для штаммов, выделенных от домашней птицы на территории Северо-Западного ФО РФ (38,2%).

Штаммы *Salmonella* различных сероваров, выделенные на территории стран ЕС от птицы, значительно отличаются по соотношению чувствительных и полирезистентных. Большинство штаммов *S.Enteritidis*, выделенных в ЕС в 2013 году от птицы (83,2%), были чувствительны ко всем АМП, в то время как более 80,0% штаммов *S.Infantis*, выделенных в том же году в ЕС от бройлеров и 64,3%, выделенных от несушек, были полирезистентными [128]. Это согласуется с полученными нами результатами по чувствительности данных сероваров: удельный вес чувствительных к АМП штаммов значительно выше у штаммов *S.Enteritidis*, чем у *S.Infantis* – 31,4% и 7,2% ($p=0,0015$), в то время как доля полирезистентных штаммов составляла 7,2% и 78,3% соответственно ($p=0,0005$).

У штаммов *Salmonella*, выделенных из мяса бройлеров в США в 2014 и 2015 гг., удельный вес чувствительных штаммов значительно больше, чем у штаммов, выделенных из продукции птицеводства на территории Северо-Западного ФО РФ и насчитывал 40,6% в 2014 году и 51,4% в 2015 году [147], в то время как у исследованных нами штаммов этот показатель составлял 22,4%. Напротив, удельный вес полирезистентных штаммов данной категории в США в 2014 году составил 20,3%, а в 2015 году стал в два раза меньше – 10,0%, в то время как у

исследованных нами штаммов доля полирезистентных составляла 38,4%, что можно объяснить введением в США жестких мер по контролю применения АМП в птицеводстве.

Условно патогенные микроорганизмы были выбраны нами в качестве индикаторных штаммов для изучения резистентности, поскольку они являются составной частью нормальной микрофлоры кишечника продуктивных животных, вследствие чего наиболее часто подвергаются селективному давлению АМП, применяемых в ветеринарии для профилактики и лечения инфекционных болезней, кроме того, при определенных условиях они сами могут вызывать инфекционную патологию. Наличие *E.coli* является показателем фекального загрязнения продукции животноводства, данный микроорганизм может быть обнаружен в продуктах животного происхождения на разных этапах переработки сырья [234].

При сравнении результатов изучения чувствительности штаммов *Salmonella* и УПМ, нами было установлено, что если доли чувствительных штаммов в этих двух группах микроорганизмов имеют сопоставимые значения (39,0% у *Salmonella* и 31,2% у УПМ; $p=0,1118$), то соотношения резистентных штаммов значительно отличаются. Так, на долю устойчивых к одной и двум группам АМП у *Salmonella* приходилось 28,6% от общего количества устойчивых штаммов, а у представителей УПМ этот показатель составил 8,4% ($p=0,0005$). Также в сравниваемых группах существенно отличались доли полирезистентных (32,3% у *Salmonella* и 60,4% у штаммов УПМ; $p=0,0005$), и экстремально резистентных штаммов: у представителей УПМ их доля составляла 33,3%, в то время как у *Salmonella* такие штаммы имели удельный вес 0,6% ($p=0,0005$).

Полученные нами результаты согласуются с данными мониторинга, осуществляющегося в странах ЕС и США, хотя удельный вес экстремально-резистентных штаммов УПМ в этих странах не столь значителен. Так, в 2013 году удельный вес полирезистентных штаммов *E.coli*, выделенных в странах ЕС составил в целом для всех стран 50,0%, однако, в зависимости от источника и страны выделения, этот показатель был переменным и колебался в пределах

18,4% - 83,6% среди штаммов, выделенных от бройлеров, 14,6% - 88,2% среди выделенных от свиней и 1,5% - 48,8% среди выделенных от крупного рогатого скота. Как и у *Salmonella*, в северных странах доля чувствительных штаммов УПМ выше, чем в остальных странах ЕС, например, в Швеции чувствительны 95,4% штаммов, тогда как средний показатель для стран ЕС в 2013 году – 39,0% [128]. Резистентность ко всем АМП в 2012 году была зафиксирована в ЕС у одного штамма *E.coli*, выделенного от свиней, а в 2013 году такие штаммы были выделены от бройлеров (3 штамма – 0,2% всех изолятов) и крупного рогатого скота (4 штамма – 0,2% всех изолятов) [128].

В 2014 году в США устойчивость *E.coli* к одной и более группе АМП зафиксирована у 83,0% штаммов, выделенных из фарша индейки и 90,0% - из кишечника индеек при убое, у 23,0% штаммов, выделенных из говяжьего фарша и 40,0% изолятов из слепой кишки крупного рогатого скота при убое [234]. В 2014 году доля полирезистентных штаммов *E.coli*, выделенных в США из мяса бройлеров составляла 36,0%, от свиней – 22,0%, молочных коров – 12,0% [234]. В 2014 году экстремально резистентные штаммы *E.coli* в пробах, взятых в США на предприятиях розничной торговли, обнаружены не были. Один такой штамм был выделен от молочной коровы [234].

Чувствительность к АМП, принадлежащих к различным фармакологическим группам, у штаммов *Salmonella* и представителей УПМ также существенно отличалась. К препаратам групп тетрациклинов, пенициллинов, хинолонов, аминогликозидов, сульфаниламидов к триметоприм-сульфаметоксазола, а также к подгруппе фторхинолонов, по нашим данным было устойчиво более 40,0% штаммов УПМ, максимальный удельный вес устойчивых штаммов составил 58,3% для группы пенициллинов. У штаммов *Salmonella* максимальная доля устойчивых штаммов составила 41,0% для группы тетрациклинов. Наименьший удельный вес резистентных штаммов УПМ отмечен в группе цефалоспоринов – 15,3% и нитрофуранов – 12,5%. Доля штаммов *Salmonella*, устойчивых к цефалоспорином составляла менее 2,0%, к нитрофуранам - 22,8%. Удельные веса штаммов УПМ, устойчивых к хинолонам и

фторхинолонам, статистически не отличались и составляли 50,7% и 47,2% ($p=0,6373$), у штаммов *Salmonella* эти показатели статистически различались и составляли 27,4% и 8,5% соответственно ($p=0,0005$). На этом основании можно сделать вывод: формирование резистентности к фторхинолонам в популяции УПМ идет более интенсивно, чем у штаммов *Salmonella*, что согласуется с мнением экспертов ЕС [128].

Полученные нами результаты по чувствительности УПМ к препаратам отдельных фармакологических групп отличаются от данных мониторинга резистентности в других странах. Так, доля устойчивых к ципрофлоксацину штаммов *E.coli* в 2014 году в США не превышала 0,7% [234]. Удельный вес устойчивых к цефтриаксону штаммов *E.coli*, выделенных в США из мяса цыплят в торговой сети, значительно выше, чем у штаммов, выделенных на территории Северо-Западного ФО РФ, однако, в США доля таких штаммов имела тенденцию к снижению: с 13,0% в 2011 году до 6,6% в 2014 году [234].

В странах ЕС доли устойчивых к налидиксовой кислоте и ципрофлоксацину штаммов различны в зависимости от источника выделения: у штаммов, изолированных из мяса бройлеров, доли резистентных к этим АМП штаммов составили 65,8% и 68,0% соответственно, у штаммов из свинины и говядины – менее 3,0% [128]. Штаммы *E.coli*, выделенные на территории ЕС из мяса домашней птицы, свинины и говядины, имеют уровень устойчивости к ампициллину, сульфаниламидам и тетрациклинам от среднего до очень высокого, в зависимости от страны – члена ЕС [128]. Для всех данных видов мяса удельный вес штаммов, устойчивых к цефотаксиму, составил менее 10,0%, - хлорамфениколу - менее 13,0% [128], что ниже (на 5,0% и 30,0% соответственно) данных, полученных нами для штаммов, выделенных на территории Северо-Западного ФО РФ.

При анализе устойчивости штаммов *E.coli*, выделенных нами из говядины, было установлено, что подавляющее большинство из них (75,0%), было чувствительно к АМП, 12,5% были устойчивы к одной и двум группам АМП, и столько же было полирезистентных [63]. В США доля чувствительных к АМП

E.coli, выделенных в 2014 году из говядины, меньше полученных нами результатов – 46,2%, а удельный вес полирезистентных штаммов больше – 38,5% [147]. В 2015 году все штаммы *E.coli*, выделенные в США из того же источника, были чувствительны [147].

Среди штаммов *E.coli*, выделенных нами из говядины, наибольший удельный вес имели штаммы, устойчивые к пенициллинам – 25,0%, по 9,4% резистентных штаммов приходилось на группы хинолонов и тетрациклинов, 6,2% занимали штаммы, устойчивые к группе аминогликозидов и по 3,1% - к группам цефалоспоринов, фторхинолонов, амфениколов и нитрофуранов. У штаммов *E.coli*, выделенных в 2013 году на территории стран ЕС из говядины, доли штаммов, устойчивых к ампициллину, цефалоспорином и хинолонам были меньше и составили 17,1%, 1,2% и 1,2% соответственно. Доли штаммов, устойчивых к тетрациклинам, аминогликозидам и хлорамфениколу, были выше – 19,5%, 15,9% и 7,3% соответственно [128].

Молоко является одним из важнейших продуктов питания человека. Некоторая часть этой продукции поступает в продажу без предварительной обработки, поэтому наличие условно патогенных микроорганизмов, особенно устойчивых к АМП, является одним из аспектов биологической безопасности данного пищевого продукта.

При изучении чувствительности к АМП штаммов *K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *K.ozenae*, *P.mirabilis* и *P.aeruginosa*, выделенных нами из секрета молочных желез коров с различными по тяжести формами мастита, было установлено, что все штаммы были устойчивы к АМП 1 – 8 групп. Полирезистентными было 83,3% всех изученных штаммов, причем экстремально резистентными была четверть изученных штаммов, а 8,3% были устойчивы ко всем АМП, кроме карбапенемов [64, 65].

К АМП группы пенициллинов в наших опытах было устойчиво наибольшее количество штаммов: их удельный вес составил 91,7%. К другому поколению β-лактамов – цефалоспорином, было устойчиво 66,7% штаммов. Штаммы *K.pneumoniae*, *K.ozenae* и *P.aeruginosa* продуцировали БЛРС.

Наименьший удельный вес имели штаммы УПМ, устойчивые к амфениколам – 16,7%.

Проблема маститов коров имеет глобальное значение. Так, в 2003 году во Фландрии 41,0% поголовья дойных коров было поражено субклиническим маститом [161], клиническая форма мастита была отмечена у 26,0% коров в Нидерландах [87] и у 23,0% коров в Канаде [273]. Следует отметить, что *Klebsiella spp.* не является распространенным возбудителем маститов: на ее долю приходилось около 0,8% случаев [291]. По данным K.Supre et al., 2014, штаммы *Klebsiella*, выделенные из молока коров, больных маститом во Фландрии и Бельгии, были устойчивы к тетрациклину и хинолонам. В проведенном нами исследовании удельный вес устойчивых к данным группам препаратов штаммов был ниже: 66,7% в сравнении с 83,1% и 16,7% в сравнении с 96,6% соответственно [291].

При изучении чувствительности к АМП штаммов *E.coli* и *Enterobacter kobei*, выделенных из фекалий телят 10 – 15 дневного возраста, больных диареей, нами было установлено, что чувствительными ко всем препаратам было 21,8% штаммов, остальные культуры были полирезистентными. Обращает на себя внимание, что доля экстремально резистентных составила 50,0% от общего количества изученных штаммов.

Наибольший удельный вес в наших опытах имели штаммы, резистентные к группе сульфаниламидов и триметоприм-сульфаметоксазола – 76,9%, у штаммов, устойчивых к аминогликозидам и пенициллинам, доли резистентных штаммов были сопоставимы и составляли 71,8% и 96,2% соответственно. К цефалоспорином было устойчиво 15,4% из всех изученных штаммов. У 9 из 24 телят (37,5%), были выделены штаммы *E.coli*, обладающие генами, ассоциированными с БЛРС разных классов: СТХ-1М, СТХ-М9, ТЕМ1, причем один штамм *E.coli* мог иметь гены, кодирующие БЛРС двух разных классов.

Удельный вес штаммов, устойчивых к хинолонам, тетрациклинам и амфениколам составил 65,4%, 60,3% и 56,4% соответственно. К нитрофуранам было резистентно 11,6% штаммов.

Согласно результатам мониторинга резистентности, проведенного ECDC в 2013 году, у штаммов *E.coli*, выделенных от телят возрастом менее одного года в Австрии, Бельгии, Нидерландах и Швейцарии, устойчивость к фторхинолонам и цефалоспорином третьего поколения встречалась редко [128], что согласуется с полученными нами данными. Однако, доли устойчивых к данным препаратам штаммов, полученные нами, значительно превышали эти показатели. К пенициллинам в исследованной группе штаммов устойчивыми были 69,2% культур, в то время как для стран ЕС согласно тому же источнику этот показатель составлял 23,8%, устойчивых к цефалоспорином штаммов было 15,4% и 1,5%, к хинолонам – 65,4% и 9,7%, к амфениколам – 56,4% и 13,7%, к тетрациклинам – 60,3% и 35,7% соответственно.

Поскольку *Escherichia coli*, являясь представителем облигатной микрофлоры кишечника теплокровных животных, может быть также и возбудителем инфекционных болезней животных и человека, нами была проведена детекция факторов вирулентности изучаемых штаммов. У двенадцати штаммов, выделенных нами от шести телят в ЗАО «Предпортовый», было выявлено наличие генов *eae*, кодирующего свойство адгезии микробных клеток к клеткам кишечника, и *stx1*, кодирующих продукцию шигаподобного токсина первого типа. Продукция токсина подтверждена иммунохроматографическим методом. Совокупность этих признаков позволила отнести данные штаммы *Escherichia coli* к энтерогеморрагическим (ЕНЕС). Таким образом, четверть обследованного нами поголовья телят являлись носителями ЕНЕС.

В странах ЕС в 2013 и 2014 гг. наличие ЕНЕС выявлено в 8,3% исследованных проб крупного рогатого скота [141], что намного меньше приведенных в данной работе результатов.

Из двенадцати штаммов *E.coli* принадлежность к серологической группе нам удалось определить у девяти культур (75,0%): по одному штамму (8,3% от общего числа штаммов ЕНЕС) принадлежали к серогруппам O26, O103 и O137, остальные шесть штаммов (75,1% от общего числа штаммов ЕНЕС)

принадлежали к серологической группе O18. В странах ЕС в 2013 году от животных были выделены *E.coli* пяти серогрупп: O1, O2, O121, O103, O157 [141].

При анализе чувствительности 12 штаммов ЕНЕС нами было установлено, что два штамма (16,7%) были чувствительны ко всем АМП, остальные штаммы (83,3%) были устойчивы к двум – четырем группам АМП. Все устойчивые штаммы были резистентны к АМП групп сульфаниламидов и триметоприм-сульфаметоксазола, а также к группе пенициллинов, восемь штаммов (66,7%) - к аминогликозидам, по одному штамму (8,3% от общего количества штаммов ЕНЕС) – к хинолонам и нитрофуранам. Отмечено, что у одного животного в кишечнике находились штаммы ЕНЕС, принадлежащие к различным серологическим группам, а также штаммы, имеющие различные профили резистентности к АМП [15]. На этом основании можно сделать вывод о том, что резистентную микрофлору телята получили при рождении от матерей, либо в процессе выращивания при контакте с объектами внешней среды телятника, предметами ухода или обслуживающим персоналом. Согласно полученным нами результатам, у телят 10-15-дневного возраста происходит интенсивное формирование микрофлоры кишечника, поэтому представляется важным соблюдение санитарно-гигиенических нормативов по уходу за животными раннего возраста, чтобы предотвратить персистенцию резистентной микрофлоры в кишечнике, которая в дальнейшем может привести к снижению эффективности лечения животных антимикробными препаратами.

По мнению специалистов ECDC, облигатная *E.coli* является резервуаром генов резистентности, которые распространяются горизонтально между зоонозными и другими бактериями, присутствующими в пищевой цепи [15]. Появление устойчивости к АМП у индикаторной *E.coli* зависит от многих факторов, включая селективное давление антибиотиков при их применении в популяции продуктивных животных; клональное распространение устойчивых микроорганизмов; распространение мобильных генетических элементов, таких как плазмиды; эффект ко-селекции полирезистентных микроорганизмов [128]. Можно предположить, что под влиянием этих факторов сформировался видовой

состав микрофлоры кишечника обследованных телят, а также многообразие профилей вирулентности и серотипового пейзажа ЕНЕС.

Для создания более полной картины изменений чувствительности микроорганизмов и тенденции распространения резистентных штаммов, эти явления можно визуализировать на географической карте с помощью различных программ. Впервые, с помощью географической информационной программы QGis (версия 2.18) на карту Ленинградской области, разделенной на районы, нами были нанесены данные по изоляции штаммов *Salmonella* с различной устойчивостью к АМП. На основании результатов изучения чувствительности штаммов *Salmonella* к АМП, полученных нами в динамике на протяжении многолетнего периода (2004-2016 гг.) была проведена визуализация обнаружения резистентных штаммов, что позволило составить целостное представление о формировании устойчивых штаммов микроорганизмов и проследить тенденции их распространения в рамках конкретного региона. Такой подход позволяет значительно эффективнее проводить мониторинг резистентных штаммов и разрабатывать мероприятия по снижению резистентности микроорганизмов – возбудителей болезней сельскохозяйственных животных [20] .

В странах Евросоюза для осуществления мониторинга резистентности в рамках ECDC используется программа программы ArcGis 9.3. [128]. В ряде зарубежных стран картография используется как вспомогательное средство в системе мониторинга резистентности: DANMAP (Дания), NARMS (США), ONERBA (Франция), NETHMAP/MARAN (Нидерланды), SWEDRES/SVARM (Швеция) [213, 233, 247, 293]. Эти системы ориентированы в основном на штаммы, выделенные от людей. В России создана система мониторинга резистентности AMRmap, которая позволяет анализировать и визуализировать данные о чувствительности к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от людей. База данных AMRmap включает регулярно пополняемые и обновляемые данные, накапливаемые в рамках проспективных многоцентровых эпидемиологических исследований антибиотикорезистентности, проводимых НИИ антимикробной химиотерапии (НИИАХ) и Межрегиональной ассоциацией

по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). В 2017 году база данных содержала информацию о чувствительности к АМП более 40000 клинических изолятов микроорганизмов, выделенных в 52 городах РФ в 1997-2016 гг., тестирование которых проводилось в центральной лаборатории НИИАХ [37]. В нашей стране в ветеринарии ГИС используют для мониторинга и распространения инфекционных болезней сельскохозяйственных животных в целях разработки эффективных противоэпизоотических мероприятий (Кузьмин, В.А. и соавт., 2006, 2013, 2015) [38, 39, 41].

Одним из инструментов эпизоотологического анализа распространения штаммов-возбудителей инфекционных болезней является определение специфических профилей резистентности. У штаммов *Salmonella*, выделенных нами в 2004 – 2016 гг., было установлено 87 профилей резистентности микроорганизмов к АМП, в то время как у устойчивых штаммов *Salmonella*, выделенных в 1983 – 1993 годах, насчитывалось только 15 профилей [12].

В настоящее время у полирезистентных штаммов, выделенных нами на территории Северо-Западного ФО, самыми распространенными являются профили резистентности, представляющие из себя комбинацию пяти препаратов: хлорамфеникол, ампициллин, тетрациклин, стрептомицин и сульфаниламиды (ACSSuT). За исключением одного, штаммы *Salmonella* с такими профилями были выделены от свиней и из продукции свиноводства. Большинство (97,3%) принадлежит серовару *S.Typhimurium*, значительно меньше – к сероварам *S.Derby*, *S.Agona*, *S.Dublin*, *S.Kimuenza* и *S.Lagos*.

Этот профиль резистентности широко распространен во всем мире и обычно встречается у штаммов *S.Typhimurium* фаговара DT104 [147, 234]. В США этот профиль является актуальным, хотя число случаев выделения его неуклонно снижается. В отличие от штаммов, выделенных на территории СЗФО, у которых данный профиль характерен только для культур, выделенных от свиней, такой профиль в США распространен у штаммов *Salmonella*, изолированных от крупного рогатого скота; в 2014 году удельный вес таких штаммов составил 7,0%, в 2005 году этот показатель достигал максимума – 20,0%. У штаммов

S.Typhimurium, выделенных в США от цыплят, доля штаммов с этим профилем резистентности составлял менее 5,0% [147, 234]. Отмечено, что профиль ACSSuT может приобретать дополнительную устойчивость к β -лактамным препаратам, таким как цефтриаксон и амоксициллин-клавуланат. Такой профиль (сокращение MDR-AmpC или ACSSuTAuCx) был обнаружен у штаммов *Salmonella*, выделенных в США из различных источников. Профиль ACSSuTAuCx чаще встречался у штаммов, выделенных от крупного рогатого скота (6,0%) и из говяжьего фарша (30,8%) [234]. В проведенном нами исследовании штаммы *Salmonella* с данным профилем отсутствовали.

Профиль ACSSuT являлся вторым по распространенности в странах ЕС, хотя в предыдущие годы он был ведущим. Штаммы *Salmonella*, обладающие данным профилем, были обнаружены у всех видов животных, за исключением бройлеров. В 2013 году этот профиль был вторым по частоте, обнаруженным у *Salmonella*, выделенных из свинины и от племенных свиней, в то время как он очень редко встречался или почти отсутствовал у *S.Typhimurium*, выделенных из других источников. Штаммы *Salmonella* с профилем ACSSuT также принадлежали к сероварам *S.Infantis*, *S.Paratyphi B*, *S.Agona*. В 2013 году штаммы *S.Infantis* с таким профилем выделяли в странах ЕС только от бройлеров, хотя в 2012 году этот профиль отмечали у штаммов, выделенных из мяса бройлеров, свинины, от товарных свиней, бройлеров и несушек. Штаммы *S.Rissen* с профилем ACSSuT, распространенные в Азии в свиноводческой отрасли, в Европе были выделены от свиней и крупного рогатого скота [128, 175, 266].

В 2013 году самый распространенный профиль резистентности у штаммов *Salmonella*, выделенных от всех видов сельскохозяйственных животных и из продукции животноводства на территории стран ЕС, включал ампициллин, стрептомицин, сульфаметоксазол и тетрациклин [128]. Среди *Salmonella*, выделенных на территории Северо-Западного ФО РФ, штаммы с таким профилем нами не обнаружены.

В 1983 – 1993 гг. один из наиболее распространенных профилей резистентности *Salmonella* характеризовался устойчивостью к тетрациклину,

стрептомицину и хлорамфениколу и занимал удельный вес 8,8% от всех устойчивых штаммов. Этот профиль был отмечен только у штаммов *S.Typhimurium* [12]. На основании полученных данных можно предположить, что в 80-е – 90-е годы XX века в популяции штаммов *S.Typhimurium* начиналось формирование полирезистентных штаммов, которые существуют в настоящее время.

Другие распространенные в 1983-1993гг. профили: хлорамфеникол, тетрациклин и стрептомицин [12], также входили в состав профилей резистентности, часто встречающихся у *Salmonella* разных серологических вариантов в рассматриваемый период времени.

Штаммы с профилем резистентности, наиболее распространенным у *Salmonella* серовара *S.Infantis*, выделенных нами от птиц и из продукции птицеводства на территории Северо-Западного ФО РФ, включавший тетрациклин, налидиксовую кислоту и нитрофурантоин, на территории стран ЕС не обнаруживали. У *S.Infantis* в странах ЕС доминирует профиль резистентности: ципрофлоксацин/налидиксовая кислота, стрептомицин, сульфаниламиды и тетрациклин. Он встречается у штаммов, выделенных от бройлеров, из мяса бройлеров и несушек. Этот профиль у *S.Infantis*, как правило, ассоциируется с фаготипом 213 этого серовара. В Италии преобладает профиль ампициллин, ципрофлоксацин/налидиксовая кислота, цефотаксим, сульфаниламиды, тетрациклин, триметоприм, а также этот профиль в комбинации со стрептомицином. В Румынии полирезистентные штаммы *S.Infantis* имели профиль резистентности, включающий ампициллин, цефотаксим, хлорамфеникол, гентамицин и/или триметоприм [128].

Для штаммов *Salmonella*, выделенных от цыплят-бройлеров на территории стран ЕС в 2013 году, самым распространенными профилями резистентности являются комбинация ципрофлоксацин/налидиксовая кислота, сульфаметоксазол и тетрациклин, и те же АМП с добавлением стрептомицина, что, вероятно, связано с присутствием интегрона 1 или 2 класса, которые обычно содержат гены, обуславливающие устойчивость к этим АМП [128]. Удельный вес штаммов с

подобными профилями резистентности составлял 24,3% среди выделенных от бройлеров и 39,2% среди выделенных из мяса бройлеров. Такие профили распространены в Австрии, Чешской Республике, Венгрии и Румынии. Другими распространенными профилями являются: ампициллин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин/налиндиксовая кислота, стрептомицин, сульфаметоксазол, тетрациклин и триметоприм и те же АМП без хлорамфеникола и стрептомицина [128].

В 2013 году у полирезистентных штаммов *E.coli*, выделенных от крупного рогатого скота на территории ЕС, насчитывали 65 профилей резистентности. Доминирующий профиль у этих штаммов включал устойчивость к стрептомицину, сульфаниламидам и тетрациклину. Устойчивость к цефотаксиму отмечали редко. Ципрофлоксацин входил в состав 27 из 65 профилей резистентности штаммов, выделенных от крупного рогатого скота [128]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами в отношении АМП групп триметоприм-сульфаметоксазола и сульфаниламидов, а также аминогликозидов и тетрациклинов.

У представителей семейства *Enterobacteriaceae* устойчивость к хинолонам и фторхинолонам в большинстве случаев обусловлена точечными мутациями в регионе QRDR, обуславливающим резистентность к этой группе препаратов, в генах, кодирующих продукцию гиразы (*gyrA* и *gyrB*) и топоизомеразы IV (*parC* и *parD*) [101, 128]. При секвенировании генов *gyrA* штаммов сероваров *S.Enteritidis* и *S.Infantis*, выделенных от сельскохозяйственных животных и из продукции животноводства, нами были выявлены единичные точечные мутации, обуславливающие резистентность к хинолонам. У двух штаммов *S.Enteritidis* мутация была отмечена в 83 позиции (замена серина на фенилаланин), у одного штамма – в 87 позиции (замена аспарагина на глицин). У трех исследованных штаммов *S.Infantis* мутация была одинакова – замена в 87 позиции аспарагина на тирозин. Эти результаты совпадают с литературными данными [26, 172].

В 2013 году у штаммов *Salmonella*, выделенных в странах ЕС, была отмечена устойчивость к ципрофлоксацину при сохранении чувствительности к

налидиксовой кислоте, что, возможно связано с приобретением штаммами плазмиды, несущей гены *qnr*. Такое явление особенно часто встречалось у *Salmonella*, выделенных в Европе от индеек и свиней [128]. В 2014 году FDA был зафиксирован первый случай обнаружения генов *qnrS* в штамме *Salmonella*, выделенных из свинины в США [234].

Среди изученных штаммов культуры, резистентные к фторхинолонам, но устойчивые к налидиксовой кислоте, нами обнаружены не были.

При определении чувствительности 482 штаммов *Salmonella* к цефалоспорином расширенного спектра фенотипически было установлено, что девять штаммов (1,9%) продуцируют БЛРС, у пяти из которых (1,0%) удалось обнаружить гены, кодирующие продукцию БЛРС определенных классов. Генами *bla_{CMY-2}* обладали два штамма S.Kentucky, выделенные в 2006 и 2009 годах из импортной продукции птицеводства, а также S.Dublin, выделенный от павшего теленка. Ген, кодирующий продукцию БЛРС класса CTX-M был выявлен у штаммов сероваров S.Haifa и S.Derby. Штамм S.Dublin, выделенный из внутренних органов коровы, поступивших из Тосненского района Ленинградской области, обладал геном *bla_{AmpC}*.

Гены, кодирующие продукцию БЛРС, были обнаружены у штаммов *Salmonella*, и УПМ, выделенных от домашних животных и из продукции животноводства во многих странах мира [111, 120, 222, 223, 306, 307]. Рядом авторов отмечено, что распространение генетических детерминант резистентности имеет свои географические особенности.

БЛРС CTX-M является наиболее распространенным семейством, особенно в странах Европы и Азии. Другими распространенными семействами являются TEM и SHV [234]. В 2013 году на территории стран ЕС от свиней были выделены штаммы *Salmonella*, продуцирующие БЛРС. Это штамм серовара S.Derby, обладающий β-лактамазой класса CTX-M1, и штамм S.Choleraesuis, продуцирующий фермент класса CTX-M, а также один штамм серовара S.Typhimurium, обладающий β-лактамазой класса OXA-1 [128].

В США были выявлены следующие детерминанты резистентности к цефалоспорином: *Salmonella* – $bla_{\text{CTX-M-1}}$ в 2013 году в фарше индейки; в 2014 году $bla_{\text{CTX-M-65}}$ в штамме, выделенном от цыплят, и $bla_{\text{SHV-12}}$ в штаммах, выделенных от крупного рогатого скота и свиней. В штаммах *Escherichia coli*, выделенных от цыплят и из фарша в 2012, 2013 и 2014 годах был обнаружен ген $bla_{\text{CTX-M-1}}$; гены $bla_{\text{CTX-M-14}}$ – в штамме, выделенном из свинины и $bla_{\text{CTX-M-15}}$ – в штаммах, выделенных из говяжьего фарша и фарша индейки [234]. Гены bla_{TEM} были обнаружены в 2014 и 2015 годах в микроорганизмах, выделенных из мяса бройлеров, говяжьего фарша и свинины [143].

В отличие от *Salmonella*, у условно патогенных энтеробактерий нами были обнаружены гены, кодирующие продукцию БЛРС класса TEM и отсутствовали гены, кодирующие БЛРС класса CMY. У двух штаммов были выявлены гены, кодирующие продукцию нескольких β -лактамаз, принадлежащих к классам: CTX-M9+TEM и CTX-M1+TEM.

Сравнивая резистентность к цефотаксиму штаммов *Salmonella* и *E.coli*, выделенных в 2013 году на территории стран ЕС, было отмечено, что удельный вес резистентных штаммов *E.coli* выше, чем *Salmonella*. На этом основании эксперты ЕС сделали вывод о том, что комменсальная *E.coli* является первичным резервуаром β -лактамаз, которые реже встречаются у *Salmonella* [128], что совпадает с полученными нами результатами.

В нашей работе было проведено исследование чувствительности микроорганизмов, имеющих важное эпизоотологическое и эпидемиологическое значение: штаммов *Salmonella* и условно патогенных микроорганизмов, которые могут вызывать инфекционные болезни животных и человека. На основании полученных данных мы сделали вывод о том, что на территории Северо-Западного федерального округа Российской Федерации от больных, вынуждено убитых и павших сельскохозяйственных животных, из продуктов питания и кормов было выделено значительное количество устойчивых штаммов, что представляет собой серьезную проблему для ветеринарии [16, 24, 72].

Одним из путей решения данной проблемы является разработка единой стратегии рационального применения АМП в животноводстве, основанная на унифицированном постоянном слежении за чувствительностью возбудителей бактериальных болезней животных, выявлении тенденций в развитии устойчивости к АМП различных групп, изучении генетических детерминант резистентности микроорганизмов.

Мониторинг чувствительности микрофлоры, выделенной от животных и из продукции животноводства, к АМП является основополагающим звеном комплекса мероприятий, направленных на предотвращение возникновения и распространения устойчивых штаммов. По итогам мониторинга должны разрабатываться мероприятия, направленные на снижение риска возникновения резистентных штаммов, включая рациональное использование АМП различных групп для лечения и профилактики инфекционных болезней продуктивных животных, а также способствующие элиминации устойчивых штаммов, например, ротацию применяемых АМП. Оптимальным является интегрированный надзор за чувствительностью микроорганизмов, изолированных от людей, животных и продукции животноводства, являющихся возбудителями зоонозов: *Salmonella*, энтерогеморрагическая *Escherichia coli* (EHEC), *Campylobacter spp.*, *Listeria spp.* и др. [20].

Эффективность отказа от применения АМП наглядно видна на примере США. Начиная с 2005 года, когда FDA США запретила применение энрофлоксацина, доля устойчивых к налидиксовой кислоте *Salmonella* не превышала 3,0% у штаммов, выделенных от индеек, и 0,7% у штаммов, изолированных от кур [234].

С 2002 по 2010 годы в США неуклонно возрастал удельный вес резистентных к цефтриаксону штаммов, штаммов *Salmonella*, выделенных из мяса индейки и бройлеров. Запрет применения цефалоспоринов был объявлен FDA в 2009 году и в 2012 году вступил в силу. Доля устойчивых к цефтриаксону штаммов *Salmonella*, выделенных из проб мяса бройлеров, взятых в торговой сети, снизилась с 38,0% в 2009 году до 18,0% в 2014 году. В тех же временных

рамках отмечено снижение резистентности с 12,9% до 6,0% у штаммов *Salmonella*, изолированных из проб мяса бройлеров, взятых в процессе переработки [234].

Мероприятия по мониторингу антибиотикорезистентности должны охватывать все звенья технологической цепочки от выращивания животных до качества продукции в торговой сети, поскольку, по мнению экспертов ECDC, чувствительность штаммов *Salmonella*, выделенных от животных, отражает использование АМП на животноводческом предприятии, в то время как определение чувствительности микроорганизмов, выделенных продукции животноводства, отражает влияние различных факторов при переработке сырья животного происхождения [139].

Различия в технологии получения продукции животноводства, возрасте животных или характере продуктивности, интенсивности применения АМП в значительной мере влияют на процесс формирования устойчивых штаммов и на клональное распространение устойчивых микроорганизмов [128]. Распространению определенных сероваров *Salmonella* способствует интенсивная торговля племенными животными, в результате которой колонизированные устойчивыми штаммами особи перемещаются на другие животноводческие предприятия [128]. В связи с вышеизложенным, в настоящее время становится еще более актуальным постоянный мониторинг чувствительности (резистентности) *Salmonella* к АПМ, разработка на основании полученных данных стратегии рационального применения антибиотиков для каждого конкретного животноводческого предприятия, с учетом его хозяйственных связей [13].

В последние годы в качестве альтернативы применению антибиотиков предлагается широкий спектр препаратов, появление устойчивости микроорганизмов к которым еще не выявлено. К ним относятся антитела к различным антигенам, пробиотики, фаголизины, бактериофаги, иммуностимуляторы, вакцины, антимикробные пептиды и ряд других биопрепаратов [112]. Отечественный лекарственный препарат Аргумистин® является представителем группы препаратов, созданных на основе наночастиц

серебра. Свой выбор на данном лекарственном средстве мы остановили потому, что по данным литературы он обладает бактерицидным действием, не токсичен для животных, а также отсутствуют данные о механизмах устойчивости микроорганизмов к веществам, входящим в его состав [6, 22, 34, 42 60].

Перед применением препарата Аргумистин® для лечения животных, нами было изучено его бактерицидное действие на штаммы *S.Typhimurium*, *K.pneumoniae* и *E.coli*, обладающие множественной лекарственной устойчивостью. При взаимодействии нативного препарата Аргумистин® с суспензией данных штаммов отмечался 100% бактерицидный эффект препарата после экспозиции в течение 0,5 часа. При изучении бактерицидного действия 0,8% раствора препарата Аргумистин® на те же штаммы нами выявлена тенденция к снижению количества колониеобразующих единиц в 1 мл суспензии при экспозиции 0,5 ч.

При лечении телят, больных колитом, с использованием препарата Аргумистин® лечебный эффект наступал на второй день применения, в то время как у телят контрольной группы - только на шестой; экономический эффект от применения данного препарата составил 6,03 руб. на 1 рубль затрат, что в 2,53 раза выше, чем при лечении телят по стандартной схеме. Полученные нами результаты позволили рекомендовать данный препарат в качестве альтернативного при проведении антимикробной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании результатов проведенных исследований сделаны следующие выводы:

1. Среди штаммов *Salmonella*, выделенных в 2006 - 2016 гг. в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации из патологического и биоматериала от продуктивных животных (крупный рогатый скот, свиньи, домашняя птица), из продукции животноводства и кормов растительного и животного происхождения, значительную долю (суммарно 63,1%) составляли штаммы сероваров *S. Enteritidis*, *S. Infantis* и *S. Typhimurium*, ни один из которых не является хозяин-адаптированным для конкретного вида продуктивных животных, но имеет существенное эпизоотологическое значение и широко распространены у людей.
2. Штаммы *S. Infantis* преобладали среди выделенных из продукции птицеводства и из фекалий птиц (33,2% и 65,9% соответственно); штаммы *S. Enteritidis* составляли подавляющее большинство среди выделенных из патологического материала от птицы и из инкубационного яйца (68,7% и 100% соответственно).
3. Штаммы *Salmonella* сероваров *S. Enteritidis*, *S. Infantis* и *S. Typhimurium*, имели специфические особенности чувствительности к АМП, выражающиеся в различном соотношении чувствительных и устойчивых (в том числе полирезистентных) штаммов: 61,4% штаммов *S. Enteritidis* были чувствительными, 78,3% штаммов *S. Infantis* были резистентными, 79,7% штаммов *S. Typhimurium* – полирезистентными. Соотношение чувствительных и устойчивых (в том числе полирезистентных) штаммов достоверно различалось у штаммов *Salmonella*, выделенных от свиней и из продукции свиноводства ($p=0,0005$); у штаммов, выделенных от птиц, крупного рогатого скота и продукции, полученных от животных данных видов, это соотношение статистически достоверных различий не имело.
4. Доли полирезистентных и экстремально резистентных штаммов условно патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*,

Pseudomonas aeruginosa) – 60,4% и 33,3% соответственно, существенно больше, чем у *Salmonella* – 32,3% и 0,6% соответственно (p=0,0005).

5. Точечные мутации в гене *gyrA*, обуславливающие устойчивость к фторхинолонам, обнаружены у резистентных штаммов *S. Enteritidis* и *S. Infantis*. Фенотипическая устойчивость штаммов *Salmonella* и УПМ к цефалоспорином расширенного спектра была ассоциирована с наличием генов *bla*_{CTX-M}, *bla*_{CTX-M group 1}, *bla*_{CTX-M group 9}, *bla*_{CMY}, *bla*_{TEM}, кодирующих продукцию β-лактамаз расширенного спектра.

6. Штаммы энтерогеморрагической *E. coli* серогрупп O18, O26, O103, O137 с различными профилями устойчивости к АМП являлись этиологическим фактором колита у телят в животноводческом предприятии.

7. Эпизоотологический анализ с использованием программы QGis (версия 2.18) позволил визуализировать динамику и неоднородность распространения штаммов *Salmonella* различных сероваров, обладающих разными профилями лекарственной устойчивости, на территории 18 районов Ленинградской области.

8. Комплекс мероприятий по предотвращению возникновения и распространения резистентных штаммов микроорганизмов должен включать мониторинг чувствительности к антимикробным препаратам с анализом тенденций изменения количества устойчивых штаммов. Оптимальным является интегрированный эпизоотологический и эпидемиологический надзор за чувствительностью микроорганизмов, вызывающих инфекционные болезни животных и людей.

9. Препарат Аргумистин® на основе наночастиц серебра, обладающий бактерицидным действием в отношении штаммов *in vitro* и терапевтическим эффектом при лечении телят, больных колитом, рекомендован к применению в производстве в качестве альтернативы антибиотикам. Экономический эффект от применения препарата Аргумистин® составил 6,03 руб/на 1 рубль затрат.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АМП – антимикробный препарат;
- БЛРС – β-лактамаза расширенного спектра;
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;
- ГИС – географическая информационная система;
- ЕС – Европейский союз;
- КОЕ – колониеобразующая единица;
- к.в.н. – кандидат ветеринарных наук;
- к.м.н. – кандидат медицинских наук;
- к.ф-т.н. – кандидат физико-технических наук;
- ЛМВЛ – ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория;
- МИК – минимальная ингибирующая концентрация;
- МПК – минимальная подавляющая концентрация;
- ПГС – полногеномное секвенирование;
- ПЦР – полимеразная цепная реакция;
- СЗФО РФ - Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации;
- УПМ – условно патогенные микроорганизмы;
- ЦРС – цефалоспорины расширенного спектра;
- АРЕС – авиапатогенные *E.coli*;
- CIPARS - Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance;
- CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute;
- CVMP - Комитет по медицинским продуктам ветеринарного назначения; и
- EAaggEC (EAEC) – энтероаггегативные *E.coli*;
- ECDC - Европейский центр контроля за болезнями;
- EFSA - Европейское управление по безопасности пищевых продуктов;
- ЕНЕС – энтерогеморрагические *E.coli*;
- ЕИЕС – энтероинвазивные *E.coli*;
- ЕМА - Европейское медицинское агентство;
- ЕРЕС – энтеропатогенные *E.coli*;
- ЕТЕС – энтеротоксигенные *E.coli*;

EUCAST - European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing;
FAO - продовольственная и сельскохозяйственная организация;
FDA - Food And Drug Administration;
GFN - Global Foodborne Infection Network;
LT – термолабильный токсин;
NARMS - National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria;
OIE - всемирная организация охраны здоровья животных;
ONERBA - l'Obserbvatoire National de l'Epidémiologie de la Résistance Bacterérienne
aux Antibiotiques;
ST – термостабильный токсин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алимарданов, А.Ш. Антибиотикочувствительность и антибиотикорезистентность штаммов эшерихий, циркулирующих на птицефабриках/ А.Ш.Алимарданов //Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2007. – Т.7. - №33. - С.41 – 44.
2. Алексеева, С.М. Вариационная характеристика по спектру чувствительности и устойчивости к антибиотикам патогенных и условно-патогенных микробов/С.М.Алексеева // Вестник Бурятской государственной сельскохозяйственной академии. – 2011. - №3(24). – С.7-12.
3. Арзуманян, В.Г. Минимальные подавляющие концентрации некоторых противогрибковых препаратов для клинически значимых базидиомицетных дрожжей / В.Г. Арзуманян // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. - № 2. С. 4-7.
4. Афонюшкин, В.Н. Антибиотикорезистентность сальмонелл в Сибири/ В.Н. Афонюшкин, Е.К.Дударева, Л.И.Малахеева, М.Л.Филиппенко// Ветеринария. – 2008. – № 1. – С.7 – 9.
5. Бакулов, А.И. Руководство по общей эпизоотологии/А.И.Бакулов, А.Д.Третьяков. – Москва:Колос, 1979. – 424с.
6. Боляхина С.А. Исследование острой и хронической токсичности препарата Аргумистин / С.А. Боляхина, Г.Ф. Насартдинова, Н.А. Донченко и др. // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2014 – № 3.- С. 95–101.
7. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с точки зрения безопасности пищевых продуктов в Европе. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. Режим доступа: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf
8. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам» Женева, Всемирная Организация Здравоохранения, 1998 Режим доступа: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf
9. ГОСТ 31659-2012 (ISO 6579:202) «ПРОДУКТЫ ПИЩЕВЫЕ. Методы выявления бактерий рода *Salmonella*». – М.: Стандартинформ, 2014.- 21с.

10. ГОСТ 31468-2012 «МЯСО ПТИЦЫ, СУБПРОДУКТЫ И ПОЛУФАБРИКАТЫ ИЗ МЯСА ПТИЦЫ. Методы выявления сальмонелл». –М.: Стандартиформ, 2013. – 10с.
11. Данилова, Н.В. Мультирезистентность бактерий к ветеринарным антибиотикам в образцах навоза и помета сельскохозяйственных животных/ Н.В.Данилова, П.Ю.Галицкая, С.Ю.Селивановская // Ученые записки казанского университета. Серия Естественные науки. – 2016. – Т.58, кн.4. – С.507-516.
12. Забровская А.В. Биологические свойства сальмонелл, выделенных от животных и из объектов внешней среды в Северо-Западных областях России: дисс. ... канд. вет. наук: 16.00.03/Забровская Анна Владленовна. - СПб, 1996. - 176 С.
13. Забровская, А.В. Чувствительность к антимикробным препаратам сальмонелл, выделенных от животных и из продуктов животного происхождения в Северо-Западном регионе РФ/ А.В.Забровская, Л.А.Кафтырева, Л.В.Селиванова, А.Н.Борисенкова, Т.Н.Рождественская, О.Б. Новикова //Болезни птиц в промышленном птицеводстве. Современное состояние проблемы и стратегия борьбы. Материалы научно-практической конференции, 5-6 июня 2007 года. - С. 207-209.
14. Забровская, А.В. Устойчивость к антимикробным препаратам сальмонелл, выделенных от животных и из продуктов в Ленинградской области в 2004 – 2010гг./ А.В.Забровская, Л.А.Кафтырева, С.А.Егорова, Л.В.Селиванова, Л.Ю.Малышева, Н.А.Антипова, А.Н.Борисенкова, О.Б.Новикова// Международный вестник ветеринарии. – 2011. - №3.– С.15 – 18.
15. Забровская, А.В. Энтерогеморрагические эшерихии у человека и животных/А.В.Забровская, М.А.Макарова, С.А.Егорова, Л.А.Кафтырева, Л.И.Смирнова//Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2012. - №1. – С.22-25.
16. Забровская, А.В. Сельскохозяйственные животные как источник детерминант резистентности к антимикробным препаратам//А.В.Забровская, С.А.Егорова,

В.К.Козырева, Л.В.Селиванова, И.А.Валькова//Инфекция и иммунитет. – 2012. – т.2. - №1-2. – С.263-264.

17. Забровская, А.В. Системы мониторинга устойчивости к антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от животных и из продуктов животного происхождения/А.В.Забровская//Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2014. - №1. – С.17-19.

18. Забровская, А.В. Эпизоотологический анализ выделения сальмонелл от животных, из продукции животноводства и кормов на территории Северо-Западного ФО в 2006 – 2016гг./А.В.Забровская//Международный вестник ветеринарии. - №4. – С.16-20.

19. Забровская, А.В. Пространственная визуализация данных по выделению и чувствительности к антимикробным препаратам штаммов сальмонелл/А.В.Забровская, И.А.Хахаев, В.А.Кузьмин, Л.А.Кафтырева//Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2018. - №1. – С.43-45.

20. Забровская, А.В. Предотвращение возникновения и распространения штаммов микроорганизмов, устойчивых к антимикробным препаратам/А.В.Забровская//Иппология и ветеринария. – 2018. - №2(28). – С.64-70.

21. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика/ В.М.Зайцев, В.Г.Лифляндский, В.И.Маринкин –СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006. – 432 с.

22. Казаринов Н.П. Изучение хронической энтеротоксичности антибактериального препарата Аргумистин® при энтеральном введении / Н.П. Казаринов, Н.А. Донченко, М.С. Богданова, и др. // Аграрная наука – 2015. – № 2. – С. 21–25.

23. Кафтырева, Л.А. Первые находки энтерогеморрагических эшерихий серогруппы O157 на территориях Северо-Западного региона/ Л.А.Кафтырева, М.А.Макарова// «Детские инфекции на рубеже XXI века: настоящее и будущее»: Материалы Всерос.науч.-практ. Конф. – СПб., 1999. – С.45.

24. Кафтырева, Л.А. Многообразие механизмов антибиотикорезистентности сальмонелл/Л.А.Кафтырева, С.А.Егорова, М.А.Макарова, А.В.Забровская,

- З.Н.Матвеева, Л.В.Сужаева, Е.В.Войтенкова//Инфекция и иммунитет. – 2011. – т.1. - №4. – С.303-310..
25. Кафтырева, Л.А. Вспышки острой кишечной инфекции, вызванные *Escherichia coli* O104:H4, зарегистрированные в странах Европы, и биологические особенности возбудителя/ Л.А.Кафтырева, С.А.Егорова, М.А.Макарова, А.В.Забровская, З.Н.Матвеева, Л.В.Сужаева, Ю.А.Артамонова //Вестник Санкт-Петербургского университета.- 2011. – Вып.4.- С.119-126.
26. Козырева, В.К. Независимое приобретение резистентности к хинолонам у клонально-родственных нозокомиальных штаммов *Salmonella* Typhimurium вследствие гипермутабельности/ В.К.Козырева, М.В.Эйдельштейн, Д.В.Тапальский, И.С.Азизов, Р.С.Козлов// Клиническая антимикробная химиотерапия. – 2012. – т.14. - №2. – С.153-161.
27. Коптев В.Ю. Оценка уровня накопления серебра в тканях и органах цыплят-бройлеров при пероральном и аэрозольном применении коллоидного серебра. / В.Ю. Коптев, М.А. Титова, Н.Ю. Балыбина, Е.А. Коробкова, А.А. Кудринский, А.Н. Денисов, Ю.А. Крутяков. // Проблемы биологии продуктивных животных. – 2014. - № 3. С. 92–100.
28. Коптев В.Ю. Влияние препарата Аргумистин на приросты и уровень бактериальной контаминации организма бройлеров / В.Ю. Коптев, М.А. Леонова, Н.Ю. Балыбина, Б.В. Виолин, А.А. Кудринский, Ю.А. Крутяков. // Птицеводство – 2015. – № 5. С. 31–38.
29. Красноголовец, В.Н. Клебсиеллезные инфекции / В.Н.Красноголовец, Б.С.Киселёва. - М., Медицина, 1996. - С.25-27.
30. Криворутченко Ю.Л. Инактивация мирамистином вируса иммунодефицита человека / Ю.Л. Криворутченко / Журнал дерматологии и венерологии. – 1998. - № 1. – с. 22-24.
31. Кривошеин Ю.С. Поверхностно-активные вещества в арсенале средств борьбы со СПИДом / Ю.С. Кривошеин, Ю.Л. Криворутченко // Микробиологический журнал. – 1997. - № 1. – с. 87-97.

32. Кривошеин Ю.С. Морфологическое изучение влияние поверхностно-активных веществ на кожу и слизистые / Ю.С. Кривошеин, И.Е. Нестерова, А.П. Рудько / Морфогенез и регенерация: тр. Крымского гос. мед. Института. – Харьков. – 1977. – с. 98-100.
33. Крутяков Ю.А. Синтез и свойства наночастиц серебра: достижения и перспективы. / Ю.А. Крутяков, А.А. Кудринский, А.Ю. Оленин, Г.В. Лисичкин // Успехи химии – 2008. – Т. 77(3). С. 242-269.
34. Крутяков, Ю.А. Эффективность нового антибактериального препарата Аргумистин® при хроническом эндометрите у коров/Ю.А.Крутяков, П.Г.Симонов, Ю.А.Хаперский, Б.В.Виолин, С.В.Федоров//Ветеринария. – 2015. - №10. – С.42-45.
35. Крутяков, Ю.А. Ветеринарные препараты на основе наночастиц серебра, модифицированные мирамистином: новые возможности в лечении кошек и собак/ Ю.А.Крутяков, А.И.Климов, Е.А.Коробкова, В.А.Кузьмин, А.М.Лунегов// Международный вестник ветеринарии. – 2015. - №3. – С.24-27.
36. Кузнецова Л.В. Системная и регионарная специфическая и неспецифическая иммуномодуляция в комплексной терапии больных бронхиальной астмой: автореф. дис....д-р.мед. наук 10.01.33 / Л.В. Кузнецова. – Киев. – 1997. – 34с.
37. Кузьменков, А.Ю. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности/ А.Ю.Кузьменков, И.В.Трушин, А.А.Авраменко, М.В.Эйдельштейн, А.В.Дехнич, Р.С.Козлов //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2017. – Т.19. - №2. – С.84 – 90.
38. Кузьмин, В.А. Особенности создания ветеринарной геоинформационной системы на современном этапе/ В.А.Кузьмин, А.В.Святковский, Л.С.Фогель, С.А.Чунин, В.В.Пономарев, Ю.Н.Соколова // в книге: Актуальные проблемы ветеринарной медицины. Тезисы докладов международного научно-практического конгресса. – 2006. – С.128-132.
39. Кузьмин, В.А. Схема и реализация алгоритма действия в системе мониторинга эпизоотической ситуации по АЧС на территории Ленинградской области/

В.А.Кузьмин, И.А.Хахаев, С.А.Чунин, А.В.Святковский // Ветеринарная практика. – 2013. - № 1. – С.17-21.

40. Кузьмин, В.А. Терапевтическая эффективность комплексных препаратов на основе наносеребра / В.А. Кузьмин, А.М. Лунегов, А.В. Кудрявцева, К.С. Савенков, Ю.А. Крутяков // Иппология и ветеринария. - 2014. - Т. 3. - № 13. С. 61–64.

41. Кузьмин, В.А. Геоинформационные системы (ГИС) как инструмент прогнозирования устойчивости продовольственной ситуации в регионе/ В.А.Кузьмин, А.Ю.Туманский, Л.П.Нилова, И.А.Хахаев, С.А.Чунин // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. – 2015. – Т.1. - №8. – С.613-616.

42. Кузьмин, В.А. Изучение антибактериальной и антимикотической активности препарата Аргумистин®/В.А.Кузьмин, А.М.Лунегов, Ю.А.Крутяков, И.В.Белкина, К.С.Савенков// Международный вестник ветеринарии. – 2015. - №2. – С.36-39.

43. Лярский П.П. Действие катионных ПАВ на АТФ-зависимый транспорт ионов через мембрану *Streptococcus faecalis* / П.П. Лярский, С.Н. Скопинская // Проблемы дезинфекции и стерилизации: сб.научн.труд. – Москва. – 1985. – с. 3-6.

44. Манжурина, О.М. Современные тенденции антибиотикорезистентности микробиоты домашних и диких животных/ О.М.Манжурина, А.М.Скогорева, Б.В.Ромашов Н.Б.Ромашова // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2017. - №1(52). – С. 41 – 45.

45. Методические указания МУК 4.12.1890-04 «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам»//Клиническая антимикробная химиотерапия. – 2004. – Т.6. - №4. – С.306-359.

46. Методические указания МУ 4.2.2723-10 «ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ, ОБНАРУЖЕНИЕ САЛЬМОНЕЛЛ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ И ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ» .—М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011.—111 с.

47. Методические указания МУК 4.2.2963-11 «Методические указания по лабораторной диагностике заболеваний, вызываемых *Escherichia coli*, продуцирующих шига-токсины (STEC-культуры), и обнаружению возбудителей STEC-инфекций в пищевых продуктах». - М.: Роспотребнадзор, 2011. – 39 с.
48. Микробиологический мониторинг резистентности клинически значимых микроорганизмов к антимикробным препаратам: аналитический обзор/под ред. А.Б. Жебуна. – СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2012. – 108 с.
49. Мудрак Д.Е. Изучение распространенности и молекулярных механизмов антибактериальной резистентности у грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в стационарах Москвы и Перми/ Д.Е. Мудрак, Л.И. Икрянникова, С.В. Сидоренко, Е.Н. Ильина // Антибиотики и химиотерапия. – 2007. – Т.52. - № 7-8.- С.10 – 16.
50. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. Режим доступа: http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/7ec/kochetov-ag.-rekomendatsii-po-opredeleniyu-chuvstvitelnosti-mikroorganizmov-k-ab_-15.11.2014.pdf
51. Очилова, Р.А. Биологические свойства штаммов *K.pneumoniae* и *S.aureus*, выделенных в виде монокультур и ассоциаций, при дисбактериозах кишечника у детей с бронхолегочной патологией: автореф. дис.канд.биол.наук: 03.00.07/Очилова Рагна Амирьяновна. – Уфа, 2004. – 20с.
52. Пояркова Т.В. Антимикробная активность и лечебная эффективность мирамистина при колибактериозе и сальмонеллезе поросят: дис....канд.ветер.наук: 10.01.02 / Т.В. Пояркова. – Воронеж. – 2005. – 154 с.
53. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии /под ред. Л.С.Страчунского, Ю.Б.Белоусова, Р.С.Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
54. Прямчук, С.Д. Генетические детерминанты устойчивости к антибактериальным средствам в нозокомиальных штаммах *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp., выделенных в России в 2003 – 2007 гг./С.Д.Прямчук, Н.К.Фурсова, Ю.Н.Ковалев, Н.А.Шишкова, Э.И.Печерских,

- О.В.Коробенкова, Е.И.Асташкин, Д.М.Пачкунов/Антибиотики и химиотерапия. – 2010. – Т.55. – С.3 – 10.
55. Рубцова, М.Ю. Мультипараметрическое определение генов и точечных мутаций в них для идентификации бета-лактамаз/ М.Ю.Рубцова, М.М.Уляшова, Т.Т.Бахман, Р.Д.Шмид, А.М.Егоров//Успехи биологической химии. – 2010. - Т.20. - С.303-348.
56. Ряпис, Л.А. Характеристика штаммов *Escherichia coli* O157:H7, изолированных на территориях Центрального Федерального округ Л.А.Ряпис и др. //Журнал микробиологии. – 2005. - №1. – С.7 – 11.
57. Сальмонелла (небрюшнотифозная). Информационный бюллетень ВОЗ. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs139/ru/>.
58. Свистов В.В. Мирамистин – отечественный антисептик широкого спектра действия / В.В. Свистов // Военно-медицинский журнал. - 1998. - № 5. – с. 57-59.
59. Сидоров, М.А. Определитель зоопатогенных микроорганизмов/ М.А.Сидоров, Д.И.Скородумов, В.Б.Федотов; под ред. М.А.Сидорова -М.: Колос, 1995. - 207с.
60. Симонов, П.Г. Применение нового антибактериального препарата Аргумистин® при терапии высокопродуктивных коров с послеродовым гнойно-катаральным эндометритом/П.Г.Симонов, А.И.Ашенбреннер, Б.В.Виолин, С.В.Федотов, А.А.Малышев, Ю.А.Крутяков//Ветеринария. – 2016. - №12. – С.17-20.
61. Скородумов, Д.И. Микробиологическая диагностика бактериальных болезней животных/ Д.И.Скородумов, В.В.Субботин, М.А.Сидоров, Т.С.Костенко Т.С.: - М., «ИзографЪ», 2005. - 441с.
62. Скриплёва, Т.А. Применение ветеринарного препарата на основе наночастиц серебра для лечения телят с желудочно-кишечными болезнями/Т.А.Скриплёва, В.А.Кузьмин, А.М.Лунегов, А.В.Забровская, Ю.А.Крутяков//Международный вестник ветеринарии. – 2015. - №3. – С.43-48.
63. Смирнова, Л.И. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, выделенных из говядины/Л.И.Смирнова, А.В.Забровская,

Е.И.Приходько, В.Э.Ярикова, Д.М.Гегирова//Международный вестник ветеринарии. – 2012. - №3. – С.32-35.

64. Смирнова, Л.И. Роль бактерий рода *Klebsiella* при ассоциированных инфекциях коров и телят в условиях промышленного комплекса/Л.И.Смирнова, А.В.Забровская, Е.И.Приходько, В.Э.Ярикова, Д.М.Гегирова//Международный вестник ветеринарии. – 2014. – №3. – С.7-11.

65. Смирнова, Л.И. Биологические свойства микроорганизмов вида *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae*, выделенных из молока коров при мастите/Международный вестник ветеринарии. – 2014. - №2. – С.12-16.

66. Степаншин, Ю.Г. Эпидемиологическая значимость и характеристика штаммов *Escherichia coli* O157:7/ Ю.Г.Степаншин и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. - №2. – С.16 – 21.

67. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень ВОЗ. Октябрь 2017г. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacenter/factsheets/fs194/ru/>.

68. Федоров Ю.Н. Иммунокоррекция: применение и механизм действия иммуномоделирующих препаратов / Ю.Н. Федоров // Ветеринария. – 2005. - № 3. – С. 3-6.

69. Франклин, Т. Биохимия антимикробного действия. Пер.с англ. / Т. Франклин, Дж. Сноу. – Москва. – 1984. – 237 с.

71. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований: Учебное пособие /Под ред.А.С.Лабинской. Л.П.Блинковой, А.С.Ещиной.-М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - 99 с.

71. Шатров В.А. Иммуноадьювантные свойства новых антимикробных синтетических поверхностно-активных веществ: автореф. дис....д-р.мед.наук: 10.01.33 / В.А. Шатров. – Киев. – 1992. – 34 с.

72. Щепёткина, С.В. Современные принципы антибиотикотерапии в птицеводстве/С.В.Щепёткина, О.Б.Новикова, А.В.Забровская, В.П.Терлецкий, В.И.Тыщенко. – Санкт-Петербург: Издательство ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ», 2015. – 148 с.

73. Abdul-Raouf, U.M. Isolation of *Escherichia coli* O157:H7 from some Egyptian foods/ U.M.Abdul-Raouf, M.S.Ammar, L.R.Beuchat.//International Journal of Food Microbiology. – 1996. – Vol.29(1996). – P.423-426.
74. Abu-Samra, M.T. A study of the nature of association between *Demodex mites* and bacteria involved in skin and meibomian gland lesions of demodectic mange in cattle/ M.T. Abu-Samra, Y.A.Shuaib//Veterinary Medicine International. – Vol.2014. DOI:10.1155/2014/413719.
75. Acar, J.F. Integrating animal health surveillance and food safety: the issue on antimicrobial resistance/J.F.Acar, G.Moulin //Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics). – 2013. – Vol.32. - №2. –P.383-392.
76. Ajiboye, R.M. Global Spread of Mobile Antimicrobial Drug Resistance Determinants in Human and Animal *Escherichia coli* and *Salmonella* Strains Causing Community-Acquired Infections /R.M.Ajiboye, O.D.Solberg, B.M.Lee, E.Raphael, C.Debroy, L.W.Riley//Clinical Infectious Diseases. – 2009. – Vol.49. – P.365-371.
77. Al Bayssari, C. Emergence of carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in livestock animals in Lebanon/C. Al Bayssari, F.Dabbousi, M.Hamze, J.-M. Rolain//Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2015. DOI:10.1093/jac/dku469.
78. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013 Режим доступа: <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>
79. Antibiotics in animal farming. Public health and animal welfare. Режим доступа: <https://www.ciwf.org.uk/media/3758863/Antibiotics-in-Animal-Farming-Public-Health-and-Animal-Welfare.pdf>.
80. ANTIGENIC FORMULAS OF THE *SALMONELLA* SEROVARS. 2001. (8th edition) WHO Collaborating Centre for Reference and Research on *Salmonella*, Institut Pasteur, Paris, France.
81. Antimicrobial resistance : Global Report on Surveillance 2014 Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1

82. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013 Режим доступа: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2013.pdf>.
83. Arbatsky, N.P. Structure of a Kdo-containing O polysaccharide representing *Proteus* O79, a new described serogroup for some clinical *Proteus* genomospecies isolates from Poland/ N.P.Arbatsky, D.Drzewiecka, A.Palusiak, A.S.Shashkov, A.Zablotni et al.// Carbohydrate Research. – 2013. – Vol.379. – P.100-105.
84. Arpin, C. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in community and private health care centers/ C.Arpin, V.Dubios, L.Coulangue et al. // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2003.- Vol.47.- P.3506-3514.
85. Aubry-Damon, H. Antimicrobial Resistance in Commensal Flora of Pig Farm/ H.Aubry-Damon, H.Grenet, K.Sall-Ndiaye, P.Che, D.Cordeiro et al.//Emerging Infectious Diseases. – Vol.10. - №5. – 2004. – P.873-879.
86. Aviv, G. A Unique Megaplasmid Contributes to Stress Tolerance and Pathogenicity of an Emergent *Salmonella enterica* Serovar Infantis Strain/ G.Aviv, K.Tsyba, N.Steck, M.Salmon-Divon, A.Cornelius et al.// Environmental Microbiology. – 2014. – Vol.16. - №4. –P. 977-994 DOI: 10.1111/1462-2920.12351.
87. Barkema, H.W. Incidence of clinical mastitis in dairy herds grouped in three categories by bulk milk somatic cell counts / H.W.Barkema, Y.H.Schukken, T.J.Lam, M.L.Beiboer, H.Wilmink et al.// Journal of Dairy Science. - 1998. – Vol.81. – P. 411-419.
88. Bettelheim, K.A. The non-O157 Shiga-toxigenic (verotoxigenic) *Escherichia coli*; under-rated pathogens/K.A.Bettelheim//Critical Reviews in Microbiology. – 2007. – Vol.33. – P.67-87.
89. Beutin, L. Prevalence and some properties of 245olonic245e (Shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli* in seven different species of healthy domestic animals/ L.Beutin, D.Geier, H.Steinruck, S.Zimmermann, F.Scheutz //Journal of Clinical Microbiology. – 1993. – Vol.31. – P.2483-2488

90. The BfT-GermVet monitoring program – Aims and basics. Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/5906948_The_BfT-GermVet_monitoring_program_-_Aims_and_basics.
91. Bialek-Davenets, S. Genomic definition of hypervirulent and multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* clonal groups/S.Bialek-Davenets, A.Coriscuolo, F.Ailloud et al.//Emerging Infectious Diseases. – 2014. – Vol.20(11). – P.1812-1820.
92. van den Bogaard, A.E. Antibiotic resistance of faecal *Escherichia coli* in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers/ A.E. van den Bogaard, N.London, C.Driessen, E.E.Stobberingh//Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2001. – Vol.47. – P.763-771.
93. van den Bogaard, A.E. Antibiotic resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers/A.E.van den Bogaard, R.Willems, N.London, J.Top, E.E.Stobberingh//Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2002. – Vol.49. – P.497-505.
94. Bonardi, S. Detection of *Salmonella enterica* in pigs at slaughterhouse and comparison with human in Italy/S.Bonardi, I.Alpigiani, I.Bruni, F.Brindani, M.Morganti et al.//International Journal of Food Microbiology. – 2016. – Vol.218. – P.44-50.
95. Brooks, J.T. Non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the United States, 1983 – 2002/ J.T Brooks., E.G.Sowers, J.G.Wells, K.D.Greene, P.M Griffin, R.M.Hoekstra et al.//Journal of Infectious Diseases. – 2005. – Vol.192. – P.1422-1429.
96. Bush, K. Minireview. Updated Functional Classification of β -Lactamases/ K.Bush, G.A.Jacoby//Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2010. – P.969-976.
97. Butaye, P. The clonal spread of multidrug-resistant non-typhi *Salmonella* serotypes/ P.Butaye, G.B.Michael, S.Schwarz, T.J.Barrett, A.Brisabois, D.J.White // Microbes and Infection. - 2006. – Vol. 8. - №7. – P.1891-1897.
98. Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS) Annual Report 2008. Режим доступа: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/2008/pdf/cipars-picra-2008-eng.pdf>

99. Canton, R. The CTX-M β -lactamase pandemic// R.Canton, T.M. Coque//Current Opinion in Microbiology. – 2006. – Vol.9. – P.466-475.
100. Caprioli, A. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: emerging issues on virulence and modes of transmission/ A.Caprioli, S.Morabito, H.Brugere, E.Oswald//Veterinary Research. – 2005. – Vol.36(2005). – P.289-311.
101. Cavaco, L.M. qnrD, a novel gene conferring transferable quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Kentucky and Bovis morbificans strains of human origin / L.M.Cavaco, H.Hasman, S.Xia, F.M. Aarestrup//Antimicrobial Agents and Chemotherapy.- 2009. – Vol.53. – P.603-608.
102. Chandran, A. Prevalence of Diarrhea-Associated Virulence Genes and Genetic Diversity in *Escherichia coli* Isolates from Fecal Material of Various Animal Hosts/ A. Chandran, A. Mazumder // Applied and Environmental Microbiology. - 2013. - Vol.79. – №.23. – P.7131-7380 DOI: 10.1128/AEM.02653-13.
103. Chee-Sanford, J.C. Occurrence and Diversity of Tetracycline Resistance Genes in Lagoons and Groundwater Underlying Two Swine Production Facilities/ J.C.Chee-Sanford, R.I.Aminov, I.J.Krapac, N.Garrigues-Jeanjean, R.I.Mackie//Applied and Environmental Microbiology. – 2001. – Vol.67. - №4. – P.494-1502.
104. Chen, Y.-T. Mobilization of *qnrB2* and *ISCR1* in Plasmids / Y.-T.Chen, T.-L.Liao, Y.-M.Liu, T.-L.Lauderdale, J.-J.Yan, S.-F.Tsai//Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2009. - P.1235-1237.
105. Cheng, H.Y. *RmpA* regulation of capsular polysaccharide biosynthesis in *Klebsiella pneumoniae* CG43/ H.Y.Cheng, Y.S.Chen, Wu C.Y., Chang H.Y., Lai Y.C., Peng H.L.//J.Bacteriol. – 2010. – Vol.192. – p.3144-3158.
106. Clermont, O. Animal and human pathogenic *Escherichia coli* strains share common genetic backgrounds/ O.Clermont, M.Olier, C.Hoede et al. //Infection, Genetics and Evolution. – 2011. – Vol.11 – P.654 – 662.
107. Cloeckaert, A. Mechanisms of quinolone resistance in *Salmonella*/ A.Cloeckaert, E.Chaslus-Dancla // Veterinary Research.- 2001. – Vol.32. -№4. – P.291-300.

108. Cobbold, R. A longitudinal study of Shiga-toxigenic *Escherichia coli* (STEC) prevalence in three Australian dairy herds /R.Cobbolt, P.Desmarchelier// Veterinary Microbiology. – 2000. – Vol.71. – P.125-137.
109. Coldham, N. Epidemiology of ESBL *E.coli* on cattle farms. VLA&GVS/AGV National Conference 2010 University of Warwick 22-24 September 2010. New Horizons – working together. Abstracts. Режим доступа: http://www.vla.defra.gov.uk/neww/new_conf_vla2010.htm#farm.
110. Committee for Medical Products for Veterinary Use. Revised Restriction paper On The Use Of 3rd And 4th Generation Cephalosporins in Food Producing Animals in The European Union: Development Of Resistance And Impact On Human And Animal Health, European Medicines Agency, London, 16 March 2009 Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004307.pdf.
111. Cottell, J.L. blaCTX-M-32 on an IncN plasmid in *Escherichia coli* from beef cattle in the United States/J.L.Cottell, N.Kanrwar, L.CastelloCourtade, G.Chalmers, H.Morgan Scott et al.//Antimicrobial Agents and Chemotherapy.- 2013. –Vol.57. - №2. – P.1096-1097.
112. Czaplewski, L. Alternatives to antibiotics – a pipeline portfolio review / L.Czaplewski, R.Bax, M.Clokie, M.Dawson, H.Fairhead et al.//The Lancet Infectious Diseases. - 2016. – Vol.16. - №2. – P.239-251. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00466-1.
113. Dallenne, C. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important β -lactamases in *Enterobacteriaceae*/ C.Dallenne, A.Da Costa, D.Decre, C.Favier, G.Arlet // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. - 2010. – Vol.65. – P.490-495.
114. DANMAP 2008: Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Режим доступа: https://www.danmap.org/~/_media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/Danmap_2008.ashx.

115. DANMAP 2009. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark Режим доступа: http://www.danmap.org/pdfFiles/Danmap_2009.pdf.
116. DANMAP Report 2016 Режим доступа: https://www.danmap.org/~media/Projekt%20sites/Danmap/DANMAP%20reports/DANMAP%202016/DANMAP_2016_web.ashx.
117. Dean-Nystrom, E.A. Pathogenesis of *Escherichia coli* O157:H7 in weaned calves/ E.A.Dean-Nystrom, B.T.Bosworth, H.W.Moon // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 1999. – Vol.473. - P.173-177.
118. DebRoy, C. Identification of virulence attributes of gastrointestinal *Escherichia coli* isolates of veterinary significance/ C.DebRoy, CW.Maddox // *Animal Health Research Reviews*. – 2001. - Vol.2. – P.129 – 140.
119. Diene, S.M. Carbapenemase genes and genetic platform in Gram-negative bacilli: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* and *Acinetobacter* species/S.M.Diene, J.M.Rolain // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol.20. – P.831-838.
120. Doi, Y. Extended-spectrum and CMY-type β -lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburg, USA and Seville, Spain/ Y.Do, D.L.Paterson, P.Egea, A.Pascual, L.Lopez-Cerero, M.D.Navarro et al.// *Clinical Microbiology and Infection*. – 2010. - Vol.16. – P.33-38.
121. Drzewiecka, D. Characterization and serological classification of a collection of *Proteus penneri* clinical strains/ D.Drzewiecka, K.Zych, Z.Sidorczyk// *Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis*. – 2004. – Vol.52. – P.121-128.
122. Drzewiecka, D. Significance and Roles of *Proteus spp.* Bacteria in Natural Environments/ D.Drzewiecka// *Microbial Ecology*. – 2016. – Vol.72. – P.741-758 DOI: 10.1007/s00248-015-0720-6.
123. Dutil, L. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada/ L.Dutil, R.Irwin, R.Finley, L.K.Ng, B.Avery, P.Boerlin et al.// *Emerging Infectious Diseases*. - 2010. – Vol.16. – P.48 – 54 DOI:10.320/eid1601.090729.

124. ECDC and EFSA (European Centre for Disease Prevention and Control and the European Food Safety Authority) Multi-country outbreak of *Salmonella* Stanley infections – Third update. EFSA supporting publication 2014:EN-592. 8pp.
125. ECDC and EFSA (European Centre for Disease Prevention and Control and the European Food Safety Authority) Multi-country outbreak of *Salmonella* Enteritidis infections associated with consumption of eggs from Germany. 25 August 2014. Режим доступа: www.efsa.europa.eu/publications.
126. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals Режим доступа: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/scientific_output/files/main_documents/4006.pdf.
127. EFSA (European Food Safety Authority) Scientific Opinion on the public health risks of table eggs due to deterioration and development of pathogens//EFSA Journal. – 2014. – 12.- № 7. – 147pp. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3782.
128. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control), 2015. EU Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013//EFSA Journal. - 2015. – Vol.3. - №2. – P.4036 doi:10.2903/j.efsa.2015.4036.
129. EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre of Disease Prevention and Control) The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2015//EFSA Journal. – 2017. – Vol.15. - №2. – P.4964 DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4694.
130. EFSA BIOHAZAR Panel (EFSA Panel of Biological Hazards) Scientific Opinion on STEC-seropathotype and scientific criteria regarding pathogenicity assessment//EFSA Journal. – 2013. – 11. - № 4. – P.3138. DOI:10.2903/j.efsa.2013.3138.
131. EFSA BIOHAZAR Panel (EFSA Panel of Biological Hazards) Scientific Opinion on the public health hazards to be covered by inspection of meat from sheep and goats//EFSA Journal. – 2013. – 11. - №6. – P.3265 DOI:10.2903/j.efsa.2013.3265.

132. Erskine, R.J. Efficacy of systemic ceftiofur as a therapy for severe colical mastitis in dairy cattle/R.J. Erskine, P.C.Bartlett, J.L.VanLente, C.R.Phipps//Journal of Dairy Science. – 2002. – Vol.85. – P.2571-2575.
133. European Centre for Disease Prevention and Control et al. Joint opinion on antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European Centre for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards; Scientific Opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks//EFSA Journal – 2009. – Vol.7. - №11.- P.1372 Режим доступа: <http://www.efsa.europa.eu/it/efsajournal/doc/1372.pdf>.
134. European Commission Special Eurobarometer, Europeans, Agriculture and the Common Agricultural Policy Режим доступа: http://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/archives/ebs/ebs_336_en.pdf.
135. European Food Safety Authority. The Community summary report on antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004 – 2007// EFSA Journal. – 2010. – Vol.8.- №4. – P.1309-1615.
136. European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Animal Health and Welfare on a request from the Commission related to the welfare of animals during transport. Summary opinion//The EFSA Journal. – 2004. – Vol.44. – P.1-36.
137. European Food Safety Authority Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) 2011. Scientific Opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases and/or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals// EFSA Journal. – 2011. – Vol.9. - №8. – P.2322 Режим доступа: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2011.2322/epdf>.
138. European Food Safety Authority. Report of the Task Force of Zoonoses Data Collection including a proposal for harmonized monitoring scheme of antimicrobial resistance in *Salmonella* in fowl (*Gallus gallus*), turkeys and pigs and *Campylobacter jejuni* and *C.coli* in broilers//EFSA Journal. - 2007. – Vol.96. – P.1-46.
139. European Food Safety Authority. Report of the Task Force of Zoonoses Data Collection including guidance for harmonized monitoring and reporting of antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus spp.* from food

- animals//EFSA Journal. – 2008. – Vol.141. – P.1 – 44 Режим доступа: <http://efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/141r.pdf>.
140. European Medicines Agency (2011). Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (EMA/238630/2011) Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500112309.pdf.
141. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2015. Режим доступа: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/EU-summary-report-trends-sources-zoonoses-2015.pdf>.
142. Evans, A. Welfare Quality report №5. Consumer's view about farm animal welfare: Part II European comparative report based on focus group research/A.Evans, M.Miele (2008) Режим доступа: <http://ww.welfarequality.net/downloadattachment/43215/20183/WQR5.pdf>.
143. Fall, N. Milk yield, udder health and reproductive performance in Swedish organic and conventional dairy herds/N.Fall, U.Emanuelson//Journal of Dairy research. – 2009. – Vol.76. - №4. – P.402-410.
144. Fallavena, L.C.V. Diagnosis of skin lesions in condemned or downgraded broiler carcasses – a microscopic and macroscopic study/ L.C.B. Fallavena, H.L.S. Moraes, C.T.P. Salle, A.B. da Silva, R.S. Vargas et al.//Avian Pathology. – 2000. – Vol.29. – P.557-562.
145. Fang, C.T. A novel virulence gene in *Klebsiella pneumoniae* strains causing primary liver abscess and septic metastatic complications/ C.T.Fang, Y.P.Chuang, C.T.Shun, S.C.Chang, J.T.Wang //Journal of Experimental Medicine. – 2004. – Vol.199. – P.697-705.
146. Fang, S.T. *Klebsiella pneumoniae* genotype K1: an emerging pathogen that causes septic ocular or central nervous system complications from pyogenic liver abscess/S.T. Fang, S.Y.Lai, W.C.Yi, P.R.Hsuch, K.L.Lui, S.C.Chang //Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol.45. – P.284-293.
147. FDA NARMS Retail Meat Interim Report for *Salmonella*. Режим доступа:

www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM498134.pdf.

148. FINRES-Vet 2013-2015 Режим доступа: https://www.evira.fi/globalassets/tietoa-evirasta/julkaisut/julkaisusarjat/elaimet/evira_publications_5_2017_finres_vet_2013_2015_171117.pdf.

149. Fisher, J. *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm/ J.Fisher, I.Rodrigues, S.Schmoger et al.//Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2012. – Vol.67. – P.1793-1795.

150. Fisher, J. *Salmonella enterica* subsp. *enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms/J.Fisher, I.Rodrigues, S.Schmoger et al.//Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2013. – Vol.68. – P.478-480.

151. Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine (2010). The Judicious Use of Medically Important Antimicrobial Drugs in Food-Producing Animals: Draft Guidance for Industry #209. 28 June 2010. Режим доступа: <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM216936.pdf>.

152. Franco, A. A prevalence and concentration of verotoxigenic *Escherichia coli* O157:H7 in adult sheep at slaughter from Italy/A.Franco, S.Lovari, G.Cordaro, P.Di Matteo, L.Sorbara et al.//Zoonoses and Public Health. – 2009. – Vol.56. – P.215-220.

153. Franco, A. Emergence of clonal lineage of multidrug-resistant ESBL-producing *Salmonella* Infantis transmitted from broilers and broiler meat to humans in Italy between 2011 and 2014/ A.Franco, P.Leekitcharoenphon, P.Alba, G.Cordaro, M.Iurescia et al.//PloS ONE. – 2015. – 10. – e0144802 DOI:10.1371/journal.pone.0144802.

154. Gaastra, W. Isolation and characterization of dog uropathogenic *Proteus mirabilis* strains/ W.Gaastra, R.A.A.van Oosterom, E.W.J.Pieters, H.E.N.Bergmans, L.van Dijk et al.//Veterinary Microbiology. – 1996. – Vol.48. – P.57-71.

155. Garcia-Fierro, R. Antimicrobial drug resistance and molecular typing of *Salmonella enterica* serovar Rissen from different sources / R.Garcia-Fierro, I.Montero,

- M.Bances, M.A.Gonzalez-Hevia, M.R.Rodicio // Microbial Drug Resistance. – 2016. – Vol.22. - №3. – P.211-217 doi:10.1089/mdr.2015.061.
156. Garmo, M.T. Reproductive performance, Udder Health and Antibiotic Resistance in mastitis Bacteria isolated from Norwegian Red cows on Conventional and Organic Farming/ M.T.Garmo, S.Waage, S.Sviland. B.I.F.Henriksen, O.Osteras, O.Reksen//Acta Veterinaria Scandinavica. – 2010. – Vol.52. – P.11 DOI: 10.1186/1751/0147-52-11.
157. Ghunaim, H. Advances in vaccination against avian pathogenic *Escherichia coli* respiratory disease: Potential and limitations/ H.Ghunaim, M.Abdelhamid Abu-Madi, S.Kariyawasam // Veterinary Microbiology. - 2014. – Vol.172. – P.13-22.
158. Gilbert, J.M. The US national antimicrobial resistance monitoring system /J.M.Gilbert, D.G.White, P.F.McDermott //Future Microbiology. – 2007. – Vol.2.- №5. – P.493-500.
159. Gonzalez Garcia, E.A .Animal health and 254olonic254e pathogens: enterohaemorrhagic O157:H7 strains and other pathogenic *Escherichia coli* virotypes (EPEC, ETEC, EIEC, EHEC)/ E.A.Gonzalez Garcia //Polish Journal of Veterinary Sciences. – 2002. – Vol.5(2). – P.103-115.
160. Gossner, C.M. Nationwide outbreak of *Salmonella enteric* serotype 4,[5],12:i:-infection associated with consumption of dried pork sausage, France, November to December 2011/ C.M.Gossner, D. van Cauteren, S. le Hello, F.X.Weill, E.Terrier, S.Tessier et al.//Eurosurveillance. – 2012.- vol.15. - №5 Режим доступа: <http://eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20071>.
161. Grant, M.A. The Significance of Non-O157 Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* in Food/M.A.Grant, C.Hedberg, R.Johnson, J.Harris, C.M.Logue et al.//Food Protection Trends. – 2011. – Vol.31. - №1. – P.33-45.
162. Grohn, Y.T. Effect of pathogen-specific clinical mastitis on milk yield in diary cows/ Y.T.Grohn, D.L.Wilson, R.N.Gonzalez, J.A.Hertl, H.Schulte H. et al.//J.Dairy Sci. – 2004.- 87. – p.3358-3374.
163. Guion, C.E. Detection of Diarrheagenic *Escherichia coli* by Use of Melting-Curve Analysis and Real-Time Multiplex PCR/ C.E. Guion, T.J. Ochoa, C.M. Walker,

F.Barletta, T.G.Cleary// Journal of Clinical Microbiology. - 2008. – P.1752-1757
doi:10.1128/JCM.02341-07.

164. Gunell, M. Mechanisms of resistance in nontyphoidal *Salmonella enterica* strains exhibiting a nonclassical quinolone resistance phenotype/ M.Gunell, M.A.Webber, P.Kotilainen et al.//Antimicrobial Agents and Chemotherapy. - 2009. – Vol. 53. - №9. – P.3832-3836.

165. Habrun, B. Antimicrobial resistance and serotyping of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* isolated from poultry in Croatia/B.Habrun, B.Simpraga, G.Kompes, F.Krstulovic //Veterinarski Archiv. – 2012. – Vol.82. - №4. – P.371-381.

166. Haenni, M. Population structure and antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from animal infections in France/ M.Haenni, D.Hocquet, C. Ponsin, P.Cholley, C. Guyeux, J.-Y.Madec, X. Bertrand//BMC Veterinary Research. – 2015. – Vol.11. – P.9 DOI 10.1186/s12917-015-0324-x.

167. Hancock, D.D. The prevalence of *Escherichia coli* O157 In dairy and beef cattle in Washington State/ D.D.Hancock, T.E.Besser, M.L.Kinsel, P.I.Tarr, D.H.Rice, M.G.Paros //Epidemiology and Infection. 1994. – Vol.113. – P.199-207.

168. Hammerum, A.M. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program/ A.M.Hammerum, O.E.Heuer, H.D.Embprg, L.Bagger-Skjot, V.F.Jensen et al.// – Emerging Infectious Diseases. – 2007. – Vol.13. - №11. – P.1632-1639.

169. Haskell, M.J. The effect of organic status and management practices on somatic cell counts on UK dairy farms/M.J.Haskell, F.M.Langford, M.C.Jack, L.Sherwood, A.B.Laurence, K.M.Rutherford//Journal of Dairy Science. – 2009. – Vol.92. – P.3775-3780 DOI: 10.3168/jds.2009-2105.

170. Hayward, M.R. Population structure and associated phenotypes of *Salmonella enterica* serovar Derby and Mbandaka overlap with host range / M.R.Hayward, Petrovska, V.A.A.Jansen // BMC Microbiology. – 2016. – Vol.4. - №16. – P.15 doi:10.1186/s12866-016-0628-4.

171. Hawkey, P.M. Speciation, serotyping, antimicrobial sensitivity and plasmid content of *Proteae* from the environment of calf-rearing units in South West England/

P.M.Hawkey, J.L.Penner, A.H.Linton, C.A.Hawkey, L.J.Crisp, M.Hinton// The Journal of Hygiene. – 1986. – Vol. 97. – P.405-417.

172. Heising, P. High-level fluoroquinolone resistance in a *Salmonella* 256olonic256e256m isolate due to alterations in both gyrA and GyrB genes/P. Heising /Journal of Antimicrobial Chemotherapy – 1993. – Vol.32. - №3. – P.66-377.

173. Le Hello, S. International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST 198 resistant to ciprofloxacin/ S.Le Hello, R.S.Hendriksen, B.Doublet, I.Fisher, E.M.Neilsen et al. // Journal of Infectious diseases. - 2011. – Vol.204. - P.675-684.

174. Le Hello, S. The global establishment of a highly-fluoroquinolone resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST 198 strain / S.Le Hello, A.Bekhit, S.A.Sranier, H.Baraua, J. Beutlich et al.//Frontiers in Microbiology. - 2013. – Vol.18. – P.395 Doi: 10.3389/fmicb.2013.00395.

175. Hendriksen, R.S. Antimicrobial Resistance and Molecular Epidemiology of *Salmonella* Rissen from Animals, Food Products, and Patients in Thailand and Denmark /R.S.Hendriksen, A.Bangtrakulnonth, C. Pulsrikarn, S.Pornreongwong, H.Hasman, et al.//Foodborne Pathogens and Disease. – 2008. – Vol.5. - №5. – P.605-619. Режим доступа: <https://doi.org/10.1089/fpd.2007.0075>.

176. Hindermann, D. *Salmonella enterica* serovar Infantis from Food and Human Infections, Switzerland, 2010-2015: Poultry-Related Multidrug Colnes and an Emerging ESBL Producing Clonal lineage/ D.Hindermann, G.Gopinath, H.Chase, F.Negrete, D.Althaus et al.//Frontiers in Microbiology. – 2017. – Vol.8. – P.1322-1331 DOI:10.3389/fmicb.2017.01322.

177. Hoe, I.G. Relationship between antimicrobial susceptibility of clinical mastitis pathogens and treatment outcome in cows/ I.G.Hoe, P.L.Ruegg //Journal of the American Veterinary Medical Association. – 2005. – Vol. 227. – P.1461-1468.

178. Hooper, D.C. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance D.C. Hooper, G.A. Jacoby // Annals of the New York Academy of Science. - 2015. – Vol.1354. - №1. – P.12-31 Doi:10.1111/nyas.12830.

179. Hopkins, K.L. Multiresistant *Salmonella enterica* serovar 4:[5],12:i:- in Europe: a new pandemic strain?/K.L.Hopkins, M.Kircher, B.Guerra, S.A.Granier, M.C.Porrero et al.//Eurosurveillance. – 2010. – Vol.15. - № 22. – P.1-9 Режим доступа: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V15N22/art19580.pdf>.
180. Hopkins, K.L. Prevalence of *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- in England and Wales, 2010/ K.L.Hopkins, E.de Pinna, J. Wain/Eurosurveillance. – 2012. – Vol.17. - №22 Режим доступа: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20275>.
181. Hoszowski, A. Fifteen years of successful spread of *Salmonella enterica* serovar Mbandaka clone ST413 in Poland and its public health consequences/ A.Hoszowski, M.Zajac, A.Lalak, P.Przemyk, D.Wasyl //Annals of Agricultural and Environmental medicine. – 2016. – Vol.23. –P. 237-241.
182. Humphrey, T. Are happy chickens safer chickens? Poultry welfare and disease susceptibility/T.Humphrey//British Poultry Science. – 2006. – Vol.47. - №4. – P.379-391.
183. Hussein, H.S. Prevalence and pathogenicity of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef cattle and their products/ H.S.Hussein// Journal of Animal Science. – 2007 Mar; 85(13 Suppl):E63-72 pub 2006 Oct 23.
184. Inns, T. A multi-country *Salmonella* Enteritidis phage type 14b outbreak associated with eggs from a German producer: “near real-time” application of whole genome sequencing and food chain investigation, United Kingdom, May to September, 2014/T.Inns, C.Lane, T.Peters, T.Dallman, C.Chatt, N.McFarland, P.Crook et al.//Eurosurveillance. – 2015. – Vol.20. – pii=21098.
185. Inns, T. Prospective use of whole genome sequencing (WGS) detected a multi-country outbreak of *Salmonella* Enteritidis/T.Inns, P.M.Ashton, S.Herrera-Leon, J.Lighthill, S.Foulkes, T.Jombart, Y.Rehman, A.Fox, T.Dallman, E.De Pinna et al.//Epidemiology and Infection. – 2017. – Vol.145. – №.2. – P.289-298 DOI: 10.1017/S0950268816001941.
186. Ishii, S. Relationship between phylogenetic groups, genotypic clusters, and virulence gene profiles of *Escherichia coli* strains from diverse human and animal

- sources/S.Ishii, K.P.Meyer, M.J.Sadowsky // Applied and Environmental Microbiology. – 2007. – Vol.73. –P.5703-5710.
187. ITAVARM 2003. Italian Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Режим доступа: <http://195.45.99.82:800/pdf/itavarm.pdf>.
188. Izquierdo, L. The *Klebsiella pneumonia* wabG gene: role in biosynthesis of the core lipopolisaccharide and virulence/L.Izquierdo, N.Coderch, N.Pique, E.Bedini, M.M.Corsaro, S.Merino et al.//Journal of Bacteriology. – 2003. – Vol.185. – P.7213-7221.
189. Jasper, D.E. Teat apex coliform populations and coliform mastitis – a herd study/ D.E.Jasper, J.D.Dellinger //Cornell Veterinary. – 1975. – Vol.65. – P.380-452.
190. Johnson, J.G. Regulation of Type 3 fimbrial gene expression on *Klebsiella pneumoniae* [dissertation] /J.G.Johnson. – Iowa City, IA: The university of Iowa; 2011.
191. Johnson, L.K. Sample size, library composition, and genotyping diversity among natural population of *Escherichia coli* from different animals influence accuracy of determining sources of fecal pollution/ L.K.Johnson, M.B.Brown, E.A.Carruthers, J.A.Ferguson, P.E.Dombek, M.J.Sadowsky //Applied and Environmental Microbiology. – 2004. – Vol.70. – P.4478-4485.
192. Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: scientific assessment: Geneva, 1 – 5 December 2003. Geneva, World Health Organisation, 2004 Режим доступа: <http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/en/amr.pdf>.
193. Kaper, J.B. Pathogenic *Escherichia coli*/ J.B. Kaper, J.P. Nataro, H.L.T. Mobley// Nature Reviews. Microbiology. – 2004. – Vol.2. - P.123-140.
194. Kaspar, H. Results Of Veterinary Pathogens From Cattle Over A Peroid Of Six Years /H.Kaspar, K.Heidermann, U.Steinacker, J.Wallmann, A.Roemer et al.//The German National Antibiotic Resistance Monitoring (GERM-Vet) Режим доступа: https://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjU8sK-9IvYAhXod5oKHZDhD9cQFggoMAA&url=https%3A%2F%2Fwww.escmid.org%2Fescmid_publications%2Fescmid_elibrary%2Fmaterial%2F%3Fmid%3D9647&usg=AOvVaw2MmrIOi_AdmlnXNHhc6cfq.

195. Kawakami, V.M. Notes from the Field: Outbreak of Multidrug-Resistant *Salmonella* Infections Linked to Pork – Washington, 2015/ V.M.Kawakami, L.Botticio, K.Angelo, L.Linton, B.Kissler et al.//Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2016. – Vol.65. - №14. – P.379-381.
196. Khan, A. Antibiotic resistance, virulence gene and molecular profiles of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from diverse sources in Calcutta, India /A.Khan, S.C.Das, T.Ramamurty, A.Sikdar, J.Khanam et al.//Journal of Clinical Microbiology. – 2002. – Vol.40. - №6. – P.2009-2015.
197. Kidd, T.J. Clonal complex *Pseudomonas aeruginosa* in horses/ T.J.Kidd, J.S.Gibson, S.Moss, R.M.Greer R.M, R.N.Gobbold, J.D.Wright et al.//Veterinary Microbiology. – 2011. – Vol.149. - №3-4. – P.508-512.
198. Kidd, T.J. *Pseudomonas aeruginosa* exhibits frequent recombination, but only limited association between genotype and ecological setting/T.J. Kidd, S.R.Ritchie, K.Grimwood, S.C.Bell, P.B.Rainey//PloS One. – 2012. – Vol. 7. - №9. – e.44199 DOI: 10.1371/journal.pone.044199.
199. Klopčič, M. Breeding for robustness in cattle/M.Klopčič, R.Reents, J.Philipson, A.Kuipers//Wageningen Academic Publishers, EAAP Scientific Series. – 2009. - №126. – P.89-97.
200. Kobashi, Y. Diversity of tetracycline resistance genes in bacteria isolated from various agricultural environments/Y.Kobashi, A.Hasebe, M.Nishino //Environmental Microbiology. – 2007. – Vol.22. - №1. – P.44-51.
201. Langford, F.M. A comparison of management practices, farmer-perceiver disease incidence and winter housing on organic and non-organic dairy farms in the UK/ F.M.Langford, K.M.Rutherford, M.C.Jack, L.Sherwood, A.B.Laurence, M.J.Haskell//Journal of Dairy Research. – 2009. – Vol.76. - №1. – P.6-14.
202. Lee, H.C. Clinical implications of hypermucoviscosity phenotype in *Klebsiella pneumoniae* isolates: association with invasive syndrome in patients with community-acquired bacteraemia/ H.C.Lee, Y.C.Chuang, W.L.Yu, N.Y.Lee, C.M.Chang, N.Y.Ko et al.//Journal of Internal Medicine. – 2006. – Vol.259. – P.606 – 614.

203. Leverstein-van Hall, M.A. Dutch patients, retail chicken meat and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains/ M.A.Leverstein-van Hall, C.M.Dierikx, J. Cohen Stuart, G.M.Voets, M.P.van den Munckhof//Clinical Microbiology and Infection. – 2011. – Vol.17. – P.873-880 DOI:10.1111/j.1469-0691.2011.03497.x.
204. Lin, D. Characterization of antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine infections/D. Lin, S.L.Foley, J.Han et al.//Journal of Applied Microbiology. – 2012. – Vol.113. - №1. – P.16-23.
205. List of prokaryotic names with standing in nomenclature. Режим доступа: <http://www.bacterio.net/klebsiella.html>.
206. Locatelli, C. CTX-M1 ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates from cases of bovine mastitis/C.Locatelli, L.Scaccaborozzi, G.Pisoni, P.Moroni //J.Clin.Microbiol. – 2010. – Vol.48 – P.3822-3833.
207. Ma, L.C. Genomic heterogeneity on *Klebsiella pneumoniae* strains is associated with primary pyogenic liver abscess and metastatic infection/L.C. Ma, C.T.Fang, C.Z.Lee, C.T.Shun, J.T.Wang//Journal of Infectious Diseases. – 2005. – Vol.192. – P.117-128.
208. Majowicz, S.E. Global Incidence of Human Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infections and Deaths: A Systematic Review and Knowledge Synthesis/S.E. Majowicz, E.Scallan, A. Jones-Bitton, J.M.Dargeant, J.Stapletin, F.J.Angulo, D.H. Yeung, M.D. Kirk//Foodborne Pathogen and Disease. – 2014. – Vol.11. – №6. DOI: 10.1089/fpd.2013.1704.
209. Manili, J. *Escherichia coli* virulence factors/ J.Mainil //Veterinary Immunology and Immunopathology. – 2013. – Vol.152. – P.2-12.
210. Maninil, J.G. Assotiation between the effacing (eae) gene and Shiga-like toxin-encoding genes in *Escherichia coli* isolates from cattle / J.G.Maninil, E.R.Jacquemin, A.E.Kaeckenbeeck, P.H.Pohl // American Journal of Veterinary Research. - 1993. – Vol.54. – P.1064-1068.
211. Manteca, X. Physiology and disease, in M.C.Appleby et al. (eds). Long distance transport and welfare of farm animals. – 2008. – CABI. – P.69-76 Режим доступа: <https://anatomiaayplastinacion.wikispaces.com/file/view/Long.pdf>.

212. MARAN 2007: Monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic usage in animals in the Netherlands in 2006/2007. Режим доступа: http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Scientific_Articles/2010/januari/MARAN_2007_Monitoring_of_antimicrobial_resistance_and_antibiotic_usage_in_animals_in_the_Netherlands_in_2006_2007.
213. MARAN 2016 Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands in 2016. Режим доступа: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0056.pdf>.
214. Marchant, M. Change of integrons over time in *Escherichia coli* isolates recovered from healthy pigs and chickens/ M.Marchant, L.Vinue, C.Torres, M.A.Moreno // *Veterinary Microbiology*. - 2013. - Vol.163. - P.124-132.
215. Martinez-Martinez, L. Quinolone resistance from a transferable plasmid/ L.Martinez-Martinez, A.Pascal, G.A.Jacoby // *The Lancet*. – 1998. - Vol.351. - № 9105. – P.797-799.
216. Martinez-Martinez L. Plasmid-mediated quinolone resistance/L. Martinez-Martinez, M.Eliecer Cano, J.Manuel Rodriguez-Martinez, J.Calvo, A.Pascual // *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. - 2008. – Vol.6. - № 5. – P.685-711.
217. Meakins, S. Antimicrobial drug resistance in human non-typhoidal *Salmonella* isolates in Europe 2000-04: a report from the Enter-net international surveillance network/S.Meakins, I.S.T.Fisher, C.Berghold, P.Germer-Smidt, H.Tshape et al.// *Microbial Drug Resistance (Larchmont. NY)*. – 2008. – Vol.14. – P.31-35.
218. Mevius, D.J. MARAN 2008: monitoring of antimicrobial resistance and antimicrobial usage in animals in the Netherlands in 2008/D.J. Mevius// Lelystad, Veterinary Antibiotic Usage and Resistance Working Group, 2010 Режим доступа: http://www.cvi.wur.nl/NR/rdonlyres/DDA15856-1179-4CAB-BAC6-28C4728ACA03/110563/MARAN_2008_definitief_corrected.pdf.
219. McDermott, P.F. The use of whole genome sequencing for detecting antimicrobial resistance in non-typhoidal *Salmonella*/ P.F.McDermott, H.Tyson, C.Kabera, Y.Chen, C.Liet al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2016. – Vol.60. - № 9. – P.5515-5520.

220. Le Minor, L. Designation of *Salmonella enterica* sp. Nov., nom. Rev., as the Type and Only Species of the Genus *Salmonella*/ L.Le Minor, Michel Y. Popoff//International Journal of Systematic bacteriology. – 1987. – vol.37. – P.465-468.
221. Miller, T. Epidemiological relationship between *Salmonella* Infantis isolates of human and broiler origin/T.Miller, R.Prager. W.Rabsch, K.Fehlhaber, M.Voss // Lohmann Information. – 2010. – Vol.45. - № 2. – P.27-37.
222. Mollenkopf, D.F. Variable within- and between- herd diversity of CTX-M cephalosporinase bearing *Escherichia coli* isolates from diary cattle/ D.F.Mollenkopf, M.T.Weeman, j.b.Daniels, M.J.Abley, J.L.Mathews//Applied and Environmental Microbiology. – 2012. – Vol.78. - № 13. – P.4552-4560.
223. Mollenkopf , D.F. *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing CTX-M cephalosporinase from swine finishing barns and their association with antimicrobial use/D.F.Mollenkopf, J.M.Mirecki, J.B.Daniels, J.A.Funki, S.C.Henry// Applied Environmental Microbiology. – 2013. – Vol.79. - №3. – P.1052-1054.
224. Momas, H. Incidence of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serogroups in ruminant's meat/ H.Momas, F.Safarpour Dehkordi, E. Rahimi, H. Ezadi, R.Arab //Meat Science. – 2013. – Vol.95. – P.381-388 DOI:10.1016/j.meatsci.2013.04.051.
225. Moro, A. Poultry as reservoir for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* O45:K1:H7-B2-ST95 in humans / A.Moro, S.Viso, C.Lopez et al. – Veterinary Microbiology. – 2013. - Vol.167. – P.506-512.
226. Mossong, J. Outbreaks of monophasic *Salmonella enterica* serovar 4,[5],12:i:- in Luxemburg, 2006/ J.Mossong, P.Marques, C.Ragimbeau, P.Huberty-Krau, S.Losch, et al.//Eurosurveillance. – 2007. – Vol.12. -№ 6. – P.156 – 158.
227. Munoz, M.A. Fecal shedding of *Klebsiella pneumoniae* by dairy cows/M.A. Munoz, C.Ahlstrom, B.L. Rauch, R.N.Zadoks //Journal of Dairy Science. – 2006. – Vol.89. – P.3425-3430.
228. Munoz, M.A. Patterns of fecal shedding of *Klebsiella* by dairy cows/M.A.Munoz, R.N.Zadoks //Journal of Dairy Science. – 2007. – Vol.90. – P.1220-1224.
229. Munoz, M.A. Molecular epidemiology of two *Klebsiella pneumoniae* mastitis outbreaks on a dairy farm in New York State/ M.A.Munoz, E.L.Welcome,

Y.H.Schukken, R.N.Zadoks//Journal of Clinical Microbiology. – 2007. – Vol. 45. – P.3964-3971.

230. Munoz, M.A. Clenality scores as indicator of *Klebsiella* exposure in dairy cows/ M.A.Munoz, G.J.Bennett, C.Ahlstrom, H.M.Griffiths, Y.H.Schukken, R.N.Zadoks // Journal of Dairy Science.- 2008. – Vol. 91. – P.3908-3916.

231. Nakaya, H. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with mutations in both *gyrA* and *parC*/ H.Nakaya, A.Yasuhara, K.Yoshimura, Y.Oshihoi, H.Izumiya, H.Watanabe // Emerging Infectious Diseases. – 2003. - Vol.9. - №2. – P.255-257.

232. Nakazato, G. Virulence factors of avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC)/ G.Nakazato, T.Amabile de Campos, E. Guedes Stehling, M.Brocchi, W.Dias da Silveira// Pesq. Vet.Bras. – 2009. – Vol.29. - №7. – P.489 – 486.

233. NARMS Integrated Report: 2012-2013 Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM453398.pdf>.

234. NARMS integrated Report: 2014 The National Antimicrobial Resistance Monitoring System: Enteric bacteria Режим доступа: <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM528861.pdf>.

235. NARMS 2015 Integrated Report Режим доступа: <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/ucm059103.htm>.

236. Nassif, X. Positive control of 263olonic acid synthesis in *Escherichia coli* by *rmpA* and *rmpB* two virulence-plasmid genes of *Klebsiella pneumoniae*/X. Nassif, N.Honore, T.Vasselon, S.T.Cole, P.J.Sanocetti //Molecular Microbiology. – 1989. – Vol.3.- P.1349-1359.

237. Nataro, J.P. Diarrheagenic *Escherichia coli*/ J.P.Nataro, J.B.Kaper//Clinical Microbiological Reviews//1998. – Vol.11. – P.142-201.

238. National Antimicrobial Resistance Monitoring System. Retail Meat Report. 2010 Режим доступа: [http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/ SafetyHealth/](http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/)

- AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM293581.pdf.
239. Nedblakova, K. Resistance to selected beta-lactam antibiotics /K. Nedblacova, K.Nechvatalova, L. Pokludova, J. Bures, Z.Kucerova et al. //Veterinary Microbiology. – 2014. – Vol.171. – P.328 – 336.
240. Nguyen, T.D. Virulence factors in *Escherichia coli* isolated from calves with diarrhea in Vietnam/ T.D.Nguyen, T.T.Vo, Y.Vu-Khac // Journal of Veterinary Science. – 2011. – Vol.12(2). – P.159-164.
241. Nishino, K. Virulence and drug resistance roles of multidrug efflux systems of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium/ K.Nishino, T.Latifi, E.A.Groisman// Molecular Microbiology. - 2006. – Vol.59. - №1. – P.126-141.
242. Nonnecke, B.J. Biochemical and serologic characterization of *Klebsiella* strains from bovine mastitis and the environment of the dairy cow/B.J.Nonnecke, F.N.Newbould//American Journal of Veterinary Research. – 1984 – Vol.45. – P.2451-2454.
243. NORM/NORM-VET 2013 Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial resistance in Norway. Режим доступа: <http://www.eng.vetinst.no/eng/content/download/14065/170822/file/NORM%20NORM-VET%202013.pdf>.
244. Normand, E.H. Antimicrobial-resistance trends in bacterial isolates from companion-animal community practice in the UK/ E.H.Normand, N.P.Gibson, S.W.J.Reid, S.Carmishael, D.J.Taylor//Preventive Veterinary Medicine. – 2000. – Vol.46. – P.267-278.
245. Ofek, I. Genetic exchange of determinants for capsular polysaccharide biosynthesis between *Klebsiella pneumoniae* strains expressing serotypes K2 and K21a/ I.Ofek, K.Kahba, A.Athamna, G.Frankel, D.J.Wozniak, D.L.Hasty et al//Infection and Immunity. – 1993. – Vol.61. – P.4208-4216.
246. Oi, L. The identification, typing, and antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from mink with haemorrhagic pneumonia/ L.Oi, Y.Du, J.Wang, Y.Luo et al.//Veterinary Microbiology. – 2014. – Vol.170. - №3-4. – P.456-461.

247. ONERBA Rapport annuel 2015 Режим доступа : <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>
248. Orden, J.A. Prevalence and characteristics of necrotoxicogenic *Escherichia coli* (NTEC) strains isolated from diarrhoeic dairy calves/ J.A.Orden, J.A.Ruiz-Santa-Quiteria, D.Cid, S.Garcia, R.de la Fuente //Veterinary Microbiology. – 1999. – Vol.66. – P.265-273.
249. Osek, J. Characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from calves in Poland/J.Osek, P.Gallien, D.Protz// Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases. – 2000. - Vol.23. – P.267-276.
250. Osman, K.M. Phenotypic, antimicrobial susceptibility profile and virulence factor of *Klebsiella pneumoniae* isolated from buffalo and cow mastitic milk/ K.M.Osman, H.M.Hassa, A.Orabi, A.S.T.Abdelhafez//Pathogens and Global health. – 2014. – Vol.108. – Vol.4. – P.191-199.
251. Overdeest, I. Extended-Spectrum β -lactamase Genes of *Escherichia coli* in Chicken Meat and Humans, the Netherlands/I.Overdeest, I.Willemsen, M. Pijnsburger, A.Eustace, Li Xu et al.//Emerging Infectious Diseases. – vol.17. - №7. – P.1216 – 1222.
252. Palusiak, A. Immunochemical properties of *Proteus penneri* lipopolysaccharides – one of the major *Proteus* sp. virulence factors/A.Palusiak //Carbohydrate Research. – 2013. – Vol.380. – P.16-22.
253. Panel on Biological Hazards. Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food Safety Authority on 265olonic265e antimicrobial resistance as a biological hazard//EFSA Journal. – 2008. – Vol.765. – P.1 – 87.
254. Paton, A.W. Direct detection and characterization of Shiga toxigenic *Escherichia coli* by multiplex PCR for stx1, stx2, eae, ehxA, and saa/ A.W.Paton, J.C.Paton // Journal of Clinical Microbiology. – 2002. – Vol.40. – P.271-274.
255. Paulin-Curlee, G.G. Genetic diversity of mastitis-associated *Klebsiella pneumoniae* in dairy cows/ G.G.Paulin-Curlee, R.S.Singer, S.Sreevatsan, R.Isaacson, J.Reneau et al.//Journal of Dairy Science. – 2007. – Vol. 90. – P.3681-3689.

256. Paulin-Curlee, G.G. Molecular subtyping of mastitis-associated *Klebsiella pneumoniae* isolates shows high levels of diversity within and between dairy herds/ G.G.Paulin-Curlee, S.Sreevatsan, R.S.Singer, S.Isaacson, J.Reneau, R.Bey et al//Journal of Dairy Science. – 2008. – Vol.91. – P.554-563.
257. Pedersen, K. Usage of antimicrobials and occurrence of antimicrobial resistance among bacteria from mink/ K.Pedersen, A.S.Hammer, C.M.Sorensen, O.E.Heuer // Veterinary Microbiology. – 2009. – Vol.133. - №1-2. – P.15-22.
258. Petroska, L. Microevolution of monophasic Salmonella *Typhimurium* during Epidemic, United Kingdom, 2005-2010 / L.Petroska, A.E.Mather, M.AbuOun, P.Branchu, S.R. Harris et al. // Emerging Infectious Diseases. – Apr.2016. – Vol.22. – №4. – P.617 – 624.
259. Pfeifer, Y. Minireview. Resistance to cephalosporins and carbapenems in Gram-negative bacterial pathogens /Y.Pfeifer, A.Cullik, W.Witte // International Journal of Medical Microbiology. – 2010. – Vol.300. – P.371-379.
260. Phillips, D. A National Survey of the Microbiological Quality of Beef Carcasses and Frozen Boneless Beef in Australia// D.Phillips, D.Jordan, S.Morris, I.Jenson, J.Summer//Journal of Food Protection. – 2006. – Vol.69. – №5. – P.1113-1117.
261. Pieper, S. Prevalence and distribution of mastitis pathogens in subclinically infected dairy cows in Flanders, Belgium/ S.Piepers, L. de Meulemeester, A.de Kruif, G.Opsomer, H.W.Barkema, S.de Vlieghe// Journal of Dairy Research. - 2007. – Vol.74. – P.478-483.
262. Pierard, D. Identification of new veritoxin type 2 variant B-subunit genes in human and animal *Escherichia coli* isolates/D.Pierard, G.Muyldermants, L.Morinu, D.Stevens, S.Lawers.//Journal of Clinical Microbiology. – 1998. – Vol.36. – P.3317-3322.
263. Pirnay, J.P. *Pseudomonas aeruginosa* population structure revisited/ J.P.Pirnay, F.Bilock, B.Pot, P.Cornelis, M.Zizi M, J.Van Eldere et al.//PloS One. – 2009. – Vol.4. - №11. – e.7740 DOI:10.1371/journal.pone.0007740.
264. Podder, M.P. *Klebsiella* Species Associated with Bovine Mastitis in Newfoundland// M. P. Podder, L.Rogers, P.K. Daley, G.P. Keefe, H.G. Whitney,

K.Tahan// PLOS ONE. – 2014. – Vol.9. – iss.9. – e106518 DOI: 10.1371/journal.pone.0106518.

265. Poonsuk, K. Contribution of the MexXY multidrug efflux pump and other chromosomal mechanisms on aminoglycoside resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from canine and feline infections/ K.Poonsuk, R.Chuanchuen //Journal of Veterinary Medical Science. – 2012. – Vol.74. - № 12. – P.1575-1582.

266. Pornsukarom, S. Comparative phenotypic and genotypic analyses of *Salmonella* Rissen that originated from food animals in Thailand and United States / S.Pornsukarom, P.Patchanee, M.Erdman, P.F.Cray, J.Lee, W.A.Gebreyes // Zoonoses and Public Health. - 2015. – Vol.62. – P.151-158. Doi:10.1111/zph.12144.

267. Raguenaud, M.E. Epidemiological and microbiological investigation of a large outbreak of monophasic *Salmonella* Typhimurium 4,5,12:i:- in schools associated with imported beef in Poitiers, France, October 2010/ M.E.Raguenaud, S. Le Hello, S.Salah, F.X.Weill et al.//Eurosurveillance.- 2012. – Vol.14. - №40 Режим доступа: <http://eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20289>.

268. Randall, L.P. Prevalence of *Escherichia coli* carrying extended-spectrum β -lactamases (CTX-M and Tem-52) from broiler chicken and turkeys in Great Britain between 2006 and 2009/L.P.Randall, C.Clouting, R.A.Horton, N.G.Coldman, G.Wu, F.A.Clifton-Hadley et al.//Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2011. – Vol.66. – P.86-95 doi:10.1093/jac/dkq396.

269. Rauw, W.M. Undesirable side effects on selection for high production efficiency in farm animals: a review/W.M.Rauw, E.Kanis, E.N.Noordhuizen-Stassen, F.J.Grommers//Livestock Production Science. – 1998. – Vol.56. – P.15-33 DOI: 10.1016/S0301-6226(98)00147-X.

270. Redgrave, L.S. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success/ L.S. Redgrave, S.B. Sutton, M.A. Webber, L. J.V. Piddock // Trends in Microbiology. – 2014. – Vol.22. - №8. - P.436-445

271. A Report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System 2000 to 2007. Режим доступа: http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/jvarm2000_2007_final_201005.pdf.

272. Retail Meat Report 2011 Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/NationalAntimicrobialResistanceMonitoringSystem/UCM407962.pdf>.
273. Riekkerink, R.G.M.O. Incidence rate of clinical mastitis on Canadian dairy farms / R.G.M.O.Riekkerink, H.W.Barkema, D.F.Kelton, D.T.Scholl //Journal of Dairy Science. - 2008. – Vol.91. – P.1366-1377.
274. Rodrigues, I. Spread of multi-drug resistant invasive *Salmonella enterica* serovar Enteritidis / I.Rodrigues, M.R.Rodicio, B.Guerra, K. Hopkins //Emerging and Infectious Diseases. – 2012. –Vol.18. - № 7 – P.1173-1176.
275. Rogerie, F. Characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and O157 serotype *E.coli* isolated in France from healthy domestic cattle/ F.Rogerie, A.Marecatt, S.Gambade, F.Dupond, P.Beaubois, M.Lange //International Journal of Food Microbiology. – 2001. – Vol.63. – P.217-223.
276. Rozalski, A. *Proteus* sp. An opportunistic bacterial pathogen – classification, swarming growth, clinical significance and virulence factors/ A.Rozalski, A.Torzewska, M.Moryl, L.Kwil, A.Maszewska et al.//Folia Biologica et Oecologica. – 2012. – Vol.8. – P.1-17.
277. Rubin, J. Antimicrobial resistance and genetic characterization of fluoroquinolone resistance of *Pseudomonas aeruginosa* isolated from canine infections/ J.Rubin, L.D.Walker, K.Bickenstaff, S.Bodies-Jones, S.Zhao // Veterinary Microbiology. – 2008. – Vol.131. - №1-2. – P.164-172.
278. Rule, A.M. Food animal transport: A potential source of community exposures to health hazards from industrial farming (CAFOs)/A.M.Rule, S.L.Evans, E.K.Silbergeld//Journal of Infection and Public Health- 2008. – Vol.1. – P.33-39
279. Saladin, M. Diversity of CTX-M β -lactamases and their promoter regions from *Enterobacteriaceae* isolated in three Parisian hospitals/ M.Saladin, V.T.Cao et al. //FEMS Microbiology letters. - 2002. – Vol.209. – P.161-168.
280. Salomonsen, C.M. Typing of *Pseudomonas aeruginosa* from haemorrhagic pneumonia in mink// C.M.Salomonsen, G.E.Themuda, L.Jelbak, S.Molin, N.Hoiby, A.S.Hammer //Veterinary Microbiology. – 2013. – Vol.163. - №1-2. – P.103-109.

281. Sanchez, S. Detection and characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* other than *Escherichia coli* O157 in wild ruminants/ S.Sanchez, A.Garcia-Sanchez, R.Martinez, J.Blanco, J.E.Blanco et al.//The Veterinary Journal. – 2009. – Vol.180. – P.384-388.
282. Sampimon, O.C. Een uitbraak van *Klbsiella pneumoniae* mastitis/O.C. Sampimon, J.Sol, P.A.Kock// Tijdschr Diergeneeskd. – 2006. – Vol.131. – P.2 – 4.
283. Sauvant, D. Special issue: Robustness, ruggedness, flexibility, plasticity, resilience... new quality criteria of systems of animal and livestock farming/D.Sauvant, J.M.Perez//INRA Production Animales. – 2010. – Vol.23. - №1. – P.3-101.
284. Sayed, R.H. Bacteriological Evaluation of Present Situation of mastitis in Dairy Cows/ R.H.Sayed, S.S.Salama, R.T.Soliman//Global Veterinaria. – 2014. – Vol.13. - №5. – P.690-695.
285. Schukken, Y. The “other” gram-negative bacteria in mastitis: *Klebsiella*, *Serratia*, and more/ Y.Schukken, M.Chuff, P.Moroni, A.Gurjar, C.Santisteban, F.Welcome et al//Veterinary Clinics in North America: Food Animal Practice. – 2012. – Vol.28. – P.239 – 256.
286. Shon, A.S. Hypervirulent (hypermucoviosus) *Klebsiella pneumoniae*. A new and dangerous breed/ A.S.Shon, S.P.S.Bajwa, T.A.Russo//Virulence. – 2013. – Vol.4. -№2. – P.107-118.
287. Silley, P. Surveillance and monitoring of antimicrobial resistance and antibiotic consumption in humans and animals/P.Silley, S.Simjee, S.Schwarz// Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics). – 2012. – Vol.31.- №1. – P.105-120
288. Springer, B. Letter to the Editor: *Salmonella* Stanley outbreaks – a prompt to reevaluate existing food regulations/ B.Springer, F.Allerberger, C.Kornschober //Eurosurveillance. – 2014. – Vol.19. – P.22-23 Режим доступа: <http://www.eurosurveillance.org/viewArticle.aspx?ArticleId=20818>.
289. Stobberingh, E. *Enterococci* with glycopeptide resistance in turkeys, turkey farmers, turkey slaughterers, and (sub)urban residents in the south of The Netherlands: evidence for transmission of vancomycin resistance from animals to humans?/ E.Stobberingh, A.van den Bogaard, N.London, C.Driessen. J.Top,

- R.Willens//Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1999. – Vol.43. - №9. – P.2215-2221.
290. Struve, C. Pathogenic potential of environmental *Klebsiella pneumoniae* isolates/ C.Struve, K.A.Krogfelt //Environmental Microbiology. – 2004. – Vol.6. – P.584-590
291. Supre, K. Antimicrobial susceptibility and distribution of inhibition zone diameters of bovine mastitis pathogens in Flanders, Belgium/K.Supre, K.Lommelen, L. De Meulemeester//Veterinary Microbiology. – 2014. – Vol.171. – P.374-381 DOI: 10.1016/j.vetmic.2014.02.045.
292. SWEDRES/SVARM Report 2016. Режим доступа: http://www.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/om_sva/publikationer/swedres_svarm2016.pdf.
293. Trong, T.A. Global Burden of Invasive Nontyphoidal *Salmonella* Disease, 2010/ T.A.Trong, N.A. Feasey, M. A. Gordon, K.H. Keddy, F.J. Angulo, J.A. Crump//Emerging Infectious Disease. – 2015. – vol.21. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2106.140999>.
294. Tyson, G.H. Whole genome sequencing accurately predicts antimicrobial resistance in *Escherichia coli*/ G.H.Tyson, P.F.Mcdermott, C.Li, Y.Chen, S.Murkherjee, S.Bodies Jones et al. //Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2015. – Vol.70. – P.2763-2769.
295. Vecht, U. *Klebsiella pneumoniae* mastitis as a dairyng problem/U.Vecht, K.E.Meners, H.J.Wisselink//Tijdschr Diergeneeskd. – 1987. – Vol.112. – P.653-659
296. Verbist, B. Sources other than unused sawdust can introduce *Klebsiella pneumoniae* into dairy herds/ B. Verbist, V.Piessens, A. Van Nuffel, L.De Vuyst, M.Heyndrickx et al.//Journal of Dairy Science. – 2011. – Vol.94. – P.2832-2839
297. VetCAST Режим доступа: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/VetCAST/VetDocuments/Veterinary_Committee_on_AST_II_150507.pdf.
298. Wang, Y. An outbreak of *Proteus mirabilis* food poisoning associated with eating stewed pork balls in brown sauce, Beijing/ Y.Wang, S.Zhang, S.Yu, H.Zhang, Z.Yuan et al.//Food Control. – 2010. – Vol.21. - Iss.3. – P.302-305.

299. Wang, Y. Detection of the staphylococcal multiresistance gene *cfr* in *Proteus vulgaris* of food animal origin/ Y.Wang, C-M.Wu, S.Schwarz, Z.Shen, W.Zhang et al. //Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2011. – Vol.66. – P.2521-2526.
300. Weary, D.M. Review: Understanding weaning distress/D.M.Weary, J.Jasper, J.Hotzel//Applied Animal Behaviour Science. – 2008. – Vol.100. - №1. – P.24-41.
301. Werckenthin, C. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* from dogs and cats as well as *Acinetobacterium pyogenes* from cattle and swine as determinate in the BfT-Germ-Vet monitoring program 2004-2006/C. Werckenthin, E.Alesik, M.Grobbel, A.Lubke-Becker, S.Schwarz, L.H.Wieler et al.//Berliner und Muenchener Tierarztliche Wochenschrift. – 2007. – Vol.120. - № 9-10. – p.412-422.
302. Westrell, T. Drug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky in Europe/ T.Westrell, D.L.Monnet, C.Gossner, O.Heuer, J.Takkinen //The Lancet Infectious Diseases. - 2014. – Vol.14. – P. 270-271.
303. Whilte, M. NADIS Pig Health bulletin, October 2009: Enzootic pneumonia. BPEX I Transfer. Режим доступа: <http://www.nadis.org.uk/bulletins/enzootic-pneumonia.aspx?altTemplate=PDF>.
304. White, D.J. Emergence and transfer of antibiotic resistance/ D.J.White, P.F.McDermott //Journal of Dairy Science. – 2001. – Vol.84. – P.151-155.
305. Wieler, L.H. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains from bovines: association of adhesion with carriage of *eae* and other genes/ L.H.Wieler, E.Vieler, C.Erpenstein, N.Schlapp, Y.Steinruc et al.// Journal of Clinical Microbiology. – 1996. – Vol.34. – P.2980-2984.
306. Wittum, T.E. CTX-M-type extended-spectrum β -lactamases present in *Escherichia coli* from the faces of cattle in Ohio, United States/ T.E. Wittum, D.F.Mollenkopf, J.B.Daniels, A.E.Parkinson, J.L.Mathews //Foodborne Pathogens and Disease. – 2010. – Vol.7. - №12. – P.1575-1579.
307. Wittum, T.E. Detection of *Salmonella enterica* isolates producing CTX-M cephalosporinase in US livestock population/T.E.Wittum, D.F.Mollenkopf, M.M.Erdman// Applied and Environmental Microbiology. – 2012. – Vol.78. - №20. – P.7487-7491.

308. WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food. In Report of a WHO Consultation with the participation of the FAO and OIE. Geneva, 5-9 June 2000 Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68931/1/WHO_CDS_CSRAPH_2000.4.pdf?ua=1.
309. WHO. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. Geneva, 2001 Режим доступа: http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf.
310. Why the use of fluoroquinolone antibiotics in poultry should be banned. Режим доступа: <https://www.ciwf.org.uk/media/7427394/why-the-use-of-fluoroquinolone-antibiotics-in-poultry-must-be-banned.pdf>.
311. Woodford, N. Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* and non-*Enterobacteriaceae* from animals and the environment: an emerging public health risk of our own making?/ N.Woodford, D.W.Wareham, B. Guerra, C.Teale // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. - 2014. – Vol.69. – P.287-291.
312. World Organisation of Animal Health (OIE) Terrestrial Animal Health Code, 21st Ed. OIE, Paris, 2102 Режим доступа: <http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrial-code/>.
313. Yu, V.L. Virulence characteristics of *Klebsiella* and clinical manifestation of *K.pneumoniae* bloodstream infections/ V.L.Yu, D.S.Hansen, W.C.Ko, A.Sagnimeni, K.P.Klugman, A.von Gottberg et al.//Emerging Infectious Diseases. – 2007. – Vol.13. – P.986-993.
314. Yu, W.L. Association between *rmpA* and *magaA* genes and clinical syndromes caused by *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan/ W.L.Yu, W.C.Ko, K.C.Cheng, H.C.Lee, D.C.Ke, C.C.Lee et al./Clinical Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 42. – P.1351 – 1358.
315. Yu, W.L. Comparison of prevalence of virulence factor for *Klebsiella pneumoniae* liver abscess between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes/ W.L.Yu, W.C.Ko, K.C.Cheng, C.C.Lee, C.Clai, Y.C.Chuang //Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases. – 2008. – Vol.62. – P.1-6.
316. Zdanowicz, M. Bacterial population on teat ends of dairy cows housed in free stalls and bedded with either sand or sawdust/M.Zdanowicz, J.A.Shelford, C.B.Tucker,

D.M.Weary, M.A.Von Keyserlingk//Journal of Dairy Science. – 2004. – Vol.87. – P.1694-1701.

317. Zhao, S. Whole Genome Sequencing Analysis Accurately Predicts Antimicrobial resistance Phenotypes in Campylobacter/ S.Zhao, Y.Chen, C.Li., S.Mukherjee, S.Young et al. //Applies and Environmental Microbiology. – 2016. – Vol.82. - №2. – P.459-466.

318. Zoonoses and communicable diseases common to man and animal. Third edition. Scientific and Technical Publication No 580. PAN AMERICAN HEALTH ORGANISATION, 2001. – 378 P.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 5. Серологические варианты и количество штаммов *Salmonella*, изученных на чувствительность к АМП

№ п/п	Серовар	Кол-во штаммов	Источник выделения штаммов						
			Птица	Продук. птицев.	Свиньи	Продук. свинов.	КРС	Продук. скотов.	Корма
1	Agona	20		1		9			10
2	Anatum	4							4
3	Blegdan	1		1					
4	Brandenburg	5			2			3	
5	Bredeney	3		1					2
6	Brikana	1			1				
7	Budapest	1		1					
8	Cerro	1							1
9	Chester	3	1		2				
10	Choleraesuis	12			12				
11	Cleveland	1		1					
12	Concord	2		1					1
13	Cremeu	1						1	
14	Derby	39		1	8	21	1	4	4
15	Djugu	2							2
16	Dublin	17					15	2	
17	Edinburg	3		1	1	1			
18	Enteritidis	70	30	34	2	1	1		2
19	Gallinarum	4	3				1		
20	Gilbert	1		1					
21	Give	1		1					
22	Glostrup	1		1					

23	Hadar	3		2			1		
24	Haifa	2	1	1					
25	Hato	1							1
26	Heidelberg	5		4		1			
27	Infantis	69	13	44		1		4	7
28	Irumu	1		1					
29	Isangi	24							24
30	Istanbul	1		1					
31	Java	2		1			1		
32	Kapemba	1						1	
33	Kentucky	7		6					1
34	Kimuenza	1				1			
35	Kissii	1							1
36	Kortrijk	1							1
37	Lagos	3	1	1		1			
38	Lexington	8							8
39	Liverpool	2							2
40	London	10	1			4		3	2
41	Massenya	1							1
42	Mbandaka	4							4
43	Minnesota	1						1	
44	Montevideo	11						1	10
45	Muenster	2						1	1
46	Newlands	9						3	6
47	Nima	1							1
48	Nottingham	1							1

49	Ohio	1		1					
50	Orion	2							2
51	Reading	1	1						
52	Rissen	4							4
53	Ruzizi	1		1					
54	Salmonella gr. B	1		1					
55	Salmonella gr. C	2		1					1
56	Salmonella gr. E	2	1			1			
57	Senfneberg	5							5
58	Stanley	2		2					
59	Tennessee	3							3
60	Thompson	3		2					1
61	Tshiogwe	2		2					
62	Typhimurium	79	3	5	58	7	4	2	
63	Typhisuis	2			2				
64	Virchow	2		2					
65	Westhampton	5		2				1	2
		482	55	125	88	48	24	27	115

Таблица 12. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных от птицы в 2006 – 2015 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов	Уд. вес, %
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
1.	Enteritidis	32	52	21	11	5	2	1		1	2	127	68,7
2.	Infantis			3	9	7				5	5	29	15,7
3.	Typhimurium		1		1	2					16	20	10,8
4.	Gallinarum		1		1	1	1		1			5	2,7
5.	Haifa				1							1	2,1
6.	Lagos							1				1	
7.	Salm. Гр. В	1										1	
8.	Stanleyville								1			1	
ИТОГО:		33	54	24	23	15	3	2	2	6	23	185	100

Таблица 13. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных из фекалий птиц в 2006 – 2015 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов	Уд. вес, %
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
1.	Infantis		23	17	4			1		16	1	62	65,9
2.	Derby							11				11	11,7
3.	Orion								4	1		5	5,3
4.	Typhimurium			4					1			5	5,3
5.	Montevideo		2									2	2,1
6.	Tennessee			2								2	2,1
7.	Enteritidis			1								1	7,6
8.	Hadar						1					1	
9.	Haifa		1									1	
10.	Lagos		1									1	
11.	London									1		1	
12.	Newlands				1							1	
13.	Tshiongwe					1						1	
ИТОГО:		0	27	24	5	1	1	12	5	18	1	94	100

Таблица 14. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных из куриных эмбрионов в 2006 – 2015 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
1.	Enteritidis	21	10	24	2+2*	33+1*	11+7*					111

Примечание:

* - штаммы, выделенные из инкубационного яйца

Таблица 15. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных от крупного рогатого скота в 2006 – 2014 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения									Всего штаммов	Уд. вес, %
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014		
1.	Dublin	22+13*	5+8*	2+7*	12+4*	10+9*+3**	2	1	1+1*	3	103	83,1
2.	Typhimurium	1	1+1*	3	1	4				1***	12	9,7
3.	Salm. Gr D		5								5	4,0
4.	Gallinarum			3							3	2,4
5.	Salm. Gr B		1								1	0,8
ИТОГО:		23+13*	12+9*	8+7*	13+4*	14+9*+3**	2	1	1+1*	4	124	100

Примечание:

* - штамм выделен от вынужденно убитого животного

** - штамм выделен из навоза

*** - штамм выделен из молока

Таблица 16. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных от свиней в 2006 – 2015 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов	Уд. вес, %
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
1.	Typhimurium	1	1*	1	6	45	35	19	2	8	19	137	47,9
2.	Choleraesuis	1			105	4						110	38,5
3.	Derby		1		21		8	2				32	11,2
4.	Typhisuis	1	1		2							4	1,4
5.	Brandenburg				1							1	1,0
6.	Brikama							1				1	
7.	Chester				1							1	
ИТОГО:		3	3	1	136	49	43	22	2	8	19	286	100

* - штамм выделен из фекалий

Таблица 17. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных из кормов растительного происхождения и дрожжей в 2006 – 2015 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов	Уд. вес, %
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
1.	Isangi	1	6	5	3	8	2	3	2	1	1	32	20,6
2.	Agona	5	2	3	2	2	2		1			17	10,9
3.	Lexington	3	2			1	2			2		10	6,5
4.	Salm гр. C	2	2	3	1							8	5,2
5.	Hato		6	1								7	4,5
6.	Montevideo	1	3	1	1							6	3,9
7.	Tennessee	1	1	1				3				6	3,9
8.	Newlands			2		1	2		1			6	3,9
9.	Senftenberg		1						4			5	3,2
10.	Kisii	2		1	1							4	2,6
11.	London		2	1		1						4	2,6
12.	Rissen						2	2				4	2,6
13.	Infantis	1	1							1		3	1,9
14.	Livingstone									3		3	1,9
15.	Manila						3					3	1,9
16.	Mbandaka									1	2	3	1,9
17.	Orion			3								3	1,9
18.	Salm гр. E	1		2								3	1,9
19.	Derby						1			1		2	1,3
20.	Djugu		1								1	2	1,3
21.	Give			1		1						2	1,3

22.	Kivu			2								2	1,3
23.	Mission		2									2	1,3
24.	Salmonella spp.							2				2	1,3
25.	Agodi		1									1	10,7
26.	Anatum					1						1	
27.	Bredenev		1									1	
28.	Clackamas		1									1	
29.	Concord	1										1	
30.	Enteritidis				1							1	
31.	Glouster								1			1	
32.	Harrisonburg						1					1	
33.	Inganda		1									1	
34.	Newport					1						1	
35.	Shleissheim			1								1	
36.	Southbank					1						1	
37.	Umbilo		1									1	
38.	Westhampton			1								1	
ИТОГО:		18	34	28	9	17	15	10	9	9	4	155	100

Таблица 18. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных из кормов животного происхождения в 2006 – 2015 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов	Уд. вес, %
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015		
1.	Infantis		5	5	7	2	5	5	3	1	1	34	19,3
2.	Typhimurium		4	5		2			1		4	16	9,1
3.	Derby			1		4	1		3	1	1	11	6,3
4.	Enteritidis		2		2	2					3	9	5,1
5.	Montevideo	1		2			1	3			1	8	4,5
6.	London		1	2		1					3	7	3,9
7.	Bredeney			1		3	2					6	3,4
8.	Lagos	1	5									6	3,4
9.	Newlands			1		1		3			1	6	3,4
10.	Tennessee			1		1				1	2	5	3,1
11.	Senftenberg						1			2	1	4	2,3
12.	Agona					1		1	1			3	1,7
13.	Kiambu		3									3	1,7
14.	Kottbus		3									3	1,7
14.	Lexington				1	1					1	3	1,7
15.	Liverpool										3	3	1,7
16.	Salmonella spp.							1	2			3	1,7
17.	Westhampton	1	2									3	1,7
18.	Brandenburg			1							1	2	1,1
19.	Give	1					1					2	1,1
20.	Isangi						1				1	2	1,1

21.	Kentucky							1	1			2	1,1	
22.	Manila						2					2	1,1	
23.	Mbandaka										2	2	1,1	
24.	Muenster									1	1	2	1,1	
25.	Rissen										2	2	1,1	
26.	Salm. Gr. B			2								2	1,1	
27.	Thompson							1			1	2	1,1	
28.	Akanji	1										1	13,3	
29.	Alachua				1							1		
30.	Altendorf			1								1		
31.	Bovismorbificans						1					1		
32.	Cerro							1				1		
33.	Choleraesius						1					1		
34.	Clackamas			1								1		
35.	Djugu						1					1		
36.	Hadar											1		1
37.	Hato		1									1		
38.	Kivu			1								1		
39.	Landau			1								1		
40.	Massenya								1			1		
41.	Nima											1	1	
42.	Nottingham		1									1		
43.	Papuana	1										1		
44.	Ruzizi											1	1	
45.	Salm rp. E	1										1		
46.	Sao											1	1	

47.	Shwarzengrund		1									1	
48.	Stanleyville		1									1	
49.	Suberu		1									1	
50.	Virchow			1								1	
ИТОГО:		7	30	26	11	21	16	15	11	7	32	176	100

Таблица 19. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных из продукции птицеводства, свиноводства и скотоводства в 2007 – 2016 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов	Уд. вес, %
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
1.	Infantis	43	38	30	14	56	1	1	6	8	2	199	33,2
2.	Enteritidis	24	16	12	1	27	2		1	1		84	14,0
3.	Typhimurium	4		19	6	6	2			5		41	6,8
4.	Derby	7	4	4	6	4	1		1			27	4,5
5.	Salm. Гр.С ₁	14	8		1					1		24	4,0
6.	Be	20										20	3,3
8.	Agona	8	3	2	2	2		2				19	3,2
9.	Montevideo	15		2	1							18	3,0
10.	Salm. Гр. В	4	3		3	2					1	13	2,1
11.	Kentucky	11			1	1						13	2,1
12.	Ayinde	10										10	1,7
13.	Eppendorf	10										10	1,7
14.	Essen	9										9	1,5
15.	London					2		3		2		7	1,2
16.	Give		1	1	3						1	6	1,0
17.	Salm. Гр. Е				1	2	2		1			6	1,0
18.	Salm.Редк. гр.		4				2					6	1,0
19.	Anatum			5								5	14,7
20.	Newlands		1			2				1	1	5	
21.	Salm. Гр. С ₂	3	2									5	
22.	Isangi		3	1								4	

23.	Java	4										4
24.	Thompson		3					1				4
25.	Heidelberg		1		2						1	4
26.	Lagos						4					4
27.	Livingstone		4									4
28.	Menston	1	3									4
29.	Altendorf	3										3
30.	Brandenburg									1	2	3
31.	Kapemba			1	1						1	3
32.	Mkamba		3									3
33.	Budapest		2									2
34.	Dublin				1	1						2
35.	Frintrop	2										2
36.	Hadar		1							1		2
37.	Haifa	1					1					2
38.	Good	2										2
39.	Litchfield						2					2
40.	Agama		1									1
41.	Choleraesuis				1							1
42.	Blegdam		1									1
43.	Fortune		1									1
44.	Istanbul				1							1
45.	Jamaica		1									1
46.	Kisangani	1										1
47.	Muenchen		1									1
48.	Muenster									1		1

49.	Newport	1										1	
50.	Ohio				1							1	
51.	Ruzizi									1		1	
52.	Schwarzengrund		1									1	
53.	Stanley									1		1	
54.	Suberu				1							1	
56	Tarshyne	1										1	
56.	Typhisuis	1										1	
58.	Virchow		1									1	
58.	Westhampton							1				1	
ИТОГО:		190	93	44	20	89	7	2	8	16	4	600	100

Таблица 20. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных из продукции птицеводства в 2007 – 2016 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов	Уд. вес, %
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
1.	Infantis	43	38	30	12	56	1	1	6	8	2	197	41,6
2.	Enteritidis	24	11	12	1	27	2		1	1		79	16,7
3.	Salm. Гр.С ₁	14	8		1					1		24	5,1
4.	Be	20										20	4,2
5.	Montevideo	15										15	3,2
6.	Kentucky	11			1	1						13	2,7
7.	Ayinde	10										10	2,1
8.	Eppendorf	10										10	2,1
9.	Agona	5	3	1								9	1,9
10.	Essen	9										9	1,9
11.	Salm. Гр. В	4	3								1	8	1,7
12.	Derby	5	2			1						8	1,7
13.	Typhimurium	1								4		5	1,1
14.	Isangi		3	1								4	14,0
15.	Java	4										4	
16.	Thompson		3					1				4	
17.	Salm. Гр. С ₂	3	1									4	
18.	Altendorf	3										3	
19.	Heidelberg		1		2							3	
20.	Livingstone		3									3	
21.	Mkamba		3									3	
22.	Salm. Гр. E					1	2					3	
23.	Salm.Редк. гр.		3									3	

24.	Budapest		2									2	
25.	Frintrop	2										2	
26.	Give		1								1	2	
27.	Good	2										2	
28.	Haifa	1				1						2	
29.	Lagos						2					2	
30.	London					2						2	
31.	Blegdam		1									1	
32.	Fortune		1									1	
33.	Hadar		1									1	
34.	Istanbul				1							1	
35.	Jamaica		1									1	
36.	Menston	1										1	
37.	Muenchen		1									1	
38.	Newlands		1									1	
39.	Newport	1										1	
40.	Ohio				1							1	
41.	Ruzizi									1		1	
42.	Schwarzengrund		1									1	
43.	Stanley									1		1	
44.	Suberu				1							1	
45.	Tarshyne	1										1	
46.	Typhisuis	1										1	
47.	Virchow		1									1	
48.	Westhampton							1				1	
ИТОГО:		190	93	44	20	89	7	2	8	16	4	473	100

Таблица 21. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных из продукции свиноводства в 2007 – 2016 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов	Уд. вес, %
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
1.	Typhimurium	1		15	6	6	2					30	34,5
2.	Derby	1	2	3	6	2	1					15	17,2
3.	Agona	3		1	2	2		2				10	11,5
4.	Anatum			5								5	5,7
5.	Salm. Гр.В				2	2						4	4,6
6.	Give			1	3							4	4,6
7.	Salm. Гр. Е				1	1			1			3	3,4
8.	London							3				3	3,4
9.	Enteritidis		2									2	2,3
10.	Капемба			1	1							2	2,3
11.	Agama		1									1	1,1
12.	Choleraesuis				1							1	1,1
13.	Heidelberg										1	1	1,1
14.	Infantis				1							1	1,1
15.	Kisangani	1										1	1,1
16.	Lagos						1					1	1,1
17.	Newlands					1						1	1,1
18.	Salm. Гр.С		1									1	1,1
19.	Salm. редких групп						1					1	1,1
ИТОГО		6	6	26	23	14	5	5	1	0	1	87	100

Таблица 22. Количество штаммов и серологические варианты *Salmonella*, выделенных из продукции молочного и мясного скотоводства в 2007 – 2016 гг.

№ п/п	Серовар	Годы выделения										Всего штаммов	Уд. вес, %
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		
1.	Typhimurium	1		4						1		6	15
2.	Derby	1		1		1			1			4	10
3.	Brandenburg									1	2	3	7,5
4.	Enteritidis		3									3	7,5
5.	Menston		3									3	7,5
6.	Montevideo			2	1							3	7,5
7.	Newlands					1				1	1	3	7,5
8.	Dublin				1	1						2	5
9.	Litchfield					2						2	5
10.	London									2		2	5
11.	Salmonella редких групп		1				1					2	5
12.	Nadar									1		1	2,5
13.	Infanis				1							1	2,5
14.	Каремба										1	1	2,5
15.	Lagos						1					1	2,5
16.	Livingstone		1									1	2,5
17.	Muenster									1		1	2,5
18.	Salm. группы В				1							1	2,5
ИТОГО:		2	8	7	4	5	2	0	1	7	4	40	100

Таблица 34. Результаты применения Аргумистина® при энтерите телят

№ п\п	№ теленка	Лечение	Микроорганизм	Количество, КОЕ/мл	Факторы патогенности	Характер изменений микрофлоры после лечения
1	498	Аргумистин®	E.coli + <i>Campylo</i> ПЦР	$8,0 \times 10^7$	eae+stx1	Увеличение количества облигатной <i>E.coli</i> на lg2, элиминация <i>Campylobacter</i> , появление гемолитического варианта <i>E.coli</i>
	498/1		E.coli гем+	$6,0 \times 10^9$ (96%)	eae+stx1	
			E.coli гем-	$2,4 \times 10^9$		
2	529	Аргумистин®	E.coli + <i>Campylo</i> ПЦР	$4,0 \times 10^9$		Увеличение количества облигатной <i>E.coli</i> на lg1, элиминация <i>Campylobacter</i> , появление гемолитического варианта <i>E.coli</i> , обладающего факторами вирулентности
	529/1		E.coli гем+	$1,9 \times 10^9$ (15%)	eae+stx1	
			E.coli гем-	$1,1 \times 10^{10}$		
3	89	Аргумистин®	E.coli гем+	$1,5 \times 10^{10}$ (95%)	eae+stx1	Данные после лечения отсутствуют
			E.coli гем-	$1,0 \times 10^9$		
			E.coli лак+	$1,6 \times 10^{10}$	eae+stx1	
			E.coli лак-	$2,0 \times 10^1$		
4	545	Аргумистин®	E.coli гем+	$3,6 \times 10^7$ (75%)		Элиминация гемолитической <i>E.coli</i>
			E.coli гем-	$1,2 \times 10^7$		
			E.coli 1	$1,0 \times 10^7$		
			E.coli 2	$4,0 \times 10^6$		
			E.coli 3	$3,4 \times 10^7$		

	545/1		E.coli	$2,2 \times 10^9$		
5	81		E.coli гем+	$1,1 \times 10^{10}$	eae+stx1	Персистенция гемолитической <i>E.coli</i> , обладающей факторами вирулентности, появление негемолитического варианта <i>E.coli</i>
	81/1		E.coli гем+	$1,2 \times 10^{11}$ (90%)	eae+stx1	
			E.coli гем-	$1,4 \times 10^{10}$		
6	72	Аргумистин® + лечение по стандартной схеме	E.coli 1	$6,7 \times 10^6$		Увеличение количества облигатной <i>E.coli</i> на lg2 – lg3.
			E.coli 2	$1,0 \times 10^6$		
	72/1		E.coli 1	$8,0 \times 10^9$		
			E.coli 2	$8,0 \times 10^8$		
7	559		E.coli 1	$2,9 \times 10^8$	eae+stx1	Элиминация <i>E.coli</i> , обладающей факторами вирулентности
			E.coli 2	$2,5 \times 10^7$	eae+stx1	
			E.coli 3	$2,0 \times 10^7$	eae+stx1	
	559/1		E.coli	$3,7 \times 10^9$		
8	549		E.coli лак+	$1,4 \times 10^7$		Элиминация <i>E.coli</i> , обладающей факторами вирулентности
			E.coli лак-	$5,2 \times 10^6$	eae+stx1	
	549/1		E.coli лак+	$4,0 \times 10^7$		
			E.coli лак-	$2,4 \times 10^7$		
9	79		E.coli	$8,2 \times 10^8$		Увеличение количества облигатной <i>E.coli</i> на lg2 – lg3.
	79/1		E.coli 1	$1,2 \times 10^{10}$		
			E.coli 2	$1,6 \times 10^9$		
10	539		E.coli гем+	$1,9 \times 10^{10}$ 95%		Теленок продан
			E.coli гем-	$9,6 \times 10^9$		
11	65	Лечение по стандартной схеме	E.coli гем+ + Campylo ПЦР	$1,6 \times 10^7$	eae+stx1	Элиминация <i>Campylobacter spp.</i> . персистенция <i>E.coli</i> , обладающей факторами вирулентности
	65/1		E.coli гем+	$2,2 \times 10^8$ (10%)	eae+stx1	

			E.coli гем-	1,9x10 ⁹	
			E.coli лак+	2,2x10 ⁹	eae+stx1
			E.coli лак-	2,0x10 ⁷	
12	505		E.coli + Campylo ПЦР	8,0x10 ⁶	Увеличение количества облигатной <i>E.coli</i> на lg1, персистенция <i>Campylobacter spp.</i>
	505/1		E.coli + Campylo	1,2x10 ⁷ +1 кол	
13	496		E.coli	1,3x10 ⁷	Уменьшение количества облигатной <i>E.coli</i> на lg1
	496/1		E.coli	4,0x10 ⁶	
14	519		E.coli	4,0x10 ¹	Появление лактозонегативного варианта <i>E.coli</i>
	519/1		E.coli лак-	4,0x10 ⁵	
15	524		E.coli 1	7,4x10 ⁸	Теленок продан
			E.coli 2	2,0x10 ⁷	

Условные обозначения: - номер теленка/1 – результаты после лечения.

- E.coli1, E.coli2, E.coli3 – ферментативные варианты *Echerichia coli*
- E.coli лак+ или лак – лактозоположительный или лактозоотрицательный штамм *E.coli*
- E.coli гем+ или гем- - гемолитический или негемолитический штамм *E.coli*
- Campylo ПЦР – наличие *Campylobacter spp.* выявлено в ПЦР

РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ВСЕРОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И КОРМОВ» (ФГБУ «ВГНКИ»)



ЦЕНТР ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЖИВОТНЫХ (МЭБ) ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ,
ДИАГНОСТИКЕ И БОРЬБЕ С БОЛЕЗНЯМИ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ СТРАН ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ И
ЗАКАВКАЗЬЯ

№ 1683/М от 31 МАЙ 2018

СПРАВКА О ДЕПОНИРОВАНИИ

«Всероссийская государственная коллекция штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве» ФГБУ «ВГНКИ» приняла на депонирование по форме «хранение» штамм:

название штамма: род *Salmonella*, вид *Salmonella enterica*, подвид *enterica*, серовар *Typhimurium*

Дата депонирования: 27.04.2018г.

Депозитор: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Назначение штамма: может быть использован в качестве производственного штамма при изготовлении биологических препаратов для последующего применения в ветеринарии.

Регистрационный номер: ВКШМ – Б - 287М

Директор

Киш Л.К.



ПАСПОРТ ДЕПОНИРУЕМОГО ШТАММА (БАКТЕРИИ)

Salmonella enterica *novus enterica* ser. *typhimurium*

Регистрационный номер

штамма в коллекции: BRMM-Б-2911

Дата депонирования: «24» апреля 2018 г.

Орган по депонированию

Полное название

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ "ВГНКИ")

Юридический адрес:

123022, Москва,

Звенигородское шоссе, 5

Фактический адрес:

тот же

Контакты:

+7(495) 982-50-84 (телефон/факс)

E-mail: kanc@vgnki.ru

Депозитор

Федеральное бюджетное учреждение науки «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНОИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера)

Юридический адрес:

197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14

Фактический адрес:

Тот же

Контакты: Телефон (812) 233-20-92, Факс (812) 232-92-17

E-mail: pasteur@GT2978.spb.edu

	Наименование рода, вида, подвида микроорганизма	род <i>Salmonella</i> , вид <i>Salmonella enterica</i> , подвид <i>enterica</i> , серовар Typhimurium
2.	Номер штамма или условное обозначение, присвоенный депозитором	12-104/305
3.	Номер штамма или условное обозначение в других коллекциях	Отсутствует
4.	Учреждение-депозитор с указанием почтового адреса	ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера 197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14
5.	Автор (авторы) штамма: Ф.И.О.	Забровская Анна Владленовна Егорова Светлана Александровна Антипова Наталья Алексеевна Кафтырева Лидия Алексеевна
6.	Источник выделения штамма: субстрат, географический пункт, дата выделения	Обрезь свинья; Ленинградская область; 16 мая 2011 года
7.	Из какого учреждения получен данный штамм	Штамм выделен в ФГБУ «Ленинградская межобластная ветеринарная лаборатория».
8.	Методы идентификации штамма, кем идентифицирован (Ф.И.О.), ссылка на использованные определители	Биохимические тесты (ВИТЕК 2), реакция агглютинации, молекулярно-генетические исследования; Забровская А.В.
9.	Основание для депонирования (практическая ценность культуры, антагонист, продуцент физиологически активных веществ и т.п.)	Штамм <i>Salmonella</i> ser. Typhimurium обладает множественной резистентностью к антимикробным препаратам, профиль резистентности аналогичен

РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ВСЕРОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И КОРМОВ» (ФГБУ «ВГНКИ»)



ЦЕНТР ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЖИВОТНЫХ (МЭБ) ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ,
ДИАГНОСТИКЕ И БОРЬБЕ С БОЛЕЗНЯМИ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ СТРАН ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ И
ЗАКАВКАЗЬЯ

№ 1884/М от 31 МАЙ 2018

СПРАВКА О ДЕПОНИРОВАНИИ

«Всероссийская государственная коллекция штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве» ФГБУ «ВГНКИ» приняла на депонирование по форме «хранение» штамм:

название штамма: *Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae*

Дата депонирования: 27.04.2018г.

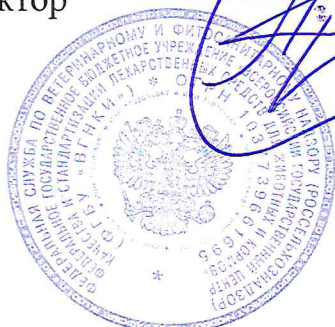
Депозитор: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Назначение штамма: может быть использован в качестве производственного штамма при изготовлении биологических препаратов для последующего применения в ветеринарии.

Регистрационный номер: ВКШМ – Б - 288М

Директор

Киш Л.К.



ПАСПОРТ ДЕПОНИРУЕМОГО ШТАММА (БАКТЕРИИ)

Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae

Регистрационный номер
штамма в коллекции:

ВКШМ-Б-РФМ

Дата депонирования:

«24» апреля 2018г.

Орган по депонированию

Полное название

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ "ВГНКИ")

Юридический адрес:

123022, Москва,

Звенигородское шоссе, 5

Фактический адрес:

тот же

Контакты:

+7(495) 982-50-84 (телефон/факс)

E-mail: kanc@vgnki.ru

Депозитор

Федеральное бюджетное учреждение науки «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНОИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера)

Юридический адрес:

197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14

Фактический адрес:

Тот же

Контакты: Телефон (812) 233-20-92, Факс (812) 232-92-17

E-mail: pasteur@GT2978.spb.edu

	Наименование рода, вида, подвида микроорганизма	<i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae</i>
2.	Номер штамма или условное обозначение, присвоенный депозитором	13-311
3.	Номер штамма или условное обозначение в других коллекциях	Отсутствует
4.	Учреждение-депозитор с указанием почтового адреса	ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера 197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14
5.	Автор (авторы) штамма: Ф.И.О.	Забровская Анна Владленовна Смирнова Любовь Ивановна Егорова Светлана Александровна Макавчик Светлана Анатольевна Михайлов Николай Венерович Карпова Екатерина Сергеевна
6.	Источник выделения штамма: субстрат, географический пункт, дата выделения	Секрет молочных желез коров, больных маститом, Ленинградская область, 8 декабря 2013 года.
7.	Из какого учреждения получен данный штамм	ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины»
8.	Методы идентификации штамма, кем идентифицирован (Ф.И.О.), ссылка на использованные определители	Биохимические тесты (ВИТЕК 2) - Забровская А.В.; молекулярно-генетические исследования- Егорова С.А.; изучение вирулентности на белых мышах – Смирнова Л.И.

РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И КОРМОВ»
(ФГБУ «ВГНКИ»)



ЦЕНТР ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЖИВОТНЫХ (МЭБ) ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ,
ДИАГНОСТИКЕ И БОРЬБЕ С БОЛЕЗНЯМИ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ СТРАН ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ И
ЗАКАВКАЗЬЯ

№ 1888/11 от 31 МАЙ 2018

СПРАВКА О ДЕПОНИРОВАНИИ

«Всероссийская государственная коллекция штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве» ФГБУ «ВГНКИ» приняла на депонирование по форме «хранение» штамм:

название штамма: *Escherichia coli* (серотип O18)

Дата депонирования: 27.04.2018г.

Депозитор: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Назначение штамма: может быть использован в качестве производственного штамма при изготовлении биологических препаратов для последующего применения в ветеринарии

Регистрационный номер: ВКШМ – Б - 283М

Директор

Киш Л.К.



ПАСПОРТ ДЕПОНИРУЕМОГО ШТАММА (БАКТЕРИИ)

Escherichia coli (серотип O18)

Регистрационный номер

штамма в коллекции:

ВКММ-В-293М

Дата депонирования:

«24» апреля 2018 г.

Орган по депонированию

Полное название

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ "ВГНКИ")

Юридический адрес:

123022, Москва,

Звенигородское шоссе, 5

Фактический адрес:

тот же

Контакты:

+7(495) 982-50-84 (телефон/факс)

E-mail: kanc@vgnki.ru

Депозитор

Федеральное бюджетное учреждение науки «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНОИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера)

Юридический адрес:

197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14

Фактический адрес:

Тот же

Контакты: Телефон (812) 233-20-92, Факс (812) 232-92-17

E-mail: pasteur@GT2978.spb.edu

	Наименование рода, вида, подвида микроорганизма	<i>Escherichia coli</i> (серотип O18)
2.	Номер штамма или условное обозначение, присвоенный депозитором	15-602
3.	Номер штамма или условное обозначение в других коллекциях	Отсутствует
4.	Учреждение-депозитор с указанием почтового адреса	ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера 197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14
5.	Автор (авторы) штамма: Ф.И.О.	Забровская Анна Владленовна Макарова Мария Александровна Кафтырева Лидия Алексеевна
6.	Источник выделения штамма: субстрат, географический пункт, дата выделения	Фекалии телят, больных колитом; Ленинградская область; 28 апреля 2015 года
7.	Из какого учреждения получен данный штамм	Выделен в ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
8.	Методы идентификации штамма, кем идентифицирован (Ф.И.О.), ссылка на использованные определители	Биохимические тесты (VITEK 2), реакция агглютинации, иммунохроматографические тесты, ПЦР в реальном времени; Забровская А.В., Макарова М.А.
9.	Основание для депонирования (практическая ценность культуры, антагонист, продуцент физиологически активных веществ и т.д.)	Штамм <i>Escherichia coli</i> O18 относится к группе энтерогеморрагических эшерихий (EHEC), продуцирует шигаподобный токсин 1 типа, имеет гены <i>eae</i> , <i>stx1</i> .

РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И КОРМОВ»
(ФГБУ «ВГНКИ»)



ЦЕНТР ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЖИВОТНЫХ (МЭБ) ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ,
ДИАГНОСТИКЕ И БОРЬБЕ С БОЛЕЗНЯМИ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ СТРАН ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ И
ЗАКАВКАЗЬЯ

№ 1886/11 от 31 МАЙ 2018

СПРАВКА О ДЕПОНИРОВАНИИ

«Всероссийская государственная коллекция штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве» ФГБУ «ВГНКИ» приняла на депонирование по форме «хранение» штамм:

название штамма: *Escherichia coli* (серотип O137)

Дата депонирования: 27.04.2018г.

Депозитор: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Назначение штамма: может быть использован в качестве производственного штамма при изготовлении биологических препаратов для последующего применения в ветеринарии

Регистрационный номер: ВКШМ – Б - 286М

Директор



Киш Л.К.

ПАСПОРТ ДЕПОНИРУЕМОГО ШТАММА (БАКТЕРИИ)

Escherichia coli (серотип O137)

Регистрационный номер

штамма в коллекции: ВКНМ-Б-286М

Дата депонирования: «24» апреля 2018 г.

Орган по депонированию

Полное название

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ "ВГНКИ")

Юридический адрес:

123022, Москва,
Звенигородское шоссе, 5

Фактический адрес:

тот же

Контакты:

+7(495) 982-50-84 (телефон/факс)
E-mail: kanc@vgnki.ru

Депозитор

Федеральное бюджетное учреждение науки «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНОИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера)

Юридический адрес:

197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14

Фактический адрес:

Тот же

Контакты: Телефон (812) 233-20-92, Факс (812) 232-92-17

E-mail: pasteur@GT2978.spb.edu

	Наименование рода, вида, подвида микроорганизма	<i>Escherichia coli</i> (серотип O137)
2.	Номер штамма или условное обозначение, присвоенный депозитором	15-598
3.	Номер штамма или условное обозначение в других коллекциях	Отсутствует
4.	Учреждение-депозитор с указанием почтового адреса	ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера 197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14
5.	Автор (авторы) штамма: Ф.И.О.	Забровская Анна Владленовна Макарова Мария Александровна Кафтырева Лидия Алексеевна
6.	Источник выделения штамма: субстрат, географический пункт, дата выделения	Фекалии телят, больных колитом; Ленинградская область; 28 апреля 2015 года
7.	Из какого учреждения получен данный штамм	Выделен в ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
8.	Методы идентификации штамма, кем идентифицирован (Ф.И.О.), ссылка на использованные определители	Биохимические тесты (VITEK 2), реакция агглютинации, иммунохроматографические тесты, ПЦР в реальном времени; Забровская А.В., Макарова М.А.
9.	Основание для депонирования (практическая ценность культуры, антагонист, продуцент физиологически активных веществ и т.д.)	Штамм <i>Escherichia coli</i> O137 относится к группе энтерогеморрагических эшерихий (ЕНЕС), продуцирует шигаподобный токсин 1 типа, имеет гены <i>eae</i> , <i>stx1</i> .

РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И КОРМОВ»
(ФГБУ «ВГНКИ»)



ЦЕНТР ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЖИВОТНЫХ (МЭБ) ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ,
ДИАГНОСТИКЕ И БОРЬБЕ С БОЛЕЗНЯМИ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ СТРАН ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ И
ЗАКАВКАЗЬЯ

№ 1885/11 от 31 МАЙ 2018

СПРАВКА О ДЕПОНИРОВАНИИ

«Всероссийская государственная коллекция штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве» ФГБУ «ВГНКИ» приняла на депонирование по форме «хранение» штамм:

название штамма: *Escherichia coli* (серотип O103)

Дата депонирования: 27.04.2018г.

Депозитор: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Назначение штамма: может быть использован в качестве производственного штамма при изготовлении биологических препаратов для последующего применения в ветеринарии

Регистрационный номер: ВКШМ – Б - 285М

Директор

Киш Л.К.



ПАСПОРТ ДЕПОНИРУЕМОГО ШТАММА (БАКТЕРИИ)

Escherichia coli (серотип O103)

Регистрационный номер
штамма в коллекции:

ВКШМ-Б-295М

Дата депонирования:

«24» апреля 2018 г.

Орган по депонированию

Полное название

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ "ВГНКИ")

Юридический адрес:

123022, Москва,
Звенигородское шоссе, 5

Фактический адрес:

тот же

Контакты:

+7(495) 982-50-84 (телефон/факс)
E-mail: kanc@vgnki.ru

Депозитор

Федеральное бюджетное учреждение науки «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНОИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера)

Юридический адрес:

197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14

Фактический адрес:

Тот же

Контакты: Телефон (812) 233-20-92, Факс (812) 232-92-17

E-mail: pasteur@GT2978.spb.edu

	Наименование рода, вида, подвида микроорганизма	<i>Escherichia coli</i> (серотип O103)
2.	Номер штамма или условное обозначение, присвоенный депозитором	15-606
3.	Номер штамма или условное обозначение в других коллекциях	Отсутствует
4.	Учреждение-депозитор с указанием почтового адреса	ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера 197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14
5.	Автор (авторы) штамма: Ф.И.О.	Забровская Анна Владленовна Макарова Мария Александровна Кафтырева Лидия Алексеевна
6.	Источник выделения штамма: субстрат, географический пункт, дата выделения	Фекалии телят, больных колитом; Ленинградская область; 28 апреля 2015 года
7.	Из какого учреждения получен данный штамм	Выделен в ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
8.	Методы идентификации штамма, кем идентифицирован (Ф.И.О.), ссылка на использованные определители	Биохимические тесты (VITEK 2), реакция агглютинации, иммунохроматографические тесты, ПЦР в реальном времени; Забровская А.В., Макарова М.А.
9.	Основание для депонирования (практическая ценность культуры, антагонист, продуцент физиологически активных веществ и т.д.)	Штамм <i>Escherichia coli</i> O103 относится к группе энтерогеморрагических эшерихий (ЕНЕС), продуцирует шигаподобный токсин 1 типа, имеет гены <i>eae</i> , <i>stx1</i> .

РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ВСЕРОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР КАЧЕСТВА И СТАНДАРТИЗАЦИИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЖИВОТНЫХ И КОРМОВ»
(ФГБУ «ВГНКИ»)



ЦЕНТР ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ЖИВОТНЫХ (МЭБ) ПО БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВОЙ ПРОДУКЦИИ,
ДИАГНОСТИКЕ И БОРЬБЕ С БОЛЕЗНЯМИ ЖИВОТНЫХ ДЛЯ СТРАН ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ, ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ И
ЗАКАВКАЗЬЯ

№ 1884/11 от 31 МАЙ 2018

СПРАВКА О ДЕПОНИРОВАНИИ

«Всероссийская государственная коллекция штаммов микроорганизмов, используемых в ветеринарии и животноводстве» ФГБУ «ВГНКИ» приняла на депонирование по форме «хранение» штамм:

название штамма: *Escherichia coli* (серотип O26)

Дата депонирования: 27.04.2018г.

Депозитор: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера

Назначение штамма: может быть использован в качестве производственного штамма при изготовлении биологических препаратов для последующего применения в ветеринарии

Регистрационный номер: ВКШМ – Б - 284М

Директор



Киш Л.К.

ПАСПОРТ ДЕПОНИРУЕМОГО ШТАММА (БАКТЕРИИ)

Escherichia coli (серотип O26)

Регистрационный номер

штамма в коллекции:

ВКШМ-В-284М

Дата депонирования:

«21» апреля 2018 г.

Орган по депонированию

Полное название

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» (ФГБУ "ВГНКИ")

Юридический адрес:

123022, Москва,

Звенигородское шоссе, 5

Фактический адрес:

тот же

Контакты:

+7(495) 982-50-84 (телефон/факс)

E-mail: kanc@vgnki.ru

Депозитор

Федеральное бюджетное учреждение науки «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНОИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И МИКРОБИОЛОГИИ им. ПАСТЕРА» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера)

Юридический адрес:

197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14

Фактический адрес:

Тот же

Контакты: Телефон (812) 233-20-92, Факс (812) 232-92-17

E-mail: pasteur@GT2978.spb.edu

	Наименование рода, вида, подвида микроорганизма	<i>Escherichia coli</i> (серотип O26)
2.	Номер штамма или условное обозначение, присвоенный депозитором	15-574
3.	Номер штамма или условное обозначение в других коллекциях	Отсутствует
4.	Учреждение-депозитор с указанием почтового адреса	ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера 197101, город Санкт-Петербург, улица Мира, дом 14
5.	Автор (авторы) штамма: Ф.И.О.	Забровская Анна Владленовна Макарова Мария Александровна Кафтырева Лидия Алексеевна
6.	Источник выделения штамма: субстрат, географический пункт, дата выделения	Фекалии телят, больных колитом; Ленинградская область; 28 апреля 2015 года
7.	Из какого учреждения получен данный штамм	Выделен в ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
8.	Методы идентификации штамма, кем идентифицирован (Ф.И.О.), ссылка на использованные определители	Биохимические тесты (ВИТЕК 2), реакция агглютинации, иммунохроматографические тесты, ПЦР в реальном времени; Забровская А.В., Макарова М.А.
9.	Основание для депонирования (практическая ценность культуры, антагонист, продуцент физиологически активных веществ и т.д.)	Штамм <i>Escherichia coli</i> O26 относится к группе энтерогеморрагических эшерихий (ЕНЕС), продуцирует шигаподобный токсин 1 типа, имеет гены eae, stx1.

Акт эпизоотологического обследования ЗАО «Совхоз «Предпортовый»

г. Санкт-Петербург

09.10.2015 г.

ЗАО «Совхоз «Предпортовый» расположен по адресу: г. Санкт-Петербург, Старо-Паново, ул. Совхозная, д. 30.

Обследование проводили: заведующий кафедрой эпизоотологии им. В.П. Урбана ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ», проф. Кузьмин В.А., докторант кафедры эпизоотологии им. В.П. Урбана ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ» к.в.н. Забровская А.В. в присутствии главного ветеринарного врача ЗАО «Совхоз «Предпортовый» Бодровой Т.П.

В ходе эпизоотологического обследования установлено:

ЗАО «Совхоз Предпортовый» является предприятием, занимающимся разведением, выращиванием и содержанием крупного рогатого скота в целях получения молока.

Молочная ферма располагается на земельном участке площадью 136 268 кв.м. Животноводческие помещения фермы расположены в 300 метрах от жилых домов, огорожены, территория асфальтирована. При въезде на ферму установлен пропускной пункт. Оборудован санитарный пропускник и дезинфекционный барьер для автотранспорта. Ведется журнал посещения.

На земельном участке располагаются хозяйственные постройки для содержания крупного рогатого скота:

- отделение содержания дойных коров (на 700 голов беспривязного содержания) с доильным залом и помещением по первичной переработке молока,

- доильный зал с доильной установкой «Карусель»,

- сухостойное отделение,

- родильное отделение,

- помещение для содержания молодняка и площадка с индивидуальными домиками для холодного содержания новорожденного молодняка,

- отделение доращивания телят,

- санитарный двор, на котором содержится скот по показаниям, находящийся под контролем производственной ветеринарной службы хозяйства, оборудованный отдельной доильной установкой,

- отдельное помещение для содержания животных, предназначенных для отправки из хозяйства,

- склад для хранения кормов,

- ангары для хранения сена (2 ангара),

- помещения ветеринарной и зоотехнической службы: два отдельных помещения для ветеринарных врачей производственной службы, аптека, отдельное помещение для хранения биопрепаратов),

- помещение для хранения дезсредств и инвентаря,

- лагуны навозонакопления (4 лагуны).

На момент обследования общее поголовье крупного рогатого скота составляет 1400 голов – 104,6 % по отношению к поголовью 2014 года (1338 голов), из них дойное поголовье составляет 620 голов – 103,3 % по отношению к поголовью 2014 года (600 голов). Воспроизводство дойного стада собственное, закупка скота для пополнения стада не проводилась. Выход телят составляет 80,2 %.

Надой на одну фуражную корову составил 5342 кг (- 197,1 кг относительно прошлого года). Молоко поступает в молочную, где подвергается первичной очистке и охлаждению. Хозяйство реализует свою продукцию (молоко) в г. Санкт-Петербург: молкомбинат «Петмол» и ОАО «Вимм-Биль-Дан».

Выход телят за девять месяцев 2015 года составил 61,3 % (на 4,7 % меньше относительно прошлого года). Суточный привес молодняка – 758 грамм. Растелилось нетелей 219, что на 6,8 % больше в сравнении с показателями прошлого года (205 голов в 2014).

Выбраковка коров – 239, что на 0,4 % меньше, чем год назад (240 головы).

На момент обследования хозяйство благополучно по таким заболеваниям как туберкулез, бруцеллез, ящур, сибирская язва, лейкоз.

В хозяйстве в полном объеме выполняется план ветеринарно-профилактических и противозoonотических мероприятий, согласованный с государственной ветеринарной службой (приложение 1), согласно которого поголовье КРС вакцинируется против инфекционного ринотрахеита, парагриппа-3, вирусной диареи, респираторно-синтициальной инфекции, рота- и коронавирусной болезни телят, сальмонеллёза, колибактериоза, протейной инфекции, клебсиеллёза, трихофитии, пастереллёза, лептоспироза и клостридиоза; проводятся исследования поголовья на бруцеллез, лептоспироз, туберкулез, листериоз, паратуберкулёз и гельминтозы (фасциолёз, мониезиоз, дикроцелиоз, диктиокуалёз, стронгилятоз); осуществляются ветеринарно-санитарные работы (дезинфекция, дезинсекция и дератизация). Запланированные в плане мероприятия ветеринарная служба хозяйства выполняет и отчитывается в район посредством ежемесячной ветеринарной отчетности.

Вакцинация осуществляется ветеринарными врачами самостоятельно, все вакцины вводятся согласно аннотациям к применению.

На проводимые исследования оформляются документы для оплаты проводимых исследований. При доставке отобранных проб на них оформляются сопроводительные документы (опись и сопроводительная). В описи указываются порядковые номера пробирок в штативах и соответствующий номер коровы. В сопроводительной указывают куда посылают, что посылают, сколько проб и на что исследовать. Подписывается врач, который отправил пробы и ставится печать ветеринарной службы хозяйства.

Аллергическое исследование скота на туберкулез проводится под контролем и с непосредственным участием ветеринарных специалистов районной станции по борьбе с болезнями животных. Для проведения исследования применяется ППД туберкулин для млекопитающих. Исследования коров на скрытую форму мастита проводится не реже одного раза в месяц. На наличие антибиотиков и соматину ежедневно проверяется самостоятельно в хозяйстве и еженедельно на молочном заводе, а один раз в месяц на все показатели безопасности продукции в ветеринарной лаборатории ГБУ ЛО «СББЖ района».

В хозяйстве существуют две системы содержания животных: беспривязное безвыгульное содержание – для дойного стада, для сухостойного - обеспечен выгул в весенне-летне-осенний период. Есть две выгульные площадки с твердым покрытием. В качестве подстилки используются опилки.

Кормление коров – двухразовое, производится с помощью кормораздатчика, поение – из автопоилок. Комплекс обеспечен водой из артезианской скважины.

Кормление животных осуществляется кормами собственной заготовки (сенаж, силос, сено) и привозными концентрированными кормами, произведенными на Гатчинском ККЗ (г. Гатчина). На привозные корма имеются ветсвидетельства формы №3, которые хранятся у главного ветврача хозяйства. Зоотехнической службой хозяйства разработаны специальные рационы исходя из стадии лактации группы животных, суточного удоя коров и жирности молока (приложения 2, 3). Рационы составлены с соблюдением норм кормления и необходимых соотношений в питательных веществах и

пригодны для скармливания соответствующей половозрастной группе КРС. В состав кормов входят комбикорма, силос, сено, премиксы. Состояние кормов удовлетворительное.

Доение коров осуществляется в доильном зале с использованием доильной установки типа «Карусель». Режим доения: в родильном отделении и группе отелившихся коров в период от отела до 2 месяцев – трехразовое; в остальных группах - двухразовое. Мойка и дезинфекция доильного оборудования проводится после каждой дойки, согласно инструкции по уходу за доильным оборудованием.

Имеется собственная лаборатория (неаккредитованная) для проведения внутреннего контроля молока сырого (контролируются такие показатели как содержание соматических клеток, кислотность молока, массовая доля жира, белка, наличие антибиотиков) перед отправкой на молокозавод. Доильный зал, молочная и производственная лаборатория обеспечены холодным и горячим водоснабжением, канализацией. Отправка молока сырого осуществляется в цистерне, дезинфекция цистерны проводится на молокозаводе.

Отелы животных проходят в родильном отделении, в которое их переводят за 10-12 дней до отела. Телят после рождения сразу переводят в индивидуальные клетки, находящиеся в здании телятника. В качестве подстилочного материала для телят используется сено. В индивидуальных клетках телята находятся в течение суток, после чего их переводят в индивидуальные клетки, расположенные на открытом воздухе (в хозяйстве применяется система холодного выращивания телят).

Кормление телят (выпойка молозива) осуществляется трехкратно. В хозяйстве применяется система профилактических мероприятий, направленная на недопущение болезней новорожденных телят (приложение 4).

В первый день жизни телят проводят иммунизацию поливалентной сывороткой против пастереллеза, сальмонеллеза, эшерихиоза, парагриппа-3 и инфекционного ринотрахеита КРС (9-ти валентная). Также инъецируют «Седимин» (представляет собой водную смесь соединений йода и селена на стабилизирующей основе железодекстранового комплекса), витаминный препарат «Элеовит» (содержит витамины А, D, группы В), иммуностимулятор «Миксоферон».

Во второй день проводят повторную иммунизацию поливалентной сывороткой.

На седьмой день проводят обработки «Седимином», «Элеовитом», «Миксофероном».

На пятнадцатый день телят витаминизируют препаратом «Катозал» (содержит органическое соединение фосфора бутафосфан и цианокобаламин).

На семидесятый день телят витаминизируют препаратом «Тетравит» (содержит тиамин бромид, рибофлавин, никотинамид, аскорбиновую кислоту).

В возрасте девяноста дней телятам инъецируют витамин Е в комплексе с введением селена (для профилактики беломышечной болезни).

Помещения ветеринарной службы находятся непосредственно на молочно-товарной ферме. В кабинете расположены аптечные шкафы для хранения медикаментов и инструментария, холодильник для хранения вакцин, шкафы для сменной одежды и письменный стол.

Дезсредствами и ветеринарными препаратами хозяйство обеспечено в достаточном количестве.

Примерный список медикаментов, имеющихся в ветеринарной службе ЗАО «Совхоз
«Предпортовый»

Наименование препарата	Лекарственная форма	Расфасовка
Витаминные препараты		
Тиамин хлорид	5 % Р-р.	Ампулы по 1 мл.
Цианокобаламин	0,05 % Р-р.	Ампулы по 1 мл.
Тривит	Р-р.	Флаконы по 100 мл.
Олиговит	Порошок	Пакет по 500,0
Гормональные и маточные средства		
Окситоцин	Р-р. (1 мл.=10 Ед.)	Флаконы по 50 и 100 мл.
Метрастим	0,1%- р-р	Флаконы по 100 мл.
Утерогин	Р-р.	Флаконы по 100 мл.
Синестрол	Р-р.	Ампулы по 1 мл.
Прогестерон	1,5 % Р-р.	Ампулы по 1 мл.
Ихтиоловые	Суппозиторий	Пакет по 1 шт.
Иодопен	Суппозиторий	Пакет по 1 шт.
Противовоспалительные		
Деготь березовый	жидкость	Флаконы по 100 мл.
Ихтиол	10 % Мазь	Банка
Кальция хлорид	Порошок	Пакет по 500,0
Борглюконат кальция	Р-р.	Флаконы по 100 мл.

АСД-3	Эмульсия	Флаконы по 100 мл.
Дезинфицирующие, антисептические		
Тетрацилин	аэрозоль	Баллон 150 мл.
Вирицид	Жидкость	Канистры по 5 л и 10 л
Аква-эхо	Жидкость	Канистры по 5 л и 10 л
Перманганат калия	Порошок	Пакет по 500,0
-	10 % Р-р	Флаконы по 200 и 100 мл.
Новокаин	2 % Р-р.	20 мл.
-	0,5 % Р-р.	200 мл.
Противомикробные		
Байтрил	10 % Р-р.	Флаконы по 100 мл.
Байтрил	5 % Р-р.	Флаконы по 100 мл.
Стрептомицина сульфат	Порошок	Флаконы по 1,0
Бензил-пеницилина натриевая соль	Порошок	Флаконы по 600000 Ед
Бициллин-3	Порошок	Флаконы по 600000 Ед
Обезболивающие, местно анестезирующие, успокаивающие		
Анальгин	50 % Р-р.	Ампулы по 2 мл.
Айнил	10 % р-р	Флакон 50 и 100 мл.
Кетоджект	Р-р	Флакон 50 мл.
Другие препараты		
Раствор антисептический	95 % Р-р.	Флакон 100 мл.

Перекись водорода	1 % Р-р.	Флакон 100 мл.
Тимпанол	жидкость	Флаконы по 200 мл.
Чемерица	Настойка	Бутыли по 500 мл.
Антитоксические, общеукрепляющие		
Глюкоза	40 % Р-р.	Флаконы по 100 и 200 мл.
Натрия хлорид	0,95 % Р-р.	Флаконы по 100 мл.
Рингер-Локка	Р-р.	Флаконы по 100 мл.
Вакцины		
ЛТФ 130 против трихофитии крупного рогатого скота	Сухая в виде таблетки живая	Флаконы
Комбовак против Инфекционного вирусного ринотрахеита, парагриппа-3, вирусной диареи, респираторно-синтицальной, рота- и корона вирусной болезни телят	Инактивированная комбинированная, разведенная	Флаконы по 10 мл.
Вакцина против инфекционного вирусного ринотрахеита и парагриппа-3 крс	Инактивированная, комбинированная, разведенная	Флаконы по 50 мл.
Вакцины против сальмонеллеза (паратифа) телят,	Концентрированная формолквасцовая	Флаконы по 100 мл.
Вакцины против колибактериоза, протейной инфекции, клебсиеллёза, трихофетии, пастереллёза, лептоспироза и клостридиоза		Флаконы
Ротавек вакцина для профилактики ротавирусной, коронавирусной инфекций и эшерихиоза молодняка крупного рогатого скота	Инактивированная фарمولвакцина	Флаконы по 40 мл.

Примерный список дезсредств: хлорная известь, биодез, экоцид, "Вулкан", "Ротидион", "Агита". Дезсредства хранятся на отдельных полках стеллажей.

Дезинфекцию животноводческих помещений проводят согласно действующей инструкцией «Инструкции по дезинфекции на предприятиях по производству молока на промышленной основе». Мероприятия по дезинфекции осуществляются силами специалистов хозяйства (в хозяйстве имеется ДУК). Контроль качества дезинфекции не проводится.

Дезинсекция проводится препаратом «Агита» по необходимости.

Дератизация проводится ежедневно: разбрасываются приманки «Ротидион».

Из инструментов и оборудования у ветеринарной службы хозяйства имеется основной набор инструментов, необходимых для работы с крупным рогатым скотом и оборудование для проведения стерилизации инструментов и проведения различных исследований.

Примерный список инструментов и оборудования имеющегося у ветеринарной службы ЗАО «Совхоз «Предпортовый»:

1. Фреза электрическая БОШ со сменным диском для обрезки копытного рога коров.
2. Нож копытный обоюдоострый загнутый.
3. Щипцы копытные.
4. Станок для фиксации КРС.
5. Скальпель брюшистый трупный.
6. Скальпель хирургический.
7. Стерилизатор электрический большой.
8. Плитка электрическая.
9. Набор химической лабораторной посуды (Колба коническая, колба круглая, мензурка, мерный цилиндр, пробирки и др.).
10. Тестер для диагностики маститов.
11. Маститоизмеритель Драминского.
12. Шприц Жанэ.
13. Шприцы на 5, 10, 20 мл.
14. Наборы инъекционных Рекорд, Иглы Боброва, Иглы для блокад, и др.
15. Трояк малый.
16. Иглы хирургические.
16. Кюветы малый и большой.
17. Микроскоп лабораторный ЛОМО.
18. Катетеры молочные.
19. Набор расширителей соскового канала.
20. Шовный материал.
21. Бинт нестерильный.
22. Жгут резиновый.
23. Фетотом.
24. Влагалищное зеркало среднее.

Спецодеждой весь обслуживающий персонал обеспечен полностью.

Убойный пункт располагается на территории животноводческой фермы, ветеринарно-санитарное состояние удовлетворительное. Журнал предубойного осмотра и ветеринарно-санитарной экспертизы мяса ведётся. Утилизация боенских отходов осуществляется в ООО «Знаменка» (Лужский район) по договору.

На ферме имеются две лагуны навозонакопления, в которых производится обеззараживание навоза. После обеззараживания органическое удобрение вывозится на земли, принадлежащие ЗАО «Совхоз «Предпортовый» с последующим запахиванием.

Помимо указанных выше в хозяйстве ведутся следующие журналы:

- Журнал записи противозооотических мероприятий;
- Журнал регистрации больных животных (амбулаторный журнал);
- Журнал учета выбывших животных;
- Журнал учета исследований на субклинический мастит;
- Журнал учета коров с задержанием последа, абортировавших, и давших мертворожденных плодов (с приложением актов исследований на бруцеллез);
- Журнал по падежу (с приложением актов вскрытия и экспертиз по бактериологическим исследованиям);

- Журнал по учету дезинфекций (с приложением актов по дезинфекции).

Все журналы прошнурованы и пронумерованы, ведутся по формам, предусмотренным ветеринарным законодательством.

Необходимая нормативная ветеринарная документация имеется: Ветеринарное Законодательство 1, 2, 3, 4 тома; Закон РФ «О ветеринарии»; Технический регламент на молоко и молочную продукцию.

Отчётная ветеринарная документация составляется в полном объеме и предоставляется своевременно.

Заключение: на момент обследования ЗАО «Совхоз «Предпортовый» благополучен по заразным болезням сельскохозяйственных животных.

Зав. кафедрой эпизоотологии
им. В.П. Урбана ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ», проф.



В.А. Кузьмин

Докторант кафедры эпизоотологии
им. В.П. Урбана ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ», к.в.н.



А.В.Забровская

Главный ветеринарный врач
ЗАО «Совхоз «Предпортовый»



Т.П. Бодрова

Акт

о проведении производственных испытаний препарата Аргумистин®
для профилактики и лечения телят, больных энтеритом

Мы, нижеподписавшиеся главный ветеринарный врач ЗАО «Предпортовый» Т.П. Бодрова, ветеринарный врач З.В. Филиппова, заведующий кафедрой эпизоотологии им. В.П. Урбана ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ», проф. Кузьмин В.А. докторант кафедры эпизоотологии им. В.П. Урбана ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ» А.В. Забровская составили настоящий акт в том, что в данном хозяйстве в период с 15.04.2015 по 29.04.2015 и в период с 10.08.2015 по 28.08.2015 были проведены опыты по определению эффективности препарата Аргумистин® при энтерите телят.

Для изучения терапевтической эффективности Аргумистина® при энтерите у телят было проведено две серии опытов.

В первом опыте проводили определение оптимальной концентрации и степени разведения препарата Аргумистин® при лечении энтеритов телят.

Начало опыта: 15.04.2015.

Окончание: 29.04.2015.

Опыт проводили среди телят возраста 10-15 дней. Для опыта были выбраны 15 телят с признаками энтерита: угнетение, вялость, диарея, повышение температуры тела. Телят поделили на 3 опытных группы (по 5 голов в каждой группе).

Препарат Аргумистин® применяли перорально в 0,001 % концентрации в дозе 100 мл 3 раза в день, через 2 часа после кормления (выпаивания) телят.

В первой опытной группе применяли фабричный раствор Аргумистина®, во второй опытной – рабочий раствор 1 (200 мл препарата в 1 л воды), в третьей опытной – рабочий раствор 2 (8 мл препарата в 1 л воды).

Применение Аргумистина® сочетали со стандартной схемой лечения энтеритов, применяемой в данном хозяйстве: «голодный» день (замена молока на раствор электролита), применение сорбентов (смектавет, карбовет), при повышенной температуре – антибиотики подкожно или внутримышечно (энроксил, тетрациклин).

В качестве контрольной группы выбраны телята с признаками энтерита, которые лечатся по обычной схеме, применяемой в хозяйстве.

Устойчивый положительный эффект был получен у телят на второй день применения препарата: нормализация стула, улучшение аппетита, активность. Однако, затем у телят второй опытной группы энтерит возобновился. Через пять дней применения признаки энтерита отсутствовали у телят первой и третьей опытной групп.

Во втором опыте проводили определение эффективности Аргумистина® (0,001%) при лечении энтеритов телят, разработку оптимальной схемы лечения.

Начало опыта: 10.08.2015.

Окончание: 28.08.2015.

Группы животных сформированы из телят 10-20-дневного возраста с признаками энтерита (по 5 голов в каждой группе).

Перед началом исследования у всех телят были отобраны пробы кала для проведения вирусологического, бактериологического и гельминтологического исследований, а также пробы крови для проведения клинического исследования и определения содержания иммуноглобулина А.

Пробы кала для вирусологического и бактериологического исследований были отобраны стерильной перчаткой из прямой кишки животных в стерильные контейнеры, в течение двух часов доставлены в лабораторию для проведения исследований (консервант не применялся). Исследования проводились на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, бактериологической лаборатории Роспотребнадзора (районное отделение).

Пробы крови были отобраны из яремной вены телят в стерильные пробирки (для проведения клинического анализа крови использовали пробирки со стандартным антикоагулянтом – рабочий раствор гепарина с раствором натрия хлорида 0,9% 1:10; для определения иммуноглобулина А антикоагулянты и стабилизаторы крови не использовались). Лабораторные исследования крови проводились в биохимической лаборатории ФГБОУ ВО «СПбГАВМ».

По результатам вирусологического исследования проб кала энтеровирусов, коронавируса, ротавирусов, аденовирусов не обнаружено.

По результатам гельминтологических исследований проб кала яиц гельминтов, ооцист простейших не обнаружено.

В первой опытной группе применяли только рабочий раствор Аргумистина®, во второй опытной группе – применение препарата сочетали со стандартной схемой лечения.

В первой опытной группе устойчивый лечебный эффект от применения препарата наблюдался у телят на четвертый день выпаивания.

Во второй опытной группе прекращение поноса у телят наблюдалось уже на второй день лечения. Поэтому начиная с четвертого дня курса, телятам данной группы выпаивали только рабочий раствор Аргумистина®.

На основе полученных данных, нами сделан вывод, что препарат Аргумистин® (0,001%) обладает лечебным эффектом при использовании в неразбавленном виде (в виде фабричного раствора), а также при применении раствора в концентрации 8 мл в 1 л воды.

Экономическая эффективность лечебных мероприятий с применением препарата Аргумистин® составила 603 руб. на 1 руб. затрат.

Главный ветеринарный врач
ЗАО «Предпортовый»



Бодрова Т.П.

Ветеринарный врач
ЗАО «Предпортовый»

Филиппова З.В.

Заведующий кафедрой эпизоотологии
им. В.П. Урбана ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ»,
доктор ветеринарных наук, профессор

Кузьмин В.А.

Докторант кафедры эпизоотологии
им. В.П. Урбана ФГБОУ ВПО «СПбГАВМ»

Забровская А.В.

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ
ВETERИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ И
БИОТЕХНОЛОГИИ - МВА ИМЕНИ К.И. СКРЯБИНА»

ОГРН 1037739216790

109472, г. Москва,

ул. Академика Скрябина, д.23.

тел. 377-92-86, факс: 377-49-39

e-mail: rector@mgavm.ru, сайт: www.mgavm.ru

№ 06-20-844 от 10.05.2018

На № _____ от _____



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО МГАВМиБ-
МВА имени К.И.Скрябина
Академик РАН, профессор
И.И. Кочиш

СПРАВКА

об использовании материалов диссертационной работы на тему:
«Эпизоотологический анализ распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации»

Результаты докторской диссертационной работы соискателя кафедры эпизоотологии им. В.П.Урбана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» кандидата ветеринарных наук Анны Владленовны Забровской по выделению и серотиповому составу штаммов сальмонелл из патологического и биоматериала от сельскохозяйственных животных, продуктов животного происхождения, кормов на территории Северо-Западного ФО РФ и их чувствительности к антимикробным препаратам; выявлению механизмов резистентности к антимикробным препаратам различных классов; эпизоотологическому анализу распространения резистентных штаммов – возбудителей инфекционных болезней с/х животных бактериальной этиологии на территории Северо-Западного ФО РФ; использованию ГИС для картографического анализа распространения резистентных штаммов сальмонелл на территории Ленинградской области в разрезе 12 лет - используются в лекционных курсах и проведении практических занятий на кафедре эпизоотологии и организации ветеринарного дела ФВМ, по дисциплинам эпизоотология и инфекционные болезни; ветеринарная санитария; биологическая безопасность сырья и продуктов животного происхождения.

Заведующий кафедрой эпизоотологии
и организации ветеринарного дела,
доктор ветеринарных наук, профессор

А.А.Сидорчук

23.04.2018г.

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. Я. ГОРИНА»

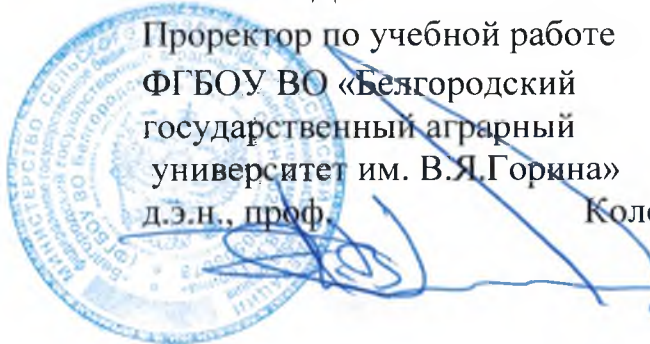
308503, пос. Майский Белгородского района Белгородской области, ул. Вавилова, 1.
Тел.(4722) 39-21-79, Fax.(4722) 39-22-62, E-mail: info@bsaa.edu.ru

№ 3169 от «06» 12 2018 г.
на № _____ от « _____ » _____ 2018 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по учебной работе
ФГБОУ ВО «Белгородский
государственный аграрный
университет им. В.Я.Горина»
д.э.н., проф.

Колесников А.В.



СПРАВКА

об использовании в учебном процессе материалов диссертационной работы на тему: «Эпизоотологический анализ распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации»

Результаты докторской диссертации докторанта ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Забровской А.В. по геоинформационным системам и эпизоотологическому картографированию в системе эпизоотологического мониторинга распространения штаммов микроорганизмов, устойчивых к антимикробным препаратам, используются в лекционных курсах и лабораторно-практических занятиях, проводимых на кафедре инфекционной и инвазионной патологии факультета ветеринарной медицины ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет им. В.Я.Горина».

Зав. кафедрой инфекционной и
инвазионной патологии
ФГБОУ ВО «Белгородский государственный
аграрный университет им. В.Я.Горина»
доктор ветеринарных наук

В.В.Евдокимов

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ П.А.СТОЛЫПИНА»
(ФГБОУ ВО Омский ГАУ)
644008, г. Омск-8, ул. Институтская площадь, 1, тел. (3812) 65-11-46, факс 65-17-35

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по образовательной
деятельности

ФГБОУ ВО Омский ГАУ

канд. с.-х. наук
Комарова С.Ю.

« 03 » января 2018г.



об использовании материалов диссертационной работы на тему:
«Эпизоотологический анализ распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации»

Результаты докторской диссертационной работы соискателя ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» А.В. Забровской по современным методам определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам, интерпретации полученных результатов и механизмам устойчивости к препаратам различных фармакологических групп используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедре ветеринарной микробиологии, инфекционных и инвазионных болезней ФГБОУ ВО Омский ГАУ. Материал, представленный в диссертационной работе А.В. Забровской, может быть использован при составлении соответствующих разделов учебников, руководств по микробиологии, эпизоотологии, фармакологии.

Заведующая кафедрой ветеринарной микробиологии,
инфекционных и инвазионных болезней
доктор ветеринарных наук, профессор

В.И. Плешакова

Министерство сельского хозяйства РФ
Федеральное государственное образовательное
учреждение
высшего образования

«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ АКАДЕМИЯ
ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГОУ ВО СПГАВМ)

ул. Черниговская, д. 5, Санкт-Петербург, 196084
Тел./факс (812) 388-36-31
E-mail: mail@spbgavm.ru
ОКПО 00493362, ОГРН 1027804902685
ИНН/КПП 7810232965/871001001

«УТВЕРЖДАЮ»
Проректор по учебной
работе ФГБОУ ВО
«Санкт-Петербургская
государственная
академия ветеринарной
медицины»
профессор, д.б.н.
А.А.Сухинин

13.12.2018 № 01-1912

На №

от

СПРАВКА

об использовании материалов диссертационной работы на тему:
«Эпизоотологический анализ распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний сельскохозяйственных животных в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации»

Результаты докторской диссертационной работы докторанта ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» к.в.н. Забровской Анны Владленовны по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и распространению штаммов, резистентных к антимикробным препаратам; по картографическому анализу распространения устойчивых к АМП штаммов сальмонелл на территории Ленинградской области используются в лекционных курсах и практических занятиях, проводимых на кафедре эпизоотологии им. В.П.Урбана и кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины» студентам факультета ветеринарной медицины.

Зав.кафедрой эпизоотологии им. В.П.Урбана,
д.в.н., доцент



О.В.Козыренко

Зав.кафедрой микробиологии, вирусологии
и иммунологии, д.б.н., профессор

А.А.Сухинин