

УДК 616.98:579.842.14–036.22(571.6+571.1/5)

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.3.47–53

Молекулярно-эпидемиологическая оценка влияния процессов глобализации на формирование популяции *Salmonella Typhimurium* в Приморском крае и других субъектах Сибири и Дальнего Востока

Н.А. Кузнецова¹, Ф.Н. Шубин¹, А.В. Раков¹, А.А. Яковлев^{1, 2}¹ НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1),² Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Представлены результаты изучения популяции штаммов *Salmonella Typhimurium*, выделенных из различных экологических источников в Сибири и на Дальнем Востоке. Дана оценка степени генетического родства штаммов микроба, выделенных из пищевых продуктов (n = 29) и от людей (n = 457), по плазмидным характеристикам и значимости отдельных плазмидных типов в эпидемиологии инфекции. У 102 штаммов, изучена чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтон. Установлено, что популяция *S. Typhimurium*, формирующаяся на различных административных территориях Сибири и Дальнего Востока, характеризуется гетерогенностью как по плазмидной характеристике, так и по чувствительности к антибиотикам. Формирование популяции обусловлено поставками контаминированной продукции животноводства из различных регионов России и из-за рубежа. С разных территорий в регион попадают как резистентные, так и чувствительные к антибиотикам штаммы сальмонелл. Для оптимизации системы эпидемиологического надзора за сальмонеллезом, вызванным *S. Typhimurium*, целесообразно поступающую в регион продукцию животноводства выборочно исследовать на наличие сальмонелл и чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам.

Ключевые слова: сальмонелла, плазмидный тип, эпидемиология, антибиотикорезистентность

Особенностью современного периода распространения многих инфекционных болезней и изменений структуры инфекционной патологии считается выраженная глобализация эпидемического процесса. Основные аспекты глобализации – экономический, экологический, политический, демографический и технологический – тесно взаимосвязаны между собой и влияют как на распространенность инфекционных болезней, так и на возможность их предотвращения, контроля и лечения [1]. Наглядным примером влияния глобализации на эпидемический процесс можно назвать распространение популяции сальмонелл, формирование которой в том или ином регионе во многом обусловлено завозом их с контаминированной продукцией животноводства, как из самых разных территорий России, так и из-за рубежа. В связи с импортом продуктов наблюдается выраженная миграция различных серотипов сальмонелл на территорию России, и существует опасность завоза их более вирулентных и антибиотикорезистентных штаммов. Понятно, что предотвратить завоз таких штаммов практически невозможно. Поэтому важным звеном в оценке эпидемиологической ситуации, формирующейся на конкретной территории, служит эпидемиологический надзор, включающий в себя микробиологический молекулярно-генетический мониторинг за завозными и циркулирующими на территории штаммами сальмонелл [7]. Важным его компонентом служит комплексное использование методов изучения плазмидных характеристик микроорганизмов и их чувствительности

к антибиотикам [8] с целью потенциальной оценки формирования той или иной эпидемиологической ситуации в регионе и предоставления рекомендаций врачам-инфекционистам по перспективам лечения больных с учетом антибиотикорезистентности наиболее эпидемиологически значимых серотипов сальмонелл.

Следует заметить, что на фоне существенного изменения в современный период структуры кишечной группы инфекций в сторону увеличения доли ротавирусной и норовирусной этиологии и снижения удельного веса таких заболеваний как вирусный гепатит А и шигеллез, доля сальмонеллеза в Приморском крае на протяжении последнего десятилетия остается довольно стабильной и колеблется в пределах 15–20 % [6].

Salmonella enterica subsp. *enterica* серовар *Typhimurium* (*S. Typhimurium*), вызывающая зоонозную инфекцию, – второй по значимости серовар в этиологии сальмонеллеза во многих странах мира, в том числе и в России [2, 13]. На территории Сибири и Дальнего Востока нашей страны ранее изучалась эпидемиологическая ситуация и отрабатывались вопросы микробиологического мониторинга за популяцией *Salmonella Enteritidis* [8], тогда как формирование и распространение популяции *S. Typhimurium* изучено в меньшей степени. При этом, в отличие от *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* не циркулирует на местных птицефабриках [3], поэтому можно предполагать, что в основном ее популяция формируется под воздействием фактора завоза контаминированной продукции животноводства.

Цель исследования – анализ молекулярно-генетической характеристики и антибиотикорезистентности

штаммов популяции *S. Typhimurium* в Приморском крае и на других административных территориях Сибири и Дальнего Востока для обоснования механизмов ее формирования в регионе и оптимизации системы эпидемиологического надзора.

Материал и методы

За 2008–2013 гг. на территории Сибири и Дальнего Востока исследовано 457 штаммов *S. Typhimurium*, изолированных от больных людей, и 29 штаммов, выделенных из проб пищевых продуктов. Мониторинг популяции сальмонелл включал изучение штаммов, изолированных из различных источников в Омской, Новосибирской, Томской, Иркутской, Сахалинской областях и ЕАО, Республике Саха (Якутия), Красноярском, Хабаровском, Приморском и Камчатском краях. Для оценки степени генетического родства штаммов *S. Typhimurium*, выделенных из проб пищевых продуктов, завозимых в регион, и от больных людей использовали плазмидный анализ [10]. В частности, проанализирована плазмидная характеристика 486 штаммов, из них у 102 штаммов, выделенных из различных экологических источников, изучена чувствительность к антибиотикам диско-диффузионным методом на агаре Мюллер–Хинтон [5], в том числе к группе цефалоспоринов (цефалексин, цефутоксим, цефотаксим, цефепим), аминогликозидов (стрептомицин, канамицин, гентамицин), к ампициллину, налидиксовой кислоте, ципрофлоксацину, полимиксину, хлорамфениколу и тетрациклину. По правилам Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) для контроля качества определения чувствительности сальмонелл к антибактериальным препаратам

использовали контрольные штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922 и ATCC 35218 [5].

Полученные результаты обработаны общепринятыми статистическими методами [4].

Результаты исследования

Важным фактором проявления эпидемического процесса сальмонеллезной инфекции считается широта распространения отдельных плазмидных типов (ПТ) микроба, поэтому на первом этапе исследований нами был дифференцирован спектр ПТ *S. Typhimurium*, выделенных от больных людей и мясной продукции в разных регионах Сибири и Дальнего Востока. Всего от больных людей было изолировано 107 ПТ микроба, при этом 86,2 % штаммов оказались маркированными плазмидами (табл. 1).

Выявлено десять основных плазмидных типов *S. Typhimurium*, дифференцированных по широте распространения на три варианта. К первому отнесены штаммы, получившие широкое распространение на большей части изученных территорий. Суммарная доля этих штаммов (ПТ 60 МДа, 60:2,0 МДа и 60:2,3 МДа) среди выделенных от больных составила 36,4 %. Второй вариант объединил плазмидные типы с ограниченным распространением на сопредельных или отдаленных территориях. Такие штаммы изолированы от больных в Приморском и Хабаровском краях (ПТ 60:4,0:3,0 МДа), в Томской и Новосибирской областях (ПТ 60:3,0:2,5 МДа), в Якутии и Иркутской области (ПТ 30 МДа). Штаммы ПТ 60:26:2,0 МДа и 60:30:2,0 МДа были изолированы от больных на отдаленных друг от друга территориях – в Приморском крае и в Новосибирской области, что свидетельствовало об их

Таблица 1

Плазмидные типы *S. Typhimurium*, наиболее часто выявляемые на территории Сибири и Дальнего Востока от больных людей

Административная единица	Кол-во случаев, абс.	Кол-во ПТ, абс.	Частота выделения ПТ <i>S. Typhimurium</i> (в МДа), %										Всего, %	Без плазмид, %
			60	60:2,0	60:2,3	60:4,0:3,0	60:3,0:2,5	30	60:30:2,0	60:26:2,0	60:3,0	60:6,0:3,0:2,2:2,0		
Приморский край	250	73	25,2	11,6	2,0	5,2			2,0	1,6	6,0		53,6	13,2
Хабаровский край	15	9	26,7		6,7	6,7							40,1	20,0
Еврейская АО	4	3	25,0	50,0									75,0	
Камчатский край	43	12	18,6	4,6	37,2								60,4	14,0
Сахалинская обл.	12	7		33,3									33,3	25,0
Якутия	5	3	20,0	20,0				60,0					100,0	
Иркутская обл.	36	14	2,8					41,7					44,5	19,4
Красноярский край	15	1										100,0	100,0	
Томская обл.	19	13	15,8				31,6						47,4	5,3
Новосибирская обл.	68	21	36,8	6,0	1,5		10,3		7,5	1,5			63,6	13,2
Омская обл.	5	4		20,0									20,0	40,0
Всего штаммов, абс./%:			106/23,2	43/9,4	23/5,0	14/3,1	13/2,8	18/3,9	10/2,2	5/1,1	15/3,3	15/3,2	247/54	65/14,2

одинаковом происхождении. К третьему варианту отнесены ПТ, которые были изолированы от больных только на отдельных территориях. Так, в Красноярском крае выделен микроб ПТ 60:6,0:3,0:2,2:2,0 МДа, а в Приморском крае – 60:3,0 МДа (табл. 1).

Таким образом, установлено, что на каждой из рассмотренных территорий Сибири и Дальнего Востока формируется своя гетерогенная популяция микроба. Однако гетерогенность популяции на них *S. Typhimurium* определяется десятью основными ПТ, которые отличаются по широте распространения.

С эпидемиологической точки зрения важно было понять, каковы механизмы формирования популяции штаммов *S. Typhimurium* на отдельных территориях. Рассмотреть этот вопрос позволили результаты мониторинга продукции животноводства, поступающей в регион, в котором дана плазмидная характеристика

штаммов, выделенных из проб пищевых продуктов от различных производителей, в разные годы наблюдения (табл. 2). Наиболее показательные результаты получены для Приморского края. Здесь продукция животноводства и птицеводства, контаминированная *S. Typhimurium*, была как местная (Приморский край) и завозная (Амурская область), так и зарубежного производства (США, Аргентина, Германия). При этом плазмидные типы микроба, выделенные из проб продуктов, завезенных в Приморский край, встречались и на других территориях (табл. 1). Из проб пищевых продуктов выявлена группа штаммов, ПТ которых (60 МДа, 60:2,0 МДа, 60:2,3 МДа, 60:4,0:3,0 МДа, 60:3,0:2,5 МДа, 60:26:2,0 МДа, 60:30:2,0 МДа, 60:6,0:3,0:2,2:2,0 МДа, и 30 МДа) нашли свое отражение в этиологии инфекции у людей на территории Сибири и Дальнего Востока.

Таблица 2

Плазмидная характеристика штаммов *S. Typhimurium*, выделенных из проб пищевых продуктов в разные годы

2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Приморский край (ПТ в МДа, продукт, изготовитель)					
60 окорок кур (США) 60:2,0 мясо свиное (Россия) 60:3,3:2,0 шея свиная (Испания) 60:38:2,2 свинина на кости (Бельгия) 80:2,0 субпродукт: печень и сердце говяжье (Амурская обл.) 90:5,8:4,5:3,0 котлета куриная (Прим. край)	60:2,0 окорок свиной (США) 60:30:4,4:3,5:2,0 манты «Каспийские» (Прим. край) 50:2,9 щеки свиные (США)	60:2,0 сердце говяжье (Аргентина) 60:3,0:2,5 щеки свиные (США) 60:4,0:3,0 свинина без кости (США, Германия) 60:20:2,0 щеки свиные (США) 60:26:2,0 щеки свиные (США) 60:30:2,0 щеки свиные (США) 60:30:3,0:2,5 сердце говяжье (Аргентина) Без плазмид свинина без кости (Германия)	60:2,0 щеки свиные (Прим. край) 60:20:3,2 свинина без кости (США) 60:26:3,2 свинина без кости (США)	30 щеки свиные (Голландия) 50:35:4,0 мясо свиное (США)	60:4,4:2,9 щеки свиные (США)
Хабаровский край (ПТ в МДа, продукт, изготовитель)					
60:4,4:3,2:2,2 мясо птицы (США)		60:3,2 фарш мясной домашний (Хаб. край)			
Камчатский край (ПТ в МДа, продукт, изготовитель)					
		60:2,3 печень говяжья сырая (Камч. край)	100 сердце свиное (Австрия)		
Красноярский край (ПТ в МДа, продукт, изготовитель)					
60 окорок куриный (США)	60:6,0:3,0:2,2:2,0 печень говяжья сырая (Красноярск)				
Новосибирская область (ПТ в МДа, продукт, изготовитель)					
		Без плазмид окорок мясной (Новосибирск)			

В Приморском крае из проб контаминированной продукции местного производства (щеки свиные) выделены штаммы *S. Typhimurium* маркированные плазмидами 60:2,0 МДа (табл. 2). Данный микроб выделялся в крае от единичных больных при спорадической заболеваемости ежегодно, следовательно, его можно отнести к местной популяции *S. Typhimurium*.

Выявлены штаммы, которые оказались завозными на территории Приморья из других регионов России и демонстрировали региональное распространение. Эпидемическая значимость микроба ПТ 60:2,0 МДа определялась его выделением из проб продуктов (мясо свиное) производства России. Установлена связь завоза контаминированной продукции в Приморский край и случаев сальмонеллезной инфекции у больных. Так, в мае 2008 г. из пробы свинины (Россия) был выделен штамм ПТ 60:2,0 МДа (табл. 2), при этом в 2008 г. было зарегистрировано восемь случаев инфекции, в том числе семь из них – в июне, июле и сентябре.

Региональное распространение получили штаммы *S. Typhimurium*, маркированные плазмидами 60:2,3 МДа, выделенные в Камчатском крае из пробы продукта (печень говяжья, сырая) местного производства в 2010 г. (табл. 2). Микроб вызвал вспышку сальмонеллеза в Камчатском крае в 2010 г., охватившую девять человек и сформировавшую спорадическую заболеваемость в 2012 и 2013 гг. Кроме того, микробиологический мониторинг позволил выделить штаммы того же типа микроба от больных в Приморском крае в 2008 и 2012 гг., в Хабаровском крае – в 2012 г., и в Новосибирской области – в 2009 г. Этот микроб определял местную заболеваемость для Камчатского края и завозную для других территорий, в том числе и для Приморского края.

Как показали наши исследования, важным фактором распространения популяции *S. Typhimurium* стал завоз на территорию Приморского края и всего региона контаминированной продукции из-за рубежа. Наибольшее значение как по территории распространения, так и по частоте выделения имел микроб ПТ 60 МДа, при этом, как видно из табл. 2, штаммы данного ПТ были выделены в Приморском и Красноярском краях из завозной продукции птицеводства (окорока кур, США). В Приморском крае данный тип *S. Typhimurium* выделялся от больных ежегодно, и его значимость в этиологии сальмонеллеза составляла от 17,1 % в 2012 г., до 38 % в 2008 г. В Новосибирской области штаммы ПТ 60 МДа также выделялись от больных ежегодно, а в 2011 г. были изолированы от больных во время вспышки, охватившей семь человек.

Эпидемиологическая значимость микроба ПТ 60:2,0 МДа также определялась его выделением из мясных продуктов (сердце говяжье, окорок свиной) производства зарубежных стран (Аргентина, США). Установлена связь между завозом контаминированной продукции и случаями сальмонеллезной инфекции в Приморском крае в 2010 г. В июне–августе 2010 г. было зарегистрировано восемь случаев инфекции, вызванной *S. Typhimurium* ПТ 60:2,0 МДа, а в сентябре

был установлен продукт (сердце говяжье, Аргентина), ответственный за выявленную заболеваемость.

Представленные результаты позволили прийти к заключению, что большую роль в формировании популяции микроба как на отдельной административной территории, так в регионе в целом играют поставки из-за рубежа. Глобализация поставок продуктов животноводства ведет к трансконтинентальному распространению сальмонелл, в частности *S. Typhimurium*. Результаты исследования проб (табл. 2) показали, что завоз контаминированной продукции из разных стран проявлялся в заболеваемости населения не только в Приморском крае, но и на других территориях Сибири и Дальнего Востока.

Так, ветеринарной службой Приморского края в 2010 г. из трех проб импортной продукции (свинина без кости, щека; США, Германия), был выделен микроб ПТ 60:4,0:3,0 МДа. Завоз контаминированной продукции отразился в заболеваемости населения Приморского края в 2012 г. (июль, сентябрь, октябрь) и в 2013 г. (январь, июнь–август и октябрь–ноябрь), кроме того, случаи заболевания, вызванные микробом данного типа, отмечены в Хабаровском крае в 2013 г. (июнь). Всего штаммы были изолированы от 14 больных. Также поставки контаминированной продукции (щека свиная, США), из которой в Приморском крае выделены микробы ПТ 60:26:2,0 МДа и 60:30:2,0 МДа, сказались на заболеваемости населения в Приморском крае (2010, 2011 и 2013 г.) и в Новосибирской области (2012 и 2013 г.)

Подобная же ситуация с завозом импортной продукции зарегистрирована и при изучении других штаммов, выделенных из проб продуктов ветеринарной службой Приморского края. Микроб ПТ 60:3,0:2,5 МДа, выделенный из щеки свиной (США) в Приморском крае в 2010 г., не проявился в заболеваемости населения, однако его штаммы были выделены от больных в Томской области в июне–июле 2008 г., и в Новосибирской области в 2008 г. и 2011–2013 гг. Микроб ПТ 30 МДа был выделен из пробы щеки свиной (Нидерланды) в Приморском крае в 2012 г., завоз контаминированной продукции реализовался в заболеваемости населения в Якутии в 2010 г. (май, июль) и в Иркутской области в 2011 г. (август–октябрь) и в 2012 г. (май–июль).

Таким образом, формирование популяции штаммов *S. Typhimurium*, выделенных от больных на отдельной территории, складывается из популяции микроба, циркулирующего на местных предприятиях животноводства, завозной ее части из других регионов страны и миграции при глобализации поставок из-за рубежа.

Эпидемиологические исследования не вызывают сомнений в тесной связи антибиотикорезистентности сальмонелл, выделяемых от людей и животных [7]. Нами изучена чувствительность к антибиотикам у 102 штаммов *S. Typhimurium*, ПТ которых были выделены из проб продуктов и получили отражение в этиологии сальмонеллезной инфекции. Из них у 35,3 % штаммов выявлена чувствительность ко всем изученным

антибиотикам, 11,8 % (12 штаммов) были резистентны к одному препарату, при этом два из них – только к налидиксовой кислоте и по 5 штаммов – к ампициллину и тетрациклину. Резистентность к двум антибиотикам определена у 7,8 %, к трем – у 13,7 %, к четырем и более препаратам (полиантибиотикорезистентность) – у 31,4 % штаммов, при этом 24,5 % штаммов были резистентны к комплексу ампициллин-стрептомицин-тетрациклин-хлорамфеникол (табл. 3).

Таблица 3

Антибиотикочувствительность различных ПТ *S. Typhimurium*

ПТ, МДа	Кол-во штаммов: все-го / чувствительных или резистентных	Чувствительность штаммов (абс.) ¹	Территория, источник и год выделения ²
60	11/7	Чувствительные	Пк, продукт США (2008)
			Пк, больной (2008,2013)
			Кк, больной (2011–2013)
			Но, больной (2011)
	11/4	AmTn (2) AmSmTn (1) AmCflCfrCft (1)	Пк, больной (2012),
			Ио, больной (2011)
			Пк, больной (2012)
			Пк, больной (2012)
60:2,0	11/2	Чувствительные	Пк, больной (2008)
			Кк, больной (2012)
	11/9	Nal (1) AmSmCm (6) AmSmTnCm (2)	Пк, больной (2012)
			Пк, больной (2008,2011,2012)
			Пк, больной (2008)
			Со, больной (2012)
60:2,3	13/13	Чувствительные	Пк, больной (2008)
			Но, больной (2009)
			Кк, продукт местный (2010),
			Кк, больной, (2010, 2012, 2013)
60:3,0:2,5	6/6	Tn (5) AmTnCm (1)	Но, больной (2008, 2011, 2012)
			Пк, продукт США (2010)
			Пк, больной (2012)
60:4,0:3,0	11/11	AmTnCm (1) AmTnCmNal (6) AmSmTnCmNal (4)	Пк, больной (2012, 2013)
			Хк, больной (2013)
			Пк, продукт США (2010)
			Пк, больной (2012, 2013)
			Пк, больной (2010-2012)
60:26:2,0	9/5	Чувствительные	Но, больной (2010)
			Пк, продукт США (2010)
	9/4	AmSmTn (1) AmSmTnCm (3)	Пк, продукт США (2010)
60:30:2,0	8/7	Чувствительные	Пк, больной (2010-2012)
			Но, больной (2012,2013)
	8/1	AmTnCm (1)	Пк, продукт США (2010)
30	6/1	Чувствительные	Пк, продукт Голландия (2012)
	6/5	Am (5)	Ио, больной (2011, 2012)

¹ Am – ампициллин, Cfl – цефалексин, Cfr – цефепим, Cfu – цефуроксим, Cft – цефотаксим, Cip – ципрофлоксацин, Cm – хлорамфеникол, Gm – гентамицин, Km – канамицин, Nal – налидиксовая кислота, Pm – полимиксин, Sm – стрептомицин, Tn – тетрациклин.

² Ио – Иркутская область, Кк – Камчатский край, Но – Новосибирская область, Пк – Приморский край, Со – Сахалинская область, Хк – Хабаровский край.

Изучение чувствительности штаммов *S. Typhimurium* позволило определить изоляты, выделенные из проб продуктов импортного производства, различных ПТ, несущих полиантибиотикорезистентность. Так, в 2010 г. выявлен завоз различной импортной продукции, загрязненной *S. Typhimurium*, при этом штаммы, выделенные из проб были резистентны к нескольким препаратам: микроб ПТ 60:3,0:2,5 МДа (щеки свинные, США) был устойчив к ампициллину, тетрациклину и хлорамфениколу, микроб ПТ 60:4,0:3,0 МДа (свинина без кости, США) – резистентен к ампициллину, стрептомицину, тетрациклину, хлорамфениколу и налидиксовой кислоте, микроб ПТ 60:26:2,0 МДа, выделенный из четырех проб продукта (щеки свинные, США) также имел полирезистентность к ампициллину, стрептомицину, тетрациклину и хлорамфениколу (у трех штаммов) и к ампициллину, стрептомицину и тетрациклину (один штамм), микроб ПТ 60:30:2,0 МДа (щеки свинные, США) был резистентным к ампициллину, тетрациклину и хлорамфениколу (табл. 3). В популяции микроорганизмов были выделены штаммы, как чувствительные, так и резистентные к антибиотикам. Отдельные типы микроба 60:4,0:3,0 МДа, изолированные от больных, имели множественную резистентность – к ампициллину, стрептомицину, тетрациклину, хлорамфениколу и налидиксовой кислоте. Следует отметить, что подобную резистентность продемонстрировала и сальмонелла, изолированная из импортного продукта, что указывало на вероятность ее завоза на территорию.

Обсуждение полученных данных

Микробиологический мониторинг *S. Typhimurium* показал, что в регионе циркулирует гетерогенная по плазмидной характеристике популяция микроба, которая на отдельных административных территориях (Приморский край) включает в свою структуру до 73 ПТ. При этом в каждой части региона формируется своя популяция этих сальмонелл. Ее анализ на разных территориях показал, что отдельные ПТ микроба отличаются по широте простираения. В литературе описаны разные варианты распространения некоторых ПТ микроба, выделенных от животных в различных государствах [9]. Так, в Дании, Германии, Испании и США циркулирует сальмонелла ПТ 60 МДа. В нашем исследовании такое распространение микроба отнесено к первому варианту. Сальмонелла ПТ 60:1,4 МДа выделена от животных в Дании и Германии, что соответствует передвижению микроба на сопредельных территориях (второй вариант), а микроб 60:1,6 МДа

циркулирует в Германии и Италии, как на отдаленных территориях (третий вариант).

Распространенность ПТ *S. Typhimurium* непосредственно связана с контаминированной сальмонеллами мясной продукцией, реализуемой населению. Так, в Польше в 1979–1998 и 2000–2002 гг. изучена коллекция штаммов *S. Typhimurium*, выделенных от промышленной птицы, свиней и продуктов животноводства, и обнаружено 20 ПТ микроба. При этом штамм, несущий плазмиду массой 64 МДа, наиболее часто выявлялся у птиц, свиней и проб продуктов в разные годы наблюдения [15].

Встает вопрос: с чем связана широта распространения отдельных ПТ сальмонелл и частота их выделения от больных? Учитывая современное состояние торговли продовольственными товарами, можно предполагать, что миграция этих микроорганизмов осуществляется в процессе перевозок контаминированной продукции животноводства как внутри страны, так и экспорта ее из-за рубежа. За период наблюдения была выявлена группа ПТ *S. Typhimurium*, которые выделялись как из проб продуктов, так и от больных людей. В частности, микроб ПТ 60 МДа был выделен из завозной куриной продукции (окорока кур, США) в Приморском и Красноярском краях, при этом данный ПТ выделяется от больных людей на большинстве изученных территорий. При исследовании антибиотикочувствительности определены семь штаммов ПТ 60 МДа, в том числе из мясных продуктов, которые характеризовались чувствительностью к антибиотикам, что подтверждает положение о завозе в Россию из других стран таких разновидностей *S. Typhimurium*.

В последние десятилетия в различных странах мира среди штаммов *S. Typhimurium*, выделенных от людей, животных и из сельскохозяйственных продуктов, появилась и растет доля микроорганизмов, устойчивых к антибактериальным препаратам [14]. Наибольшую проблему представляют штаммы со множественной резистентностью – «полирезистентные» к различным группам лекарств. Например данные, представленные системой надзора за сальмонеллами в США в 2008 г., указывали на то, что 27,7 % исследованных штаммов *S. Typhimurium* имели множественную резистентность [13]. Европейская система надзора представила сведения о том, что 50 % штаммов *S. Typhimurium*, исследованных в 2004 г., имели множественную устойчивость к антибиотикам [12]. В нашем исследовании 31,4 % штаммов микроба, выделенных из различных источников, продемонстрировали полирезистентность к четырем и более антибиотикам различных групп.

Изучение антибиотикочувствительности в комплексе с плазмидным анализом штаммов *S. Typhimurium*, выделенных из проб продуктов, имеет большое значение при исследовании импортной мясной продукции, завозимой в Россию. При анализе выборки штаммов, изолированных из проб продуктов из Аргентины, Голландии, Германии, Испании, США и России, было установлено, что микроб проявлял

как чувствительность к антибиотикам (ПТ: 30 МДа, 60 МДа, 60:2,3 МДа и 80:2,0 МДа) так и резистентность к ним (ПТ: 60:4,0:3,0 МДа, 60:3,0:2,5 МДа, 60:26:2,0 МДа, 60:30:2,0 МДа, 60:30:4,4:3,5:2,0 МДа, 90:5,8:4,5:3,0 МДа). При этом штаммы, выделенные из продуктов, имели резистентность к трем и более антибиотикам, в том числе у разных ПТ микроба, в различных сочетаниях проявилась резистентность к ампициллину, стрептомицину, тетрациклину, хлорамфениколу и налидиксовой кислоте. Эти данные свидетельствуют о том, что с продуктами в Россию завозят штаммы сальмонелл, характеризующихся множественной резистентностью к антибактериальным препаратам.

Анализ результатов антибиотикочувствительности штаммов, изолированных от больных людей, также показал, что отдельные ПТ сальмонелл имеют множественную резистентность к трем, четырем и более антибиотикам, что составило 41,1 % штаммов, выделенных от больных. В литературе описаны штаммы, имеющие множественную резистентность к антибиотикам и выделенные как от животных (свиньи, крупный рогатый скот, промышленная птица) и из проб продуктов, так и от людей [11]. D.L. Baggesen et al. [9] представили данные, наглядно показывающие путь доставки микроба, имеющего множественную резистентность, от зараженных животных через продукты животноводства к человеку. При этом штаммы имели идентичный ПТ, хотя и выделялись в разные годы наблюдения.

Таким образом, плазмидный анализ штаммов *S. Typhimurium*, выделенных на территории региона, в комплексе с изучением их чувствительности к антибиотикам, позволяет типировать микроб на ПТ, выявлять среди них наиболее часто встречающиеся, устанавливать эпидемиологические связи между завозимой продукцией и случаями сальмонеллеза у людей. Полученные результаты можно использовать в целях оптимизации эпидемиологического надзора (информационный блок) и предоставления рекомендаций по перспективам применения тех или иных антибактериальных препаратов для лечения больных.

Выводы

1. Выделенные в регионе от больных людей и из мясных продуктов животноводства штаммы *S. Typhimurium* имели одинаковый ПТ и чувствительность к антибиотикам, что свидетельствует об их эпидемиологической связи.
2. Популяция *S. Typhimurium*, формирующаяся на различных административных территориях Сибири и Дальнего Востока, характеризуется гетерогенностью как по плазмидной характеристике, так и по чувствительности к антибактериальным препаратам, обусловленной поставками контаминированной продукции животноводства из различных регионов России и из-за рубежа. В основном, завезенные штаммы *S. Typhimurium* вызывали вспышечную заболеваемость, тогда как выделенные из местной мясопродукции – спорадическую.

3. С разных территорий в регион попадают как резистентные, так и чувствительные к антибиотикам штаммы *S. Typhimurium*. Для оптимизации системы эпидемиологического надзора за сальмонеллезом, вызванным *S. Typhimurium*, целесообразно поступающую в регион продукцию животноводства выборочно исследовать на сальмонеллез и чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам.

Литература / References

1. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2010. № 4. С. 4–10.
Briko N.I., Pokrovsky V.I. Globalization and epidemic process // Epidemiology and Infectious Diseases. Current items. 2010. No. 4. P. 4–10.
2. Иванов А.С. Современные представления об антибиотикорезистентности и антибактериальной терапии сальмонеллезов // Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2009. Т. 11, № 4. С. 305–326.
Ivanov A.S. The modern ideas of an antibiotic resistance and antibacterial therapy of salmonellosis // Clinical Microbiology and Antibacterial Chemotherapy. 2009. Vol. 11, No. 4. P. 305–326.
3. Раков А.В., Шубин Ф.Н., Кузнецова Н.А. Завоз в Приморский край продуктов, загрязненных сальмонеллами, и их реализация в заболеваемости населения // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2015. Т. 63, № 5. С. 26–30.
Rakov A.V., Shubin F.N., Kuznetsova N.A. Delivery of products contaminated by Salmonella, in Primorye Region, and their realization in population morbidity // Health. Medical ecology. Science. 2015. Vol. 63, No. 5. P. 26–30.
4. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе. М.: МЕДпресс-информ, 2004. 112 с.
Savilov E.D., Mamontova L.D., Astafyev V. A., Zhdanova S.N. Application of statistical methods in the epidemiological analysis. M.: MEDpress-inform, 2004. 112 p.
5. Семина Н.А., Сидоренко С.В., Резван С.П. [и др.]. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2004. Т. 6, № 4. С. 306–359.
Syomina N.A., Sidorenko S.V., Rezvan S.P. [et al.]. Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs // Clinical Microbiology and Antibacterial Chemotherapy. 2004. Vol. 6, No. 4. P. 306–359.
6. Чекунина С.Н. Эпидемиологическая оценка факторов, детерминирующих эпидемический процесс гепатита А и шигеллез (на модели Приморского края): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2017. 20 с.
Chekunina S.N. Epidemiological assessment of the factors determining epidemic process of hepatitis A and shigellosis (on model of Primorsky Krai): autoref. dis. ... candidate of medical sciences. Omsk, 2017. 20 p.
7. Шубин Ф.Н., Маслов Д.В., Белоголовкина Н.А. [и др.]. Теоретические и прикладные аспекты микробиологического мониторинга при сальмонеллезе // Тихоокеанский мед. журнал. 2001. № 2. С. 26–29.
Shubin F.N., Maslov D.V., Belogolovkina N.A. [et al.]. Theoretical and applied aspects of microbiological monitoring of salmonellosis // Pacific Medical Journal. 2001. No. 2. P. 26–29.
8. Шубин Ф.Н., Раков А.В., Кузнецова Н.А. [и др.]. Структура популяции *Salmonella enteritidis* в Приморском крае по данным плазмидного анализа // Журн. микробиол. 2006. № 3. С. 28–33.
Shubin F.N., Rakov A.V., Kuznetsova N.A. [et al.]. Structure of population of *Salmonella enteritidis* in Primorsky Krai according to the plasmid analysis // Zhurn. microbiol. 2006. No. 3. P. 28–33.
9. Baggesen D.L., Sandvang D., Aarestrup F.M. Characterization of

Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104 isolated from Denmark and comparison with isolates from Europe and the United States // Journal of Clinical Microbiology. 2000. Vol. 38. No. 4. P. 1581–1586.

10. Kado C.I., Liu S.T. Rapid procedure for detection and isolation of large and small plasmids // J. Bacteriol. 1981. Vol. 145, No. 3. P. 1365–1373.
11. Malorny B., Schroeter A., Bunge C. [et al.]. Evaluation of molecular typing methods for *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 isolated in Germany from healthy pigs // Vet. Res. 2001. Vol. 32. P. 119–129.
12. Meakins S., Fisher I.S., Berghold C. [et al.]. Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal *Salmonella* isolates in Europe 2000–2004: A report from the Enter-net International Surveillance Network // Microbial Drug Resistance. 2008. Vol. 14, No. 1. P. 31–35.
13. National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS): Enteric Bacteria 2008. Annual Report. URL: http://www.cdc.gov/narms/annual/2008/NARMS_2008_Annual_Report.pdf (date of access: 25.04.2018).
14. Van Duijkereen E., Wannet W.J.B., Houwers D.J., van Pelt W. Serotype and phage type distribution of *Salmonella* strains isolated from humans, cattle, pigs, and chickens in the Netherlands from 1984 to 2001 // J. Clinical Microbiology. 2002. Vol. 40. P. 3980–3985.
15. Wasyl D., Sandvang D., Skov M.N., Baggensen D.L. Epidemiological characteristics of *Salmonella* Typhimurium isolated from animals and feed in Poland // Epidemiol. Infect. 2006. Vol. 134, No. 1. P. 179–185.

Поступила в редакцию 10.05.2018.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF THE IMPACT OF GLOBALIZATION PROCESSES ON THE FORMATION OF POPULATIONS OF *Salmonella* Typhimurium IN PRIMORIE AND OTHER REGIONS OF SIBERIA AND THE FAR EAST

A.A. Kuznetsova¹, F.N. Shubin¹, A.V. Rakov¹, A.A. Yakovlev^{1,2}

¹ Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov (1 Selskaya St. Vladivostok 690087 Russian Federation),

² Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690002 Russian Federation)

Objective. Because of product imports from different countries there is a pronounced migration of serotypes of salmonella into Russia, and there is a risk of import of more highly-virulent and antibiotic-resistant microorganisms with contaminated products.

Methods. We have studied 457 strains of *Salmonella* Typhimurium, isolated from sick people, and 29 strains separated from food products samples in Siberia and Russian Far East. We have analyzed the plasmid features of 486 strains obtained from different ecological origins; sensitivity to antibiotics was studied by disc-diffusion method on Müller–Hinton agar in 102 of them.

Results. It was established that population of *S. Typhimurium*, developed in different regions of Siberia and Russian Far East, is heterogeneous both in plasmid features and in sensitivity to antibiotics. The population is formed because of contaminated products delivery from different regions of Russia and abroad. Generally, imported strains of *S. Typhimurium* caused focal morbidity; meanwhile strains separated from local meat products caused sporadic morbidity. Strains of *S. Typhimurium* separated from sick people and livestock products in the region had a similar plasmid type and sensitivity to antibiotics; this is the evidence of their epidemiological relation.

Conclusions. To optimize the system of epidemiological surveillance of salmonellosis caused by *S. Typhimurium*, it is advisable to examine imported livestock products for the presence of salmonella and sensitivity of separated strains to antibiotics.

Keywords: salmonells, plasmid type, epidemiology, antibiotic-resistance

Pacific Medical Journal, 2018, No. 3, p. 47–53.