

Костанайский региональный университет им.А.Байтурсынова

УДК:619:579.842.14(574.2)

На правах рукописи

МЕНДЫБАЕВА АНАРА МУРАТОВНА

**Исследование особенностей фенотипической и генотипической
резистентности штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих в Северном
регионе Казахстана**

6D120200 – Ветеринарная санитария

Диссертация на соискание учёной степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:
доктор философии (Ph.D),
асс.профессор Р.М.Рыщанова,

доктор философии (Ph.D),
профессор Литовского университета
наук здоровья (Литва)
Modestas Ružauskas

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
1 Обзор литературы	13
1.1 Санитарная безопасность продовольствия с точки зрения нормативно-правовой документации.....	13
1.1.1 Ветеринарно-санитарная оценка продукции животноводства.....	14
1.2 Сальмонелла как возбудитель энтеропатогенных инфекций.....	15
1.3 Эпизоотическая и эпидемическая ситуация по сальмонеллезам на территории северного региона Казахстана.....	27
1.4 Проблема устойчивости сальмонелл к противомикробным препаратам.....	28
2 Собственные исследования	34
2.1 Материалы и методы исследования.....	34
2.1.1 Отбор и подготовка проб.....	36
2.1.2 Выделение и идентификация микроорганизмов.....	37
2.1.3 Биохимическая идентификация набором ЭНТЕРО-Рапид 24.....	42
2.1.4 Молекулярно генетическое типирование штаммов сальмонелл.....	43
2.1.5 Определение чувствительности к антибактериальным препаратам.....	45
2.1.6 Определение генетического профиля антибиотикорезистентных штаммов.....	46
2.1.7 Определение наличия интегронов.....	49
2.1.8 Тестирование способности к биопленкообразованию.....	50
2.1.9 Статистическая обработка данных.....	51
3 Результаты исследований	52
3.1 Результаты выделения и идентификации сальмонелл.....	52
3.2 Результаты серотипирования штаммов сальмонелл.....	54
3.3 Результаты определения чувствительности/резистентности штаммов <i>Salmonella</i> к антибактериальным препаратам.....	61
3.4 Результаты определения генов, кодирующих резистентность к антибиотикам.....	72
3.5 Результаты определения способности сальмонелл к формированию биопленок.....	73
4 Обобщение и оценка результатов исследований	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ	87
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	88
ПРИЛОЖЕНИЕ А - Список научных и методических работ.....	113
ПРИЛОЖЕНИЕ Б - Акт внедрения в учебный процесс.....	115
ПРИЛОЖЕНИЕ В - Акт внедрения в производство.....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ Г - Информационная карта проекта.....	118

ПРИЛОЖЕНИЕ Д - Приказ о создании рабочей группы проекта ПЦФ	120
ПРИЛОЖЕНИЕ Е - Заключительный отчет по проекту.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж - Информация по заболеваемости сальмонеллезом в Костанайской области.....	124
ПРИЛОЖЕНИЕ И - Информация по сальмонеллезам среди животных и птицы по Костанайской области.....	126
ПРИЛОЖЕНИЕ К - Результаты филогенетического анализа.....	127
ПРИЛОЖЕНИЕ Л - Характеристики штаммов сальмонелл, выделенных из различных источников.....	150
ПРИЛОЖЕНИЕ М - Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл.....	153
ПРИЛОЖЕНИЕ Н - Расчёт точного критерия Фишера.....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ П - Сертификаты соответствия штаммов сальмонелл.....	160
ПРИЛОЖЕНИЕ Р - Патент на полезную модель.....	164
ПРИЛОЖЕНИЕ С - Практические рекомендации.....	165
ПРИЛОЖЕНИЕ Т - Учебное пособие	167
ПРИЛОЖЕНИЕ У - Методическое пособие.....	169
ПРИЛОЖЕНИЕ Ф - Справка по обучению и проведению научной работы.....	171
ПРИЛОЖЕНИЕ Х - Сертификат о прохождении обучения компании iMicroQ.....	172
ПРИЛОЖЕНИЕ Ц - Удостоверение о повышении квалификации.....	173

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

СанПиН 2.3.2.1078-01 Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов.

МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

МУ 4.2.2723–10 Лабораторная диагностика сальмонеллезов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды.

ГОСТ 9958-81 Изделия колбасные и продукты из мяса. Методы бактериологического анализа.

ГОСТ 26668-85 Продукты пищевые и вкусовые. Методы отбора проб для микробиологического анализа.

ГОСТ 31659-2012 (ISO 6579:2002) Продукты пищевые. Методы выявления бактерий рода *Salmonella*.

СТ РК ГОСТ Р 50455-2008 Мясо и мясные продукты. Обнаружение сальмонелл (арбитражный метод).

ГОСТ Р 51448-99 (ИСО 3100-2-88) Мясо и мясные продукты. Методы подготовки проб для микробиологических исследований.

ГОСТ Р 52814-2007 (ИСО 6579:2002) Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*.

ГОСТ Р 53430-2009 Молоко и продукты переработки молока. Методы микробиологического анализа.

ГОСТ Р 54354-2011 Мясо и мясные продукты. Общие требования и методы микробиологического анализа.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

АМПЛИФИКАЦИЯ, в молекулярной биологии — процесс образования дополнительных копий участков хромосомной ДНК, как правило, содержащих определённые гены либо сегменты структурного гетерохроматина.

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ (устойчивость к антибактериальным препаратам) - феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов, снижение чувствительности (устойчивость, невосприимчивость) культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества.

АПОПТОЗ — регулируемый процесс программируемой клеточной гибели, в результате которого клетка распадается на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ – часть жизнеспособной ткани или биологически активной жидкости, отобранных с целью проведения диагностики заболеваний животных (кровь, слизь, спинномозговая жидкость, желчь, гной, моча, фекалии, соскобы, материалы, взятые методом биопсии).

БИОПЛЕНКА - множество (конгломерат) микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу.

ГЕН РЕЗИСТЕНТНОСТИ - участок ДНК, кодирующий устойчивость к противомикробным препаратам.

ДЕНАТУРАЦИЯ ДНК - процесс, в результате которого двухцепочечная ДНК разделяется на одноцепочечные.

ИЗОЛЯТ - популяция бактериальных клеток в чистой культуре полученной в лаборатории из одной колонии с питательной среды и идентифицированная до уровня вида.

ИНТЕГРОНЫ - транспозоны, ответственные за горизонтальный перенос генов между разными видами бактерий.

ОТЖИГ - гибридизация праймера с комплементарной последовательностью нуклеиновых кислот в заданных условиях.

ПАТТЕРН - это термин, обозначающий некий повторяющийся шаблон, также им можно назвать образец, модель, схему.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ - биологический материал, взятый у живых или мертвых животных, который содержит или может содержать возбудитель инфекционных или паразитарных болезней, предназначенный для отправки в ветеринарную лабораторию.

ПЛАЗМИДЫ - небольшие молекулы ДНК, физически обособленные от хромосом и способные к автономной репликации.

ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ (ПЦР) - экспериментальный метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного

увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК) в биологическом материале (пробе).

ПРАЙМЕР - это короткий фрагмент нуклеиновой кислоты (олигонуклеотид), комплементарный ДНК- или РНК-мишени, служит затравкой для синтеза комплементарной цепи с помощью ДНК-полимеразы (при репликации ДНК).

ПРОБА - образец, отбираемого от перевозимого (перемещаемого) объекта и биологического материала.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ - состояние устойчивости организма к повреждающим факторам внешней среды различной природы.

СЕРОВАР (Серотип) - группа микроорганизмов одного вида, объединяемых общей антигенной структурой, определяемой серологическими методами диагностики.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА - группа лекарственных средств, объединённых в соответствии с их действием и/или предназначением.

ЧИСТАЯ КУЛЬТУРА (или аксеничная культура) - совокупность микроорганизмов одного вида, имеющих одинаковые морфологические и биохимические свойства и одинаковые свойства их культур.

ШТАММ - чистая культура вирусов, бактерий, других микроорганизмов или культура клеток, изолированная в определённое время и в определённом месте.

ЭКСПРЕССИЯ - преобразование наследственной информации от гена в функциональный продукт - РНК или белок

ЭЛЕКТРОФОРЕЗ - это электрокинетическое явление перемещения частиц дисперсной фазы (коллоидных или белковых растворов) в жидкой или газообразной среде под действием внешнего электрического поля.

ЭЛОНГАЦИЯ ПРАЙМЕРА - ферментативная реакция, приводящая к синтезу новой цепи ДНК путем добавления одиночных дезоксирибонуклеотидов к 3'-концу праймера.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие обозначения и сокращения:

АБП	- антибактериальный препарат
АКЦ	- амоксициллин
АМП	- ампициллин
АО	- акционерное общество
БЛРС	- бета-лактомазы расширенного спектра действия
ВОЗ	- всемирная организация здравоохранения
ВСА	- висмут-сульфит агар
ВТО	- всемирная торговая организация
ГЕН	- гентамицин
ГОСТ	- Государственный стандарт
ДДМ	- диско-диффузный метод
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОКС	- доксицилин
ЕС	- Европейский союз
ИЛППП	- испытательная лаборатория производства продуктов питания
КазНАУ	- Казахский национальный аграрный университет
КАН	- канамицин
КОКСОН	- Комитет по обеспечению качества в сфере образования и науки
КРУ им.А.Байтурсынова	- Костанайский региональный университет имени Ахмета Байтурсынова
КСЭК	- Комитет санитарно-эпидемиологического контроля
КОЕ/мл	- единица измерения, обозначает количество колониеобразующих единиц в одном миллилитре жидкости
КТЗ	- ко-тримакозол
ЛЕВ	левомицетин
МЗ	- Министерство здравоохранения
мкм	- микрометр
МОН	- Министерство образования и науки
МПА	- мясопептонный агар
МПБ	- мясопептонный бульон
МПК	- минимальная подавляющая концентрация
МУК	- методические указания
МЭБ	- Международное эпизоотическое бюро
НК	- налидиксовая кислота
НИИ ПБ	- научно-исследовательский институт проблем биотехнологии

НИР	- научно-исследовательская работа
нм	- нанометр
ННМЦ	- Национальный научный медицинский центр
НОР	- норфлоксацин
НПЦ	- научно-производственный центр
НЦЭ	- Национальный центр экспертизы
ООН	- Организация объединенных наций
ОФ	- офлоксацин
ПЦР	- полимеразно-цепная реакция
ПЦФ	- программно-целевое финансирование
РА	- реакция агглютинации
РГУ	- Республиканское государственное предприятие
РК	- Республика Казахстан
РНК	- рибонуклеиновая кислота
РФ	- Российская Федерация
СанПиН	- санитарные правила и нормы
СТР	- стрептомицин
США	- Соединенные штаты Америки
ТЕТ	- тетрациклин
ТР ТС	- Технический регламент таможенного союза
тРНК	- транспортная рибонуклеиновая кислота
УПП	- устойчивость к противомикробным препаратам
ФБУН	- федеральное бюджетное учреждение науки
ФД	- фурадонин
ФРН	- фуразолидон
ЦИП	- ципрофлоксацин
ЦПР	- цефоперазон
ЦФМ	- цефподоксим
ЦФН	- цефокситин
ЭНР	- энрофлоксацин
bp	- пара оснований
FAO	- Food and Agriculture Organization
GMP	- Good Manufacturing Practices
НАССР	- Hazard Analysis and Critical Control Point
NTS	- нетифоидные сальмонеллы
LPS	- липополисахарид
pH	- водородный показатель
RVS - бульон	- среда Раппапорт-Вассилиадис
SPI	- острова патогенности сальмонелл
SS - агар	- агар Сальмонелла-Шигелла
ТАЕ	- трис-ацетатный буфер
TSI	- среда с тройным сахаром и железом
XLD - агар	- ксилоза-лизин-дезоксихолатный агар

ВВЕДЕНИЕ

Развитие и распространение устойчивости к противомикробным препаратам является одним из наиболее важных эволюционных изменений в современную эпоху. Устойчивость к противомикробным препаратам - проблема общественного здравоохранения, вызывающая озабоченность во всем мире [1, 2, 3]. Резистентность резко возросла среди бактерий, имеющих клиническое значение, по сообщениям Craig Baker-Austin с соавторами [4] первопричиной является селективное давление, вызванное широким использованием коммерческих антибиотиков в медицине и ветеринарии.

В 2015 году на 68-ой сессии Всемирной организации здравоохранения принят глобальный план действий по устойчивости к противомикробным препаратам. Констатируя неотложную потребность в более скоординированной и гармонизированной системе надзора для мониторинга устойчивости к противомикробным препаратам на национальном, региональном и глобальном уровнях, ВОЗ предложил международным, региональным и национальным партнёрам осуществить необходимые мероприятия с целью внести вклад в решение задач масштабного плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [5, 6, 7, 8].

В конце 2016 года страны - члены ООН приняли совместное заявление о необходимости принятия мер по борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами и обеспечить контроль за применением противомикробных препаратов. За всю историю существования организации проблема антибиотикорезистентности микроорганизмов стала четвёртой проблемой здравоохранения, вынесенной на обсуждение Генеральной ассамблеи после ВИЧ-инфекции, лихорадки Эбола и неинфекционных заболеваний (таких как болезни сердца, сахарный диабет и другие) [9, 10].

Salmonella входит в число микроорганизмов, у которых появилось определённое количество устойчивых серотипов, встречающихся в пищевой цепи [11, 12]. Резистентность к антибактериальным препаратам (АБП) у штаммов сальмонелл, способных вызывать заболевания или носительство у людей и животных, является нежелательным, но практически неизбежным следствием широкого использования их в животноводстве, птицеводстве и медицине [13, 14]. Интенсивное использование АБП усиливает селекцию резистентных штаммов сальмонелл, резервуаром, которых являются животные. Посредством «пищевой цепи» такие штаммы нередко передаются человеку. Резистентность сальмонелл к препаратам, используемым для лечения, представляет большую проблему для здравоохранения [15].

Использование антибиотиков в сочетании с горизонтальной передачей генов, передающих резистентность, между бактериями привело к появлению множественной лекарственной устойчивости, которая представляет собой устойчивость к двум или более антибактериальным препаратам, значительно ограничивая терапевтические возможности для лечения заболеваний как людей, так и животных [4, 16].

Огромное количество различных генов может отвечать за устойчивость к противомикробным препаратам [17, 18, 19]. Идентификация таких генов важна для понимания эпидемиологии устойчивости, для проверки нечувствительных фенотипов и для идентификации устойчивых штаммов, когда гены слабо экспрессируются *in vitro* [20, 21].

Цель работы: Особенности фенотипической и генотипической резистентности штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории северного региона Казахстана.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1) Выделить и идентифицировать бактериальные культуры *Salmonella spp.* из различных источников, изучить их биологические свойства.

2) Провести молекулярно - генетическое типирование штаммов сальмонелл.

3) Тестировать и определить спектр лекарственной резистентности выделенных штаммов *S. enterica* к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп.

4) Определить генетический профиль антибиотикорезистентных штаммов бактерий.

5) Исследовать способность штаммов *S. enterica* к биопленкообразованию.

Объект исследования: бактериальные изоляты сальмонелл, выделенные из различных источников на территории Костанайской и Северо-Казахстанской областей.

Предмет исследования: антибиотикорезистентность и молекулярно-генетические механизмы устойчивости штаммов *Salmonella*.

Научная новизна

Впервые на территории Северного Казахстана проведены исследования по изучению антибиотикорезистентности штаммов сальмонелл, выделенных из различных источников к широкому спектру антибактериальных препаратов. Полученные новые данные позволили оценить существующий уровень распространённости резистентных форм сальмонелл, выделяемых из различных источников к группам антибактериальных препаратов, включая критически важные для терапии человека.

Установлено, что более 90% штаммов сальмонелл, выделенные из различных источников, обладают устойчивостью по крайней мере к одной группе антибактериальных препаратов, используемых для лечения энтеробактериальных инфекций.

Выявлена высокая частота выделения штаммов *Salmonella*, устойчивых к тетрациклину, нитрофуранам, бета-лактамам и хинолонам.

Определена генотипическая резистентность штаммов сальмонелл - присутствие 20 генов, кодирующих устойчивость к антибактериальным препаратам 6-ти фармакологических групп.

В образцах ДНК с био- и патматериала от животных и продуктов животного происхождения обнаружено присутствие интегронов классов 1 и 2 (teg1 и teg2).

Теоретическая и практическая значимость

На основании проведенных исследований разработаны и предложены:

- Практические рекомендации «Лабораторная диагностика и идентификация возбудителей стафилококкозов, сальмонеллезов и эшерихиозов» для специалистов диагностических лабораторий, преподавателей, студентов, магистрантов и докторантов ветеринарных специальностей (приложение А);

- Методическое пособие «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» для специалистов диагностических лабораторий, преподавателей, студентов, магистрантов и докторантов ветеринарных специальностей (приложение А);

- Учебное пособие «Диагностика возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний» внедрено в образовательный процесс кафедры ветеринарной санитарии (приложение Б) и применяется в качестве учебного материала при чтении лекций и проведении лабораторных и практических занятий.

Результаты НИР внедрены в производство ТОО Milk Farm KZT (приложение В), даны практические рекомендации по профилактике мониторинга и распространения антибиотикорезистентности.

Работа выполнена в рамках проекта грантового финансирования МОН РК AP05131447 «Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний Северного региона Казахстана» (приложение Г), бюджетная программа 217 «Развитие науки», подпрограмма 102 «Грантовое финансирование научных исследований», а также в рамках научно-технической программы BR10764944 «Разработка методов аналитического контроля и проведения мониторинга безопасности пищевой продукции» финансируемой МСХ в рамках бюджетной программы 267 «Повышение доступности знаний и научных исследований», подпрограмма 101 «Программно-целевое финансирование научных исследований и мероприятий», проект «Анализ рисков появления резистентности к антибиотикам патогенной микрофлоры, выделяемой от животных и из сырья и продуктов животного происхождения» (приложение Д).

Положения, выносимые на защиту

1. Серотипы сальмонелл, циркулирующие на территории Костанайской и Северо-Казахстанской областей.

2. Распространённость сальмонелл, устойчивых к антибактериальным препаратам, выделенных из различных источников.

3. Профиль фенотипической и генотипической резистентности штаммов *Salmonella* к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп.

Апробация работы

Основные положения, выносимые на защиту, были доложены на международных научно-практических конференциях:

- в материалах международной научно-практической конференции «Байтурсыновские чтения – 2019» 26 апреля 2019 г. (Костанай);

- в материалах международной научно-практической конференции «Перспективы развития племенного животноводства», посвященной дню чествования 80-летнего юбилея доктора сельскохозяйственных наук, профессора Найманова Д. К., 9 октября 2020 год (Костанай) (приложение А).

Публикации

Результаты диссертационных исследований и основные положения отражены в 9 публикациях, в том числе 3 - в журналах, входящих в международную базу данных Scopus (86%, 83% и 24% процентиля), 2 - в изданиях, рекомендованных КОКСНВО МНВО РК, 2 - в журналах, рецензируемых в системе Российского индекса научного цитирования. Получен 1 патент на полезную модель. Изданы: 1 - практическая рекомендация, 1 - учебное пособие, 1 – методическое пособие.

Степень достоверности результатов

Использование современных методов определения чувствительности к антибактериальным препаратам и молекулярно-генетических методов повышают достоверность исследований при определении клинической значимости устойчивости штаммов *Salmonella* к антибактериальным препаратам. Доказано наличие молекулярных механизмов устойчивости у штаммов сальмонелл, выделенных из различных источников. Достоверность полученных данных определяется достаточным объёмом проведённых исследований, применением современных методов. Результаты НИР отражены в заключительном отчёте по проекту AP05131447 «Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний Северного региона Казахстана» (рег.№ 0118РК00397, инв.№ 0220РК00538) (приложение Е).

Личный вклад

Автором проведены теоретические и практические исследования на всех этапах выполнения диссертационной работы. Проведён сбор и обобщение литературных данных. Проведены экспериментальные исследования. Автором проведено обобщение и анализ полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации. Опубликованы статьи, получен патент на полезную модель, подготовлены соответствующие разделы учебно-методических работ.

Объем и структура диссертационных исследований

Диссертационная работа изложена на 176 листах машинописного текста и включает разделы: введение, обзор литературы, собственные исследования, результаты исследований, обобщение и оценка результатов исследований, список использованных источников, приложения.

Работа содержит 24 рисунков, 20 таблиц, 20 приложений, 269 источников литературы.

1 Обзор литературы

1.1 Санитарная безопасность продовольствия с точки зрения нормативно-правовой документации

Одним из наиболее важных документов, устанавливающих стандарты в целях улучшения здоровья, благополучия животных и ветеринарного здоровья населения является Кодекс здоровья наземных животных. Стандарты кодекса официально утверждены Всемирной ассамблеей делегатов – высшим полномочным органом МЭБ [22].

Кодекс здоровья наземных животных, основанный на последних научных знаниях и технических достижениях определяет мировые стандарты здоровья и благополучия наземных животных и ветеринарного здоровья населения.

В основе характеристики санитарной безопасности продовольствия лежат: концепт продовольственной цепи (первичное производство-транспорт-переработка-хранение-дистрибуция), системы санитарной безопасности продовольствия на основе рисков (эталонные животноводческие практики, эталонные санитарно-гигиенические практики; принципы ХАССП), ответственность производителей пищевых продуктов за безопасность продовольствия (соблюдение установленных требований безопасности продукции и обязательная декларация любого несоответствия), ответственность Компетентных органов (планирование политики, создание законов и регулирующих актов в сфере санитарной безопасности, реагирование на вспышки пищевых токсикоинфекций, инспекции и аудиторские проверки операторов продовольственной цепи) [22].

Санитарная безопасность мяса на всей цепи производства регулируется Кодексом рекомендуемых практик по гигиене мяса, изданным Кодексом Алиментариус, в основе которого учтены риски в целях исполнения ветеринарно-санитарных мер на всех этапах цепи производства мяса в особенности пред- и послеубойная инспекция [22].

МЭБ уделяет особое внимание питанию животных как основному пути заноса заразных болезней и распространения таких эпизоотий как ящур, везикулярная болезнь свиней и грипп птиц.

Возбудители болезней домашней птицы в частности *Campylobacter* и *Salmonella* несут угрозу домашней птице, а в отдельных случаях – здоровью человека, вызывая значительные общественные и экономические последствия. Мерами биологической безопасности для предотвращения заноса и распространения инфекционных возбудителей по цепи производства являются внедрение и следование принципам рекомендуемых практик выращивания и подхода ХАССП. К числу мер профилактики и контроля заболеваний относят вакцинацию, изменение назначения птицы, выбраковка, использование органических кислот [22].

После вхождения Республики Казахстан в состав Таможенного союза 2010 году в целях защиты жизни и здоровья человека и животных, окружающей среды были разработаны Технические регламенты: «О безопасности мяса и мясной продукции» [23] и «О безопасности молока и молочной продукции»

[24]. Настоящие регламенты устанавливают обязательные для применения и исполнения на таможенной территории Таможенного союза требования к продуктам убоя и мясной продукции, к молоку и молочной продукции (перевозка, хранение, производство, реализация, утилизация, маркировка, упаковка).

Методы выявления в определённой массе или объёме пищевого продукта бактерий рода *Salmonella* представлены в таких межгосударственных стандартах как «ISO 6579:2002 Продукты пищевые. Методы выявления бактерий рода *Salmonella*» [25], ГОСТ 21237-75 «Мясо. Методы бактериологического анализа» [26], а также в Методическом указании 4.2.2723-10 «Лабораторная диагностика сальмонеллез, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды» [27].

1.1.1 Ветеринарно-санитарная оценка продукции животноводства

В Казахстане отсутствие сальмонелл в продуктах и сырье животного происхождения регламентируется техническим регламентом таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». Требования к продукции и сырью животного происхождения также утверждены в ТР ТС и Единых ветеринарных требованиях. Так согласно «порядку проведения ветеринарных мероприятий по профилактике сальмонеллеза, осуществляемых на территории ветеринарно-санитарного благополучия» [28] в целях предотвращения выпуска обсеменённой сальмонеллами продукции убоя животных проводят: 1) мероприятия, направленные на повышение санитарной культуры на объектах убоя животных (мясоперерабатывающих предприятиях, убойных пунктах и площадках (площадках по убою сельскохозяйственных животных), на строгое соблюдение режима предубойного содержания и обезвреживания условно годной продукции и сырья животного происхождения; 2) ведут документацию поступающих животных с отметкой о благополучии хозяйствующего субъекта по сальмонеллезу и маркировку туш, головы, ливера, шкур под единым номером; 3) сбор, обеззараживание и утилизацию отходов [29].

Также следует отметить, что бактериологическое исследование на сальмонеллез проводится в обязательном порядке при подозрении на классическую чуму свиней, болезни Ауеске, инфекционном ринотрахеите, пастереллезе, стахиботритоксикозе, пироплазмидозах, беломышечной болезни молодняка сельскохозяйственных животных и птиц [29].

Санитарная оценка тушек и внутренних органов птиц при сальмонеллезе сводится к тому, что при обнаружении сальмонеллеза внутренние органы утилизируют, а тушу проваривают или перерабатывают на консервы. Что касается мяса кроликов и нутрий, то тушки проваривают, а внутренние органы также утилизируют. При наличии дегенеративных изменений в мышцах, то тушку и внутренние органы также утилизируют [29].

Согласно санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам "Гигиенические требования к безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. СанПиН 2.3.2.1078-01" (РФ) [30] сальмонеллы как патогенные

микроорганизмы входят в группу микроорганизмов имеющих определенные гигиенические нормативы по микробиологическим показателям безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Для сальмонелл, как и для большинства групп микроорганизмов нормирование микробиологических показателей осуществляется по альтернативному принципу, сущность которого состоит в нормировании массы продукта, в которой не допускаются бактерии сальмонеллы. Так для сальмонелл масса продукта в граммах в которой не допускается наличие данного микроорганизма составляет 25 грамм. Микробиологический норматив равный массе продукта в 25 г, в которой не допускается наличие сальмонелл также указан в ТР ТС «О безопасности пищевой продукции» [29].

Данная цифра актуальна для следующих групп продуктов:

- мясо (все виды убойных животных), парное в тушах, полутушах, четвертинах, отрубях (подмороженное, охлажденное), блоки из мяса, полуфабрикаты мясные, полуфабрикаты в тестовой оболочке, фаршированные;
- тушки и мясо птицы (охлажденное, замороженное, подмороженное), полуфабрикаты из мяса птицы;
- субпродукты;
- колбасные изделия (сыровяленые, сырокопченые, вареные колбасные изделия, варено-копченые);
- готовые быстрозамороженные блюда из мяса;
- паштеты из мяса;
- фарш;
- яичные продукты (яичный порошок, меланж, белок, желток);
- молоко и молочные продукты (молоко сырое, сливки, сыворотка, пахта, кисло-молочные продукты, национальные молочные напитки, творог, сыры, и т.д.)
- рыба (охлажденная, мороженая и другая рыбная продукция);
- кулинарные изделия с термической обработкой (запеченные, жареные, отварные, солянки, пловы, закуски, студни и т.д.);
- кулинарные изделия без тепловой обработки (салаты, солёная рыба, пасты, икра) [30].

Для куриных яиц, перепелиных и других видов птиц не допускается наличие сальмонелл в 125 г продукта, т.е. не допускается в 5 образцах по 25 г каждый.

1.2 Сальмонелла как возбудитель энтеропатогенных инфекций

Сальмонеллы являются одними из самых важных патогенов пищевого происхождения, которые ежегодно во всем мире приводят к миллионам случаев диарейных заболеваний, тысячам госпитализаций и смертей [31].

По оценкам, во всем мире нетифоидный сальмонеллез является причиной 93,8 миллиона случаев острого гастроэнтерита и 155 000 случаев смерти ежегодно [32]. По оценкам, 80,3 миллиона из этих случаев связаны с пищевыми

продуктами [32]. Нетифоидный сальмонеллез также был связан с различными хроническими последствиями, такими как реактивный артрит и синдром раздражённого кишечника [33]. В результате нетифоидные *Salmonella spp.* может иметь значительное влияние на здоровье населения и экономику общества [34].

Таксономия и номенклатура

Род *Salmonella* принадлежит к семейству Enterobacteriaceae и состоит из двух видов, *Salmonella enterica* и *Salmonella bongori*. Серовары *Salmonella enterica* Typhi, Paratyphi A, Paratyphi B и Paratyphi C называют тифозными сальмонеллами, тогда как другие серовары относятся к нетифоидным сальмонеллам (NTS) [35].

В дополнении (№48) схемы Уайта-Кауфмана-Ле-Минора к ранее описанным сероварам сальмонелл, признанным Сотрудничающим центром Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по справочной информации и исследованиям сальмонеллы (Институт Пастера, Париж, Франция), *Salmonella enterica* и *Salmonella bongori* в настоящее время включают 2637 и 22 серовара соответственно (таблица 1) [36]. Центры по контролю и профилактике заболеваний приняли в качестве официальной номенклатуры следующую схему. Род *Salmonella* содержит два вида, каждый из которых содержит несколько сероваров (Таблица 1). Двумя видами являются *S. enterica*, типовой вид и *S. bongori*, который ранее был подвидом. *S. enterica* подразделяется на шесть подвидов, которые обозначаются римской цифрой и именем (I, *S. enterica subsp. enterica*; II, *S. enterica subsp. salamae*; IIIa, *S. enterica subsp. arizonae*; IIIb, *S. enterica subsp. diarizonae*; IV, *S. enterica subsp. houtenae*; и VI, *S. enterica subsp. indica*). Подвиды *S. enterica* дифференцированы биохимически и по геномному родству. Серовары сальмонеллы, которые были связаны с недавними случаями болезней пищевого происхождения, включают *S. enterica serovars* Enteritidis, Typhimurium, Newport и Stanley [37].

Таблица 1 - Род *Salmonella*

Виды и подвиды сальмонелл (№)	Количество сероваров
<i>S. enterica subsp. enterica</i> (I)	1586
<i>S. enterica subsp. salamae</i> (II)	522
<i>S. enterica subsp. arizonae</i> (IIIa)	102
<i>S. enterica subsp. diarizonae</i> (IIIb)	338
<i>S. enterica subsp. houtenae</i> (IV)	76
<i>S. enterica subsp. indica</i> (VI)	13
<i>S. bongori</i> (V)	22
Всего	2659

Согласно лабораторного протокола ВОЗ родовое и видовое название обозначают курсивом и дополняют названием серотипа – без курсива с заглавной буквы, при обозначении серовара сальмонелл используют начальную заглавную букву, а при написании вида или подвида прописную.

Предложенная Кауфманом и Уайтом схема классификации используется для дифференциации серологических вариантов сальмонелл. Основана данная дифференциация на реакции агглютинации, проводимой со специфическими О- и Н- антигенными сыворотками.

Сальмонеллы – удлинённые грамотрицательные палочки с закругленными концами. Длина палочек варьируется от 1 до 7 мкм, а ширина от 0,3 до 0,7 мкм (рисунок 1).

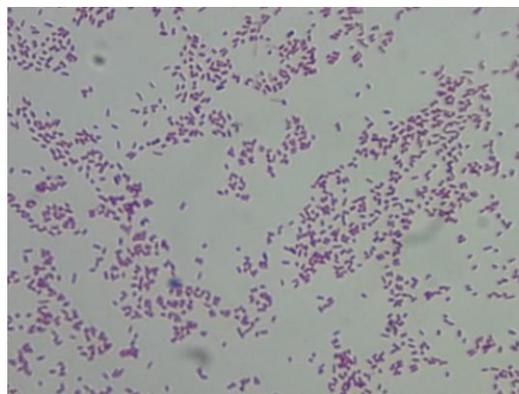


Рисунок 1 - Сальмонеллы под микроскопом (окраска по Граму, увеличение 100х)

Биохимическая идентификация

Salmonella spp. факультативно анаэробные грамотрицательные палочковидные бактерии. Хотя представители рода подвижны через перитрихозные жгутики (жгутики, равномерно распределенные по клеточной поверхности), встречаются не жгутиконосные варианты, такие как *S. enterica* serovars Pullorum и Gallinarum, а также неподвижные штаммы, являющиеся результатом дисфункциональных жгутиков. *Salmonella* являются хемоорганотрофными (способными использовать широкий спектр органических субстратов), способными метаболизировать питательные вещества, как в дыхательных, так и в ферментативных путях.

Бактерии оптимально растут при 37 °С. Сальмонеллы неприхотливы и растут на универсальных питательных средах, таких как мясопептонный агар (МПА), мясопептонный бульон (МПБ), среда Эндо, висмут-сульфит агар, среда Плоскирева и тд.

Для идентификации в основном используют такие дифференциально-диагностические среды как XLD-агар (чёрные колонии с красной прозрачной зоной вокруг колоний), висмут-сульфит агар (чёрные колонии с металлическим блеском с прокрашиванием зоны вокруг и под колониями), Эндо (прозрачные, бесцветные или розоватые колонии), Плоскирева (прозрачные, бесцветные, плотные колонии) [27].

Сальмонеллы катаболизируют d-глюкозу и другие углеводы с образованием кислоты и газа. Они не ферментируют сахарозу, но ферментируют маннит.

Сальмонеллы негативны по оксидазе и каталазе и растут на цитрате как единственном источнике углерода, обычно производят сероводород, декарбоксилат лизин и не гидролизуют мочевину. Многие из этих признаков легли в основу предположительной биохимической идентификации изолятов сальмонеллы. Соответственно, типичный изолят сальмонеллы будет производить кислоту и газ из глюкозы в агаризованной среде с тройным сахаром и железом (TSI) и не будет использовать лактозу или сахарозу в TSI или агаре Клигlera. Сальмонеллы кроме Paratyphi A образуют L-лизиндекарбоксилазу; кроме *S. Arizonae* не обладают бета-галактозидазой, не образует ацетоин в реакции Фогес-Проскауэра, не образуют индол [27].

Динамика генетической изменчивости (результат бактериальных мутаций и конъюгированного внутри- и межродового обмена плазмид, кодирующих детерминанты биохимических признаков) продолжает снижать долю «типичных» биотипов сальмонелл.

Использование лактозы и сахарозы сальмонеллезом опосредовано плазмидой, а появление биотипов *lacI* и / или *sucI* в клинических изолятах и пищевых материалах вызывает озабоченность общественного здравоохранения. Эти изоляты могут избежать обнаружения на дисахарид-зависимых носителях, которые обычно используются в больницах и лабораториях пищевой промышленности.

Висмут-сульфитный агар остаётся предпочтительной средой для выделения сальмонелл, потому что, в дополнение к его высокому уровню селективности, он эффективно реагирует на образование крайне низких уровней сероводородного газа.

Диагностические барьеры, создаваемые изменяющимися схемами утилизации дисахаридов сальмонеллой, ещё более осложняются растущим числом биотипов, которые не могут декарбоксиллировать лизин, которые обладают уреазной активностью, которые продуцируют индол, и которые легко растут в присутствии KCN (цианистый калий),

Изменчивость биохимических признаков приводит к замене традиционных протоколов тестирования молекулярными технологиями, нацеленными на идентификацию стабильных генов и / или их продуктов, уникальных для рода *Salmonella* [38].

Рост и выживание

Температура. *Salmonella spp.* являются устойчивыми и могут адаптироваться к экстремальным условиям окружающей среды. Некоторые штаммы сальмонеллы могут расти при повышенных температурах (54 °C), а другие проявляют психротрофические свойства [39] (они способны расти в продуктах, хранящихся при температуре от 2 до 4 °C). Кроме того, предварительная подготовка клеток к низким температурам может значительно увеличить рост и выживаемость сальмонелл в охлаждённых пищевых продуктах. О'Брайан и соавторами [40] рассмотрели термическое сопротивление сальмонеллы виды и другие пищевые патогены, связанные с мясом и птицей. Они пришли к выводу, что различные факторы и параметры

участвуют в термическом сопротивлении и инактивации этих патогенов и микроорганизмов, вызывающих порчу, таких как различные температурные воздействия, фазы роста и внутренние условия пищевого продукта. Было обнаружено, что штаммы одного и того же вида микробов способны по-разному реагировать на одни и те же обработки, возможно, из-за специфических изменений в составе гена для каждого соответствующего штамма [41]. Сальмонелла может выживать в течение длительных периодов времени в продуктах, хранящихся при замерзании и комнатной температуре [42]. Жизнеспособность сальмонелл в сухих продуктах, хранящихся при 25 °С, уменьшается с увеличением температуры хранения и с повышением содержания влаги.

Резервуары

Salmonella spp. является важным патогенным микроорганизмом для человека в условиях глобальных поставок продовольствия по нескольким причинам, первое это присутствие данных микроорганизмов в окружающей среде; второе - интенсивные методы ведения сельского хозяйства, используемые в мясной, рыбной и моллюсковой промышленности (способствующие распространению среди животных); и в третьих - переработка побочных продуктов скотобоев в корма для животных.

Животные являются хозяевами и основными переносчиками зоонозного сальмонеллеза. Сальмонеллы обитают в кишечном тракте свиней, крупного рогатого скота, птиц и других пищевых животных, а также диких животных и вредителей. Животные часто являются бессимптомными носителями, которые выделяют бактерии без каких-либо признаков болезни [43]. Сальмонеллы распространяются между животными на ферме, во время транспортировки, в стойлах и при контакте [43, 44]. Сальмонелла от заражённых и инфицированных животных, поступающих на территорию скотобойни, а также от загрязнения окружающей среды на бойне может передаваться в туши во время обработки, а уровень заражения может потенциально увеличиваться во время хранения и распределения, если его не контролировать [45, 46, 47].

Так основными причинами экзогенного обсеменения туш и органов убойных животных являются нарушения санитарно-гигиенических норм при проведении технологических манипуляций по разделке туш (снятие шкур, извлечение внутренних органов и т.д.). Воздух в убойных цехах также может служить источником загрязнения, поэтому тщательная и систематическая обработка помещения, оборудования и инвентаря позволит снизить уровень обсеменённости микроорганизмами. Эндогенное же обсеменение в свою очередь происходит в основном при манипуляциях по извлечению внутренних органов (грудной, брюшной полостей), где основным источником является кишечник. Избежать данный вид обсеменения позволяет быстрое удаление кишечника из брюшной полости, а также правильная перевязка пищевода и содержимого кишечника [48].

Преобладание того или иного штамма сальмонелл зависит от уровня специфичности сероваров в отношении хозяев, а также плотности и

мобильности популяции основного хозяина, а также другие факторы, способствующие выживанию и распространению сальмонелл.

Мировой спрос на продукты питания животного происхождения ежегодно растёт. Ожидается, что с ростом населения мира к 2050 году нам потребуется производить на 70% больше продукции животноводства, чтобы удовлетворить этот спрос (FAO, 2009). Что в свою очередь имеет множество последствий, среди которых безопасность пищевых продуктов [34].

Согласно международному мониторингу [49] проведённому в 2012–2016 годах (таблица 2), источником сальмонеллы могут оказаться:

Таблица 2 – Данные международного мониторинга по выделенным сальмонеллам из пищевых продуктов

Пищевые продукты – источники	Сальмонеллы, выделяемые из продуктов
1	2
огурцы	<i>S. Saintpaul</i>
говяжий фарш	<i>S. Typhimurium</i>
арахисовое масло	<i>S. Bredeney, S. Typhimurium, S. Tennessee</i>
мякоть манго	<i>S. Braenderup</i>
мускусная дыня	<i>S. Typhimurium, S. Newport, S. Panama</i>
свежие плоды папайи	<i>S. Agona</i>
проростки семян	<i>S. Enteritidis, S. Newport, S. Saintpaul, S. Enterica</i>
пшеничные отруби	<i>S. Agona</i>
сухой корм для собак	<i>S. Infantis</i>
сырой полуфабрикат тунца	<i>S. Bareilly, S. Nchanga</i>
турецкие кедровые орехи	<i>S. Enteritidis</i>
мясо домашней птицы	<i>S. Hadar, S. Montevideo, S. Newport, S. Lille, S. Infantis</i>
утиное мясо	<i>S. Altona, S. Johannesburg</i>
гамбургеры из индейки	<i>S. Hadar</i>
фарш индейки	<i>S. Heidelberg</i>
яйца и куриное мясо	<i>S. Enteritidis</i>

В последние три десятилетия в развитых странах источником инфекции нередко оказывались коммерческие пищевые продукты животного происхождения, так, например, в США главным таким источником является говядина, а в Великобритании основным источником сальмонелл является мясо кур (за 2019 год - 83,4% от общего числа). В Казахстане преобладающее количество случаев сальмонеллеза среди людей также связано с употреблением птице-продуктов. В северных и западных частях Европы самыми распространёнными источниками сальмонеллеза являются мясо домашней птицы и свинина. В Италии основным источником является – свинина [50].

Мясо птицы и яйца являются преобладающими резервуарами сальмонелл во многих странах мира. Это связано с растущей популярностью использования домашней птицы в качестве относительно дешёвого источника качественного белка. Птицу легче всего разводить в крупных масштабах, чем любых других сельскохозяйственных животных [51].

Загрязнение мяса птицы может происходить при жизни, а также после убоя. Прижизненное обсеменение в основном происходит во время содержания

и транспортировки птицы. Послеубойное загрязнение отмечается при проведении технологической обработки тушек: шпарки, снятия оперения и потрошении, где загрязнение происходит смываемыми с перьев микроорганизмами, как сапрофитными, так и патогенными. Загрязнение так же возможно при потрошении, при нарушении целостности органов кишечного тракта [52].

В процессе кладки или хранения скорлупа неповреждённых яиц может контаминироваться, а содержимое яйца может быть инфицированным в результате проникновения бактерий через естественные поры в скорлупе или через микроскопические трещинки. Особую озабоченность вызывает проблема трансвариальной передачи серовара *Enteritidis* внутрь яйца ещё до отложения скорлупы. На жизнеспособность этих сероваров *Enteritidis* не влияет практика дезинфекции поверхности яиц [53].

Люди могут заразиться сальмонеллой из нескольких источников и разными путями, включая прямой контакт с живыми животными, окружающую среду и, в меньшей степени, антропонозную передачу. Однако наиболее распространённым источником заражения является заражённая пища: по оценкам, 86–95% случаев связаны с пищей [54].

Люди также служат резервуаром, например, выздоравливающие носители и лица с бессимптомным течением инфекциями. У людей редко возникает хроническое носительство, но довольно часто встречается у птиц и животных. Заражение сальмонеллой происходит при употреблении пищи, молока или воды, загрязнённых фекалиями инфицированных хозяев, или при употреблении заражённых мясных продуктов. *Salmonella* Typhi и *S. Paratyphi* не так широко распространены в природе, колонизация происходит только у людей. Заражение человека этими организмами указывает на контакт с человеческими фекалиями. Однако нетифоидные виды *Salmonella* широко распространены в природе и тесно связаны с животными [55].

Как уже упоминалось, наиболее распространённым источником передачи сальмонеллы является потребление заражённой домашней птицы и мясных продуктов. Загрязнение мясных продуктов в первую очередь связано с воздействием на мясо фекалий во время убоя. Если мясо загрязнено, неправильное хранение или приготовление способствует размножению сальмонеллы. Ведь именно сырьё является источником загрязнения мясного фарша и вследствие колбасных изделий и полуфабрикатов. Загрязнение может происходить на различных этапах технологического процесса (обвалка, жиловка, приготовление фарша, добавление специй) и из разных источников (персонал, оборудование, тара, столы, спецодежда и т.д.) [56].

Передача инфекции от человека к человеку происходит фекально-оральным путём и является проблемой медицинских учреждений, в особенности в местах, где были выявлены случаи нарушения санитарии рук. Исследования, проведённые для изучения выживаемости кишечных патогенов в водной среде, показали, что сальмонелла может перейти в «жизнеспособное, но не культивируемое» (VNBC) физиологическое состояние. Подавляющее

большинство методов обнаружения и подсчёта требуют культивирования сальмонелл с использованием селективных сред. В результате, если полагаться только на методы культивирования для обнаружения жизнеспособных организмов, может произойти грубая недооценка истинной степени жизнеспособности сальмонелл в окружающей среде. Сальмонеллы часто изолированы в загрязнённых водах и могут сохраняться в водах с высоким содержанием питательных веществ. Очистка сточных вод снижает, но не устраняет полностью сальмонеллу. Уровни сальмонеллы, зарегистрированные в хлорированных сточных водах, колеблются от 1 до 1100 клеток/мл [57].

Вода редко является источником возбудителя, вызывающего вспышки инфекции у людей, за исключением *S. Typhi*. Тем не менее, фекальное загрязнение грунтовых или поверхностных вод, а также недостаточная очистка или недостаточная дезинфекция питьевой воды, как было показано, вызывают вспышки сальмонеллеза, передаваемого через воду. Однако пища - гораздо более важный источник заражения сальмонеллой. В свою очередь, естественные водотоки играют важную роль в передаче инфекции между стадами сельскохозяйственных животных и, следовательно, играют роль в передаче зоонозов [58].

Свежие продукты, включая фрукты и овощи, являются основным источником «питательных микроэлементов», например, минералов, полифенолов, каротиноидов, глюкозинолатов, витаминов и макроэлементов, таких как углеводы и клетчатка. Пропаганда здорового образа жизни и правильного питания способствовала увеличению потребления свежих овощей и фруктов во всем мире. Вспышка болезней, связанных со свежими продуктами, также увеличилась [59], особенно с листовой зеленью, включая капусту, салат, шпинат и свежие травы, такие как петрушка и базилик, которые являются потенциальными источниками инфекционных бактерий [60]. Другие свежие продукты, которые, как считается, подвержены риску заражения, включают зелёный лук, ягоды, дыни, помидоры и проросшие семена.

Пути заражения, а также частота заражения свежей продукции на фермах обычно зависит от места выращивания, климатических условий, топографии, близости к местам разведения животных [61]. Как правило, источником кишечных патогенов на ферме являются фекалии человека и животных, которые прямо или косвенно попадают в водоёмы, используемые для орошения растений, обычно через поверхностные стоки, удобрение путём внесения в почву навоза, при этом загрязняя продукты, предназначенные для употребления людьми или животными. Патогены попадают в организм человека или животных, вызывая при этом заболевания, особенно у людей с ослабленным иммунитетом. Затем патогены снова выводятся вместе с фекалиями, и цикл продолжается. Вода для орошения и почва, удобренная навозом, представляют собой два наиболее важных пути передачи кишечных патогенов в свежие продукты на этапе выращивания свежих продуктов [62].

Патогенность и вирулентность

Salmonella enterica представляет собой наиболее патогенный вид и включает более 2600 охарактеризованных сероваров. Сальмонелла может передаваться людям «от фермы к вилке», обычно через заражённые продукты животного происхождения, а именно птицу и продукты птицеводства (яйца), свинину, рыбу и т.д. Некоторые серовары сальмонелл ограничены одним конкретным хозяином, обычно называемым как «ограниченный хозяин», тогда как другие имеют широкий спектр хозяев, известные как «адаптированные к хозяину» серовары. Для того чтобы сальмонелла колонизировала своих хозяев через проникновение, прикрепление и обход механизмов защиты кишечника хозяина, таких как желудочная кислота, желудочно-кишечные протеазы и дефенсины, выявлено, что в патогенезе сальмонеллеза играют решающую роль маркеры и детерминанты вирулентности. Эти факторы включают жгутики, капсулу, плазмиды, системы адгезии и системы секреции типа 3, кодируемые на островах патогенности сальмонелл SPI-1 и SPI-2, а также другие SPI. К эпидемиологически важным нетифоидным сероварам *Salmonella* (NTS), связанным с высоким бременем вспышек пищевых заболеваний *Salmonella* среди людей во всем мире, относятся Typhimurium, Enteritidis, Heidelberg и Newport [63].

Острова патогенности сальмонелл (SPI) - это кластеры генов, расположенные в определённых областях хромосом в бактериальных клетках, которые отвечают за кодирование различных факторов вирулентности (жгутики, капсула, плазмиды, системы адгезии и системы секреции типа 3 (T3SS), кодируемые на островах патогенности сальмонелл SPI-1 и SPI-2, а также других SPI) [64]. Эти кластеры генов или SPI могут располагаться либо на плазмиде, либо на хромосомах; по сравнению с окружающей областью они имеют тенденцию иметь переменный GC состав и фланкированы повторяющимися последовательностями [65].

SPI часто связаны с транспортной РНК (тРНК) и мобильными генетическими элементами, такими как транспозоны или фаговые гены, и имеют тенденцию иметь базовый состав, полностью отличный от основных геномов [66]. На сегодняшний день разными авторами было сообщено о нескольких SPI для разных сероваров *Salmonella*, при этом SPI-1-5 наиболее часто наблюдаются во многих сероварах *Salmonella*, а другие распространены реже среди сероваров сальмонелл [67, 68, 69].

У сероваров *S. enterica* описано 23 островка патогенности, среди них имеются общие как для сероваров тифоидной группы, так и для сероваров нетифоидной группы сальмонелл, в частности пять островков патогенности SPI с 1 по 5 [70].

SPI играют разные роли в патогенезе и вирулентности сальмонелл.

SPI-1 требуется для инвазии клеток-хозяев и индукции апоптоза макрофагов, кодирует 33 протеина, компоненты секреторной системы типа III (T3SS), опероны и эффекторные протеины. Содержит гены *invA*, *invF*, *invG*, *hilA*, *sipC*, *sipD* и другие [71].

SPI-2 необходим для системных инфекций и репликации в макрофагах, кодирует систему сборки жгутиков, участвует во внутриклеточной выживаемости.

SPI-3 для выживания в макрофагах, а также для роста сальмонелл в среде с низким содержанием магния. Содержит ген *mgtC*.

SPI-4 содержит гены, ответственные за секрецию токсина, апоптоз, адгезию к эпителиальным клеткам, а также за выживание внутри макрофагов.

SPI-5 необходим для инвазирования эпителия кишечника и кластеризации генов, которые кодируют несколько эффекторных белков T3SS.

SPI-6 - для транспортировки белков в клеточную среду или клетки-хозяева, кодирует работу T6SS, *safABCD* и *pagN* [72, 63].

Известно, что, по крайней мере, шесть серотипов *Salmonella* (серотипы *Abortus ovis*, *Choleraesuis*, *Dublin*, *Enteritidis*, *Gallinarum/Pullorum* и *Typhimurium*) содержат плазмиду вирулентности [73].

Плазмиды вирулентности *Salmonella*, в совокупности, называемые плазмидами pSV, представляют собой плазмиды IncF, несущие оперон *spv* [74]. Область *spv* вставлена в хромосому у подвидов II, IIIa, IV и VII [75].

Область *spv* (вирулентность плазмиды сальмонелл) является сигнатурным локусом для pSV. Он содержит ген *spvR*, который кодирует LysR-подобный регулятор транскрипции, который положительно регулирует независимую транскрипцию своего собственного гена и транскрипцию оперона *spvABCD*. Белки SpvB, SpvC и SpvD перемещаются в хозяйскую клетку с помощью системы секреции третьего типа (T3SS), кодируемой островком патогенности *Salmonella-2* [75].

Токсины

Сальмонелла продуцирует как эндотоксины, так и экзотоксины. Эндотоксин, липидная часть (липид-A) липополисахарида внешней мембраны (LPS) *Salmonella*, вызывает разнообразные биологические реакции как *in vivo*, так и *in vitro* [76]. Эндотоксины в основном локализуются в клеточной стенке бактерии. Экзотоксины являются продуктом жизнедеятельности бактерий выделяемые в окружающую среду, поражающие отдельные ткани и органы.

Экзотоксины можно подразделить на два типа: цитотоксины и энтеротоксины [73].

Термолабильный цитотоксин вызывает структурное повреждение эпителиальных клеток кишечника за счёт ингибирования синтеза белка. В то время как эндотоксины связаны с липидной частью липополисахарида клеточной стенки сальмонелл. Если эндотоксин попадает в кровоток инфицированного животного после лизиса бактериальных клеток, он может вызвать повышение температуры тела (жар). По данным Turnbull, P.C.B [77] «внутривенно введённый эндотоксин *S. Enteritidis* вызывал поражения печени и селезенки у 2-недельных цыплят». Липополисахариды клеточной стенки также способствуют устойчивости бактериальной клеточной стенки к атаке и перевариванию фагоцитами организма хозяина. Так, например, «утрата способности синтезировать полный липополисахарид клеточной стенки

снижает способность *S. Typhimurium* колонизировать слепую кишку и проникать в селезенку у цыплят-бройлеров». Также активность энтеротоксина вызывает секреторный ответ эпителиальных клеток, что приводит к накоплению жидкости в просвете кишечника [78].

Фимбрии

Фимбрии - внеклеточные отростки длиной 0,5–10 мкм и шириной 2–8 нм. Обычно они участвуют в адгезии и многих других функциях, включая взаимодействие с макрофагами, образование биопленок, устойчивость кишечника и агрегацию бактерий, в частности фимбрии сальмонелл обладают свойством связываться с различными рецепторами клеток-хозяев. Наличие фимбриальных генов к тому же используется для идентификации сальмонелл молекулярно-генетическими методами, а также дифференциации различных сероваров. Адгезивный механизм фимбрий обуславливает их способность к колонизации кишечника, острому и хроническому сальмонеллезу. Помимо колонизации кишечника они играют роль в формировании бактериальных биопленок. Адгезины фимбрий делятся по трём механизмам сборки: СU (путь шаперон-ашер, используется для сборки и секреции адгезивных белковых полимеров, пилей), N/P (нуклеация/преципитация) и T4 (образуют аппарат, содержащий различные белки, способствующие закреплению волокон и обеспечивающие энергию для сборки фимбрия). Ввиду того что многие штаммы сальмонелл приобретают множественную лекарственную устойчивость к антибактериальным препаратам профилактика и борьба с сальмонеллезом требует новых решений. Один из которых исследование и разработка лекарственных веществ, содержащих активные ингредиенты способные блокировать сайты связывания фимбриальных адгезинов, чтобы предотвратить прикрепление к клетке-хозяину [79].

Жгутики

Жгутик бактерий представляет собой органеллу подвижности, состоящую из длинной спиральной нити в качестве пропеллера или роторного двигателя, который приводит в движение быстрое вращение нити для создания тяги [80].

По данным Olsen J.E. «жгутики сальмонелл распознаются хозяином как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, стимулирующие врождённую и адаптивную иммунную систему» [81].

Формирование биопленок у сальмонелл

Считается, что большая часть бактериальной жизни в природе существует в биопленках, при этом способе роста клетки объединяются и внедряются во внеклеточный матрикс, образующийся самостоятельно, обычно в контакте с физической поверхностью. До 40% болезней человека и домашнего скота связаны с биопленками и имеют огромные медицинские и экономические последствия [82, 83].

Образование биопленок является основным признаком, который может быть связан с адаптацией таких пищевых патогенов как сальмонелла к жизни на продуктах питания и поверхностях, контактирующих с пищевыми продуктами. Наиболее распространёнными сероварами образующими

био пленки на поверхности продуктов питания являются *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Typhimurium, *Salmonella* Virchow.

Описание типов био пленок сальмонелл

Для сальмонелл наиболее изученный фенотип био пленок был назван морфотипом rdar, названным так из-за «красного, сухого и грубого внешнего вида колоний, выращенных на чашках с агаром, содержащих краситель конго красный». Благоприятными условиями роста для образования био пленки являются среды с низкой осмолярностью, при температуре ниже 30° С и в присутствии глюконогенных субстратов, таких как аминокислоты. Известно, что «ограничение питательных веществ активизирует производство био пленок, также важными факторами, активизирующими био пленку, являются: уровень микроаэрофильного кислорода, ограничение содержания железа и присутствие бис- (3'-5') - циклического димерного гуанозинмонофосфата или циклического ди-GMP» [82].

По данным Prouty A.M. известно, что *S. enterica* serovar Typhi образует био пленки на поверхности желчных камней у людей и к тому же предполагается, что лечение таких людей антибиотиками в большинстве случаев оказывается неэффективным. Данные исследования подтверждают устойчивость микроорганизмов в био пленках к действию антибактериальных препаратов [82, 84].

Сальмонеллез вызванный резистентными формами микроорганизмов и к тому же обладающими способностью к био пленкообразованию способен нанести непоправимый вред здоровью человека.

Био пленка как способ выживания

Структура био пленки позволяет бактериям выживать в неблагоприятных условиях, таких как воздействие ультрафиолета, токсичность металлов, воздействие кислоты, обезвоживание и засоление, фагоциты, а также действие некоторых антибиотиков и противомикробных агентов [85].

В сельскохозяйственных и промышленных условиях образование био пленок долгое время считалось фактором, объясняющим чрезвычайную устойчивость сальмонелл. Вспышки гастроэнтерита у людей были связаны с потреблением самых разнообразных пищевых продуктов, не только свежих, контактировавших с загрязненными источниками воды, но и обработанных. Многими исследователями проанализированы изоляты, связанные со вспышками сальмонеллеза, сельским хозяйством или перерабатывающей промышленностью на способность к формированию био пленок, и в большинстве случаев исследования давали положительный результат [58, 86, 87].

Транспозонный мутагенез *Salmonella* Typhimurium DT104 в исследованиях Kim S.H. и Wei C.I. показал, что «несколько факторов, включая производство и экспорт экзополимерных веществ, экспрессию жгутиков и регуляцию экзорибонуклеаз и РНК-связывающих белков, участвуют в образовании био пленок и прикреплении к поверхностям» [83, 88]. Также Wong H.S. с соавторами [89] отметили тот факт, что микроорганизмы в составе

био пленки оказались менее чувствительны к действию дезинфицирующих средств по сравнению с планктонными бактериальными клетками. Однако оцениваемые дезинфицирующие средства были способны снизить количество жизнеспособных клеток, заключённых в био пленки, при концентрациях и времени контакта, достаточных для уничтожения планктонных клеток. Исследование Olson M.E. по тестированию био пленок сальмонелл к антибактериальным препаратам показало наличие устойчивости к клоксациллину, гентамицину, окситетрациклину, стрептомицину, тетрациклину, триметоприм-сульфадоксину [83, 88, 90].

Устойчивость во внешней среде

Традиционно считается, что возбудители сальмонеллезов в основном обитают в желудочно-кишечном тракте домашних и диких животных, птиц, рептилий, а также человека, однако в последние года выросло число случаев сальмонеллеза, связанного с нетрадиционными источниками, такими как фрукты, овощи, орехи и специи [91, 92].

Сальмонеллы обладают довольно высоким уровнем устойчивости во внешней среде, главным образом за счет наличия популяционной изменчивости, способствующей развитию устойчивости к абиотическим и биотическим факторам. Так, в исследованиях Зуева В.С. по изучению факторов выживания сальмонелл в водной среде установлено, что сальмонеллы способны к симбиотическим взаимодействиям с одноклеточными водорослями, червями, дафниями и другими [93].

Способность к образованию био пленок является основой адаптации сальмонелл в среде вне организма хозяина. Существуют многочисленные данные демонстрирующие способность сальмонелл к образованию био пленок на абиотических поверхностях, таких как пластик, стекло, резина, цемент, нержавеющая сталь [94]. По данным Джозеф Б. [95] при исследовании чувствительности планктонных клеток и био пленок *S.Typhimurium* к дезинфицирующим средствам у последних было отмечено наличие устойчивости к хлору и йоду [94].

1.3 Эпизоотическая и эпидемиологическая ситуация по сальмонеллезам на территории северного региона Казахстана

Официальная статистика по сальмонеллезам, как среди населения, так и в животноводстве/птицеводстве на территории Казахстана, в частности северного его региона, является стабильной.

В период с 2017 по 2021 года, согласно данным предоставленным РГУ «Департамент санитарно-эпидемиологического контроля Костанайской области КСЭК МЗ РК» зафиксировано 355 случаев заболеваемости сальмонеллезом среди населения Костанайской области, на 100 тыс населения составил 8,34 (приложение Ж).

По данным пресс-службы Министерства здравоохранения Республики Казахстан в 2019 году по стране регистрировалось снижение заболеваемости на

14,0 % по сравнению с 2018 годом, а в 2020 году, в свою очередь, в 2,5 раза [96].

В 2018 году по данным департамента охраны общественного здоровья на территории Костанайской области зарегистрировано 34 случая заболевания сальмонеллезом, где половина заболевших, были дети [97]. В этом же году на прилавках города Петропавловск санитарные врачи обнаружили куриное мясо, зараженное сальмонеллами, тогда из 41 пробы, отобранной в ходе мониторинга, выявили 4 положительные пробы. Источником выделения сальмонелл была импортная продукция российского производства (ООО «Чебаркульская птица»), американские окорочка, полуфабрикаты российского ООО «МПК», а также продукция Акмолинской птицефабрики «Курочка ряба» [98]. Так же в Акмолинской области, в частности в г.Астана (г.Нур-Султан), ранее (2015 год) регистрировалось повышение заболеваемости сальмонеллезом в 4 раза, с 20 случаев до 86 на 100 000 населения. Данный показатель превышал среднереспубликанский в 4 раза. Тогда сальмонеллы стали причиной массовых отравлений в сети общественного питания: ресторан «Старомодный», столовая и буфет для персонала при городской детской больнице №2, столовая международного колледжа непрерывного образования [99, 100].

В общем Костанайская область, характеризуется средними показателями заболеваемости, так на 2017 год здесь зарегистрировано 113 случаев (12,82 на 100 тыс. человек населения), тогда как только в городе Алматы в тот же год зарегистрировано 168 случаев (9,62 на 100 тыс.). Для сравнения в Атырауской области уровень заболеваемости равен 6,5 на 100 тыс. человек населения [101].

На территории Костанайской области, Костанайского района, в период с 2015 по 2021 годы, согласно ветеринарной отчётности, был зарегистрирован сальмонеллез среди домашних гусей (2015 г), число больных птиц составило 32 головы (приложение И). Проведённые нами бактериологические исследования в период с 2018 по 2020 года выявили 55 случаев обнаружения сальмонелл на территории Костанайской и Северо-Казахстанской областей.

По данным Жолдасбековой А. и Бияшева Б. [102] неблагополучными по сальмонеллезу являются Алматинская, Актюбинская и Кызылординская области (по состоянию на 2015-2017 гг.).

Согласно масштабному исследованию посвящённому освещению видового состава возбудителей энтероинфекции сельскохозяйственных животных проведённому в лаборатории противобактериозной биотехнологии КазНАУ, а также в областных ветеринарных лабораториях Республики Казахстан из 900 проб, выделенных от больных и павших животных, а также из фекалий животных изолировано 643 культуры сальмонелл [103]. Данные исследования установили, что основными возбудителями энтероинфекций животных в Казахстане являются сальмонеллы (47,8 % случаев).

1.4 Проблема устойчивости сальмонелл к противомикробным препаратам

Растущие масштабы распространения устойчивости к антибактериальным препаратам вызывают озабоченность ООН и многих национальных агентств, которые в свою очередь признали потенциально катастрофические последствия потери эффективности лекарств. В резолюции генеральной ассамблеи ООН от 2016 года одинаковое внимание уделяется контролю за использованием противомикробных препаратов, как в медицине, так и в сельском хозяйстве [104].

Антибактериальные препараты используются для лечения различных заболеваний, причём крупные и мелкие сельскохозяйственные животные подвергаются индивидуальному лечению, тогда как в условиях интенсивного разведения (птицеводство и свиноводство) применяется в основном массовое пероральное лечение (задаётся с водой или кормом). Здесь практикуется применение антибактериальных препаратов в профилактических целях в отношении прогнозируемых заболеваний или при вспышке болезни [105].

По оценкам от 50 до 80% всех используемых антибиотиков применяется в сельском хозяйстве, а оставшаяся часть для лечения людей [106].

Применение антибактериальных препаратов в качестве стимуляторов роста увеличивает среднесуточный прирост и эффективность кормов на 3-11%. Однако согласно отчёта о науке и технике House of Lords широкое применение антибактериальных препаратов привело к определенным последствиям для общественного здравоохранения [107].

В Европейском Союзе антибиотики в качестве стимуляторов роста запрещены с 2006 года, однако резистентность микроорганизмов до сих пор не снижается [108, 109]. В связи с этим некоторые страны ЕС (Голландия, Латвия и Литва) с 2017 года стали выращивать поголовье без антибиотиков или без использования важнейших для человека классов антибиотиков, также некоторые производители сообщили о своих намерениях вообще запретить использование антибиотиков для сельскохозяйственных животных [8].

Согласно исследования проведённым Jessica M. A. Blair с соавторами «помимо собственной резистентности, способность приобретать или развивать устойчивость к антибиотикам может быть опосредована несколькими механизмами, которые делятся на три основные группы: во-первых, те, которые сводят к минимуму внутриклеточные концентрации антибиотика в результате плохого проникновения в бактерию или оттока антибиотика; во-вторых, те, которые модифицируют мишень антибиотика путём генетической мутации или посттрансляционной модификации мишени; и в-третьих, те, которые инактивируют антибиотик путём гидролиза или модификации» [110].

К генетическим основам устойчивости к антибиотикам относят передачу генов ответственных за устойчивость к антибактериальным препаратам по средствам таких мобильных генетических элементов как плазмиды, транспозоны и интегроны [111].

Плазмиды распространяют детерминанты устойчивости, способствуя горизонтальному переносу генов между неродственными бактериями.

Плазмиды имеют широкий диапазон хозяев и с легкостью могут пересекать границы видов [112].

Транспозоны обладают способностью развиваться как внутри, так и между молекулами, что означает, что они могут перемещаться внутри молекулы ДНК или от одной молекулы ДНК к другой, в основном несут детерминанты ОХА (карбапенемы) и PSE (β -лактамный ген). По сообщениям Вагнера транспозоны обеспечивают устойчивость к антибиотикам из-за наличия дополнительного гена в плазмиде, а также есть вероятность, что транспозоны могут перескакивать с хромосомной ДНК на плазмидную ДНК и наоборот для развития устойчивости [113].

Интегроны связаны в основном с приобретением и мобилизацией генов устойчивости к антибактериальным препаратам.

В настоящее время признано, что основным механизмом возникновения и особенно распространения устойчивости к антибактериальным препаратам является горизонтальная передача генов устойчивости среди микробов, а не вертикальная передача через деление клеток или мутации *de novo* [114]. Гены устойчивости, переносимые между клетками на плаزمидах и других мобильно-генетических элементах могут включаться в хромосомный геном клетки-реципиента и транскрибироваться для синтеза белка. В отличие от эволюционных механизмов горизонтальный перенос генов позволяет бактериям быстро реагировать на давление противомикробных препаратов посредством высокоэффективной передачи сигналов сообщества внутри микробиома [115]. Горизонтальный перенос генов чаще наблюдается при низких концентрациях антибактериальных препаратов. Это может быть связано с тем, что максимальные уровни воздействия противомикробных препаратов обычно выше чем минимальная ингибирующая концентрация, убивающая микроорганизмы, в то время как воздействия препаратов в концентрации ниже минимальной ингибирующей концентрации стимулируют сигнальные пути, задействующие горизонтальный перенос генов между бактериями [106].

Наиболее важными факторами распространения устойчивости к противомикробным препаратам от животных к человеку являются пути, связанные с окружающей средой и пищей, то есть весь путь «от фермы до вилки». Когда речь идёт о продуктах питания человека имеются в виду не только о продукты животного происхождения, но и растения, загрязнение последних антибиотикорезистентными патогенами происходит через воду и почву, которые в свою очередь были загрязнены выбросами животноводства.

Продовольствие и окружающая среда тесно связывают здравоохранение и сельское хозяйство.

Важно отметить, что антибиотики, применяемые для лечения людей и животных, часто принадлежат к одним и тем же фармакологическим группам. ВОЗ и МЭБ составили список «критически важных» антибиотиков для человека и животных, чтобы обеспечить разумное использование лекарств, как в медицине, так и в ветеринарии.

Увеличение числа устойчивых к антибиотикам сероваров сальмонеллы у людей и сельскохозяйственных животных вызывают тревогу [116]. Основная проблема общественного здравоохранения заключается в том, что сальмонеллы стали устойчивыми к антибиотикам, применяемым в медицине, что значительно сокращает терапевтические возможности и угрожает жизням инфицированных людей. Неконтролируемое применение противомикробных препаратов в больницах и других лечебных учреждениях в значительной степени способствует появлению многочисленных устойчивых штаммов [117].

Поскольку эволюционные процессы обеспечивают генетическую и фенотипическую изменчивость генов устойчивости, в бактериальных популяциях всегда будет некоторый уровень фоновой устойчивости. Тем не менее, без селективного давления уровни сопротивления низки, следовательно, повышается шанс на неудачный исход терапии. Устойчивость сальмонелл к одному антибиотику впервые была отмечена в начале 1960-х годов. В свое время, появление серовара *Typhimurium* типа 104 (DT104), в конце 1980-х годов, вызвало серьезные опасения из-за его множественной резистентности к таким препаратам как хлорамфеникол, ампициллин, стрептомицин, сульфаниламиды и тетрациклин [118].

У сальмонелл, выделенных из пищевых продуктов, особую тревогу вызывает устойчивость к хинолонам и цефалоспорином, так как эти группы противомикробных препаратов входят в составленный ВОЗ список антибиотиков, критически важных для медицины человека. Также отмечено, что среди некоторых сероваров сальмонелл широко распространена полирезистентность (к более чем трём классам антибиотиков), особенно среди штаммов *S. Typhimurium* [119].

Фторхинолоны относятся к классу новейших противомикробных препаратов с широким спектром активности, высокой эффективностью и широким применением в медицине и ветеринарии. Так повышение устойчивости штаммов DT104 к фторхинолонам привело к тому, что многие европейские страны запретили использование фторхинолонов, кроме лечения человека [120, 121, 122]. По данным Велдж П. лекарственная устойчивость к фторхинолонам у сальмонелл опосредована наличием генов, кодирующих топоизомеразу и гиразу, такие как *gyrA*, *gyrB* [123].

Проявление устойчивости к цефалоспорином расширенного спектра действия включая цефтриаксон, у нетифоидных *Salmonella spp.*, вызывает серьёзную озабоченность, поскольку это препараты выбора для лечения инвазивного нетифоидного сальмонеллеза у детей. Одним из основных механизмов развития устойчивости бактерий к β -лактамам является прямая инактивация антибиотиков путём ферментативного гидролиза. Продукция β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) является основным механизмом, вызывающим устойчивость у большинства *Enterobacteriaceae*. В последнее время возникновение плазмид-опосредованных БЛРС, а именно СТХ-М, вызывает серьёзную озабоченность, поскольку он обычно обнаруживается у *Salmonella spp.* и связан с гидролизом цефотаксима.

Горизонтальный перенос генов CTX-M ESBL через плазмиды конъюгации и транспозоны является основным процессом, участвующим в приобретении CTX-M ESBL [124].

По сообщениям Хэнсона Н.Д. наличие высокого уровня перекрёстной устойчивости у сальмонелл способствует проявлению различных бета-лактомаз, включая OXA, SHV, CMY и другие [125]. Изоляты карбапенемаз сальмонелл, обладающих устойчивостью к ампициллину и оксациллину, обнаруживают в куриных тушках [126].

За устойчивость к аминогликозидам ответственны гены, кодирующие ферменты ацетилтрансферазы, аденилилтрансферазы и нуклеотидилтрансферазы, расположенные в геномных островках, плаزمидах и интегронах.

За устойчивость к группе тетрациклинов у сальмонелл отвечают гены tet, кодирующие механизмы оттока и вследствие чего придающие устойчивость к таким антибиотикам как тетрациклин, окситетрациклин, доксициклин.

Устойчивость к сульфаниламидам также связана с плазмидами, интегронами и геномными островами сальмонелл. За устойчивость отвечают гены sul, dhfr, вызывающие экспрессию нечувствительной формы дигидроптероатсинтетазы и дигидрофолатредуктазы, соответственно [124].

Основная проблема, связанная с устойчивостью к антибиотикам, заключается в том, что устойчивые к антибиотикам клоны нескольких основных патогенов, включая сальмонеллу, все чаще выделяются из пищевых продуктов, в том числе из пищевых продуктов, птицы, мясных продуктов, свежих продуктов и морепродуктов. Все основные детерминанты устойчивости, включая те, которые придают устойчивость к β -лактамам, β -лактамам расширенного спектра действия, фторхинолонам, аминогликозидам, тетрациклинам и хлорамфениколу, были идентифицированы у различных сероваров сальмонелл, изолированных из пищевых продуктов [124].

В знак признания растущей проблемы устойчивости к противомикробным препаратам ВОЗ представила Ассамблее здравоохранения проект глобального плана действий по устойчивости к противомикробным препаратам (A68/20) [127], который был принят 68-ой сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения в качестве резолюции WHA68.7. в мае 2015 г. [128].

Всемирная ассамблея здравоохранения призвала к укреплению сотрудничества между Продовольственной и сельскохозяйственной организацией Объединённых Наций (ФАО), Всемирной организацией здравоохранения животных (МЭБ) и Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для решения вопросов устойчивости к противомикробным препаратам (УПП) в контексте «Единого здоровья». ФАО принимала активное участие в разработке возглавляемого ВОЗ Глобального плана действий, в котором содержится просьба к ФАО поддерживать осуществление мер в секторах продовольствия и сельского хозяйства по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам [129].

Приверженность стран-членов ФАО работе над устойчивостью к антибактериальным препаратам была подтверждена принятием Резолюции 4/2015 на тридцать девятой сессии Конференции ФАО в июне 2015 года. Эта резолюция является призывом к действию как для членов ФАО, так и самой Организации для решения многогранных аспектов смягчения как воздействия, так и вклада продовольственного и сельскохозяйственного секторов в угрозу, создаваемую устойчивостью к противомикробным препаратам. Здесь описан План действий ФАО по устойчивости к противомикробным препаратам, в котором описывается, как Организация будет осуществлять Резолюцию 4/2105 [130]. План был разработан междисциплинарной группой ФАО для обеспечения учёта всех соответствующих аспектов, включая здоровье и производство наземных и водных животных, выращивание сельскохозяйственных культур, безопасность пищевых продуктов, установление стандартов и правовые аспекты, и его включение в Стратегическую программу ФАО [130].

В основе любой стратегии направленной на сдерживание распространения резистентности к противомикробным препаратам и оптимизацию их терапевтического применения лежит систематический надзор за существующим уровнем резистентности и мониторинг устойчивых бактерий, выделяемых от животных и человека, а также из продуктов и окружающей среды. Так основными задачами, как надзора, так и мониторинга резистентности к антибактериальным препаратам являются: оценка и определение основных тенденций и причин устойчивости; выявление новых механизмов устойчивости; сбор данных для анализа риска здоровью животных и человека; сбор информации о практическом применении антибактериальных препаратов и выработка рекомендаций по безопасному использованию; оценка результативности предпринятых действий [22].

Одной из стратегий борьбы с антибиотикорезистентностью является поиск альтернативы антибиотикам. Так, открытием века в биотехнологии является технология CRISPR, которая включает разработку искусственных противомикробных препаратов. Также в качестве таргетной терапии или профилактики некоторых заболеваний бактериального происхождения используются конъюгаты антибиотиков. Против основных патогенов в качестве антимикробных средств используются бактериофаги [131]. В настоящее время перспективными антибиотиками нового поколения считаются антимикробные пептиды. Они отличаются быстрым уничтожением бактериальной клетки и проявляют меньшую склонность к развитию устойчивости [132]. Перечисленные альтернативы антимикробным препаратам имеют свои достоинства и недостатки, и все ещё требуют дополнительных исследований.

На сегодня одним из наиболее эффективных и доступных способов профилактики заболевания, а следовательно и предотвращения распространения антибиотикорезистентности, является вакцинация как животных, так и людей [133].

2 Собственные исследования

Диссертационные исследования были проведены в рамках проекта грантового финансирования МОН РК АР05131447 «Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний Северного региона Казахстана», и в рамках научно-технической программы BR10764944 «Разработка методов аналитического контроля и проведения мониторинга безопасности пищевой продукции» финансируемой МСХ РК, проект «Анализ рисков появления резистентности к антибиотикам патогенной микрофлоры, выделяемой от животных и из сырья и продуктов животного происхождения»

На базе Научно-исследовательского института прикладной биотехнологии Костанайского регионального университета имени Ахмета Байтурсынова, в лаборатории микробиологических исследований проведены бактериологические исследования образцов био- и патологического материала от животных и птицы, а также продукции животного происхождения, проведены исследования чувствительности в антибактериальным препаратам; в лаборатории молекулярно-генетического анализа проведены исследования методом ПЦР по определению генов резистентности.

В лаборатории микробиологии Института микробиологии и вирусологии Литовского университета наук здоровья (г.Каунас) проведены подбор и апробация праймеров для детекции генов резистентности.

Филогенетический анализ последовательностей гена 16S rRNA штаммов сальмонелл методом секвенирования по Сэнгеру проведён в лаборатории химических и молекулярно-генетических методов исследований и анализа ИЦ ТОО «НПЦ микробиологии и вирусологии» (г.Алматы).

2.1 Материалы и методы исследования

В настоящей работе использовали:

Питательные среды:

- простые: мясо-пептонный агар, питательный бульон (ООО «НПЦ «БИОКОМПАС-С»);
- неселективные: забуференная пептонная вода (ООО «НПЦ «БИОКОМПАС-С»);
- селективные: селенитовый бульон, Раппапорта-Вассилиадиса (ООО «НПЦ «БИОКОМПАС-С»);
- дифференциально-селективные: висмут-сульфит агар (ФГУП «НПО» Микроген), ксилоза-лизин-дезоксихолатный агар (ООО «НПЦ «БИОКОМПАС-С»), среда Плоскирева (ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»);
- дифференциально-диагностические: среда Симмонса, среды Гисса (ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»), Кларка, Эндо, Клигlera, Кесслера, Козера, фенилаланиновая среда, среда с мочевиной Кристенсена, питательный агар полужидкий (ООО «НПЦ «БИОКОМПАС-С»), CHROMagar *Salmonella*, среда с лизином (ООО «Биотехновация»);

- среды для определения чувствительности микроорганизмов: Мюллера-Хинтона (ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии»), АГВ (ООО «НПЦ «БИОКОМПАС-С»).

Биохимическая идентификация: ЭНТЕРОтест 24 (Erba Lachema), ОКСИ-тест (Erba Lachema), ОФ-тест (Erba Lachema), реактив Фогес-Проскауэра, реактив Эрлиха, метиловый красный.

Диагностические сыворотки: моновалентные О- и Н-сыворотки, поливалентные ABCDE (Петсал, ФГУП «СПб НИИВС» ФМБА).

Эталонный штамм: *Salmonella* Typhimurium TA 98 (В РКМ-0162), *E.coli* ATCC 25922 (В РКМ-0447) и (ВРКМ-0053).

Диски с антибиотиками:

- β-лактамы (ампициллин-АМП, 10 мкг (ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера»); амоксициллин-АКЦ, 25 мкг; цефоперазон-ЦПР, 75 мкг; цефокситин-ЦФН, 30 мкг; цефподоксим-ЦФМ, 10 мкг);

- аминогликозиды (стрептомицин-СТР, 10 мкг; канамицин-КАН, 30 мкг; гентамицин-ГЕН, 120 мкг);

- амфениколы (левомецетин-ЛЕВ, 30 мкг);

- тетрациклины (тетрациклин-ТЕТ, 30 мкг; доксициклин-ДОКС, 30 мкг);

- фторхинолоны (энрофлоксацин-ЭНР, 5 мкг; ципрофлоксацин-ЦИП, 5 мкг; норфлоксацин-НОР, 10 мкг; офлоксацин-ОФ, 5 мкг, гемифлоксацин);

- хинолоны (налидиксовая кислота – НК, 30 мкг);

- сульфаниламиды (ко-тримаксозол (сульфаметокзол с триметопримом) - КТЗ, 1.25/23.75 мкг);

- нитрофураны (фуразолидон-ФРН, 300 мкг; фурадонин-ФД, 300 мкг) (НИЦФ).

Полимеразно-цепная реакция:

Вода без ДНКаз, Таq-полимераза (Dream Taq-Green, Thermo Fisher), праймеры (Thermo Fisher, Синтол), маркер на 100 bp (ThermoFisher), агароза Ultrapure (Invitrogen), краска Orange DNA Loading Dye (6X) (ThermoScientific), dNTP микс, буфер TBE 10X, краска для агарозы SYBR SAFE GEL Stain (Invitrogen), олигонуклеотиды 5 OE (СИНТОЛ); GeneJET™ Genomic DNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific Baltics), Maxima Hot-Start Green PCR MasterMix (2X), набор Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems), BigDye® X Terminator™ Purification Kit.

Оборудование: термостат (ТС-1/80СПУ), холодильник (Pozis, Атлант), морозильная камера (Artiko), дистиллятор (ДЭ-ТЗМОИ), микроскоп бинокулярный «Micros» MS-50, аналитические весы (Ohaus Pioneer), pH-метр (150 МИ ИТ), микроволновая печь (Samsung), дозаторы автоматические с переменным объемом (1 – 1000 мкл) (Eppendorf, Iso Lab, Thermo Scientific), автоклав (ВК-75-01), сушильный шкаф, ламинарный бокс (LamSystems), центрифуга-вортекс (MicrospinFV-2400 Biosan), амплификатор (Proflex; Applied Biosystems), камера для электрофореза (Cleaver Scientific Ltd), геледокументирующая система QUANTUM (1100SUPER-BRIGHT; Peqlab), генетический анализатор 3500 (Applied Biosystems), прибор для определения

концентрации ДНК (Qubit3.0 "LifeTechnologies HoldingsPteLtd"), денситометр – DEN-1B (Biosan).

2.1.1 Отбор и подготовка проб

Отбор проб проводили с соблюдением правил асептики в чистую, стерильную, одноразовую посуду, либо в одноразовые пробирки или контейнеры (пакеты).

Отбор проб продукции животного происхождения.

Отбор проб мяса всех видов убойных животных (говядины, баранины, свинины и от других видов сельскохозяйственных животных за исключением птицы), проводили согласно [134, 135, 136] в следующем порядке:

Отбирали часть мышц передней и задней конечности величиной 8*6*6, цельные лимфатические узлы, трубчатую кость (при необходимости) формировали объединённую пробу, выделяли среднюю пробу для проведения исследования 250 грамм.

Пробы фарша и полуфабрикатов (котлеты, пельмени, биточки, шницели, филе, бедро, набор для бульона, суповой набор и т.д.) доставляли в лабораторию в оригинальной упаковке и в замороженном виде.

Отбор проб мяса кур, уток проводили тушками или полутушками, гусей и индеек – четвертинами тушек. Тушки птиц отбирали от поставляемой на реализацию партии методом случайной выборки. Из точечных проб формировали объединённую пробу, из объединённой пробы выделяли средние пробы от партии.

Отбор проб разливного молока и молочных продуктов (сметана, творог), реализуемых на развес, также отбирали в таре предоставляемой производителем (молочные продукты не стерилизованные и не пастеризованные).

От партии домашних яиц отбирали пробы из разных точек в количестве: до 50 яиц - 4 штуки, до 100 - 6 штук, до 1000 - 10 штук, в первую очередь брали яйца, хранившиеся более 7 суток.

Доставку проб проводили непосредственно в день отбора в свежем виде, не консервируя их, в крайнем случае, консервировали 30 % раствором глицерина, либо замораживали [134].

Отбор проб от живых и павших животных (птиц).

От живых животных в одноразовые пластиковые пробирки объемом 50 мл отбирали фекалии, истечения из матки при абортах. Фекалии отбирали либо непосредственно из прямой кишки, либо последние порции с обязательным включением в пробу, при наличии, слизи и крови. Пробы хранили при температуре 5-6 °С в сумке-холодильнике и доставляли в тот же день [137].

От павших животных отбирали паренхиматозные органы (печень, почки, сердце, селезёнка) или их части, слепую кишку с содержимым, при падеже птиц – отбирали труп целиком. Материал отбирали в одноразовые контейнеры (пакеты), хранили в сумке-холодильнике, доставляли в тот же день.

Подготовка проб к анализу

Продукты плотной консистенции измельчали в измельчителе и гомогенизировали с физиологическим раствором, либо отправляли навеску непосредственно в питательную среду неселективного обогащения, в зависимости от исследуемого материала. Для бактериологического исследования использовали навеску массой 25 г для мясных и птицепродуктов, молочных продуктов [27].

Крем, мороженое перед посевом расплавляли на водяной бане.

Для посева яиц отбирали не менее 5 яиц, предварительно обработав скорлупу, отдельно смешивали желтки и белки, затем объединяли в общую пробу и гомогенизировали. Полученный гомогенат использовали для посева [27].

Пробы паренхиматозных органов измельчали и смешивали с физиологическим раствором в соотношении 1:5, отстаивали в течение полу часа и делали посев либо сразу на чашки с дифференциально-диагностической средой, либо на среды селективного обогащения.

2.1.2 Выделение и идентификация микроорганизмов

Микробиологическое исследование сальмонелл

Выделение и идентификацию сальмонелл из продуктов животного происхождения проводили, согласно методическим указаниям 4.2.2723-10 «Лабораторная диагностика сальмонеллезов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды» [27], а также ГОСТ 31659-2012 «Продукты пищевые. Методы выделения бактерий рода *Salmonella*» [25], ГОСТ Р 50455-92 Мясо и мясные продукты. Обнаружение сальмонелл (арбитражный метод), (IDT) [138, 140], ГОСТ 9958-81 Изделия колбасные и продукты из мяса. Методы бактериологического анализа [139], ГОСТ Р 52814-2007 (ИСО 6579:2002) Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella* [141], ГОСТ Р 53430-2009 «Молоко и продукты переработки молока. Методы микробиологического анализа» [142], ГОСТ Р 54354-2011 «Мясо и мясные продукты. Общие требования и методы микробиологического анализа» [143].

Отобранные пробы животного происхождения подготавливали к посеву на питательные среды путём измельчения, затем отбирали 25 г навески образца и вносили в колбы со средой предварительного неселективного обогащения, забуференной пептонной водой, в соотношении 1:10 (рисунок 2) [145].

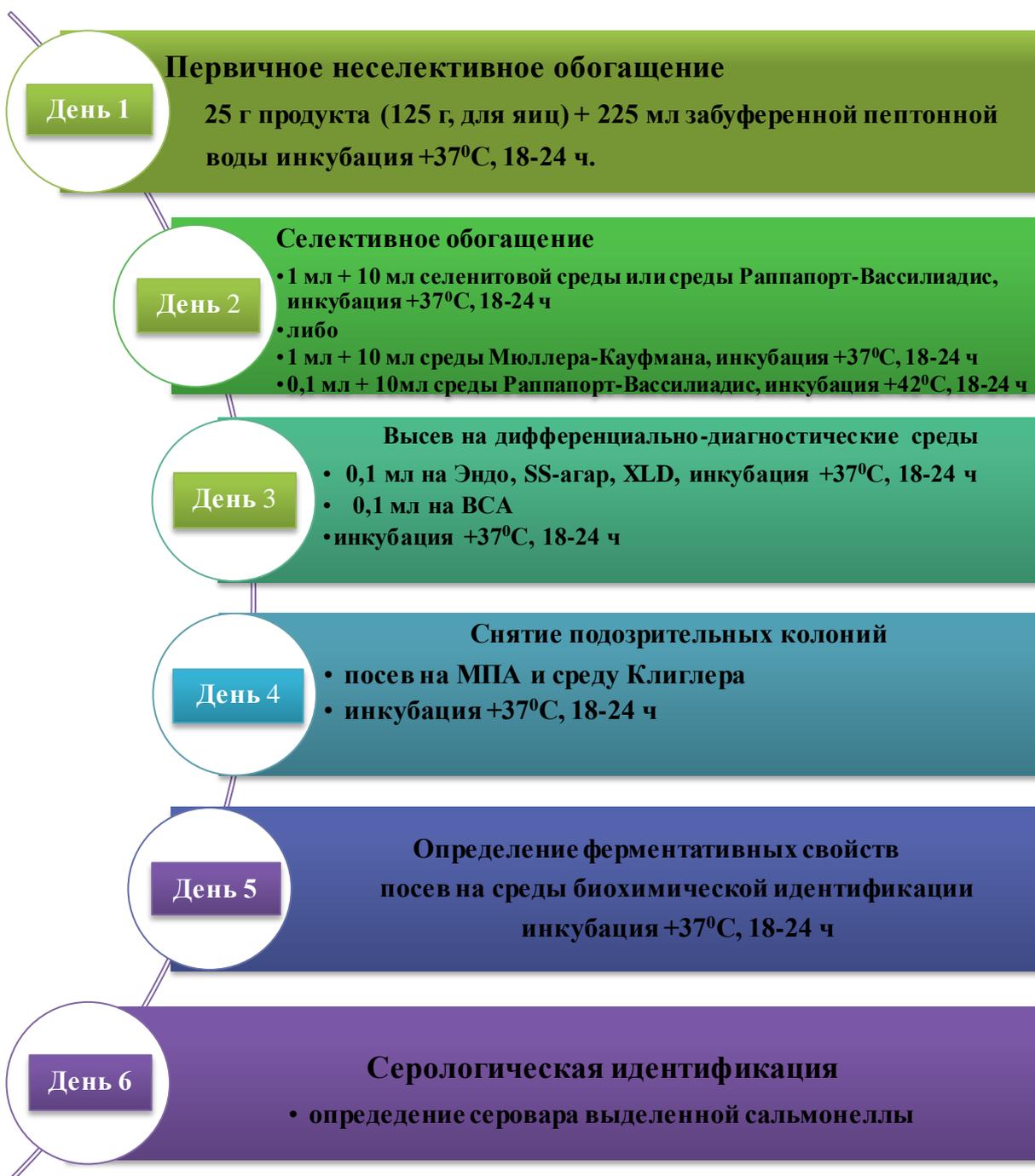


Рисунок 2 - Схема выделения сальмонелл из пищевых продуктов

При выделении сальмонелл из фекалий пробу смешивали с физиологическим раствором в соотношении 1:5 и делали прямой высев 0,1 мл раствора на дифференциально диагностические среды и инкубировали 18-24 часа при температуре 37°C, либо делали посев на среды селективного обогащения (рисунок 3).

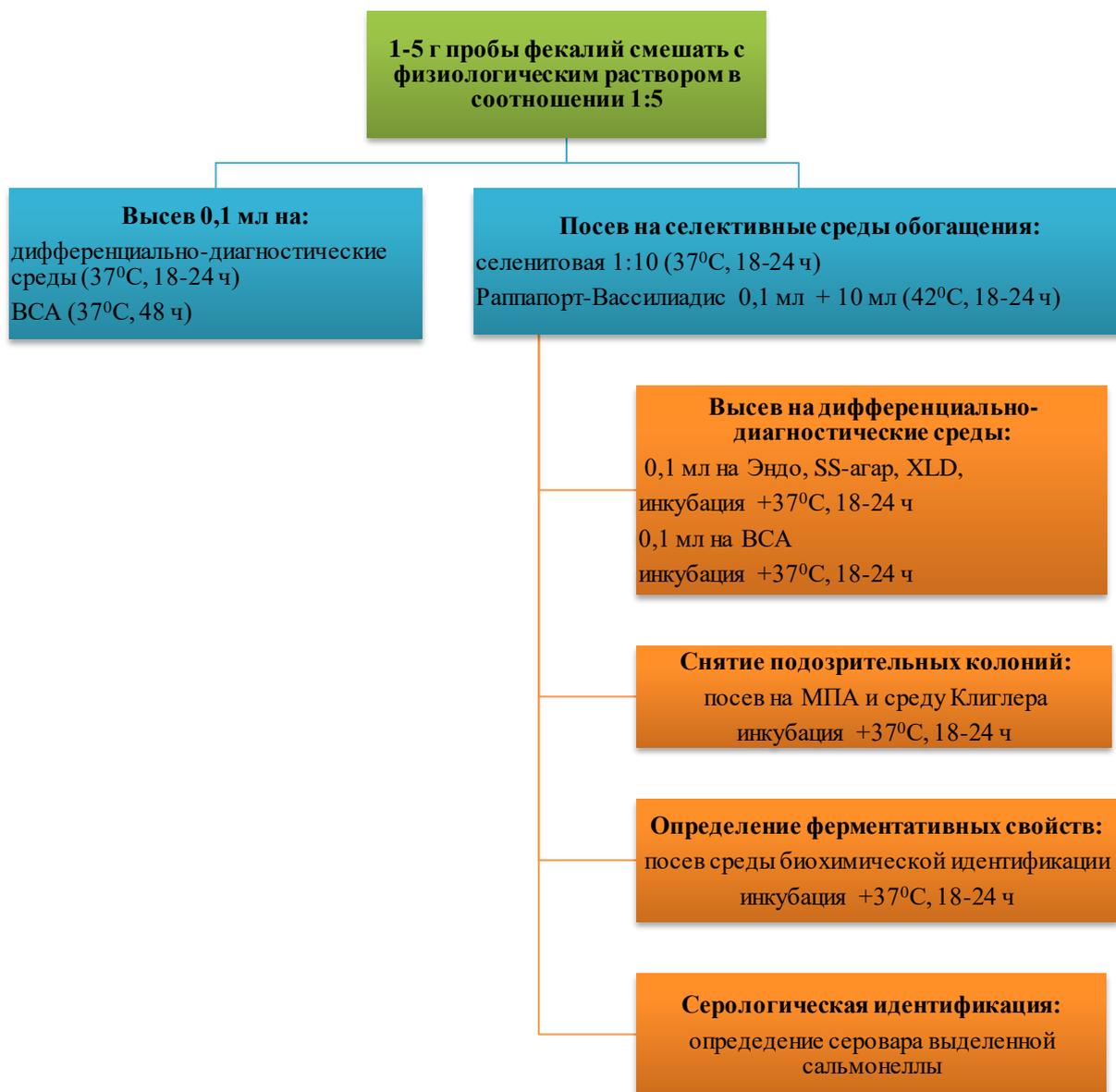


Рисунок 3 - Схема выделения сальмонелл из фекалий

Также для посева с туш (внутренняя и внешняя часть) использовали метод мазка с использованием стерильных тампон-зондов, с последующим посевом на забуференную пептонную воду (9 мл) [146].

Посевы на забуференной пептонной воде инкубировали в течение 18-24 часов при температуре 37 °С.

После инкубации полученную культуру пересевали на среды селективного обогащения: селенитовый бульон и среду Раппапорт-Вассилиадис, инкубировали в течение 19-24 часов при температуре 37 и 42 °С, соответственно.

После инкубации на средах селективного обогащения делали посев на плотные дифференциально-диагностические среды, такие как ксилозо-лизин-деоксихолатный агар (37 °С-24 ч), сальмонелла-шигелла агар (37 °С – 24 ч), висмут-сульфит агар (37 °С- 48 ч), а также среды Эндо и Плоскирева (37 °С – 24

ч). Далее после инкубации в термостате в течение 24 ч (48 ч) при температуре 37⁰С проводили учёт выросших колоний и отсев подозрительных колоний (таблица 3) на мясо-пептонный агар (МПА) и на среду первичной идентификации – среду Клиглера.

Таблица 3 – Рост, характерный для сальмонелл на различных дифференциально-диагностических средах

Питательная среда	Характерные колонии сальмонелл
Ксилозо-лизин-деоксихолатный агар (XLD)	Чёрные с бесцветным ободком за исключением <i>S. Typhi</i> (светлые колонии)
Сальмонелла - шигелла агар (SS)	Колонии с чёрным центром
Висмут-сульфит агар (BCA)	Чёрные колонии, среда под колонией также прокрашивается, за исключением <i>S. Paratyphi A</i> , <i>S. Gallinarum</i> - слегка зеленоватые
Эндо	Бесцветные, прозрачные розоватые
Плюскирева	Бесцветные, розоватые, иногда с чёрным центром.
<i>Salmonella Chrom agar</i>	Фиолетовые, лиловые колонии

Через 24 часа проводили реакции по изменению цвета среды Клиглера. Культуры микроорганизмов, ферментирующие глюкозу (жёлтый столбик), выделяющие сероводород (почернение среды), образующие газ (пузырьки, разрыв среды), но не ферментирующие лактозу (красный скол) отбирали как подозрительные на принадлежность к роду сальмонелла и подвергали дальнейшему исследованию. То есть изучали их ферментативные характеристики, позволяющие определить их родовую принадлежность (короткий биохимический ряд). После того как был подтверждён род проводили биохимическую также проводили тестирование на чувствительность к фагу и серологическую идентификацию с сальмонеллезными сыворотками.

Биохимическая идентификация. Биохимические свойства тестируемых микроорганизмов определяли по способности ферментировать углеводы в средах типа Гисса, образовывать индол, разлагать мочевины, образовывать ацетил-метил-карбинол в реакции Фогес-Проскауэра, ферментировать глюкозу через смешанный кислотный путь в реакции с метиловым красным, способность декарбоксилировать лизин, дезаминировать фенилаланин, а также наличие роста на средах с цитратами (Симмонса) и подвижность.

Микроорганизмы рода сальмонелла ферментируют глюкозу, не ферментируют лактозу, не образуют индол, не разлагают мочевины, отрицательны в реакции Фогес-Проскауэра, положительны в реакции с метиловым красным, декарбоксилируют лизин (кроме *S. Typhimurium*, *S. Enteritidis*), не имеют фенилаланиндезаминазы, способны использовать цитрат

натрия в качестве единственного источника углеводов (утилизируют цитраты), подвижны (кроме *S. Gallinarum*).

Тестирование на чувствительность к сальмонеллезному бактериофагу. Для тестирования использовали чашки с питательным агаром и 4-х (18-ти) часовую бульонную культуру. Разделив чашку сектора, наносили несколько капель тестируемой культуры с помощью одноразовой петли (D=4 мм). Далее подсушивали чашки Петри и на одну каплю наносили бактериофаг петлей меньшего диаметра, на другую каплю в качестве контроля наносили каплю бульона. Чашки с тестируемыми культурами инкубировали при температуре 37⁰С в течение 18-20 часов. Учёт теста проводили по наличию или отсутствию зоны лизиса в месте нанесения бактериофага.

Серотипирование штаммов сальмонелл. Определение О- и Н- антигенов сальмонелл проводили на предметном стекле в реакции агглютинации, согласно МУ 4.2.2723-10 «Лабораторная диагностика сальмонеллез, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды» [27].

Определение О-антигенов

Для постановки реакции разводили коммерческие сыворотки в изотоническом растворе хлорида натрия в объёме 1 мл. На предметное стекло наносили каплю сыворотки и каплю изотонического раствора натрия хлорида (тест на спонтанную агглютинацию). Отбирали петлю исследуемой культуры и эмульгировали сначала в капле изотонического раствора, при отсутствии спонтанной агглютинации манипуляцию повторяли в капле О-сыворотки. Учёт результатов реакции проводили в течение 1-2 минут: положительная реакция – образование хлопьев агглютината в капле, отрицательный результат – гомогенная суспензия.

Определение Н-антигенов

Для постановки реакции также разводили сыворотки согласно инструкции. Определение Н-антигенов проводили с той же культурой, только отбор культуры проводили петлей из конденсата на косяке. Проводили контроль спонтанной агглютинации, эмульгировали тестируемую культуру в капле изотонического раствора и далее в капле Н-сыворотки. Учёт результатов в течение 1-2 минут: положительная реакция – образование хлопьев в капле, отрицательная реакция – гомогенная суспензия.

Серологическую идентификацию сальмонелл начинали с тестирования поливалентной сывороткой к сальмонеллам групп А,В,С,Д,Е, а в случае отрицательного результата с сыворотками более редких групп. После тестирования О- и Н- антигенов определяли серовар штамма, согласно схеме Кауфмана-Уайта [27].

Штаммы сальмонелл, идентифицированные по культуральным, ферментативным и серологическим признакам, при необходимости, подвергали биохимическому типированию.

2.1.3 Биохимическая идентификация набором ЭНТЕРО-Рапид 24

Для ускоренной биохимической идентификации микроорганизмов в течение 4 часов использовали набор ЭНТЕРО-Рапид 24. Набор представлен стрипованными пластинами с питательными средами и субстратами с индолом, лизином, орнитином, уреазой, сахарозой, сорбитолом, трегалозой, глюкозой, пирролидонилариламидазой, эскулином, целлобиозой, мелибиозой, салицином, маннозой, мальтозой, раффинозой, ацетоином, фенилаланином, малонатом, β -галактозидазой, β -глюкуронидазой, α -галактозидазой, β -ксилозидазой, N-ацетил- β -глюкозаминидазой.

Общепринятыми методами выделяли чистую культуру на дифференциально-диагностических средах.

Предварительно проводили тест на оксидазу (ОКСИтест), для этого изолированную колонию тестируемого штамма снимали с плотной питательной среды и втирали в диагностическую зону полоски. Учёт цветной реакции проводили через 30 с – 1 мин. Оценка результата: положительный – синий, голубой; отрицательный – серый. Сальмонеллы не содержат фермент цитохромоксидазу.

Далее проводили микроскопию мазка испытуемой культуры, окрашенной по Граму. Сальмонеллы грамотрицательные палочки.

Для установления принадлежности тестируемой культуры к группе ферментирующих микроорганизмов проводили тест на ферментацию глюкозы (ОФтест). Готовили суспензию в стерильном незабуференном физиологическом растворе из суточной культуры мутностью 4 по МакФарланду. В лунку планшета вносили по 100 мкл бактериальной суспензии и сверху для создания анаэробных условий вносили 3 капли парафинового масла, инкубировали при температуре 37⁰С в течение 2-4 часов. Учёт реакции проводили по изменению цвета в лунке: положительный – жёлтый; отрицательный – зелёный.

Приготовление бактериальной суспензии: из суточной культуры готовили суспензию в физиологическом растворе, соответствующую 3 степени мутности по МакФарланду.

Инокуляция: готовую суспензию тестируемой бактериальной культуры вносили по 100 мкл в каждую лунку планшета (3 ряда). В лунки с тестом на индол, лизин, орнитин, уреазу и глюкозу добавляли парафиновое масло, для создания анаэробной среды.

Инкубировали при температуре 37⁰С в течение 4 часов.

Учёт результатов. Согласно инструкции, вносили реактивы для теста на индол, пирролидонилариламидазу, ацетонин и фосфатазу. Инкубировали ещё 30 минут при температуре 37⁰С. Затем проводили учёт всех биохимреакций.

Полученные результаты сравнивали с цветной шкалой (рисунок 4).

ENTERO-Rapid 24									MIKROLATEST
Barevná škála / Farebná stupnica / Colour scale / Цветная шкала / Porównawcza skala barw / Színskála / Farbskala / Escala de colores									
1	H	G	F	E	D	C	B	A	
	IND	LYS	ORN	URE	SUC	SOR	TRE	GLU	
(+)	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
(-)	●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
2	H	G	F	E	D	C	B	A	
	PYR	ESL	CEL	MLB	SAL	MNS	MLT	RAF	
(+)	●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
(-)	●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
3	H	G	F	E	D	C	B	A	
	VPT	PHE	MAL	ONP	GLR	aGA	bXY	NAG	
(+)	●●	●	●●	●●	●●	●●	●●	●●	●●
(-)	○	○	●●	○	○	○	○	○	○

www.erbalachema.com

Рисунок 4 – Цветная шкала

Результаты сравнения вносили в соответствующие ячейки специального бланка для идентификации (рисунок 5).

MIKROLATEST [®]									Erba Lachema www.erbalachema.com	
Datum/Date/Дата			Zprac./Proc./Рез. анализ							
Kmen č./Strain No./No. анализа			Poznámky/Notes/Примечания							
	H	G	F	E	D	C	B	A		
1	IND	LYS	ORN	URE	SUC	SOR	TRE	GLU		
2	PYR	ESL	CEL	MLB	SAL	MNS	MLT	RAF		
3	VPT	PHE	MAL	ONP	GLR	aGA	bXY	NAG		
Dodatek testy/Additional tests/Дополнительные тесты			Identifikace/Identification/Идентификация							

Рисунок 5 – Бланк идентификации MikroLatest

Идентификацию проводили с помощью идентификационной таблицы, представленной в инструкции к набору, либо на сайте производителя тест-системы.

2.1.4 Молекулярно - генетическое типирование штаммов сальмонелл

Молекулярно-генетическое типирование сальмонелл проводили методом секвенирования 16S rRNA гена по Сэнгеру.

Выделение ДНК

Использовали суточные культуры бактерий для выделения геномной ДНК с помощью набора для выделения ДНК GeneJet Genomic DNA Purification Kit согласно протоколу производителя (Thermo Fisher Scientific Baltics, Vilnius,

Lithuania). В полученных образцах ДНК измеряли концентрацию с помощью набора Qubit™ dsDNA HS Assay Kit (Life Technologies, Oregon, USA) на флуориметре Qubit® 2.0.

В качестве генетического маркера был использован участок гена 16S рРНК, полученный с помощью универсальных праймеров: 8F (5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3') [144] и 806R (5'-GGAСТACCAGGGTATСТААТ-3') [147].

Приготовление реакционной смеси

Реакционная смесь (25 мкл) содержала (таблица 4):

Таблица 4 – Состав реакционной смеси

Реактив	На 1 образец
Maxima Hot Start Green PCR Master Mix (2X)	12.5 мкл
8F (1 микромоль)	1 мкл
806R (1 микромоль)	1 мкл
ДНК	0,5 мкл
Вода	10 мкл
Конечный объем	25 мкл

Аmplification проводили в термоциклере Mastercycler proS (Eppendorf) по следующему режиму (таблица 5).

Таблица 5 – Режим амплификации

Режим	Температура	Время	Число циклов
Начальная денатурация	95 °C	7 минут	1
Денатурация	95 °C	30 секунд	30
Отжиг	55 °C	40 секунд	
Элонгация	72 °C	1 минута	
Завершающая элонгация	72 °C	10 минут	1

Визуализацию ПЦР продукта проводили в 1,5% агарозном геле в УФ-транслюминаторе, а также на биоанализаторе Agilent 2100 (Waldbronn, Германия) с использованием набора Agilent DNA 1000 Kit (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany). ПЦР продукт очищали с помощью реагента ExoSAP-IT™ (ThermoFisher Scientific, США).

Секвенирование фрагментов гена 16S rRNA бактерий проводили с использованием набора Big Dye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя (BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit Protocol Applied Biosystems, США).

Очистку продуктов секвенирования проводили с помощью набора BigDye® XTerminator™ Purification Kit согласно протоколу производителя.

Капиллярный форе́з проводили на генетическом анализаторе ABI 3500 DNA Analyzer (Applied Biosystems, США).

Интерпретация полученных данных

Результаты секвенирования обрабатывали в программе SeqA (Applied Biosystems). Поиск гомологичных нуклеотидных последовательностей генов 16S rRNA осуществляли с помощью программы BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) в Международной базе данных Gene Bank Национального центра биотехнологической информации США [148, 149]. Филогенетический анализ проводили с использованием программного обеспечения MEGA 6 [150]. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили, используя алгоритм ClustalW. Идентификация филогенетических соседей была проведена с помощью метода BLASTN Neighbor-Joining (NJ) [149].

2.1.5 Определение чувствительности к антибактериальным препаратам

Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводили методом диско-диффузии (рисунок 6) в агар согласно МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания» [151]. Метод основан на способности антибактериальных препаратов диффундировать из пропитанных ими бумажных дисков в питательную среду, угнетая рост микроорганизмов, засеянных на поверхности питательного агара [151].

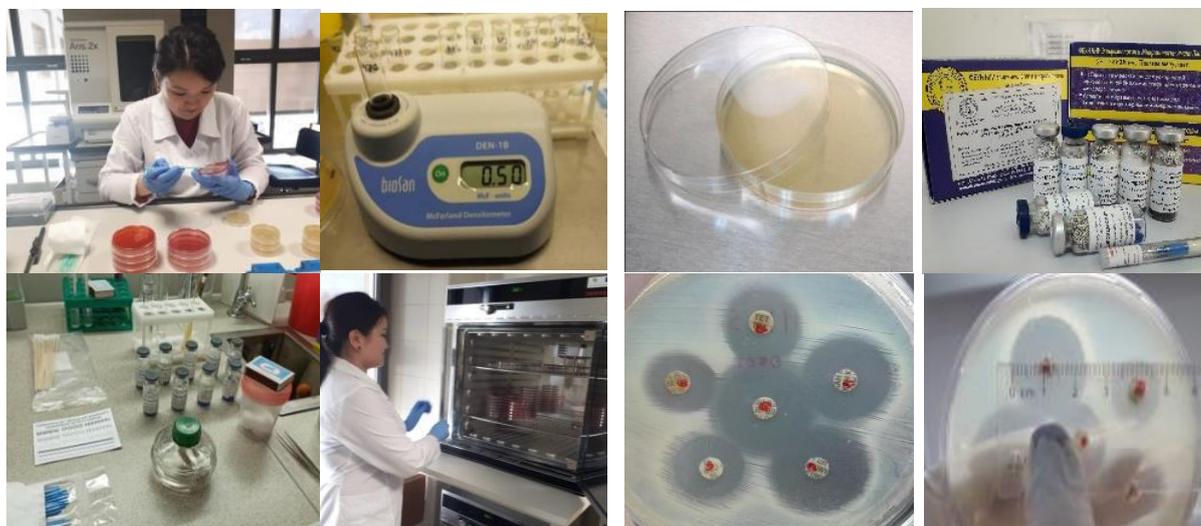


Рисунок 6 – Определение чувствительности к антибиотикам диско-диффузным методом

Приготовление питательной среды. Питательную среду (среда Мюллера-Хинтона, АГВ) готовили в соответствии с инструкцией производителя и разливали в чашки Петри диаметром 100 мм по 25 мл для создания слоя агара толщиной 4 – 4,5 мм. Чашки оставляли застывать при комнатной температуре и подсушивали перед инокуляцией.

Приготовление инокулюма. Для тестирования чувствительности к антибактериальным препаратам использовали 24-х часовую агаровую культуру. Инокулюм готовили путём переноса небольшого количества колоний в пробирку со стерильным физиологическим раствором, доводя плотность

инокулюма до плотности 0,5 по стандарту МакФарланда, содержащий примерно $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл. Подготовленный инокулюм использовали в течение 15 минут, но не позднее 60 минут [152].

Для инокуляции чашек с агаром использовали стерильные ватные тампоны. Тампон погружали в подготовленную суспензию, удаляли избыток о стенки пробирки. Равномерно наносили инокулят штриховыми движениями в трех направлениях по всей поверхности агара.

Аппликация дисков. Перед тестированием используемые диски с антибактериальными препаратами доводили до комнатной температуры. Диски наносили на поверхность подсушенного агара на расстоянии 20 мм друг от друга и от краёв чашки, прижимали пинцетом для большего контакта с поверхностью агара. На одну чашку наносили не более 6 дисков.

Инкубация дисков. После инокуляции тестируемой культуры и аппликации дисков чашки в течение 15 минут помещали в термостат верхнем и инкубировали при температуре 35 ± 1 °С в течение 18-24 часов.

Учёт результатов. После окончания времени инкубации чашки помещали на тёмную поверхность кверху дном и измеряли диаметры зон задержки роста с точностью до 1 мм. В процессе измерения зон задержки ориентировались на зоны полного подавления роста, не обращая внимания на мелкие колонии и налёт у края зоны.

Интерпретацию осуществляли в соответствии с рекомендациями European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) версия 9.0 – 11.0 [153], Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) 29 издание [154], МУК 4.2.1890—04 МУ. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам [151], а также согласно критериям интерпретации результатов «Набора дисков для определения чувствительности к противомикробным препаратам № 1» [155].

2.1.6 Определение генетического профиля антибиотикорезистентных штаммов

Выделение ДНК. ДНК материал для молекулярного исследования получали путём бактериального лизиса по рекомендациям Референтной лаборатории по резистентности к антибактериальным препаратам Европейского Союза (Community Reference Laboratory for Antimicrobial Resistance) с небольшими изменениями [156]. В пробирку типа Эппиндорф отбирали 400 мкл воды без ДНКаз, далее одноразовой петлей захватывали несколько колоний с плотной среды Мюллер-Хинтона (Thermo Fisher, UK) или МПА и растворяли в пробирке. Кипятили в течение 10 минут при температуре 100°С на термостатируемом орбитальном шейкере (Биосан, Латвия). Затем резко охлаждали путём переноса пробирок на лёд. Далее пробирки центрифугировали в течение 10 минут при 10000 об/мин. Отбирали супернатант в объёме 100-150 мкл в новую пробирку [157].

Проведение амплификации

Общий объем реакционной смеси – 20 мкл, объем ДНК пробы – 1 мкл.

А) Подготовка пробирок для проведения ПЦР: Подготавливали необходимое количество пробирок с ПЦР смесью для амплификации ДНК исследуемых и контрольных проб.

Б) Проведение амплификации: В подготовленные для ПЦР пробирки вносили по 1 мкл ДНК исследуемых образцов или контролей этапа экстракции (рисунок 7).

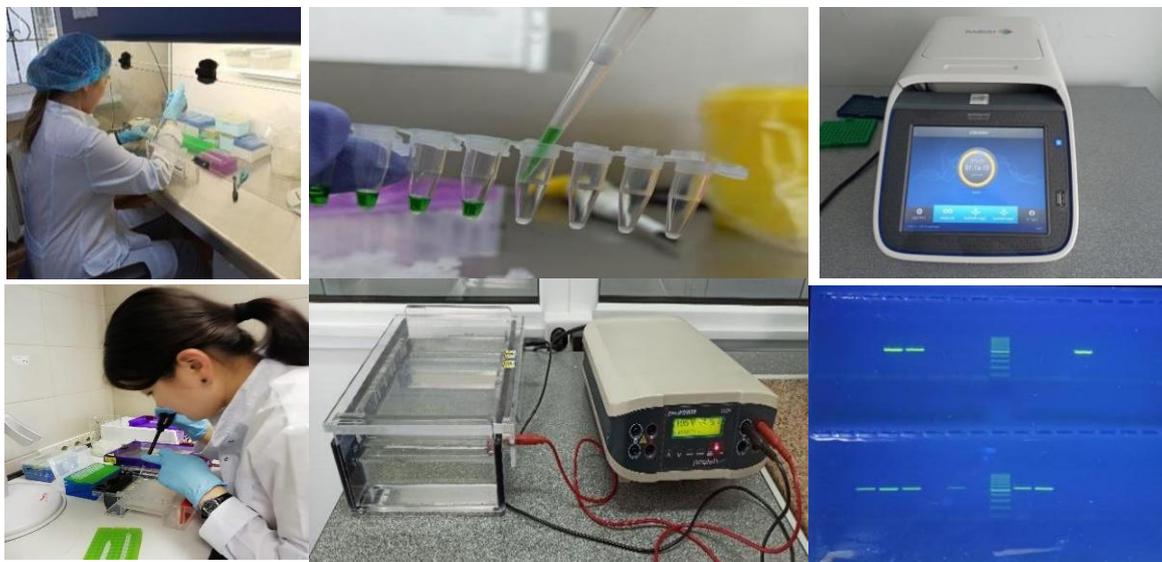


Рисунок 7 – Постановка полимеразно-цепной реакции

Контрольные реакции амплификации: Отрицательный контроль – вместо ДНК-пробы вносили 1 мкл ДНК-буфера или воду. Положительный контроль – положительные штаммы имеющие гены.

На амплификаторе запускали программу с заданной температурой и временем. Протоколы ПЦР соответствовали рекомендациям авторов, предложивших используемые праймеры (таблица 6). Температурный режим реакции состоял из денатурации при 94°C в течение 30 сек, температура отжига 55-57°C в зависимости от конкретного праймера. Элонгацию проводили при 72° С в течение 60 секунд.

Таблица 6 - Праймеры, кодирующие гены резистентности грамотрицательных бактерий

Группы белков обуславливающие резистентность	Гены	Праймеры	Последовательность (5'-3')	Класс антибиотиков и АМП	Источники
1	2	3	4	5	6
синтазы дигидроптероата	<i>sul1-F</i>	<i>sul1-F</i>	CTTCGATGA GA GCCGGCGGC	Сульфаниламиды	[158]
		<i>sul1-R</i>	GCAAGGCGGAAACCCCGCC		
	<i>sul2-F</i>	<i>sul2-F</i>	GCGCTCAAGGCA GATGGCATT		[159]
		<i>sul2-R</i>	GCGTTTGATACCGGCACCCGT		
	<i>sul3-F</i>	<i>sul3-F</i>	CATTCTAGAAAACAGTCGTA GTTCG		[160]
		<i>sul3-R</i>	CATCTGCAGCTAACCTA GGGCTTTGGA		
редуктазы дигидрофолиата	<i>dfr1</i>	<i>dfr1-F</i>	ACGGATCTTGGCTGTTGGTTGGA CGC	триметоприм	[161]
		<i>dfr1-R</i>	CGGAATTCACSTTCCGGCTCGATGTC		

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
редуктазы дигидрофолиата	<i>dfr5</i>	<i>dfr5-F</i>	GCBAAGGDGARCA GCT	триметоприм	[162]
		<i>dfr5-R</i>	TTTMCCA YATTTGATA GC		
	<i>dfrA7</i>	<i>dfrA7-F</i>	AAAATTTCA TTGATTTCTGCA		[162]
		<i>dfrA7-R</i>	TTAGCCTTTTTTCCA AATCT		
ацетилтрансферазы хлорамфеникола носители хлорамфеникола	<i>catII</i>	<i>catII-F</i>	ACACTTTGCCCTTTATCGTC	амфениколы	[162]
		<i>catII-R</i>	TGAAAGCCATCACATACTGC		
	<i>cmlA</i>	<i>cmlA-F</i>	TTGCAACAGTACGTGACAT		[163]
		<i>cmlA-R</i>	ACACAACGTGTACAACCA G		
бета-лактамазы	<i>tem</i>	<i>blaTEM-F</i>	ATCAGTTGGGTGCACGA GTG	бета-лактамы	[164]
		<i>blaTEM-R</i>	ACGCTCACCGGCTCCA GA		
	<i>shv</i>	<i>blaSHV-F</i>	CGCCGGGTATTCTTATTTGTCGC		[165]
		<i>blaSHV-R</i>	TCTTCCGATGCCGCCGCA GTCA		
	<i>oxa 1</i>	<i>OXA I-F</i>	ATGAAAAACACAATACATATCAAC		[166,167]
		<i>OXA I-R</i>	AAAGGACATTCACGCCGTGTG		
	<i>ctx M</i>	<i>CTX-MF</i>	TTTGGGATGTGCA GTACCA GTAA		[166]
		<i>CTX-MR</i>	CCGCTGCCGGTCTTATC		[168,169]
<i>CTX-M2F</i>		ATGATGACTCA GA GCATTCCGCCGC			
<i>CTX-M2R</i>		TCAGAAACCGTGGGTTACGATTTT			
носители тетрациклинов	<i>tetA</i>	<i>tetA-F</i>	GCTACATCCTGCTTGCCT	тетрациклины	[170]
		<i>tetA-R</i>	CATAGATCGCCGTGAA GA		
	<i>tetB</i>	<i>tet(B)-F</i>	CATTAATAGCGCATCGCTG		[171]
		<i>tet(B)-R</i>	TGAAGTTCATCGATA GCA GG		
фосфотрансферазы аминогликозидов	<i>aphA1</i>	<i>aphA1-F</i>	AAACGTCTTGCTCGA GGC	Аминогликози- ды	[158]
		<i>aphA1-R</i>	CAAACCGTATTTCATTCGTGA		
ацетилтрансферазы аминогликозидов	<i>aacA4</i>	<i>aacA4-F</i>	ATGACTGAGCATGA CCTTGCG	[172]	
		<i>aacA4-R</i>	TTAGGCATCACTGCGTGTTCG		
	<i>aac(3)II</i>	<i>aac(3)II-F</i>	ACTGTGATGGGATACGCGTC	[173]	
		<i>aac(3)II-R</i>	CTCCGTCAGCGTTCA GCTA		
аденилтрансферазы аминогликозидов	<i>aadB</i>	<i>aadB-F</i>	ATGGACACAACGCA GGTGCG	[172]	
		<i>aadB-R</i>	TTAGGCCGCATATCGCGA CC		
	<i>aadA</i>	<i>aadA-F</i>	GTGGATGGCGGCCTGAA GCC	[174]	
		<i>aadA-R</i>	ATTGCCAGTCGGCA GCG		
метилтрансферазы аминогликозидов	<i>rmtB</i>	<i>rmtB-F</i>	ATGAACATCAACGATGCCCT	[175]	
		<i>rmtB-R</i>	CCTTCTGATTGGCTTATCCA		
	<i>armA</i>	<i>armA-F</i>	CAAATGGATAAGAATGATGTT	[176]	
		<i>armA-R</i>	TTATTTCTGAAATCCA CT		
ДНК-гиразы и топоизомеразы IV	<i>qnrA</i>	<i>qnrA-F</i>	ATTTCTCACGCCA GGATTTG	хинолоны	[177]
		<i>qnrA-R</i>	GATCGCAAA GGTTA GGTCA		
	<i>qnrB</i>	<i>qnrB-F</i>	GATCGTGAAAGCCA GAAA GG		[178]
		<i>qnrB-R</i>	ACGATGCCTGGTA GTTGTCC		
	<i>qnr5</i>	<i>qnr5-F</i>	ACGACATTCGTCAACTGCAA		[179]
		<i>qnr5-R</i>	TAAATTGGCACCCCTGTA GGC		
	<i>qepA</i>	<i>qepA-F</i>	GCAGGTCCA GCA GCGGGTA G		
		<i>qepA-R</i>	CTTCCTGCCCGA GTATCGTG		
фосфотрансферазы стрептомицина	<i>strA</i>	<i>strA-F</i>	CCAATCGCA GATA GAAGGC	стрептомицины	[180, 181]
		<i>strA-R</i>	CTTGGTGATAACGGCAATTC		
	<i>strB</i>	<i>strB-F</i>	GGATCGTA GAACATATTGGC		
		<i>strB-R</i>	ATC GTC AAG GGA TTG AAA CC		
Интегроны	<i>teg</i>	<i>Teg1-F</i>	CAGTGGACATAA GCCTGTTC	[182, 183]	
		<i>Teg1-R</i>	CCCGA GGCATA GA CTGTA		
		<i>Teg2-F</i>	TTATTGCTGGGATTA GGC		
		<i>Teg2-R</i>	ACGGCTACCCTCTGTTATC		

Время амплификации в среднем составляло 1 час 45 минут.

Детекция продуктов амплификации методом электрофореза в агарозном геле

А) Приготовление рабочих растворов и агарозного геля. В мерный цилиндр вливали 16 мл Трис-ацетатного буфера (ТАЕ) и доводили дистиллированной водой до 800 мл, закрывали и перемешивали. Агарозу для электрофореза в количестве 1,2 г пересыпали в стеклянную колбу из термостойкого стекла на 250 мл. Заливали 80 мл рабочего буфера, перемешивали вращением колбы и плавил в микроволновой печи мощностью 800 Вт в течение 1-1,5 мин до кипения. Остужали агарозу до 65-70⁰С. Добавляли краситель SYBR SAFE GEL Stain 1:1000 и перемешивали. Устанавливали гребенку и заливали гель в форму камеры. После полного застывания геля (30 мин при комнатной температуре), осторожно вынимали из него гребенку. Помещали подложку с готовым гелем в камеру, лунки располагали ближе к отрицательному электроду. Заливали в камеру готового буфера столько, чтобы он покрывал гель на 5 мм сверху.

Б) Порядок работы. Продукт амплификации вносили в лунки геля по 10 мкл, также в первую и последнюю лунки вносили маркер молекулярных масс ДНК в количестве 4,5 мкл. Подключали камеру к источнику тока, соблюдая полярность и включали источник. Напряжение 105 В, время электрофореза – 60 минут. По завершении времени электрофореза, выключали источник тока, переносили гель на трансиллюминатор. Получали изображение геля на компьютере с помощью видеосистемы, отметив порядок нанесения. По маркеру молекулярных масс определяли массу образовавшихся продуктов амплификации.

2.1.7 Определение наличия интегров

Наличие интегров 1 и 2 класса, генетических элементов, способствующих распространению генов устойчивости к антибактериальным препаратам проводили методом ПЦР с визуализацией в агарозном геле. Для постановки реакции использовали олигонуклеотидные последовательности, указанные в таблице 7.

Таблица 7 - Олигонуклеотидные последовательности, использованные для детекции интегров

Класс интегров	Наименование	Последовательность нуклеотидов	Источник
Класс 1	Teg1-F	CAGTGGACATAAGCCTGTTC	[183]
	Teg1-R	CCCGAGGCATAGACTGTA	
Класс 2	Teg2-F	TTATTGCTGGGATTAGGC	
	Teg2-R	ACGGCTACCCTCTGTTATC	

Реакционная смесь состояла из следующих компонентов: вода без ДНКаз, Taq-полимераза (Dream Taq Green), праймеры: прямой и обратный. Конечный объем смеси 20 мкл. Циклы амплификации были следующими (таблицы 8, 9):

Таблица 8 - Циклы амплификации для teg1

teg1		Температура, °С	Время
Пре-денатурация		94	5 мин
Денатурация	30 циклов	94	30 с
Отжиг		55	30 с
Элонгация		72	1 мин 30 с
Финальная элонгация		72	10 мин

Таблица 9 - Циклы амплификации для teg2

teg2		Температура, °С	Время
Пре-денатурация		94	3 мин
Денатурация	25 циклов	94	1 мин
Отжиг		58	1 мин
Элонгация		72	1 мин
Финальная элонгация		72	10 мин

2.1.8 Тестирование способности к биоупленкообразованию

Формирование биоупленки тестировали количественным методом на 96-луночных полистироловых планшетах.

Для формирования биоупленок взвесь микроорганизмов в мясопептонном бульоне со стандартной концентрацией $1,5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл (0,5 по МакФарланду) инкубировали в полистироловом планшете при температуре $+37^\circ\text{C}$ в течение 24 часов. Взвесь инокулировали в лунки плоскодонного планшета в количестве 150 мкл, на один изолят использовали 3 лунки. В качестве отрицательного контроля использовали лунки с 150 мкл бульона без бактерий [184].

После инкубации планктонные бактерии удаляли. Планшет 4-кратно отмывали дистиллированной водой по 150 мкл. Сформированную в полистироловом планшете биоупленку фиксировали путём добавления в лунки по 160 мкл 2,5% глутарового альдегида. После экспозиции в течение 5 минут планшет 4-кратно отмывали дистиллированной водой по 200 мкл в каждую лунку. Для окраски биоупленок в лунки планшета вносили по 180 мкл 0,25% раствора кристаллического фиолетового на 5 минут. После планшет снова отмывали дистиллированной водой 4 раза по 200 мкл в каждую лунку. Высушивали планшет при комнатной температуре в течение 10 минут. Для экстракции раствора красителя из клеток в лунки добавляли по 200 мкл 33% раствора ледяной уксусной кислоты с экспозицией в течение 10 минут при комнатной температуре. Измерение оптической плотности раствора проводили на многоканальном микробиологическом спектрофотометре Multiskan при длине волны 620 нм [185].

Интерпретацию полученных данных проводили с помощью Excel, где по полученным на спектрофотометре данным рассчитывали среднее арифметическое значение оптической плотности 3-х опытных лунок. Далее по формуле 1 пересчитывали оптическую плотность в вес микробной биоупленки в мкг на одну лунку [186].

$$X = 226,28 \cdot [E_{\text{оп пробы}} - E_{\text{оп контроля}}]^{1,2755} \quad (1)$$

где X – масса биоупленки.

Полученные массы биопленок сопоставляли с данными таблицы 10 и определяли способность микроорганизмов формировать биопленку.

Таблица 10 - Способность микроорганизма формировать биопленку в зависимости от массы

Способность микроорганизма формировать биопленку	Средняя масса
отсутствует	0 мкг/лунку
низкая	от 0 до 9,4 мкг/лунку
умеренная	от 9,4 до 28 мкг/лунку
высокая	более 28 мкг/лунку

По результатам тестирования микроорганизмы распределяли на 4 группы, способность к образованию биопленок: отсутствует, низкая, умеренная, высокая.

2.1.9 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку проводили с использованием пакета MS Excel 2010. Для данных полученных путём выведения средней арифметической рассчитана ошибка средней арифметической.

Для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту определённого признака, имеющего два значения, в нашем случае антибиотикорезистентность и биопленкообразование, использовали точный критерий Фишера [187]. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

Для определения статистических зависимостей количественных показателей от качественных характеристик применяли шкалу Чеддока.

3 Результаты исследований

3.1 Результаты выделения и идентификации сальмонелл

В период проведения диссертационных исследований было отобрано 2010 образцов биологического материала от убойных животных и птиц, продуктов животного происхождения (сырье и готовая продукция). Отбор проб готовой продукции и сырья проводили рандомно в точках розничной торговли Костанайской и Северо-Казахстанской областей.

Результаты микробиологических исследований показали, что на территории северного региона Казахстана в пробах биоматериала от животных, птиц и животноводческой продукции присутствуют бактерии вида *Salmonella enterica* (таблица 11, 12).

Таблица 11 - Результаты микробиологических исследований по выделению сальмонелл от сельскохозяйственных животных и птицы за 2018-2020 гг.

Область	Года						Всего	
	2018		2019		2020			
	Исследо- вано, п	Выяв- лено, п (%)						
Костанайская	239	12 (5)	260	9 (3,5)	313	23 (7,3)	812	44 (5,4)
Северо- Казахстанская	226	3 (1,3)	254	6 (2,4)	289	2 (0,7)	769	11 (1,4)
Всего	465	15 (3,2)	514	15 (2,9)	602	25 (4,1)	1581	55 (3,5)

По данным таблицы 11 видно, что из 1581 проб био- и патматериала от животных и птиц выделено и идентифицировано 55 (3,5%) штаммов сальмонелл. Так, в Костанайской области из 812 исследованных проб выделено 44 (5,4%) штамма сальмонелл, причем наибольшее число штаммов было выявлено в 2020 году, что составляет 7,3%, а наименьшее число штаммов выделено в 2019 году - 3,5%.

В Северо-Казахстанской области из 769 исследованных проб выявлено и идентифицировано 11 бактерий сальмонелл, что составляет 1,4%. Наибольшее число штаммов выявлено в 2019 году - 2,4%, а наименьшее в 2020 г - 0,7%.

Результаты исследования проб продукции животного происхождения отобранных на территории Костанайской и Северо-Казахстанской областей представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты микробиологических исследований сальмонелл, выделенных из продуктов животноводства за 2018-2020 гг.

Область	Года						Всего	
	2018		2019		2020			
	Исследо- вано, п	Выявле- но, п (%)						
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Костанайская область	56	10 (17,8)	72	5 (6,9)	95	15 (15,8)	223	30 (13,4)

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Северо-Казахстанская область	53	0 (0)	65	5 (7,7)	88	0 (0)	206	5 (2,4)
Всего	109	10 (9,2)	137	10 (7,3)	183	15 (8,2)	429	35 (8,1)

Исходя из данных таблицы 12 видно, что в продуктах и сырье животного происхождения преобладающее количество штаммов сальмонелл выделено на территории Костанайской области, так, из 223 исследованных проб было выделено 30 штаммов сальмонелл, что составило 13,4%. В Северо-Казахстанской области сальмонеллы были выделены лишь в 5 из 206 проб продукции, что составляет 2,4% случаев.

Общее количество выделенных штаммов сальмонелл, выделенных из различных источников, по годам, представлено в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты, выделенных штаммов сальмонелл из различных источников

Источник выделения сальмонелл	Количество отобранных проб / количество выделенных изолятов						Всего	
	2018		2019		2020			
	Исследовано проб	п изолятов (%)	Исследовано проб	п изолятов (%)	Исследовано проб	п изолятов (%)	Исследовано проб	п изолятов (%)
Животные и птицы	465	15 (3,2)	514	15 (2,9)	602	25 (4,1)	1581	55 (3,5)
Птицы	99	4	103	1	145	6	347	11
Животные	366	11	411	14	457	19	1234	44
КРС	216	9	248	6	298	19	762	34
Лошади	62	2	79	3	78	0	219	5
Свиньи	88	0	84	5	81	0	253	5
Продукты животного происхождения	109	10 (9,2)	137	10 (7,3)	183	15 (8,2)	429	35 (8,1)
Продукция животноводства	23	0	25	0	37	4	85	4
Продукция птицеводства	37	7	56	8	69	7	162	22
Продукция готовая к употреблению	28	3	23	0	40	2	91	5
Полуфабрикаты	21	0	33	2	37	2	91	4
Всего	574	25 (4,3)	651	25 (3,8)	785	40 (5,1)	2010	90 (4,5)

Анализ данных представленных в таблице 13 показывает, что из 2010 проб, отобранных из различных источников, выявлены 90 штаммов

сальмонелл, что составляет 4,5%. Так, в 1581 исследованных образцах от животных и птицы сальмонеллы присутствовали в 55 пробах (3,5%). В 429 пробах продукции животноводства выделено 35 штаммов, что составило 8,1%. Из 429 проб продуктов животного происхождения значительное количество исследований 162 пробы приходилось на птицеводческую продукцию, что составило 37,7% от общего количества исследованной продукции. При этом, выделено 22 штамма сальмонелл, что составило 62,8% от общего количества пищевых изолятов. Следует отметить, что было исследовано 91 проба продукции готовой к употреблению и в 5 (5,5%) пробах выделены сальмонеллы: в колбасе, в 2-х тортах с белковым кремом, в мороженом и жарком из окорочков. Пробы были отобраны в торгово-розничных точках.

При анализе корреляционной связи штаммов от животных и птицы с штаммами, выделенными из продукции животноводства была установлена весьма высокой тесноты прямая связь по шкале Чеддока ($p \leq 0.001$, при $p < 0.05$). Т.е. при увеличении количества выделяемых штаммов от животных и птицы будет увеличиваться и число штаммов, выделяемых из продукции животного происхождения.

3.2 Результаты серотипирования штаммов сальмонелл

Процедура выявления и идентификации бактерий рода *Salmonella* проводилась классическими методами, согласно методическим указаниям [27] и занимала в среднем семь дней, включая этапы неселективного и селективного обогащения, культивирование на плотных дифференциально-диагностических средах, серотипирование.

Морфологические, тинкториальные и культуральные свойства, выделенных изолятов сальмонелл, были характерны для своего семейства, рода и сероварианта.

Таблица 14 - Количество выделенных серотипов сальмонелл (n=90), по годам

Серотипы	Год и количество выделенных изолятов				
	2018	2019	2020	Всего	%
1	2	3	4	5	6
<i>S. Enteritidis</i>	16	2	19	37	41,1
<i>S. Typhimurium</i>	4	2	8	14	15,5
<i>S. Dublin</i>	1	1	2	4	4,4
<i>S. Cholerae suis</i>	0	5	0	5	5,5
<i>S. Abortus equi</i>	2	3	0	5	5,5
<i>S. Paratyphi C</i>	1	4	3	8	8,8
<i>S. Tshiongwe</i>	0	0	2	2	2,2
<i>S. Blegdam</i>	0	1	3	4	4,4
<i>S. Derby</i>	0	1	2	3	3,3
<i>S. Tennessee</i>	0	1	0	1	1,1
<i>S. Moscow</i>	0	1	0	1	1,1
<i>S. Typhi</i>	1	3	1	5	5,5
<i>S. Virchow</i>	0	1	0	1	1,1
Всего	25	25	40	90	100

Анализ распределения сальмонелл в пределах вида показал, (таблица 14) что преобладающее количество сальмонелл принадлежало к подвиду *Enterica*, серогруппе D, серотипу Enteritidis – 41,1 %. Также 15,5 % изолятов относились к подвиду *Enterica*, серогруппе A, серотипу Typhimurium. Остальные серотипы выделялись намного реже и представлены следующими серотипами: *S. Paratyphi C* – 8,8 %, *S. Cholerae suis* – 5,5%, *S. Abortus equi* – 5,5 %, *S. Typhi* – 5,5%, *S. Dublin* – 4,4 %, *S. Blegdam* – 3,3 %, *S. Derby* – 3,3 %, *S. Tshiongwe* – 2,2 %. Серотипы *S. Tennessee*, *S. Moscow*, *S. Virchow* составили наименьшее количество выделенных изолятов по 1,1%.

Таблица 15 - Распределение изолятов по источникам выделения

Серотипы сальмонелл	Животные и птица (n=55)		Продукты животного происхождения (n=35)				Всего (%)
	Животные (КРС, свиньи, лошади) (%)	Птица (куры, гуси) (%)	Продукция птицеводства (%)	Продукция животноводства (%)	Полуфабрикаты (%)	Готовая к употреблению (%)	
<i>S. Enteritidis</i>	10 (18,2)	3 (5,4)	16 (45,7)	1 (2,8)	2 (5,7)	5 (14,3)	37 (41,1)
<i>S. Typhimurium</i>	11 (20)	0	2 (5,7)	1 (2,8)			14 (15,5)
<i>S. Dublin</i>	3 (5,4)	0	1 (2,8)				4 (4,4)
<i>S. Cholerae suis</i>	5 (9,1)	0	0				5 (5,5)
<i>S. Abortus equi</i>	5 (9,1)	0	0				5 (5,5)
<i>S. Paratyphi C</i>	4 (7,3)	2 (3,6)	1 (2,8)	1 (2,8)			8 (8,8)
<i>S. Tshiongwe</i>	0	2 (3,6)	0				2 (2,2)
<i>S. Blegdam</i>	0	2 (3,6)	1 (2,8)	1 (2,8)			4 (4,4)
<i>S. Derby</i>	3 (5,4)	0	0				3 (3,3)
<i>S. Tennessee</i>	0	0	0		1 (2,8)		1 (1,1)
<i>S. Moscow</i>	0	0	1 (2,8)				1 (1,1)
<i>S. Typhi</i>	3 (5,4)	2 (3,6)	0				5 (5,5)
<i>S. Virchow</i>	0	0	0		1 (2,8)		1 (1,1)
Всего	44 (80)	11 (20)	22 (62,8)	4 (11,4)	4 (11,4)	5 (14,3)	90 (100)

Микроорганизмы, представленные серотипом *S. Enteritidis* были изолированы из биологического материала животных в 23,6% случаев выявления сальмонелл (n=90), в частности от крупного рогатого скота - 18,2%, от кур – 5,4%, в то время как в продукции животноводства данный серотип встречался в 68,6% случаев, в частности в продукции птицеводства – 45,7%, в готовой продукции в частности, пирожное, торты, мороженое – 14,3%, полуфабрикаты – 5,7% (таблица 15).

Изоляты *S. Typhimurium* выделены от крупного рогатого скота в 20% случаев, в 5,7% - от продукции птицеводства, в 2,8% - от продукции животноводства (таблица 15).

Представители серотипа *S. Paratyphi C* были изолированы от животных в частности от КРС – 7,3% случаев, 3,6% - от кур, и по 2,8% из продукции животноводства и птицеводства.

В результате проведённых исследований выделено два хозяйно-адаптированных нетифоидных серовара, таких как *S. Cholerae suis* и *S. Abortus*

equi, изолированных из патологического материала свиней (9,1%) и лошадей (9,1%), соответственно.

Также, в исследуемый период времени были выделены изоляты таких серотипов сальмонелл как *S. Tennessee* (источник – пельмени), *S. Moscow* (источник – бедро куриное), *S. Virchow* (фарш куриный).

Все 90 изолятов сальмонелл при окраске по Граму представляли собой прямые с закругленными концами грамотрицательные палочки. На МПА рост культур сопровождался образованием прозрачных колоний с голубоватым оттенком округлой формы диаметром от 2 до 6 мм. На агаре Эндо в виде бледно-розовых колоний диаметром от 1 до 7 мм, на висмут-сульфит-агаре и SS-агаре – чёрные колонии с металлическим ободком, на XLD – прозрачные колонии с чёрным центром (рисунок 8). В качестве эталонного штамма использовали штамм *Salmonella Typhimurium* TA 98 (В РКМ-0162).

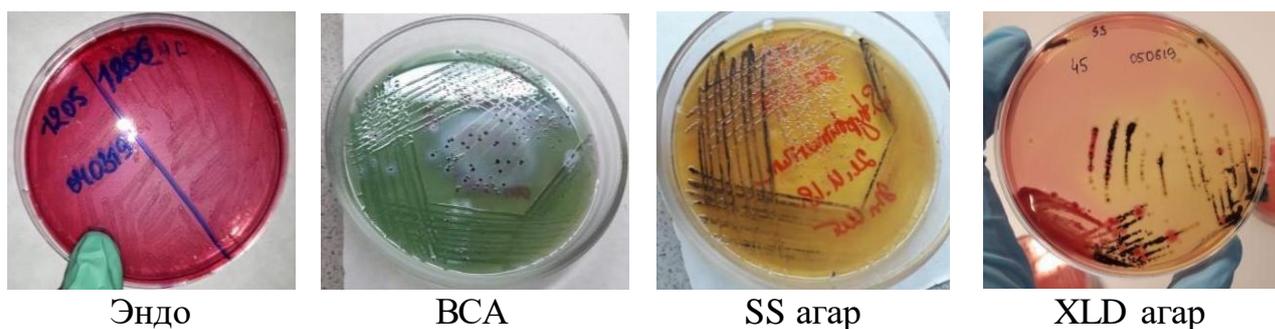


Рисунок 8 – Характер роста сальмонелл на различных питательных средах

Биохимическая идентификация микроорганизмов на средах Гисса показала, что выделенные культуры ферментировали глюкозу, маннит, мальтозу, дульцит, сорбит, арабинозу, рамнозу, ксилозу с образованием кислоты и газа и не ферментировали лактозу, сахарозу (рисунок 9).

У всех выделенных штаммов отмечали рост на среде Симмонса. При росте культур отмечали выделение сероводорода, редукцию нитратов в нитриты, отсутствие образования индола и способности гидролизовать желатину (рисунок 9).



Рисунок 9 – Биохимический ряд - «цветной ряд»

Все выделенные культуры сальмонелл при исследовании в РА агглютинировались поливалентными ABCDE сыворотками, а также монорецепторными антигенными сальмонеллезными сыворотками, специфическими для каждого серотипа.

При проведении ускоренной биохимической идентификации изолятов были предварительно проведены тест на оксидазу и тест на ферментацию глюкозы (рисунки 10, 11).

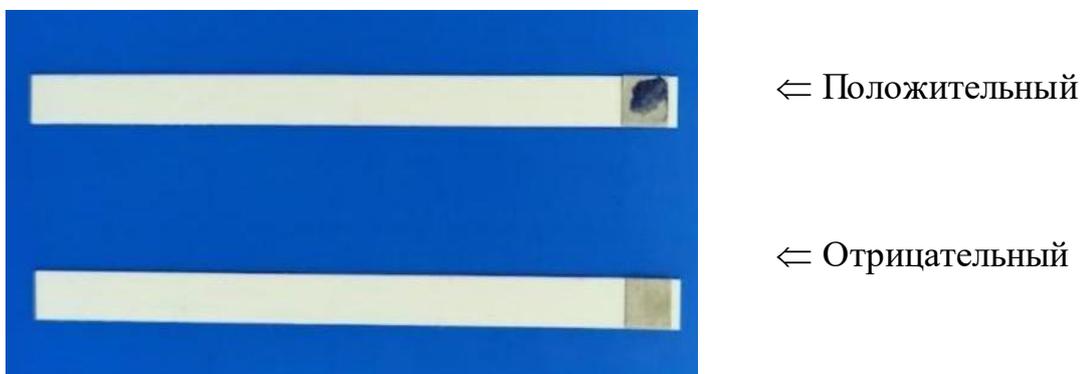


Рисунок 10 - ОКСИтест (сальмонелла – тест отрицательный)



Примечание: желтый - положительный, зеленый - отрицательный

Рисунок 11 - ОФтест (сальмонелла - положительный тест)

В результате тесты показали, что выделенные штаммы сальмонелл не содержат фермент цитохромоксидазу и соответственно принадлежат к группе ферментирующих микроорганизмов.

После инокуляции и инкубации проводили учёт биохимических реакций (рисунок 12).

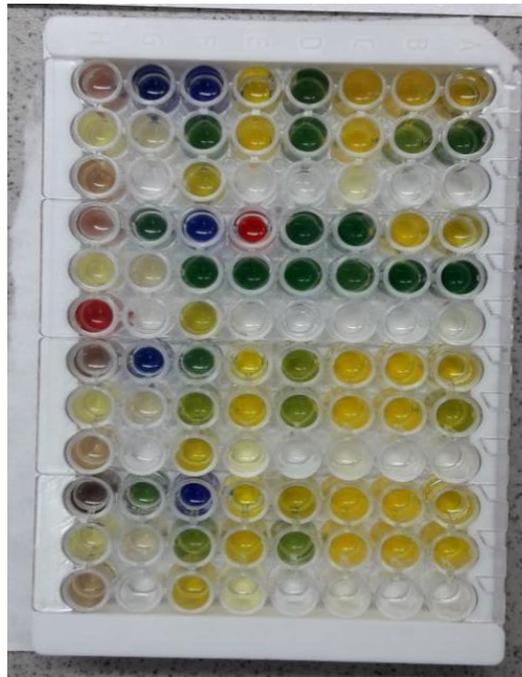


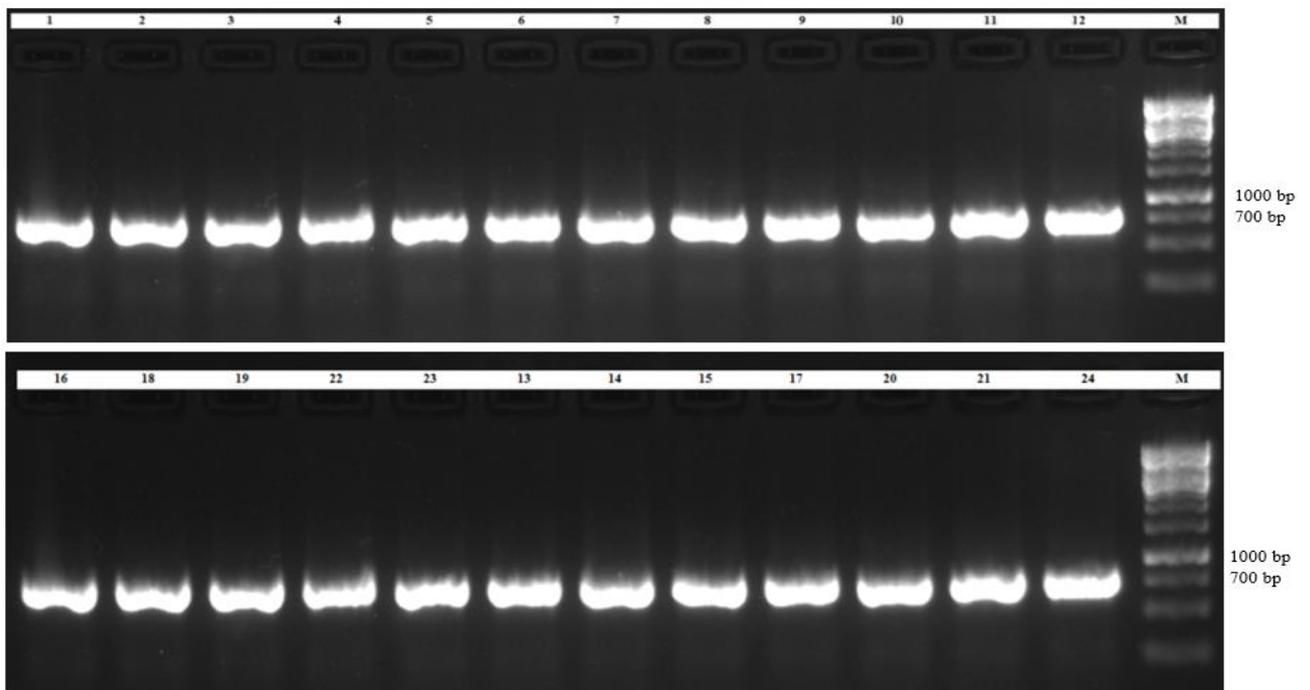
Рисунок 12 - Биохимическая идентификация набором ЭНТЕРО-Рапид 24

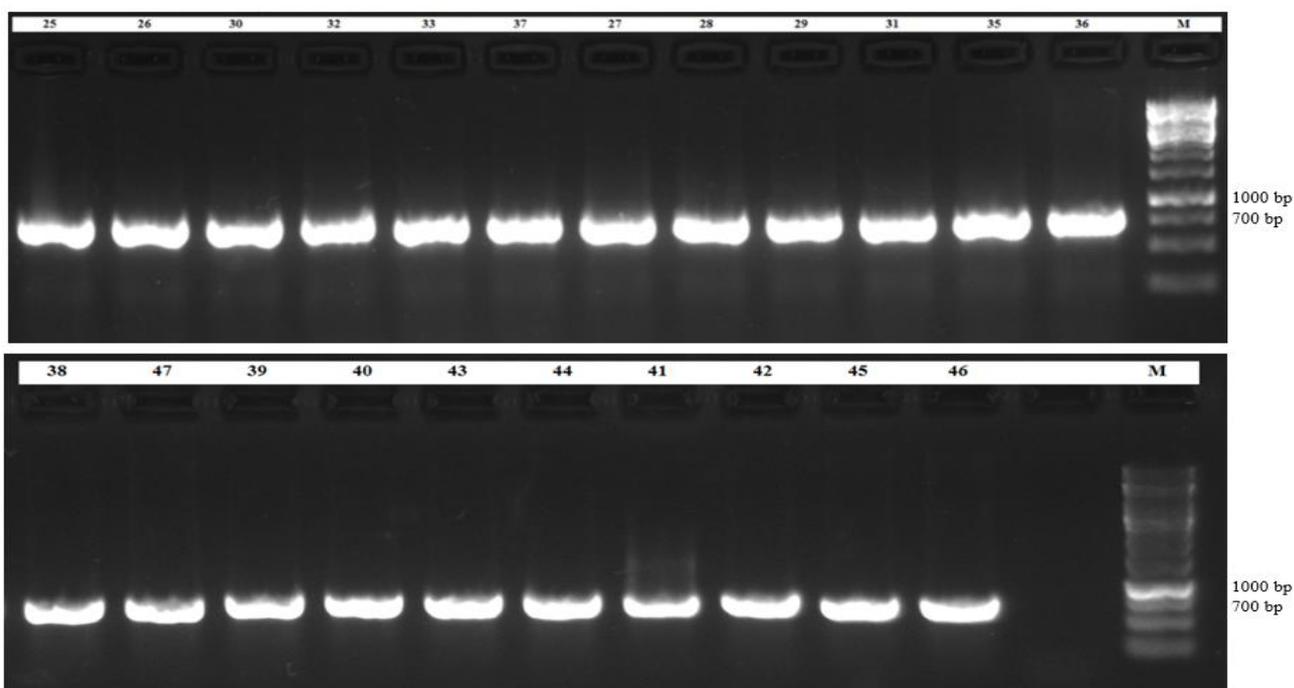
Биохимическим набором ЭНТЕРО-Рапид 24 определена принадлежность штаммов сальмонелл к *Salmonella spp*, а также их принадлежность к серотипам *S. Cholerae suis*, *S. Typhi*.

Молекулярно-генетическая идентификация штаммов по Сэнгеру

Для подтверждения принадлежности исследуемых изолятов к виду *Salmonella enterica* было проведено секвенирование по Сэнгеру.

Методом ПЦР были амплифицированы фрагменты 16S rRNA гена, размером около 700 п.н (рисунок 13).





Примечание: 1 – 46 образцы проб; М – Маркер длин O'GeneRuler 1 kb DNA Ladder

Рисунок 13 - ПЦР – продукт, полученный с универсальными праймерами к участку 16S rRNA гена

Продукты амплификации по показаниям биоанализатора Agilent 2100 представлены на рисунке 14.

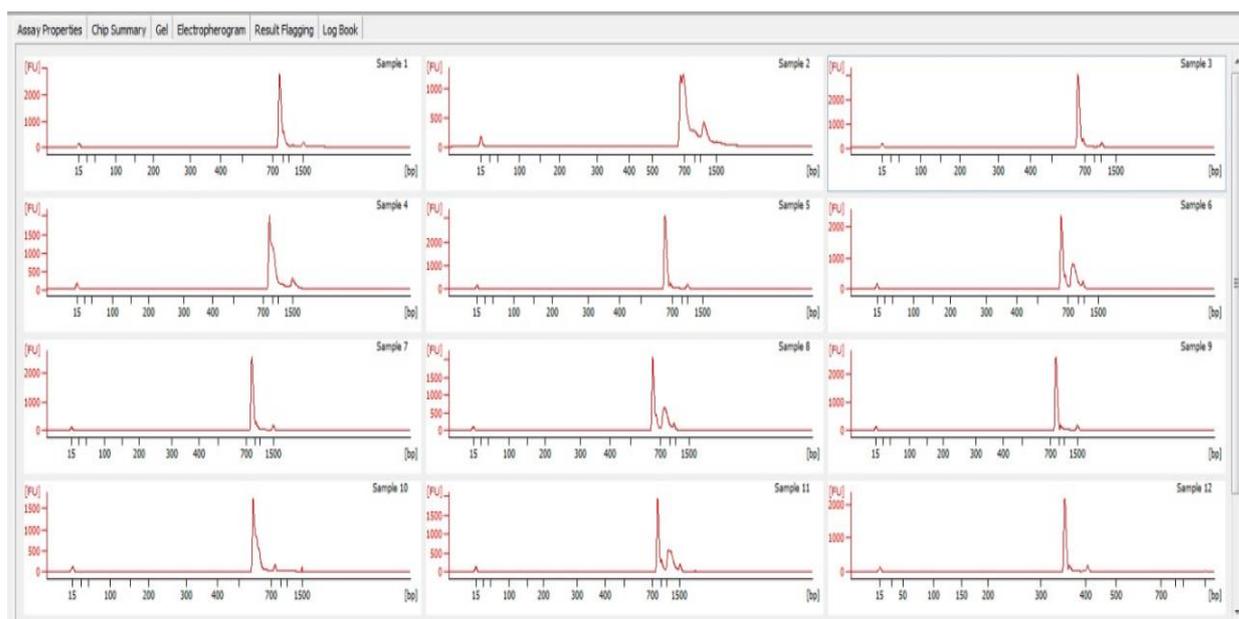


Рисунок 14 - ПЦР – продукт, полученный с универсальными праймерами к участку 16S rRNA гена на биоанализаторе Agilent 2100

Электрофореграмма нуклеотидных последовательностей по данным генетического анализатора ABI 3500 представлена на рисунке 15.

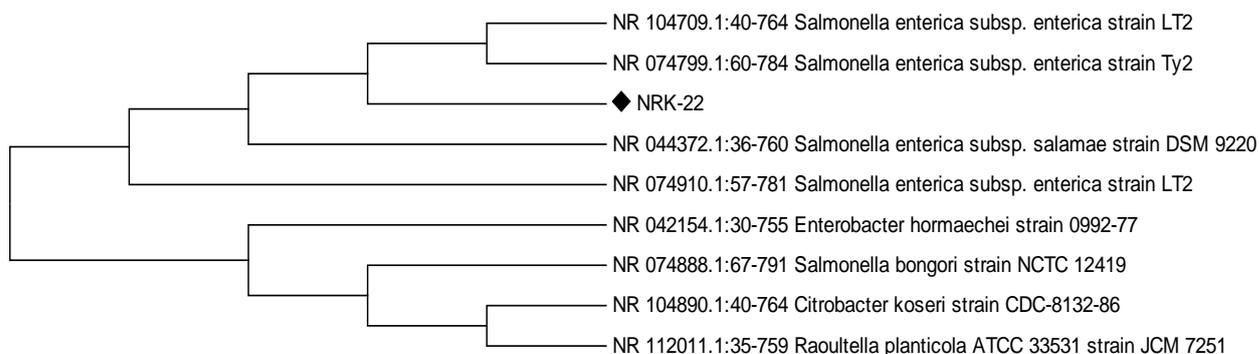


Рисунок 17 – Филогенетическое дерево (проба № 22)

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica subsp. enterica* составила 99,86%.

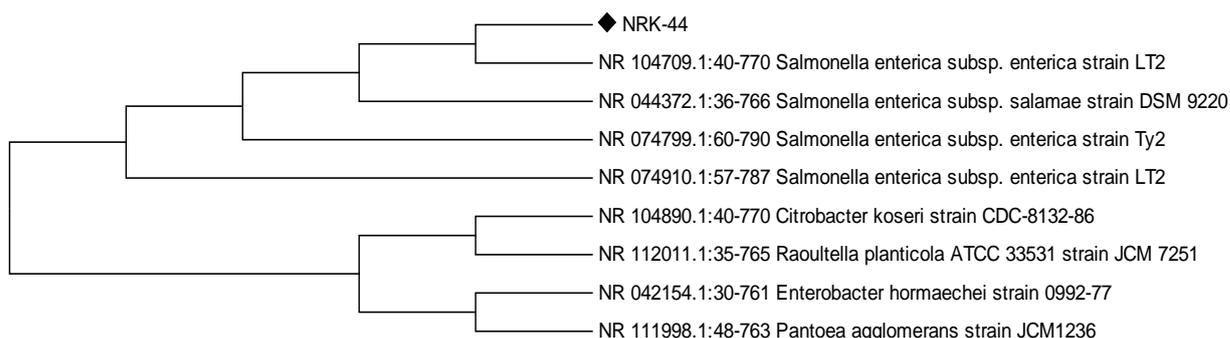


Рисунок 18 – Филогенетическое дерево (проба № 44)

Степень гомологии с ближайшими штаммами *NR 104709.1:40-770 Salmonella enterica subsp. enterica strain LT2* составила 100%.

Филогенетические деревья остальных штаммов представлены в приложении К.

3.3 Результаты определения чувствительности/резистентности штаммов *Salmonella* к антибактериальным препаратам

Была изучена чувствительность 90 штаммов *Salmonella spp.* к антибактериальным препаратам следующих фармакологических групп: бета-лактамы (пенициллины: ампициллин, амоксициллин, бензилпенициллин; цефалоспорины: цефоперазон, цефокситин, цефподоксим), аминогликозиды (стрептомицин, канамицин, гентамицин), амфениколы (левомецетин), тетрациклины (тетрациклин, доксициклин), хинолоны (налидиксовая кислота), фторхинолоны (ципрофлоксацин, энрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, гемифлоксацин), сульфаниламиды (сульфаметоксазол с триметопримом), нитрофураны (фурадонин, фуразолидон).

Тестирование чувствительности к антибиотикам проводили диско-диффузным.

Тестируемые группы антибактериальных препаратов выбраны, согласно рекомендациям EUCAST [153] и CLSI [154], а также представленные в методических указаниях для определения чувствительности к антибактериальным препаратам [151] используемые в лабораториях Республики Казахстан. Антибактериальные препараты, представленные перечисленными фармакологическими группами, активно используются в практической ветеринарии [188].

Интерпретацию полученных данных тестирования антибиотикорезистентности проводили, согласно EUCAST (версии 8.0-11.0) [153], CLSI [154] (в случае отсутствия клинических контрольных точек), а также в соответствии с МУК 4.2.1890 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [151]. Согласно данной интерпретации тестируемые штаммы были подразделены на 3 группы: чувствительный, промежуточный (чувствительный, при увеличении концентрации), резистентный. Микроорганизм классифицируется как чувствительный при стандартной дозировке препарата, когда существует высокая вероятность успешного лечения при использовании стандартного режима дозирования антимикробного препарата. Микроорганизм классифицируется, как промежуточный - существует высокая вероятность терапевтического успеха, ввиду того, что воздействие антибактериального препарата усиливается за счёт корректировки режима дозирования или его концентрации в очаге инфекции (здесь уровень воздействия антимикробного препарата зависит от дозировки, режима дозирования, фармакокинетики и фармакодинамики используемого препарата). Микроорганизм классифицируется как устойчивый или резистентный, и существует высокая вероятность, что лечение данными препаратами будет неэффективным, даже при увеличении концентрации.

Таблица 16 - Количество резистентных изолятов сальмонелл (n=84), выделенных из различных источников

Источник выделения сальмонелл	Количество резистентных штаммов, по годам						Всего	
	2018		2019		2020			
	R/n	%	R/n	%	R/n	%	R/n	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Животные и птицы	12/15	80	15/15	100	23/25	92	50/55	90,9
Птицы	4/4	100	1/1	100	4/6	66,6	9/55	16,4
Животные	8/11	72,7	14/14	100	19/19	100	41/55	74,5
КРС	8/9	88,8	6/6	100	19/19	100	33/55	60
Лошади	0/2	0	3/3	100	0/0	0	3/55	5,4
Свиньи	0/0	0	5/5	100	0/0	0	5/55	9,1
Продукты животного происхождения	9/10	90	10/10	100	15/15	100	34/35	97,1
Продукция животноводства	0/0	0	0/0	0	4/4	100	4/35	11,4
Продукция птицеводства	6/7	85,7	8/8	100	7/7	100	21/35	60

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Продукция готовая к употреблению	3/3	100	0/0	0	2/2	100	5/35	14,3
Полуфабрикаты	0/0	0	2/2	100	2/2	100	4/35	11,1
Всего	21/25	84	25/25	100	38/40	95	84/90	93,3

Данные таблицы 16 показывают рост числа резистентных форм сальмонелл, выделенных от животных, в частности от КРС. То же касается и сальмонелл, выделенных из продукции животноводства и птицеводства. Тогда как у сальмонелл изолированных из биоматериала птиц наблюдается снижение в процентном соотношении. Также следует отметить, что изоляты сальмонелл 2019 года были устойчивы в 100% случаев как минимум к одному антибактериальному препарату.

По результатам тестирования 84 исследованных штаммов сальмонелл были устойчивы как минимум к одной группе антибактериальных препаратов, что составило 93,3 % и лишь 6 (6,7%) штаммов бактерий обладали чувствительностью ко всем тестируемым группам антибактериальных препаратов.

Все резистентные штаммы сальмонелл были разделены на группы в зависимости от наличия устойчивости к определённому количеству препаратов фармакологических групп (рисунок 19). Штаммы устойчивые сразу к трём и более группам антибактериальных препаратов принимали за полирезистентные.

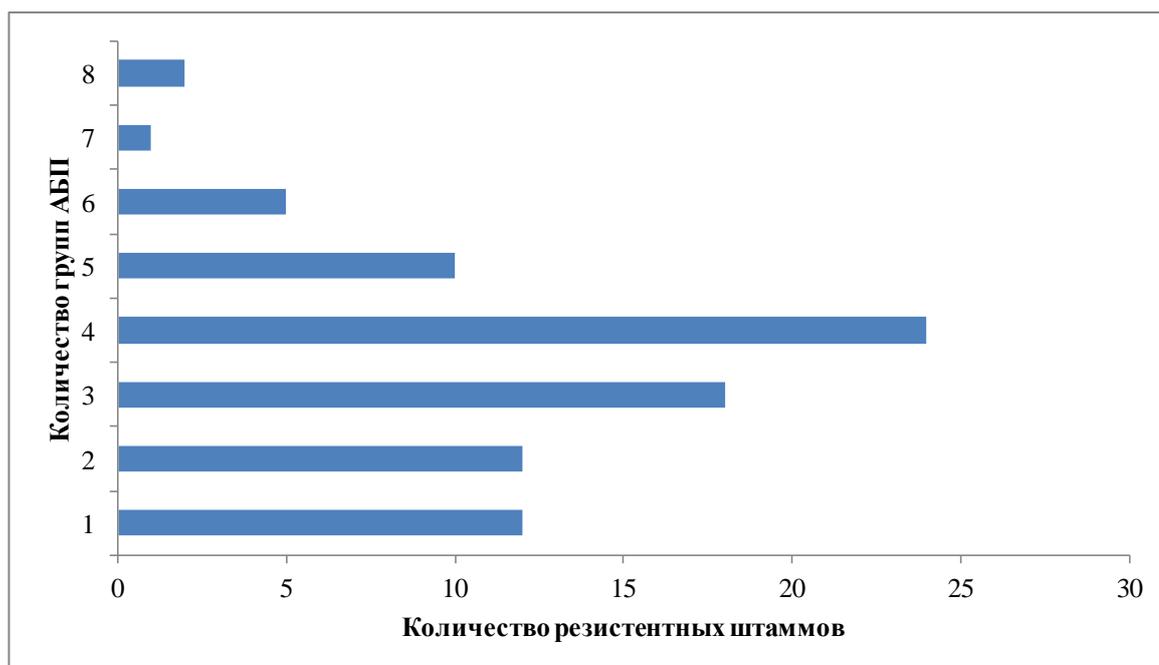


Рисунок 19 – Количество штаммов сальмонелл резистентных к различному количеству групп антибактериальных препаратов (АБП)

Исходя из данных рисунка 19 видно, что наиболее часто выделяются штаммы, обладающие резистентностью к 4 группам антибактериальных препаратов, что составило 28,6 % (n=24). Затем следуют штаммы резистентные к трём группам антибиотиков, представляющие 21,4% (n=18) от всех резистентных штаммов сальмонелл. Сальмонеллы, устойчивые к двум группам составили 14,3% (n=12), к одной группе – 14,3% (n=12), к пяти группам – 11,9% (n=10). К экстремально-резистентным штаммам отнесли бактерии, которые были устойчивы сразу к шести и более группам антибиотиков. В результате к 6-ти группам антибиотиков были резистентны 5,9% (n=5) штаммов, к семи группам – 1,2% (n=1), к восьми – 2,4% (n=2).

Так, источниками экстремально-резистентных штаммов к шести группам антибактериальных препаратов были в 2-х случаях – животные (крупный рогатый скот (*S. Enteritidis* – 2)), в 2-х – куры (*S. Tshiongwe* -1, *S. Paratyphi C* – 1), в 1-м случае – продукты животного происхождения (тушка цыпленка-бройлера - *S. Enteritidis*). Источником выделения штамма резистентного к семи группам АМП был куриный фарш (*S. Paratyphi C*). Источниками выделения штаммов резистентных к восьми группам АМП были продукты животного происхождения, в одном случае фарш смешанный (*S. Virchow*), 1 – пельмени куриные (*S. Tennessee*) (приложение Л таблицы Л1, Л2).

Большинство выделенных штаммов сальмонелл, обладающих резистентностью, были устойчивы к антибиотикам группы тетрациклинов. На втором по распространённости месте находится группа нитрофуранов, затем бета-лактамов, хинолонов, фторхинолонов. Меньше всего резистентных штаммов выявлено к группам аминогликозидов, сульфаниламидов и амфениколов (рисунок 20).

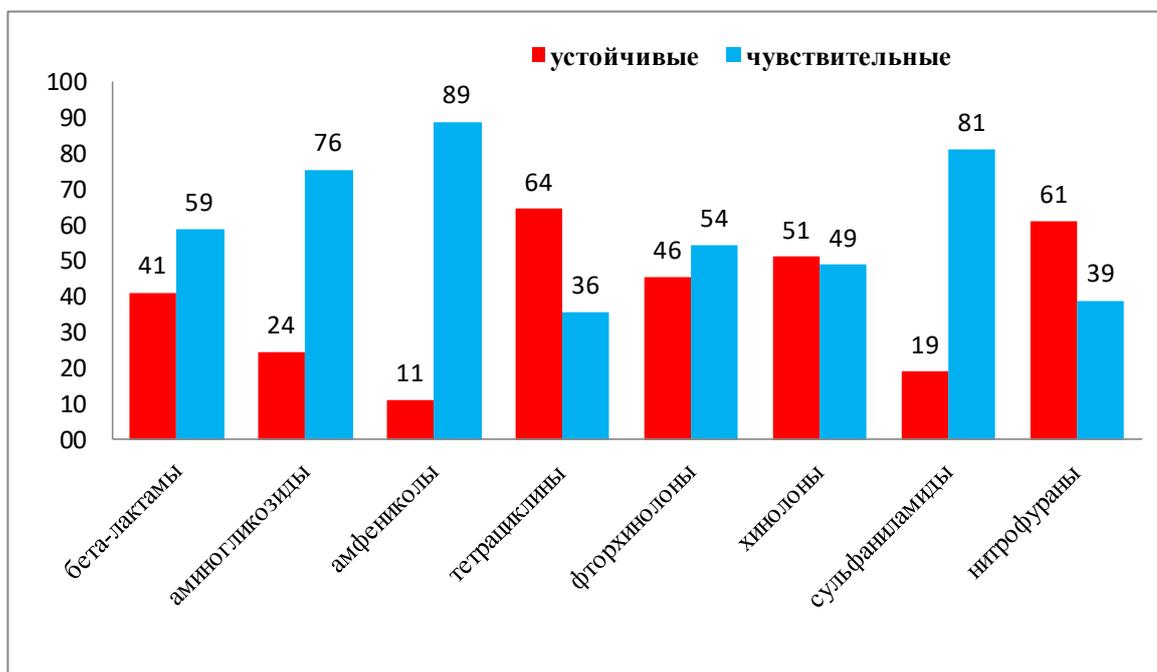


Рисунок 20 – Соотношение устойчивых и чувствительных штаммов сальмонелл, (%)

При рассмотрении уровня резистентных штаммов сальмонелл в разрезе фармакологических групп выявлено, что наибольшее количество штаммов проявляли устойчивость к препаратам группы тетрациклинов (тетрациклин, доксициклин) (рисунок 20). Доля резистентных к группе тетрациклина штаммов составила 64% (58 штаммов), и превысило количество чувствительных в 1,8 раз.

Изоляты *S. Enteritidis* проявляли значительный уровень резистентности к антибактериальным препаратам группы тетрациклинов, что составило 44,8% от общего числа резистентных к данной группе штаммов сальмонелл (n=58). На долю *S. Paratyphi C* приходится - 12,1% резистентных штаммов, *S. Typhimurium* - 10,3%, *S. Typhi* - 6,9%, *S. Abortus equi* и *S. Derby* – 5,2 %, *S. Cholerae suis* и *S. Tshiongwe* – 3,4%, *S. Dublin*, *S. Tennessee*, *S. Moscow*, *S. Virchow* по 1,7%. Изоляты *S. Blegdam* не были резистентны к тетрациклинам.

Также отмечается повышение резистентности штаммов к группе нитрофуранов (фурадонин, фуразолидон) и составляет 61% (55 случаев), что в свою очередь в 1,6 раз больше штаммов чувствительных к данной группе АМП. Причём, из них штаммы серотипа *S. Enteritidis* проявляли резистентность к препаратам группы нитрофуранов в 27 случаях, что составило 49,1% от числа резистентных к нитрофуранам сальмонелл. Тогда как, резистентность серотипов *S. Typhimurium* составила 16,4%, *S. Cholerae suis* – 9,1%, *S. Blegdam*, *S. Paratyphi C*, *S. Tshiongwe* и *S. Derby* по 3,6 %, *S. Typhi*, *S. Dublin*, *S. Tennessee*, *S. Moscow*, *S. Virchow* по 1,8%. Изоляты *S. Abortus equi* не были резистентны к нитрофуранам.

Доля сальмонелл устойчивых к группе бета-лактамов (ампициллин, амоксициллин, цефоперазон, цефокситин, цефподоксим) составила 41% (37 штаммов). Среди штаммов сальмонелл, относящихся к *S. Enteritidis* резистентность к данной группе проявили 43,2% штаммов, тогда как штаммы *S. Paratyphi C* - 18,9%. При рассмотрении уровня устойчивости среди штаммов *S. Typhimurium* выявлено 16,2% резистентных штаммов. Изоляты *S. Abortus equi* и *S. Tshiongwe* по 5,4 %, а штаммы *S. Derby*, *S. Tennessee* и *S. Virchow* всего по 2,7 %. Однако, среди штаммов *S. Blegdam*, *S. Typhi*, *S. Cholerae suis*, *S. Dublin*, *S. Moscow* не выявлено устойчивости к бета-лактамам.

Также отмечается высокий уровень устойчивости к препаратам группы хинолонов (налидиксовая кислота) - 51% (46 штаммов). Так, штаммы *S. Enteritidis* проявляли резистентность к хинолонам в 47,8% случаев, а *S. Typhimurium* и *S. Paratyphi C* в 10,9%, *S. Blegdam*, *S. Cholerae suis*, *S. Abortus equi*, *S. Dublin* и *S. Tshiongwe* – 4,3%, *S. Derby*, *S. Tennessee*, *S. Moscow*, *S. Virchow* – 2,2%. Тогда как, сальмонеллы серотипа *S. Typhi* не проявляли резистентность к препаратам групп хинолонов, т.е. были чувствительны.

К препаратам группы фторхинолонов (энрофлоксацин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, гемифлоксацин) были резистентны 46% выделенных штаммов (41 штамм). Из них в разрезе серотипов, 51,2% изолятов приходится на *S. Enteritidis*, 12,2 % на *S. Typhimurium* и 14,6% на *S. Paratyphi C*, 7,3% на *S. Typhi*, 4,9 % на *S. Derby* и *S. Tshiongwe*. Всего по 2,4%

резистентности приходится на серотипы *S. Blegdam*, *S. Dublin*, *S. Tennessee*, *S. Moscow*, *S. Virchow*. Серотипы *S. Cholerae suis* и *S. Abortus equi* были чувствительны к препаратам данной группы.

К аминогликозидам проявляли устойчивость 24% (22 штамма) всех штаммов сальмонелл. При этом, штаммы *S. Enteritidis* составили 45,4%, доля *S. Paratyphi C* – 18,2%, а *S. Typhimurium* – 13,6% от общего числа штаммов резистентных к данной группе антибактериальных препаратов. Штаммы *S. Typhi* – 9%, *S. Derby*, *S. Tennessee* и *S. Virchow* – 4,5%. Резистентность к аминогликозидам у серотипов *S. Blegdam*, *S. Cholerae suis*, *S. Abortus equi*, *S. Dublin*, *S. Tshiongwe* и *S. Moscow* не регистрируется.

Устойчивость к препаратам группы сульфаниламидов (триметоприм-сульфаметоксазол) проявили 19% (17 штаммов) выделенных изолятов сальмонелл, из них на долю штаммов *S. Enteritidis* приходится 35,3 % от общего числа резистентных к данной группе штаммов, тогда как на штаммы *S. Typhimurium* приходится 23,5%. Штаммы *S. Paratyphi C* и *S. Dublin* – 11,8%, *S. Tshiongwe*, *S. Tennessee* и *S. Virchow* – 5,9%. Чувствительными к сульфаниламидам оказались штаммы: *S. Blegdam*, *S. Typhi*, *S. Cholerae suis*, *S. Abortus equi*, *S. Derby*, *S. Moscow*.

Резистентность к амфениколам проявляли 11% (10 изолятов) выделенных изолятов сальмонелл, из них 30% штаммов *S. Enteritidis*, 30% - *S. Paratyphi C*, тогда как серотипы *S. Typhi*, *S. Tennessee* и *S. Virchow* – 20%. Штаммы *S. Typhimurium*, *S. Blegdam*, *S. Cholerae suis*, *S. Abortus equi*, *S. Dublin*, *S. Tshiongwe*, *S. Derby*, *S. Moscow* резистентность к препаратам группы амфениколов не проявляли.

Следует отметить, что два изолята *S. Virchow* и *S. Tennessee* обладали резистентностью ко всем восьми тестируемым группам антибактериальных препаратов: бета-лактамам, аминогликозидам, амфениколам, тетрациклинам, фторхинолонам, хинолонам, сульфаниламидам с триметопримом и нитрофуранам (приложение М, таблица М11).

Для 84-х резистентных штаммов сальмонелл, выделенных из разных источников, были определены паттерны фенотипической резистентности. Полученные данные в разрезе серотипов представлены в приложении М таблицы с М1 по М11. Общие данные антибиотикорезистентности в разрезе источников выделения сальмонелл представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Антибиотикорезистентность сальмонелл, изолированных из различных источников

Группа антибактериальных препаратов, препарат	Источник выделения сальмонелл		Всего
	Животные и птицы	Продукты животного происхождения	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
Бета-лактамы			
Ампициллин	16	5	21
Амоксицилин	7	4	11
Цефоперазон	4	3	7

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4
Цефокситин	6	8	14
Цефподоксим	4	0	4
Аминогликозиды			
Стрептомицин	15	6	21
Канамицин	8	1	9
Гентамицин	1	0	1
Амфениколы			
Левомецетин	4	6	10
Тетрациклины			
Тетрациклин	32	21	53
Доксициклин	16	11	27
Фторхинолоны			
Энрофлоксацин	18	12	30
Ципрофлоксацин	5	8	13
Норфлоксацин	2	7	9
Офлоксацин	3	17	20
Гемифлоксацин	1	0	1
Хинолоны			
Налидиксовая кислота	24	22	46
Сульфаниламиды			
Триметоприм/сульфаметоксазол	9	8	17
Нитрофураны			
Фуразолидон	19	17	36
Фурадонин	26	28	54

Исходя из данных представленных в таблице 17 видно, что наиболее часто изоляты сальмонелл проявляли резистентность к препаратам фурадонина, тетрациклина, налидиксовой кислоты, фуразолидона и энрофлоксацина. Также была обнаружена резистентность к «критически» важным противомикробным препаратам (фторхинолоны и цефалоспорины 3го поколения: цефподоксим, цефоперазон), которая варьировалась в зависимости от источника выделения.

Пищевые изоляты проявляли более высокий уровень резистентности по сравнению с изолятами животного происхождения. За исключением резистентности к препаратам ампициллина и стрептомицина, где изоляты от животных проявляли более высокую резистентность. Однако, пищевые изоляты сохранили стопроцентную чувствительность к препаратам гентамицина, цефподоксима и гемифлоксацина (рисунок 21).

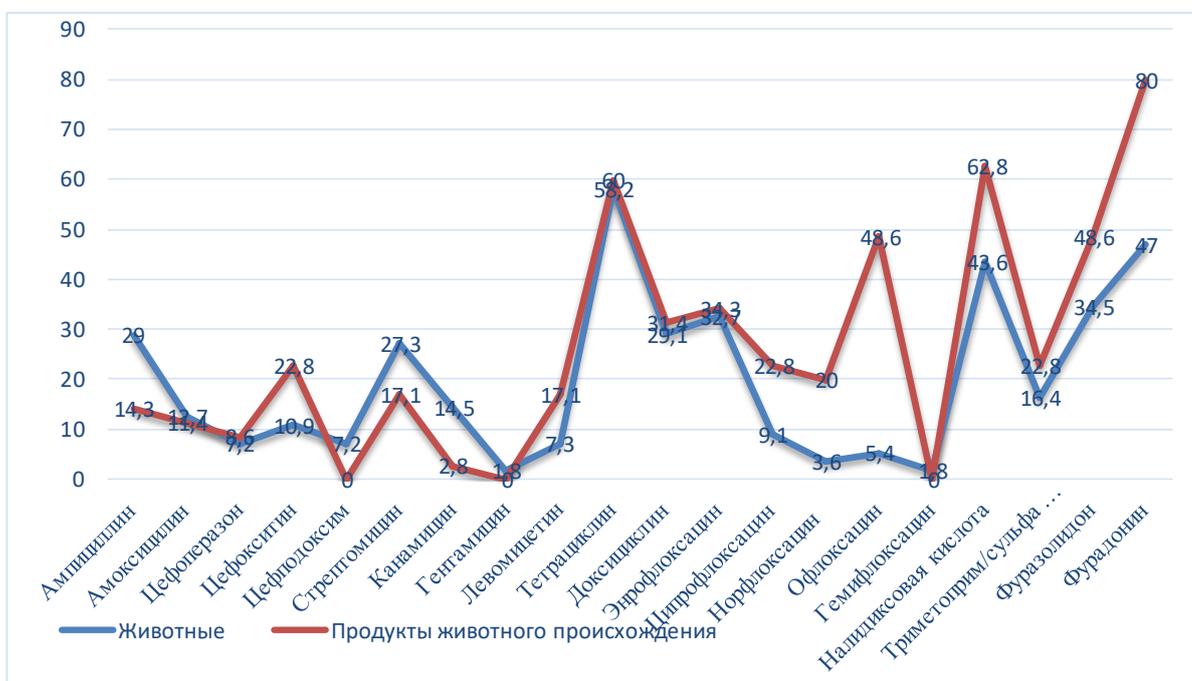


Рисунок 21 - Устойчивость к антибактериальным препаратам сальмонелл (% устойчивых изолятов), выделенных от животных и продуктов животного происхождения

Пищевые изоляты чаще были резистентны к препаратам офлоксацина, норфлоксацина, ципрофлоксацина, левомицетина и цефокситина по сравнению с животными изолятами (рисунок 21).

По результатам тестирования чувствительности к антибактериальным препаратам все резистентные штаммы сальмонелл были разделены на чувствительные и резистентные штаммы, а резистентные в свою очередь на устойчивые к 1-й группе, к 2-м группам и к 3-м и более группам. Штаммы устойчивые к трём и более группам антибактериальных препаратов принимали как полирезистентные.

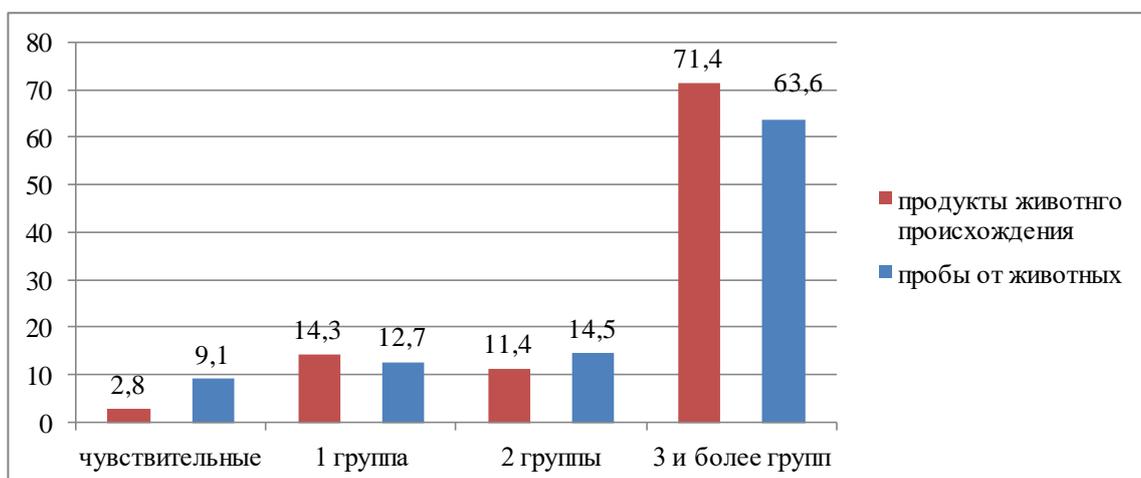


Рисунок 22 – Процентное соотношение чувствительных и резистентных штаммов сальмонелл, выделенных из различных источников (%)

Из диаграммы, представленной на рисунке 22 на долю штаммов сальмонелл, выделенных из продуктов животного происхождения, резистентных к трём и более группам антибактериальных препаратов (полирезистентных) приходится 71,4% штаммов. Следует заметить, что показатели полирезистентности для проб от животных также оказались высокими 63,6%. Сальмонеллы, выделенные из продуктов животного происхождения, показали наименьший уровень выделения чувствительных штаммов по сравнению с сальмонеллами от биоматериала животных. Так процент чувствительных штаммов в этой группе составил 2,8%, что в 3,25 раз меньше, чем в пробах от животных.

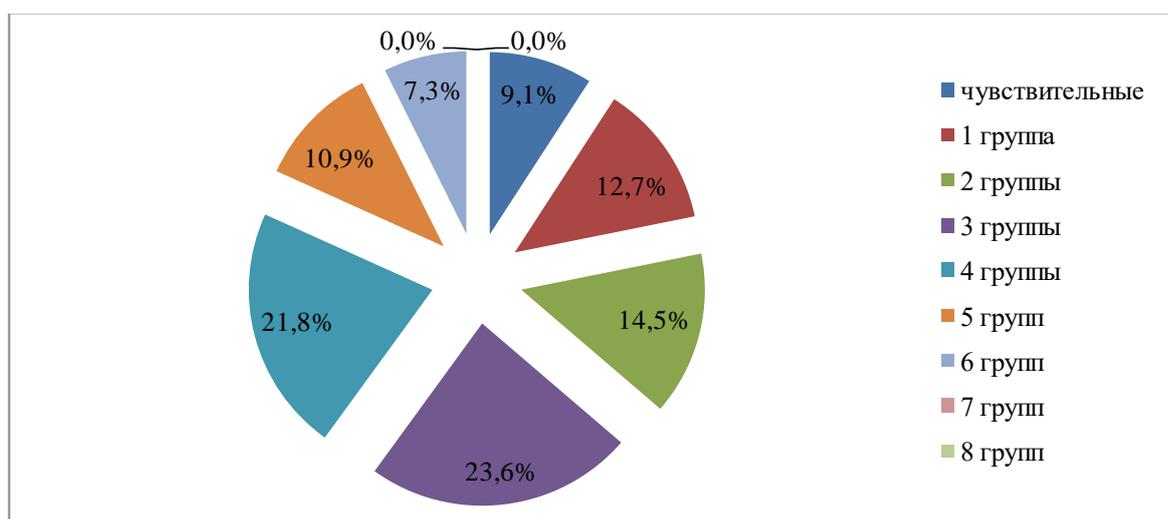


Рисунок 23 – Распределение резистентных штаммов, изолированных от животных, по группам антибактериальных препаратов (%)

Из рисунка 23 видно, что преобладающее количество штаммов сальмонелл, изолированных от животных проявляло резистентность сразу к 3-м группам антибактериальных препаратов и составило 23,6%. Немного меньше 21,8% сальмонелл были резистентны сразу к 4-м группам АБП. Необходимо отметить, что сальмонеллы, выделенные из данного источника, не были резистентны сразу к 7-ми и 8-ми группам АБП. Чувствительных к АБП штаммов выделено всего 9,1%, что практически в 11 раз меньше, чем резистентных штаммов.

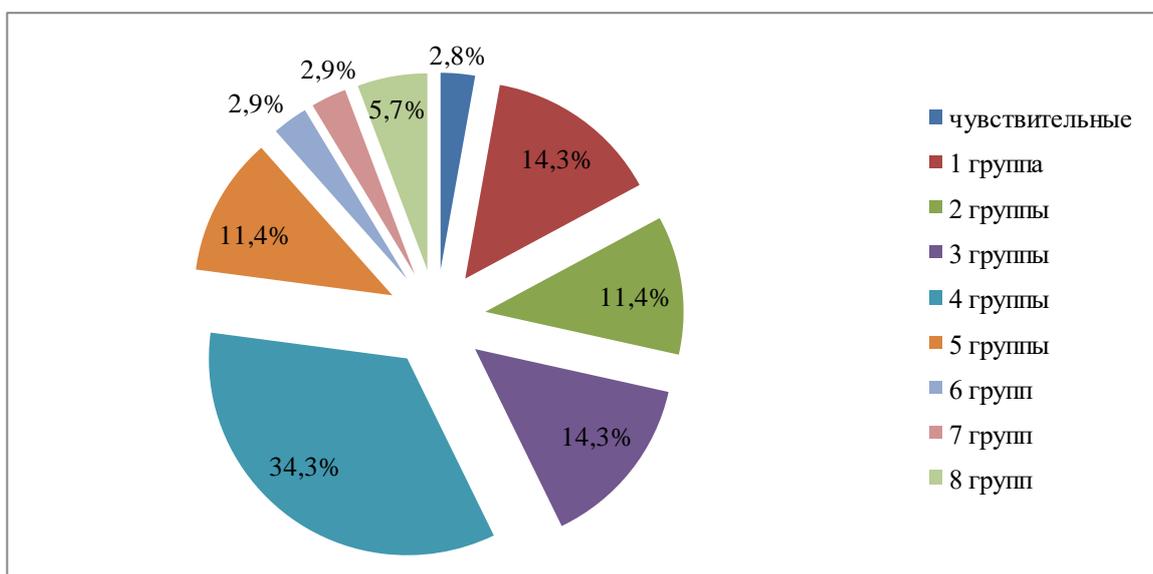


Рисунок 24 – Распределение резистентных штаммов, изолированных из продуктов животного происхождения, по группам антибактериальных препаратов (%)

Данные диаграммы, представленные на рисунке 24 показывают, что преобладающее количество штаммов изолированных из продуктов животного происхождения были резистентны сразу к 4-м группам АБП. Тогда как, резистентность к 1-й и 3-м группам встречалась у 14,3% штаммов, выделенных из данного источника. Также представители группы сальмонелл изолированных из продуктов имели штаммы обладающие резистентностью сразу к 7-ми (2,9%) и 8-ми (5,7%) группам АМП. Чувствительные к антибактериальным препаратам сальмонеллы представлены в данной группе изолятов всего 2,8%-ми, что в свою очередь в 34 раза ниже, чем количество резистентных штаммов.

Изучив резистентные штаммы и их распределение по группам антибактериальных препаратов было определено 44 уникальных профиля резистентности. Исходя из того, к какому числу групп АБП сальмонеллы проявляли резистентность было получено 8 групп, каждая из которых включала различные сочетания резистентности. Полученные результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Профили устойчивости сальмонелл к антибактериальным препаратам

Кол-во групп АБП	Профиль устойчивости к антибактериальным препаратам	Распространенность, n (%)	
1	2	3	
1	Аминогликозиды	1 (1,2)	12 (14,3)
	Нитрофураны	5 (5,9)	
	Тетрациклины	1 (1,2)	
	Сульфаниламиды	4 (4,8)	
	Фторхинолоны	1 (1,2)	

Продолжение таблицы 18

1	2	3	
2	Тетрациклины + сульфаниламиды	1 (1,2)	12 (14,3)
	Тетрациклины + нитрофураны	4 (4,8)	
	Тетрациклины + фторхинолоны	1 (1,2)	
	Фторхинолоны + хинолоны	1 (1,2)	
	β -лактамы + фторхинолоны	1 (1,2)	
	Хинолоны + нитрофураны	4 (4,8)	
3	β -лактамы + тетрациклины + фторхинолоны	1 (1,2)	18 (21,4)
	β -лактамы + тетрациклины + аминогликозиды	2 (2,4)	
	β -лактамы + тетрациклины + амфениколы	1 (1,2)	
	β -лактамы + тетрациклины + сульфаниламиды	1 (1,2)	
	β -лактамы + тетрациклины + хинолоны	2 (2,4)	
	β -лактамы + аминогликозиды + сульфаниламиды	1 (1,2)	
	β -лактамы + аминогликозиды + фторхинолоны	1 (1,2)	
	Тетрациклины + аминогликозиды + фторхинолоны	1 (1,2)	
	Тетрациклины + хинолоны + нитрофураны	1 (1,2)	
	Тетрациклины + фторхинолоны + нитрофураны	2 (2,4)	
	Фторхинолоны + хинолоны + нитрофураны	5 (5,9)	
4	β -лактамы + тетрациклины + фторхинолоны + аминогликозиды	1 (1,2)	24 (28,6)
	β -лактамы + тетрациклины + фторхинолоны + хинолоны	3 (3,6)	
	β -лактамы + тетрациклины + аминогликозиды + нитрофураны	1 (1,2)	
	β -лактамы + тетрациклины + аминогликозиды + амфениколы	1 (1,2)	
	β -лактамы + тетрациклины + хинолоны + нитрофураны	5 (5,9)	
	β -лактамы + тетрациклины + амфениколы + нитрофураны	1 (1,2)	
	β -лактамы + аминогликозиды + фторхинолоны + хинолоны	1 (1,2)	
	Тетрациклины + фторхинолоны + хинолоны + нитрофураны	9 (10,7)	
	Тетрациклины + фторхинолоны + аминогликозиды + амфениколы	1 (1,2)	
	Фторхинолоны + хинолоны + аминогликозиды + нитрофураны	1 (1,2)	
5	β -лактамы + тетрациклины + фторхинолоны + хинолоны + нитрофуран	3 (3,6)	10 (11,9)
	β -лактамы + тетрациклины + фторхинолоны + аминогликозиды + нитрофураны	1 (1,2)	
	β -лактамы + тетрациклины + хинолоны + сульфаниламиды + нитрофуран	2 (2,4)	
	β -лактамы + тетрациклины + аминогликозиды + сульфаниламиды + нитрофураны	1 (1,2)	
	β -лактамы + аминогликозиды + фторхинолоны + хинолоны + нитрофураны	1 (1,2)	
	Тетрациклины + амфениколы + фторхинолоны + хинолоны + нитрофураны	1 (1,2)	
	Тетрациклины + амфениколы + фторхинолоны + хинолоны + сульфаниламиды	1 (1,2)	
6	β -лактамы + тетрациклины + аминогликозиды + фторхинолоны + сульфаниламиды + нитрофураны	2 (2,4)	5 (5,9)
	β -лактамы + тетрациклины + аминогликозиды + фторхинолоны + аминогликозиды + нитрофураны	2 (2,4)	
	β -лактамы + тетрациклины + фторхинолоны + хинолоны + сульфаниламиды + нитрофураны	1 (1,2)	
7	β -лактамы + тетрациклины + амфениколы + фторхинолоны + хинолоны + сульфаниламиды + нитрофураны	1 (1,2)	1 (1,2)
8	β -лактамы + тетрациклины + амфениколы + фторхинолоны + хинолоны + аминогликозиды + сульфаниламиды + нитрофураны	2 (2,4)	2 (2,4)
Всего		84 (100)	84(100)

В общей сложности было изучено 44 различных профиля антибиотикорезистентности. При этом наиболее частым профилем антибиотикорезистентности был профиль «тетрациклины + фторхинолоны + хинолоны + нитрофураны» - 9 изолятов, «нитрофураны», «фторхинолоны +

хинолоны + нитрофураны» и «β-лактамы + тетрациклины + хинолоны + нитрофураны » по 5 изолятов.

3.4 Результаты определения генов, кодирующих резистентность к антибиотикам

Присутствие генов резистентности к основным группам антибиотиков определяли методом ПЦР.

В результате проведённых исследований 84 пробы ДНК *Salmonella spp.*, проявлявших фенотипическую резистентность к антибактериальным препаратам были протестированы методом ПЦР на наличие генов кодирующих резистентность.

По результатам исследования генотипической резистентности штаммов сальмонелл выявлено наличие 20 генов, кодирующих устойчивость к антибактериальным препаратам таких фармакологических групп как бета-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, сульфаниламиды, амфениколы и хинолоны.

Результаты определения генов резистентности сальмонелл представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Гены резистентности серотипов сальмонелл, выделенных из различных источников

Группа АБП	Гены	Источник выделения сальмонелл				Всего
		Животные		Продукты животного происхождения		
		Кол-во выделенных генов	Серотип	Кол-во выделенных генов	Серотип	
1	2	3	4	5	6	7
β -лактамы	BlaTEM	8	<i>S.typhimurium</i> (2) <i>S.enteritidis</i> (4) <i>S.tshiongwe</i> (2)	2	<i>S.enteritidis</i> (2)	10
	BlaSHV	2	<i>S.typhimurium</i> (1) <i>S.tshiongwe</i> (1)	0	-	2
	OXA1	1	<i>S.Paratyphy C</i> (1)	0	-	1
	ctxM	1	<i>S.Paratyphy C</i> (1)	2	<i>S.enteritidis</i> (1) <i>S.tennessee</i> (1)	3
Аминогликозиды	aacA4	1	<i>S.enteritidis</i> (1)	1	<i>S.enteritidis</i> (1)	2
	aadA	3	<i>S.enteritidis</i> (1) <i>S.Paratyphy C</i> (2)	4	<i>S.enteritidis</i> (1) <i>S.dublin</i> (1) <i>S.tennessee</i> (1)	7
	aadB	0	-	1	<i>S.virchow</i> (1)	1
	aphA1	0	-	2	<i>S.enteritidis</i> (1) <i>S.tennessee</i> (1)	2
	strA	1	<i>S.enteritidis</i> (1)	1	<i>S.enteritidis</i> (1)	2
	strB	1	<i>S.enteritidis</i> (1)	1	<i>S.enteritidis</i> (1)	2
Тетрациклины	tetA	7	<i>S.enteritidis</i> (3) <i>S.Paratyphy C</i> (2) <i>S.chloreae suis</i> (1) <i>S.derby</i> (1)	7	<i>S.enteritidis</i> (4) <i>S.Paratyphy C</i> (1) <i>S.virchow</i> (1) <i>S.tennessee</i> (1)	14
	tetB	2	<i>S.enteritidis</i> (1) <i>S.derby</i> (1)	4	<i>S.enteritidis</i> (2) <i>S.virchow</i> (1) <i>S.dublin</i> (1)	6

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6	7
Сульфаниламиды	SUL1	0	-	1	<i>S.enteritidis</i> (1)	1
	SUL2	1	<i>S.enteritidis</i> (1)	2	<i>S.enteritidis</i> (2)	3
	SUL3	1	<i>S.Paratyphy C</i> (1)	3	<i>S.Paratyphy C</i> (1) <i>S.virchow</i> (1) <i>S.tennessee</i> (1)	4
	dfr1	2	<i>S.enteritidis</i> (2)	2	<i>S.enteritidis</i> (2)	4
Амфениколы	cmlA	1	<i>S.Paratyphy C</i> (1)	3	<i>S.enteritidis</i> (1) <i>S.Paratyphy C</i> (1) <i>S.tennessee</i> (1)	4
	catII	1	<i>S.Paratyphy C</i> (1)	3	<i>S.Paratyphy C</i> (1) <i>S.virchow</i> (1) <i>S.tennessee</i> (1)	4
Хинолоны	qnrA	2	<i>S.enteritidis</i> (1) <i>S.tshiongwe</i> (1)	1	<i>S.virchow</i> (1)	3
	qnrB	2	<i>S.enteritidis</i> (1) <i>S.Paratyphy C</i> (1)	1	<i>S.dublin</i> (1)	3
Интегроны	Teg1	4	<i>S.enteritidis</i> (2) <i>S.Paratyphy C</i> (2)	3	<i>S.Paratyphy C</i> (1) <i>S.virchow</i> (1) <i>S.tennessee</i> (1)	7
	Teg2	0	-	1	<i>S.tennessee</i> (1)	1
Всего		41		45		86

Так, 34,5% устойчивых к тетрациклину сальмонелл несли ген *tetA* и/или *tetB* (таблица 19). Большинство устойчивых бета-лактамам штаммов (27%) несли ген *blaTEM*. Всего было выделено 15 штаммов несущих гены ферментов TEM, SHV, CTX-M, класса А сериновых β-лактомаз. Один штамм имел ферменты группы OXA класса D сериновых β-лактомаз.

Половина устойчивых к амфениколам штаммов несли в себе гены *cmlA* и/или *catII*.

Устойчивые к сульфаниламидам штаммы в 41,2% случаев содержали по крайней мере один из генов SUL1, SUL2, SUL3, тогда как 4 штамма несли ген *dfr1*, ответственный за резистентность к триметоприму.

Устойчивость к аминогликозидам опосредованная генами *aacA4*, *aadA*, *aadB*, *aphA1*, *strA*, *strB* обнаружена в 9 случаях к стрептомицину и в 2 к канамицину.

Наименьшее количество генов резистентности обнаружено к группе хинолонов (*qnrA* – 3, *qnrB* – 3).

Следует также отметить, что штаммы несущие гены резистентности были устойчивы как минимум к двум антибактериальным препаратам.

Так, в общей сложности 34,5 % (n=29) резистентных изолятов сальмонелл несли по крайней мере: один ген (n=8), два гена – 8 изолятов, три – 5 изолятов, четыре – 4 изолята, пять – 2, шесть – 1 изолят и семь генов – 1 изолят (приложение Л таблицы Л1, Л2).

Также, были обнаружены гены, кодирующие интегроны (*teg1* – 7 проб, *teg2* – 1 проба), ответственные за горизонтальный перенос генов между разными видами бактерий [225]. Изолят *S.tennessee* был единственным, в котором обнаружены интегроны сразу двух классов.

3.5 Результаты определения способности сальмонелл к формированию биопленок

Исследование способности к биопленкообразованию было проведено количественным методом на 96-луночных полистироловых планшетах. Результаты тестирования биопленкообразования представлены в приложении Н. Обобщенные данные тестирования на способность штаммов сальмонелл формировать биопленки отражены в таблице 20.

Таблица 20 – Результаты тестирования штаммов сальмонелл на способность формировать биопленки

Способность к образованию биопленок	Антибиотикорезистентность		Всего
	«есть»	«нет»	
«Присутствует»	23	4	27
«Отсутствует»	61	2	63
Всего	84	6	90

Частоту встречаемости антибиотикорезистентных штаммов имеющих или не имеющих способность к формированию биопленок определяли, используя точный критерий Фишера. Статистически значимых различий между частотой возникновения антибиотикорезистентности в зависимости от наличия способности формировать биопленки у выделенных изолятов сальмонелл обнаружено не было ($p=0.06$) (приложение Н). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что в нашем исследовании антибиотикорезистентность сальмонелл не была связана с формированием биопленок.

4 Обобщение и оценка результатов исследований

Здоровье и благополучие сельскохозяйственных животных, а в следствии и здоровье населения являются важными аспектами для разработки и соблюдения стандартов Кодекса здоровья наземных животных. Ввиду этого ветеринарная безопасность продукции животноводства является одним из ключевых факторов борьбы с антропоозоозами.

Северный регион Казахстана по некоторым данным [189] является благополучным по сальмонеллезу животных и птиц, а следовательно вакцинация не является обязательной. Не обязательным является и бактериологическое исследование. Однако ряд крупных птицефабрик имеют собственные бактериологические лаборатории, исследующие линию производства на наличие патогенной микрофлоры.

За период 2015-2021 годы на территории Костанайской области, по данным ветеринарной отчётности, в 2015 году было зарегистрировано 32 случая выявления сальмонелл у домашних гусей (приложение И).

Что касается населения то ежегодно проводится обследование как с профилактической целью так, и по эпидемиологическим показаниям. Согласно, данным Национального центра общественного здравоохранения МЗ РК [190] за 2020 год в Республике Казахстан обследовано 275 167 лиц из них сальмонеллез зарегистрирован в 109 случаях. При этом 62% случаев зарегистрированы при исследовании лиц с подозрением на заболевание, тогда как 26% случаев – эпидемиологические случаи, 12% - с профилактической целью.

По данным Комитета по статистике РК в 2018 году зарегистрировано 29 случаев сальмонеллеза на 100 тысяч населения, в свою очередь в 2019 году был зафиксирован рост заболеваемости в 1,7 раза [191]. Так для сравнения, в Российской Федерации зафиксировано 36 случаев на 100 тысяч населения, в странах Европейского союза – 20, в Соединённых Штатах Америки – 17 [191].

В Костанайской области за 2018 год был 121 случай сальмонеллеза среди населения, большое количество случаев зарегистрировано в виду вспышки сальмонеллеза среди работников АО «Краснооктябрьское бокситовое рудоуправление», где пострадало 45 человек. Причиной массового отравления явились сотрудники столовой, также возможной причиной назвали окорочка, котлеты [192]. Тогда как за 2019, 2020 и начало 2021-го годов зарегистрировано 53, 41 и 27 случаев, соответственно.

Вид *Salmonella enterica* один из наиболее важных видов сальмонелл, вызывающих инфекции пищеварительного тракта, включая паратиф, брюшной тиф и сальмонеллез [194]. Естественным резервуаром сальмонелл являются теплокровные животные: крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, лошади, домашняя птица, в частности куры и утки. Человек заражается сальмонеллами в основном при употреблении яиц, содержащих бактерию, мясных продуктов и полуфабрикатов, при недостаточной термической обработке, молочной продукции, меньшее количество случаев заражения связано с употреблением рыбы и рыбной продукции, а также продуктами растительного происхождения [194, 195, 196].

Животные являются хозяевами и основными переносчиками зоонозного сальмонеллеза, а также часто являются бессимптомными носителями, которые выделяют бактерии без каких-либо признаков болезни [197]. Сальмонеллы распространяются между животными на ферме, во время транспортировки, в стойлах и при контакте. Бактерии сальмонелл попадают в пищевые продукты и сырье после убоя, снятия шкур, извлечения внутренних органов, а также с оборудования, инвентаря и персонала [197, 199, 199].

Домашняя птица, в частности цыплята-бройлеры, играет важную роль в передаче сальмонеллеза людям [201]. Мясо птицы обсеменяется бактериями сальмонелл прижизненно, во время выращивания и содержания, в послеубойный период при потрошении, удалении оперения, охлаждении и хранении [200]. Сырые яйца и продукты, содержащие сырые яйца играют не маловажную роль при передаче сальмонеллеза людям. Причинами обсеменения яиц сальмонеллой является горизонтальный (через скорлупу) и вертикальный перенос (трансовариальный). Вертикальная передача считается основным путём заражения сальмонеллой, и её труднее контролировать, в то время как горизонтальную передачу можно эффективно снизить путём мероприятий, направленных на очистку и дезинфекцию окружающей среды [194, 202].

Для птицеводства контроль за присутствием сальмонелл в технологической цепи очень важен по нескольким причинам, во-первых, присутствие сальмонелл напрямую связано с безопасностью выпускаемой пищевой продукции, во-вторых, сальмонеллы быстро развивают устойчивость к антибактериальным препаратам, и в-третьих присутствие сальмонелл ограничивает возможности импорта и экспорта продукции птицеводства. В итоге сальмонелла может иметь огромные последствия не только для общественного здравоохранения, а также негативно влиять на птицеводческую промышленность в экономическом аспекте [203, 204].

Борьба с бактериями рода сальмонелла сложна ввиду большого разнообразия серотипов сальмонелл так, на сегодняшний день согласно справочной информации ВОЗ идентифицировано 2659 серотипов сальмонелл [198, 205]. Также данные бактерии отличаются широким разнообразием хозяев от крупного рогатого скота до овощеводческой продукции. А наиболее важными, в плане распространения пищевых инфекций являются сальмонеллы, не ограничивающиеся только одним хозяином [197]. Появление новых серотипов также представляет проблему для птицеводческой промышленности. Так, согласно Martha Pulido-Landínez [203] «новые серотипы могут возникать не только из-за изменений в экологии фермы, но и *de novo* путём переноса мобильных генетических элементов в виде плазмид и транспозонов», что в свою очередь может послужить распространению новых пищевых патогенов сальмонелл и их устойчивости к антибактериальным препаратам.

Антибактериальные средства широко используются для лечения людей и животных. Масштабное и неконтролируемое применение их привело к потере восприимчивости микроорганизмов к современным достижениям медицины и ветеринарии. Так, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

при наихудшем сценарии к 2050 году устойчивость к антибактериальным препаратам сможет убить до 10 миллионов человек в год и сократить численность продуктивных животных на 10% в странах с низким уровнем доходов [206].

Существуют убедительные доказательства того, что антибиотикорезистентность бактерий связана с широким использованием антибактериальных препаратов [207,208]. Активное использование антибиотиков выражается в чрезмерном назначении, продаже лекарственных препаратов без рецепта, покупке и продаже лекарств через интернет. Так антибиотики стали чаще использоваться не только в медицине человека, но и в животноводстве и сельском хозяйстве, где в свою очередь антибактериальные препараты применяются и для профилактики инфекций, а также в качестве стимуляторов роста, особенно в птицеводстве [209].

Нечувствительность к антибиотикам развивается тогда, когда бактерии адаптируются к их присутствию и продолжают размножаться. Так у бактерий претерпевших спонтанную мутацию или через горизонтальный перенос генов возникает приобретённая устойчивость. Любое использование антибиотиков потенциально способствует развитию устойчивости [210].

Бактерии могут развивать различные механизмы устойчивости (мутации, перенос генов, селективное давление, выделение ферментов и т.д.), так в частности бактерии сальмонеллы развивают устойчивость по средствам приобретения плазмид [111, 211, 212].

Устойчивые к антибактериальным препаратам бактерии животного происхождения могут передаваться людям через пищевые продукты, воду, при прямом контакте и через объекты окружающей среды [213]. Риск инфицирования резистентными бактериями существует не только при контакте или употреблении продуктов животноводства, но и в результате контакта с растениями, обработанными антибактериальными препаратами или загрязненными навозом, или сточными водами ферм [209, 214].

ВОЗ признает устойчивость к антимикробным препаратам одной из самых серьёзных угроз глобальному здоровью и безопасности. В начале 2017 года ВОЗ опубликовала свой первый список «приоритетных патогенов», устойчивых к антибиотикам. Согласно списка сальмонеллы устойчивые к антибактериальным препаратам группы фторхинолонов входят в категорию высокого уровня приоритетности [215].

Стратегия сдерживания распространения антибиотикоустойчивости к антибактериальным препаратам в Республике Казахстан отражена в Стратегическом плане Министерства здравоохранения РК на 2017-2021 года. Однако данная стратегия в основном направлена на антибиотикорезистентность возбудителей, выделяемых от человека, и не затрагивает в нужной степени микроорганизмы, выделяемые от животных и из продуктов животного или растительного происхождения. По данным мониторинга антибиотикорезистентности грамотрицательных неферментирующих бактерий, проведенного АО «ННМЦ» за 2011-2016 годы наблюдается рост устойчивости

от 20% до 100% к таким антибактериальным препаратам как ампициллин/сульбактам, цефтазидим, цефепим (цефалоспорины), ципрофлокс (фторхинолоны), меропенем (карбапенемы) [216].

В связи с этим, цель наших исследований: Особенности фенотипической и генотипической резистентности штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории Северного региона Казахстана.

Для решения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1) Выделить и идентифицировать бактериальные культуры *Salmonella spp.* из различных источников, изучить их биологические свойства.

2) Провести молекулярно - генетическое типирование штаммов сальмонелл.

3) Тестировать и определить спектр лекарственной резистентности выделенных штаммов *S. enterica* к антибактериальным препаратам различных фармакологических групп.

4) Определить генетический профиль антибиотикорезистентных штаммов бактерий.

5) Исследовать способность штаммов *S. enterica* к биопленкообразованию.

Диссертационная работа была выполнена в период с 2018 по 2021 год на базе Научно-исследовательского института прикладной биотехнологии Костанайского регионального университета имени А.Байтурсынова в лабораториях микробиологии и молекулярно-генетических исследований, а также в лаборатории химических и молекулярно-генетических методов исследований и анализа ИЦ ТОО «НПЦ микробиологии и вирусологии» (г.Алматы) и лаборатории микробиологии Института микробиологии и вирусологии Университета наук здоровья (г.Каунас, Литовская Республика).

В результате проведенных исследований было отобрано 2010 образцов биологического материала от животных и птиц, продуктов животного происхождения (сырье и готовая продукция) в точках розничной торговли, животноводческих предприятиях Костанайской и Северо-Казахстанской областей. Материал для изучения был отобран случайно на территории 20 районов и 2 городов.

По результатам бактериологического исследования отобранных образцов было выделено 90 изолятов сальмонелл. В разрезе серотипов наиболее часто выделялись серотипы *S. Enteritidis* и *S. Typhimurium*, что составило 41,1 % и 15,5%, соответственно, от общего количества выделенных штаммов сальмонелл. Как представители вида *enterica* данные серотипы патогенны как для человека, так и для животных и птиц [217, 218].

Микроорганизмы представленные серотипом *S. Enteritidis* были изолированы из биологического материала животных в 23,6% случаев, в частности от крупного рогатого скота - 18,2%, от кур – 5,4%, в то время как в продукции животноводства данный серотип встречался в 68,6% случаев, в частности в продукции птицеводства – 45,7%, в готовой продукции в частности, пирожное, торты, мороженое – 14,3%, полуфабрикаты – 5,7%.

Изоляты *S. Typhimurium* выделены от крупного рогатого скота в 20% случаев, в 5,7% - от продукции птицеводства, в 2,8% - от продукции животноводства.

S. Paratyphi C возбудитель паратифов, протекающих в виде пищевой токсикоинфекции, вызывающий заболевание как у сельскохозяйственных животных и птицы, так и у людей. Представители данного серотипа были изолированы от животных в частности от КРС – 7,3% случаев, 3,6% - от кур, и по 2,8% из продукции животноводства и птицеводства.

В результате проведённых исследований выделено два хозяин-адаптированных нетифоидных серовара, таких как *S. Cholerae suis* и *S. Abortus equi*, изолированных из патологического материала свиней и лошадей, соответственно.

Также, в исследуемый период времени были выделены изоляты таких серотипов сальмонелл как *S. Tennessee* (источник – пельмени), *S. Moscow* (источник – бедро куриное), *S. Virchow* (фарш куриный).

Исходя из представленных серотипов сальмонелл на изучаемой территории можно судить о значительном разнообразии их, однако предполагается, что ещё большее разнообразие серотипов предполагает повышенный риск и более высокую степень заболеваемости как среди животных и птиц, так и среди населения [219].

При изучении антибиотикоустойчивости штаммов *Salmonella* за период 2018-2020 годов, изолированных из различных источников, отмечается увеличение числа резистентных форм сальмонелл. Так, количество резистентных сальмонелл, выделенных от животных и птиц возросло за три года с 80% до 92% штаммов. В то время как, количество устойчивых сальмонелл, выделенных из продукции животноводства увеличилось с 90% до 100%.

Итак, тестирование резистентности к антибактериальным препаратам показало, что исследуемые изоляты обладали устойчивостью от одной до восьми групп антибактериальных препаратов в 93,3 % случаев, тогда как в 6,7% случаев изоляты не проявляли устойчивости к антибактериальным препаратам. В связи с тем, что на территории северного Казахстана до 2018 года не проводились мониторинговые исследования по изучению степени антибиотикорезистентности среди штаммов сальмонелл, мы не смогли отследить тенденцию к увеличению или уменьшению АБР в долгосрочной перспективе. Однако, в разрезе изучаемого периода времени можно отметить увеличение числа полирезистентных штаммов.

Среди исследуемых изолятов выделены штаммы, обладающие экстремальной резистентностью к антибактериальным препаратам, т.е. устойчивые сразу к шести и более группам препаратов. Так, источниками экстремально-резистентных штаммов к шести группам антибактериальных препаратов были в 4-х случаях – животные (2 – крупный рогатый скот, 2 – куры), в 1-м случае – продукты животного происхождения (тушка цыпленка-бройлера). Источником выделения штамма резистентного к семи группам АМП

был куриный фарш. Источниками выделения штаммов резистентных к восьми группам АМП были продукты животного происхождения, в данном случае 1-фарш смешанный, 1 – пельмени куриные. Так, единичные случаи выделения экстремально-резистентных штаммов сальмонелл в 2014-2016 года отмечено на территории Северо-Западного федерального округа РФ, а также на территории Южной Бразилии [220].

Также исследования показали, что изоляты сальмонелл в большинстве случаев проявляли резистентность сразу к четырём группам антибактериальных препаратов, что составило 28,6 %. Реже встречались штаммы резистентные сразу к трём группам антибиотиков, что составило 21,4%. От общего количества изолятов 14,3% были устойчивы сразу к двум группам антибактериальных препаратов, 14,3% - монорезистентные, т.е. устойчивые к одной группе, 11,9% - к пяти группам. На долю экстремально-резистентных штаммов приходилось 5,9% случаев (устойчивы к шести группам), 1,2% - к семи, 2,4 % - к восьми группам.

Исходя из выше сказанного следует, что среди изолированных штаммов сальмонелл преобладали в основном устойчивые сразу к трём и более группам антибактериальных препаратов, т.е. полирезистентные формы или изоляты с множественной лекарственной устойчивостью. Доля полирезистентных штаммов в настоящем исследовании составила 66,6 %, что превышает данные полученные исследователями ранее [221, 222].

При рассмотрении уровня антибиотикорезистентности в разрезе фармакологических групп выявлено, что преобладающее число штаммов были устойчивы к антибиотикам группы тетрациклинов – 64 %. Среди них (n=58) преобладающее число принадлежало *S. Enteritidis* и составило 44,8%. По данным [223] на долю *S. Enteritidis*, устойчивых к препаратам тетрациклинов приходилось 26,2%, что в 2,2 раза меньше полученных нами данных.

На долю остальных серотипов приходилось от 1,7 до 12,1% резистентных штаммов к препаратам тетрациклина.

По нашим данным также высокий удельный вес имели штаммы резистентные к группе нитрофуранов, что составило 61 %. Причем, здесь так же преобладали штаммы *S. Enteritidis* – 49,1%. Такая доля штаммов, устойчивых к нитрофуранам, была на 16,8% ниже, чем в результатах, полученных Abou Elez R.M.M. с соавторами [224].

На долю остальных серотипов приходилось от 1,8 до 16,4% штаммов сальмонелл резистентных к нитрофуранам. В то время как изоляты *S. Abortus equi* были чувствительны к нитрофуранам.

Препараты группы бета-лактамов, хинолонов и фторхинолонов имели удельный вес резистентных штаммов 41%, 51% и 46%, соответственно. Здесь также преобладали штаммы *S. Enteritidis*, ввиду того, что данный серотип был самым многочисленным в нашем исследовании.

Самое меньшее количество устойчивых форм сальмонелл выявлено к препаратам групп аминогликозидов (24%), сульфаниламидов (19%), и амфениколов (11%). *S. Enteritidis* также были преобладающим сероваром для

данных групп антибиотиков. Однако также второй по распространенности серовар *S. Typhimurium* проявлял чувствительность к группе амфениколов.

Также отметим, что два изолята *S. Virchow* и *S. Tennessee* имели устойчивость ко всем тестируемым группам антибактериальных препаратов.

При изучении антибиотикорезистентности сальмонелл, изолированных из различных источников нами было выявлено, что пищевые изоляты проявляли более высокий уровень резистентности по сравнению с животными изолятами. Исключением были изоляты устойчивые к ампициллину, стрептомицину, канимицину и тетрациклину, где изоляты от животных проявили более высокий уровень устойчивости. Все пищевые изоляты проявили чувствительность к таким препаратам как цефподоксим, гентамицин и гемифлоксацин. Хотя аминогликозиды, в частности гентамицин, мало эффективны для лечения сальмонеллеза *in vivo*, данные препараты выступают в качестве индикаторов при тестировании *in vitro* при сравнении различий в чувствительности к противомикробным препаратам изолятов выделенных из различных источников [225].

Что касается пищевых изолятов, то здесь по сравнению с животными изолятами преобладает устойчивость к препаратам офлоксацина, норфлоксацина, цiproфлоксацина, левомицетина и цефокситина. Так же высокий уровень устойчивости к цiproфлоксацину наблюдался в образцах продукции птицеводства в Китае и Испании [226]. Высокая резистентность к левомицетину также зафиксирована в таких европейских странах как Испания и Великобритания, а также в Китае и странах Африки [227].

Изоляты сальмонелл выделенные от животных и птицы проявили большую резистентность к таким препаратам как ампициллин, стрептомицин, канамицин, энрофлоксацин, сульфаметоксазол, налидиксовая кислота и фурадонин. Полученные данные сопоставимы с результатами Ленченко Е. с соавторами [228, 229]. Следует отметить, что только данные изоляты имели устойчивость к препаратам гентамицина и гемифлоксацина. Устойчивость к препаратам аминогликозидов и фторхинолонов имеющая высокий уровень распространения зафиксирована на территории России [230], Корею [231].

При анализе распространения чувствительных штаммов, а также устойчивых к одной группе антибактериальных препаратов и полирезистентных форм, т.е. устойчивых к трём и более группам антибактериальных препаратов для различных источников выделения изолятов сальмонелл, нами выявлено, что на долю чувствительных штаммов сальмонелл, выделенных от животных, приходилось 9,1 %. Тогда как доля чувствительных штаммов, выделенных из продукции животноводства составила 2,8%.

На долю монорезистентных штаммов приходилось 12,7%, 14,3%, для изолятов животных и продукции животноводства соответственно.

Наибольший уровень полирезистентных штаммов обнаружен в изолятах продукции животноводства и составил 71,4 %. Результаты, полученные нами в ходе изучения резистентности сальмонелл, выделенных из продукции

животноводства во многом сопоставимы с данными полученными в Индии [232], Турции [233], Малайзии [234], России [230].

Далее, следуют изоляты полученные от животных и птицы здесь уровень полирезистентных штаммов составил 63,6 %. Эти данные в основном сопоставимы с результатами по мониторингу антибиотикорезистентности в странах Юго-Восточной Азии [235, 237, 238], странах Африки [236].

Исторически важным паттерном множественной устойчивости к антибактериальным препаратам является комбинированная устойчивость к ампициллину, хлорамфениколу, стрептомицину, сульфаниламидам и тетрациклину (ACSSuT) [239]. Так в нашем исследовании обнаружен только один изолят с таким паттерном резистентности – *S. Virchow*. Данный паттерн является одним из наиболее распространенных в странах Европейского союза и США [239]. Также в указанных странах часто встречается паттерн ASSuT [240] (ампициллин, стрептомицин, сульфаметоксазол, тетрациклин). В нашем исследовании обнаружено 3 изолята с таким паттерном: 2 – *S. Enteritidis*, 1 – *S. Typhimurium*.

Путём распределения резистентных штаммов сальмонелл на группы с учётом их одновременной устойчивости к определённому числу фармакологических групп (профиль резистентности) было выявлено, что чаще всего встречались изоляты имеющие профиль резистентности: «тетрациклины + фторхинолоны + хинолоны + нитрофураны» [241].

Изучение генотипической резистентности штаммов сальмонелл показало присутствие 20 генов, кодирующих устойчивость к антибактериальным препаратам таких фармакологических групп как бета-лактамы, аминогликозиды, тетрациклины, сульфаниламиды, амфениколы и хинолоны.

Так молекулярная характеристика изолятов сальмонелл показала, что 10 штаммов несли ген *BlaTEM*, являющийся основным медиатором устойчивости к бета-лактамам, и относится к бета-лактомазам расширенного спектра действия. Ген *BlaTEM* обнаружен в разные года в Корее [231], Китае [237], Бразилии [242], России [243]. Ген выделен как из животных изолятов сальмонелл так, и из продукции животноводства. Реже обнаруживались гены *BlaSHV*, *OXA1* и *ctxM*, кодирующие устойчивость к ESBL у сальмонелл. Сообщается, что идентичные плазмид-опосредованные бета-лактомазы обнаруживают в разных странах [244].

В ходе исследования устойчивости к аминогликозидам были обнаружены следующие гены резистентности *aacA4*, *aadA*, *aadB*, *aphA1*, *strA*, *strB*. Исходя из выделенных генов можно сказать, что основными механизмами резистентности данных изолятов были наличие ферментов ацетилтрансферазы, фосфотрансферазы и аминогликозид нуклеотидилтрансферазы [226]. В настоящем исследовании данные гены обеспечивали устойчивость к препаратам стрептомицина и канамицина.

Гены *tetA* и *tetB*, кодирующие устойчивость к тетрациклинам были обнаружены у 34,5% изолятов имеющих фенотипическую резистентность к антибиотикам группы тетрациклинов. Антибиотики группы тетрациклинов

являются широкоиспользуемыми лекарственными средствами при лечении пищевых инфекций, а также используемые в субтерапевтических дозах в качестве стимуляторов роста, особенно в птицеводстве [237, 245]. Здесь гены классов А и В ответственны за кодирование насосов оттока тетрациклина, так называемого «efflux pumps» [246]. В нашем случае ген tetA встречался чаще всего на протяжении проводимого исследования (n=14), данный показатель в свою очередь ниже по сравнению с результатами Zhang Ch.-M. [246, 247], где ген присутствовал в 80,9% изолятов, Mattiello S.P. [246, 248] – 60% изолятов нести ген tetA.

Устойчивые к сульфаниламидам, в нашем случае к сульфаметоксазолу с триметопримом, изоляты несли такие гены как Sul1, Sul2, Sul3 и dfr1. Гены Sul кодируют дигидроптероатсинтазу [246]. По результатам тестирования методом ПЦР ген Sul3 (n=4) и ген Sul2 (n=3) встречались чаще, тогда как ген Sul1 был выделен только в одном образце ДНК. Однако Maґa Ł.[249] сообщается о том, что гены Sul1 и Sul2 встречаются намного чаще в изолятах *Salmonella spp.*, выделенных из различных источников.

Гены устойчивости к группе амфениколов гены cmlA (отток хлорамфеникола) и catII (инактивация хлорамфениколацетилтрансферазы) обнаружены как в животных изолятах так, и продукции животноводства [226]. Хлорамфеникол (левомецетин) один из первых антибиотиков группы амфениколов, используемых для лечения сальмонеллеза [250]. Гены cIm и catII были обнаружены в странах Юго-Восточной Азии [226, 251] и Европы [252].

Наименьшее количество генов резистентности обнаружено к группе хинолонов (qnrA – 3, qnrB – 3). Гены обнаружены в изолятах от животных и из продуктов животного происхождения. Хинолоны и фторхинолоны играют важную роль, как для лечения людей, так и животных во всем мире, это связано с тем, что препараты данной фармакологической группы, согласно опубликованного ВОЗ списка приоритетных «критически важных» противомикробных препаратов [253]. Наши результаты показали низкую частоту выделения генов qnrA и qnrB по сравнению с результатами, полученными в странах Южной Америки [254], Европы [255], Юго-Восточной Азии [256], Египте [257].

Интегроны teg1 ответственные за горизонтальный перенос генов были обнаружены в 7 изолятах, также один изолят дополнительно имел интегрон 2го класса teg2. В настоящем исследовании преобладающим классом интегронов является 1й класс, данные о наличии интегронов содержали исследования, проведенные в Корее [258], США [259], Китае [260].

При измерении способности резистентных изолятов сальмонелл (*S. Enteritidis*) к формированию биопленок методом окрашивания кристаллическим фиолетовым было определено, что выделенные изоляты в большинстве случаев не обладали способностью к биопленкообразованию. Также результаты статистической обработки данных показали отсутствие взаимосвязи способности к формированию биопленок и антибиотикорезистентности. Тогда, как Li-Oon Chuah [261] и Manafi L. [262] сообщается о выделении сильных

продуцентов биопленки, обладающих фенотипической и генотипической устойчивостью к антибактериальным препаратам. Однако, также [263, 264] описаны результаты тестирования способности к формированию биопленок, не коррелировавших с устойчивостью к антибактериальным препаратам.

В ходе выполнения научно-исследовательской работы было проведено исследование устойчивости к антибактериальным препаратам штаммов сальмонелл, имеющих огромное эпидемиологическое и эпизоотологическое значение. На основании полученных данных можно сделать вывод, что на территории Северного региона Казахстана циркулируют штаммы сальмонелл, обладающих как фенотипической, так и генотипической резистентностью к антибактериальным препаратам. Получены данные, демонстрируют довольно большие различия в устойчивости между животными и пищевыми изолятами сальмонелл. Также, проведённые исследования показали достаточно низкую распространённость сальмонелл по сравнению с другими странами [255, 257, 258, 260, 262], и довольно малое разнообразие сероваров. Однако рост импортной продукции, приобретение новых пород животных и линий, а также путешествия могут изменить ситуацию [218, 253]. Текущая ситуация с устойчивостью к противомикробным препаратам у животных и продукции животноводства не благоприятствует возможности лечения сальмонеллеза препаратами первого выбора ввиду распространения генов резистентности, а также наличия интегронов, связанных с горизонтальным переносом генов. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о необходимости более строгого применения антибактериальных препаратов в ветеринарии, особое внимание нужно уделить препаратам «критически важным» для лечения, такие как хинолоны, аминогликозиды и цефалоспорины 3го, 4го и 5го поколения [253].

Постоянный мониторинг обсеменённости, а вследствие и чувствительности к антибактериальным препаратам бактерий, выделяемых на всем пути производства продукции животноводства «от фермы до вилки». Таким образом, внедрение таких мер контроля как GMP (надлежащая производственная практика) [265], HACCP (анализ рисков и критические контрольные точки) [266].

Для борьбы с растущим уровнем антибиотикорезистентности ВОЗ разрабатывает стратегии по сдерживанию устойчивости, а также поиск путей решения нынешнего кризиса. Так, основным выходом является поиск новых антибиотиков [267], применение фаговой терапии [268], использование фитобиотиков [269]. Не теряют своей актуальности иммуностимуляторы, вакцины, пробиотики и другие препараты.

Если в странах Западной Европы сумели сдержать рост устойчивости некоторых патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам, применяя комплексный подход к лечению, а также действуя в рамках всеохватывающих и надлежащим образом регулируемых систем здравоохранения, то в развивающихся странах, эта проблема является ещё достаточно острой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований и полученных результатов нами сделаны следующие выводы:

1. Результаты микробиологических исследований (2018-2020 гг) на территории Северного Казахстана показали, что из 2010 проб биоматериала от животных, птиц и продуктов животного происхождения выделено и идентифицировано 90 (4,5%) штаммов *Salmonella*. На территории Костанайской области из 1035 проб, выделено 74 штамма сальмонелл (7,1%), в Северо-Казахстанской области из 975 источников выделено 16 штаммов сальмонелл (1,6%). Присутствие сальмонелл преобладало в пробах от животных, в частности от крупного рогатого скота (37,7%). Исследования продуктов животного происхождения показали, что из 429 исследованных проб продукции выделено 35 штаммов сальмонелл, что составило 8,1% от общего количества пищевых изолятов. В продуктах и сырье животного происхождения преобладающее количество штаммов сальмонелл выделено на территории Костанайской области, так, из 223 исследованных проб выделено 30 штаммов сальмонелл, что составило 13,4%. В Северо-Казахстанской области сальмонеллы выделены в 5 (2,4%) из 206 проб продукции.

2. На территории Костанайской и Северо-Казахстанской областей циркулирует широкое разнообразие серотипов сальмонелл: *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, *S. Paratyphi C*, *S. Typhi*, *S. Abortus equi*, *S. Derby*, *S. Blegdam*, *S. Tshiongwe*, *S. Cholerae suis*, *S. Dublin*, *S. Tennessee*, *S. Moscow*, *S. Virchow*. Значительная часть 41,1%, выделенных штаммов сальмонелл принадлежит серотипу *S. Enteritidis* и 15,5% *S. Typhimurium*. Причем, серотип *S. Enteritidis* преобладал среди штаммов, выделенных из продукции животного происхождения и составил 68,6%, тогда как в биоматериале от животных и птицы данный серотип встречался в 23,6% случаев.

3. Проблема сальмонеллёзов осложняется прогрессирующим распространением резистентности к антибиотикам у штаммов *S. enterica*. Установлено, что 93,3% штаммов сальмонелл обладали устойчивостью по крайней мере к одной группе антибактериальных препаратов и только в 6,7% были чувствительными ко всем антибактериальным препаратам. Штаммы сальмонелл, обладающих резистентностью, были в основном устойчивы к антибиотикам группы тетрациклинов (64%). На втором по распространённости месте находится группа нитрофуранов (61%), затем хинолонов (51%), фторхинолонов (46%) и бета-лактамов (41%). Меньше всего резистентных штаммов выявлено к группам аминогликозидов (24%), сульфаниламидов (19%) и амфениколов (11%).

4. Наибольший уровень полирезистентных штаммов обнаружен в изолятах продукции животноводства и составил 71,4%, тогда как изоляты выделенные от животных были полирезистентны в 63,6% случаях. Выявлено 8 случаев экстремально-резистентных штаммов сальмонелл, где чаще всего встречается серотип *S. Enteritidis* (n=3). Также выявлено два штамма (*S. Virchow*

и *S. Tennessee*) резистентных ко всем восьми тестируемым группам антибактериальных препаратов.

5. В общей сложности было установлено 44 профиля антибиотикорезистентности с различным сочетанием резистентности к группам антибактериальных препаратов. Преобладающим профилем резистентности выделенных штаммов сальмонелл был профиль «тетрациклины + фторхинолоны + хинолоны + нитрофураны».

6. Изучение генотипической резистентности штаммов сальмонелл показало присутствие 20 генов, кодирующих устойчивость к антибактериальным препаратам шести фармакологических групп, как:

- бета-лактамы - гены *BlaTEM*, *BlaSHV*, *OXA1* и *ctxM*;
- аминогликозиды - гены *aacA4*, *aadA*, *aadB*, *aphA1*, *strA*, *strB*;
- тетрациклины - гены *tetA* и *tetB*;
- сульфаниламиды - гены *Sul1*, *Sul2*, *Sul3* и *dfr1*;
- амфениколы - гены *cmIA*, *catII*;
- хинолоны - гены *qnrA*, *qnrB*.

7. В образцах ДНК штаммов *S. Enteritidis*, *S. Paratyphi C*, *S. Virchow*, *S. Tennessee*, отличающихся множественной резистентностью обнаружено присутствие интегронов классов 1 и 2 (*teg1* и *teg2*).

8. Исследования способности штаммов сальмонелл к формированию биопленок показали, что исследуемые штаммы в большинстве случаев не обладали способностью к биопленкообразованию, что свидетельствует о приспособленности сальмонелл к циркуляции внутри организмов больше, чем в окружающей среде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Проведённые исследования и полученные результаты показали закономерность неуклонного роста резистентности штаммов *Salmonella* к большинству препаратов, применяющихся для терапии инфекционных заболеваний животных, в этой связи с целью назначения адекватной этиотропной терапии и с целью осуществления мониторинга чувствительности к различным антибактериальным препаратам, у выделенных возбудителей необходимо в обязательном порядке определять чувствительность к антибактериальным препаратам.

2. Для лечения сальмонеллёзной инфекции животных не следует использовать критически важные для медицины человека противомикробные препараты: фторхинолоны и цефалоспорины третьего и четвёртого поколений.

3. Практическая рекомендация «Лабораторная диагностика и идентификация возбудителей стафилококкозов, сальмонеллезов и эшерихиозов» для специалистов диагностических лабораторий, преподавателей, студентов, магистрантов и докторантов ветеринарных специальностей.

4. Методическое пособие «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» для специалистов диагностических лабораторий, преподавателей, студентов, магистрантов и докторантов ветеринарных специальностей.

5. Учебное пособие «Диагностика возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний» внедрено в образовательный процесс кафедры ветеринарной санитарии и применяется в качестве учебного материала при чтении лекций и проведении лабораторных и практических занятий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1 Безопасность продуктов питания. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень 30 апреля 2020 г. [Электронный ресурс]. – 2020. – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/food-safety> (дата обращения 09.12.2021).

2 Безопасность продуктов питания. [Электронный ресурс]. – 2020. – URL: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=37630029&pos=5;-106#pos=5;-106 (дата обращения 09.12.2021).

3 Безопасность пищевых продуктов. Всемирный день безопасности пищевой продукции [Электронный ресурс]. – 2018. – URL: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=37630029&pos=5;-106#pos=5;-106 (дата обращения 09.12.2021).

4 Baker-Austin C., Wright M. S., Stepanauskas R., McArthur J.V. Co-selection of antibiotic and metal resistance // Trends in Microbiology. – 2006. Vol. 14, Issue 4. P. 176-182. URL: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.02.006> (дата обращения 2021-10-04).

5 Zhao S., McDermott P. F., Friedman S., Qaiyumi S., Abbott J., Kiessling C., Ayers S., Singh R., Hubert S., Sofos J., White D. G. Characterization of Antimicrobial-Resistant *Salmonella* Isolated from Imported Foods // Journal of Food Protection - 2006. Vol. 69, № 3. P. 500–507. – URL: doi:10.4315/0362-028x-69.3.500 (дата обращения 2021-10-04).

6 Anderson A. D., Nelson J.M., Rossiter Sh., Angulo F. J. Public Health Consequences of Use of Antimicrobial Agents in Food Animals in the United States // Microbial Drug Resistance. - 2003. Vol. 9, Issue 4. P. 373-379. URL: <http://doi.org/10.1089/107662903322762815> (дата обращения 2021-12-09).

7 Perron G.G., Bell G., Quessy S. Parallel evolution of multidrug-resistance in *Salmonella enterica* isolated from swine // FEMS Microbiology Letters, - 2008. – Vol. 281, Issue 1. P. 17–22. – URL: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.01045.x> (дата обращения 2021-10-04).

8 Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний Северного региона Казахстана: отчет по НИР (заключительный) / НАО «КРУ им.А.Байтурсынова» рук. Рыщанова Р.М. – Костанай, 2020. – 155 с. – № ГР 0118РК00397. АР05131447.

9 At UN, global leaders commit to act on antimicrobial resistance [Электронный ресурс]. – 2016. – URL: <http://www.un.org/apps/news/story.asp?NewsID=55011#.WbE2FMhJbIV> (дата обращения 2019-04-19).

10 ООН призвала весь мир на борьбу с устойчивостью к антибиотикам [Электронный ресурс]. – 2016. – URL: <https://nplus1.ru/news/2016/09/22/at-last> (дата обращения 09.12.2021).

11 Доклад Генерального секретаря Генеральной ассамблеи ООН, 73 сессия, пункт 129. Последующая деятельность в связи с политической декларацией заседания высокого уровня Генеральной Ассамблеи по проблеме

устойчивости к противомикробным препаратам. 10 мая 2019 год. – 2019. – URL: <https://undocs.org/pdf?symbol=en/A/73/869> (дата обращения: 11.12.2021).

12 Сальмонелла (небрюшнотифозная). Всемирная организация здравоохранения. – 2018. – URL: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-\(non-typhoidal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/salmonella-(non-typhoidal)) (дата обращения: 22.12.2021)

13 Bywater R., Deluyker H., Deroover E., de Jong A., Marion H., McConville M., Rowan T., Shryock T., Shuster D., Thomas V., Vallé M., Walters J. A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* – 2004. – Vol. 54. Issue 4. P. 744–754. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh422>

14 Centers for disease control and prevention [Электронный ресурс]. – 2021. URL.: <https://www.cdc.gov/foodsafety/challenges/antibiotic-resistance.html> (дата обращения 08.03.2022).

15 National Antimicrobial Resistance Monitoring System [Электронный ресурс]. – 2020. URL.: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system> (дата обращения 09.03.2022)

16 Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии в России [Электронный ресурс]. - 2018. <https://iasmac.ru/ru/rosnet/index.htm> (дата обращения 09.03.2022)

17 Delgado-Suárez E.J., Palós-Guitérrez T., Ruíz-López F.A., Hernández Pérez C.F., Ballesteros-Nova N.E., et al. Genomic surveillance of antimicrobial resistance shows cattle and poultry are a moderate source of multi-drug resistant non-typhoidal Salmonella in Mexico // *PLOS ONE* - 2021. - Vol. 16(5): e0243681. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243681>

18 Hussain H.I., Aqib A.I., Seleem M.N., Shabbir M.A., Hao H., Iqbal Z., Kulyar M.F.A., Zaheer T., Li K. Genetic basis of molecular mechanisms in β -lactam resistant gram-negative bacteria // *Microbial Pathogenesis* - 2021. - Vol. 158, 105040, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105040>.

19 Tilahun M., Kassa Y., Gedefie A., Ashagire M. Emerging Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection, Its Epidemiology and Novel Treatment Options: A Review // *Infection and Drug Resistance*. - 2021. - Vol.14. P. 4363-4374. doi: 10.2147/IDR.S337611. PMID: 34707380; PMCID: PMC8544126.

20 Bhardwaj D.K., Taneja N.K., Shivaprasad D.P., Chakotiya A., Patel P., Taneja P., Sachdev D., Gupta S., Sanal M.G. Phenotypic and genotypic characterization of biofilm forming, antimicrobial resistant, pathogenic *Escherichia coli* isolated from Indian dairy and meat products // *International Journal of Food Microbiology*- 2020. - Vol. 336. 108899e. doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108899

21 Zankari E., Hasman H., Cosentino S., Vestergaard M., Rasmussen S., Lund O., Aarestrup F. M., Larsen M. V. Identification of acquired antimicrobial resistance genes // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* – 2012. – Vol. 67, Issue 11. P. 2640–2644. URL: <https://doi.org/10.1093/jac/dks261>

22 Кодекс здоровья наземных животных. Том 1. 28 издание. – 2019. – URL: https://www.fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/oie/oie_terrestrial_code_g_t1.pdf (дата обращения: 22.11.2021).

23 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности мяса и мясной продукции» ТР ТС 034/2013. – 2013. URL: <https://docs.cntd.ru/document/499050564> (дата обращения: 19.11.2021).

24 Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» ТР ТС 033/2013. – 2013. URL: <https://docs.cntd.ru/document/499050562> (дата обращения: 19.11.2021).

25 ГОСТ 31659-2012 (ISO 6579:2002) Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*. – М., 2013. – 31 с.

26 ГОСТ 21237-75 Мясо. Методы бактериологического анализа. – М., 1977. – 35 с.

27 МУ 4.2.2723-10. Лабораторная диагностика сальмонеллезов, обнаружение сальмонелл в пищевых продуктах и объектах окружающей среды: Методические указания. – М. Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 111 с.

28 Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения: 11.12.2021).

29 Приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан от 29 июня 2015 года № 7-1/587 «Об утверждении Ветеринарных (ветеринарно-санитарных) правил». – URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V1500011940> (дата обращения: 11.12.2021).

30 Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.3.2.1078-01 «Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов». – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901806306> (дата обращения: 11.12.2021).

31 Hendriksen R.S., Seyfarth A.M., Jensen A.B., Whichard J., et. al. Results of Use of WHO Global Salm-Surv External Quality Assurance System for Antimicrobial Susceptibility Testing of *Salmonella* Isolates from 2000 to 2007 // Journal of Clinical Microbiology. – 2009. – Vol. 47, № 1. P. 79-85. DOI: 10.1128/JCM.00894-08

32 Majowicz S.E., Musto J., Scallan E., Angulo F.J, Kirk M, O'Brien S.J., Jones T.F., Fazil A., Hoekstra R.M. The International Col-laboration on Enteric Disease “Burden of Illness” Studies. The global burden of nontyphoidal *Salmonella gastroenteritis* // Clinical Infectious Diseases. – 2010. Vol. 50. P.882–889. URL: <https://doi.org/10.1086/650733> (дата обращения: 10.11.2020).

33 Keithlin J., Sargeant J.M., Thomas M.K., Fazil A. Systematic review and meta-analysis of the proportion of non-typhoidal *Salmonella* cases that develop chronic sequelae // Epidemiol Infect. – 2015. Vol. 143. № 7. P. 1333-1351. doi: 10.1017/S0950268814002829.

34 FAO/WHO [Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization]. 2016. Interventions for the control of non-

typhoidal *Salmonella* spp. in beef and pork: Meeting report and systematic review. Microbiological Risk Assessment Series No. 30. Rome. 276 pp. URL: <https://www.fao.org/3/i5317e/i5317e.pdf>

35 Crump J. A., Sjölund-Karlsson M., Gordon M. A., Parry C. M. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive *Salmonella* Infections // *Clinical Microbiology Reviews* - 2015. – Vol. 28, № 4. P. 901-937. DOI: 10.1128/CMR.00002-15

36 Issenhuth-Jeanjean S., Roggentin P., Matthew Mikoleit, Guibourdenche M., de Pinna E., Nair S., I. Fields P., Weill F.-X., Supplement 2008–2010 (no. 48) to the White–Kauffmann–Le Minor scheme // *Research in Microbiology* – 2014. – Vol. 165, Issue 7. P. 526-530. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.07.004>.

37 Скитович Г. С., Шадрова Н. Б., Прунтова О. В., Серова К. В., Шмайхель С. Е. Идентификация и антибиотикорезистентность изолятов бактерий рода *Salmonella* // *Ветеринария сегодня*. – 2018. № 4 (27). С.1-7. DOI 10.29326/2304-196X-2018-4-27-3-7

38 Montville, Thomas J. Food microbiology: an introduction / Thomas J. Montville, Karl R. Matthews, Kalmia E. Kniel.—3rd ed. – Washington: ASM Press, 2012. – 570 p.- ISBN : 9781555816360. doi:10.1128/9781555817206.

39 Opinion of the Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health (SCVPH) on foodborne zoonoses. 12 april 2000, EU/SANCO. – URL: https://ec.europa.eu/food/system/files/2020-12/sci-com_scv_out32_en.pdf (дата посещения: 11.12.2021).

40 Corliss A. O'Bryan, Philip G. Crandall, Elizabeth M. Martin, Carl L. Griffis, Michael G. Johnson. Heat Resistance of *Salmonella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* 0157:H7, and *Listeria innocua* M1, a Potential Surrogate for *Listeria monocytogenes*, in Meat and Poultry: A Review // *Journal of Food Science*. – 2006. Vol. 71, Issue 3. P. 23-30. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2006.tb15639.x>

41 Dawoud T. M., Davis M. L., Park S. H., Kim S. A., Kwon Y. M., Jarvis N., O'Bryan C. A., Shi Z., Crandall P. G., Ricke S. C. The Potential Link between Thermal Resistance and Virulence in *Salmonella*: A Review // *Frontiers in veterinary science* – 2017. - Vol. 4, № 93. P. 1-11. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00093>

42 Finn S., Condell O., McClure P., Amézquita A., Fanning S. Mechanisms of survival, responses and sources of *Salmonella* in low-moisture environments // *Front Microbiol*. – 2013. Vol. 14, № 4, Issue 331. P. 1-15. doi: 10.3389/fmicb.2013.00331.

43 Bucnic S., Sofos J.N. Interventions to control *Salmonella* contamination during poultry, cattle and pig slaughter // *Food Research International* – 2012. - Vol. 45. № 2. P. 641-655. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2011.10.018>

44 Baer A.A., Miller M.J., Dilger A.C. Pathogens of Interest to the Pork Industry: A Review of Research on Interventions to Assure Food Safety // *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* – 2013. – Vol. 12. № 2. P. 183-217. <http://dx.doi.org/10.1111/1541-4337.12001>

45 Duggan S.J., Mannion C., Prendergast D.M., Leonard N. Tracking the *Salmonella* Status of Pigs and Pork from Lairage through the Slaughter Process in the Republic of Ireland // Journal of Food Protection – 2010. – Vol. 73. № 12. P. 2148-2160. <http://dx.doi.org/10.4315/0362-028X-73.12.2148>

46 Mannion C., Fanning J., McLernon J., Lendrum L. The role of transport, lairage and slaughter processes in the dissemination of *Salmonella spp.* in pigs in Ireland // Food Research International – 2012. Vol. 42. № 2. P. 871-879. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2011.02.001>

47 Rivera-Betancourt M., Shackelford S. D., Arthur T. M., Westmoreland K. E., Bellinger G., Rossman M., Reagan J. O., Koohmaraie M. Prevalence of *Escherichia coli* O157:H7, *Listeria monocytogenes*, and *Salmonella* in Two Geographically Distant Commercial Beef Processing Plants in the United States // Journal of Food Protection – 2004. Vol. 67 № 2. P. 295–302. doi: <https://doi.org/10.4315/0362-028X-67.2.295>

48 Глазунова Н.В. Усовершенствование методов микробиологического контроля за качеством и безопасностью пищевой продукции животного происхождения: автореферат на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук / Н.В. Глазунова // ФГБОУВПО «Донской государственный аграрный университет», Персиановский, 2014. – 20 с.

49 Какая сальмонелла наследила [Электронный ресурс]. – 2016. – URL: <https://www.bsmu.by/page/6/4682/> (дата обращения: 20.04.2021).

50 Bushen O.Y., Guerrant R.L., Chapter 65 - Etiology and Management of Diarrhea in HIV-infected Patients and Impact on Antiretroviral Therapy, Editor(s): Volberding P.A., Sande M.A., Greene W.C., Lange J.M.A., Gallant J.E., Walsh C.C., Global HIV/AIDS Medicine, W.B. Saunders, 2008, P. 737-745. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2882-6.50069-1>.

51 Li Wei, Li Hao, Zheng Shujuan, Wang Zewei, Sheng Huanjing, Shi Chunlei, Shi Xianming, Niu Qinya, Yang Baowei. Prevalence, Serotype, Antibiotic Susceptibility, and Genotype of *Salmonella* in Eggs From Poultry Farms and Marketplaces in Yangling, Shaanxi Province, China // Frontiers in Microbiology – 2020. – Vol. 11. P.1482. URL: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2020.01482>

52 Rouger A., Tresse O., Zagorec M. Bacterial contaminants of poultry meat: sources, species, and dynamics // Microorganisms – 2017. – Vol. 5, № 3. P. 50. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/microorganisms5030050>

53 Sher A.A., Mustafa B.E., Grady S.C., Gardiner J.C., Saeed A.M. Outbreaks of foodborne *Salmonella enteritidis* in the United States between 1990 and 2015: An analysis of epidemiological and spatial-temporal trends // International journal of infectious diseases – 2021. – Vol. 105. P. 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.022>

54 Mughini-Gras L., Barrucci F., Smid J., Graziani C., Luzzi I., Ricci A. Busani L. Attribution of human *Salmonella* infections to animal and food sources in Italy (2002–2010): Adaptations of the Dutch and modified Hald source attribution

models // *Epidemiology and Infection* – 2013. – Vol. 142. № 5. P. 1070-1082. doi:10.1017/S0950268813001829

55 Barton A., Hill J., Blohmke C.J., Pollard A.J. Host restriction, pathogenesis and chronic carriage of typhoidal *Salmonella* // *FEMS Microbiology Reviews* – 2021. – Vol. 45. № 5. P. 1-12. <http://dx.doi.org/10.1093/femsre/fuab014>

56 *Salmonella* - A Dangerous Foodborne Pathogen / Gomez-Aldapa Carlos, Torres-Vitela Ma, Villarruel-Lopez Angelica, Castro-Rosas Javier. The Role of Foods in *Salmonella* Infections. – 2012. Chapter 2. P.21-46. URL: https://www.researchgate.net/publication/221922700_The_Role_of_Foods_in_Salmonella_Infections (дата обращения: 12.12.2021).

57 Jokinen C., Edge T.A., Ho S., Koning W., Laing C., Mauro W., Medeiros D., Miller J., Robertson W., Taboada E., Thomas J.E., Topp E., Ziebell K., Gannon V.P.J. Molecular subtypes of *Campylobacter spp.*, *Salmonella enterica*, and *Escherichia coli* O157:H7 isolated from faecal and surface water samples in the Oldman River watershed, Alberta, Canada // *Water Research* – 2011. – Vol. 45, Issue 3. P. 1247-1257. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.10.001>.

58 Percival S.L., Williams D.W., Chapter Ten – *Salmonella* / Editor(s): Percival S.L., Yates M.V., Williams D.W., Chalmers R.M., Gray N.F. *Microbiology of Waterborne Diseases (Second Edition)* // Academic Press – 2014. P. 209-222. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415846-7.00010-X>

59 Benjamin L., Atwill E. R., Jay-Russell M., Cooley M., Carychao D., Gorski L., Mandrell R. E. Occurrence of generic *Escherichia coli*, *E. coli* O157 and *Salmonella spp.* in water and sediment from leafy green produce farms and streams on the Central California coast // *International Journal of Food Microbiology*, - 2013. – Vol. 165, Issue 1. P. 65-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.04.003>

60 Liu Ch., Hofstra N., Franz E. Impacts of climate change on the microbial safety of pre-harvest leafy green vegetables as indicated by *Escherichia coli* O157 and *Salmonella spp.* // *International Journal of Food Microbiology* – 2013. – Vol.163, Issues 2–3. P. 119-128. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2013.02.026>.

61 Alegbeleye O. O., Singleton I., Sant’Ana, A. S. Sources and contamination routes of microbial pathogens to fresh produce during field cultivation: A review // *Food Microbiology* -2018. – Vol. 73. P. 177–208. doi:10.1016/j.fm.2018.01.003

62 Iwu C. D., Okoh A. I. Preharvest Transmission Routes of Fresh Produce Associated Bacterial Pathogens with Outbreak Potentials: A Review // *International journal of environmental research and public health* – 2019. – Vol. 16. № 22. P. 4407. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224407>

63 Jajere S.M. A review of *Salmonella enterica* with particular focus on the pathogenicity and virulence factors, host specificity and antimicrobial resistance including multidrug resistance // *Vet World* – 2019. – Vol. 12. № 4. P. 504-521. doi: 10.14202/vetworld.2019.504-521.

64 Hensel M. Evolution of pathogenicity islands of *Salmonella enterica* // *International Journal of Medical Microbiology* – 2004. – Vol. 294, Issues 2–3. P. 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2004.06.025>

65 Rychlik I., Karasova D., Sebkova A. et al. Virulence potential of five major pathogenicity islands (SPI-1 to SPI-5) of *Salmonella enterica* serovar *Enteritidis* for chickens // BMC Microbiol – 2009. – Vol. 9. P. 268. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-268>

66 Georgios S. Vernikos, Julian Parkhill. Interpolated variable order motifs for identification of horizontally acquired DNA: revisiting the *Salmonella* pathogenicity islands // Bioinformatics – 2006. - Vol. 22, Issue 18. P. 2196–2203. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl369>

67 Cao G., Allard M., Strain E., Stones R., Zhao Sh., Brown E., Meng J. Genetic Diversity of *Salmonella* Pathogenicity Islands SPI-5 and SPI-6 in *Salmonella* Newport // Foodborne Pathogens and Disease - 2014. – Vol. 11, № 10. P. 798-807. <http://doi.org/10.1089/fpd.2014.1784>

68 Kiss T., Morgan E., Nagy G. Contribution of SPI-4 genes to the virulence of *Salmonella enterica* // FEMS Microbiology Letters – 2007. – Vol. 275, Issue 1. P. 153–159. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00871.x>

69 Nieto P. A., Pardo-Roa C., Salazar-Echegarai F.J., Tobar H. E., Coronado-Arrázola I., Riedel C. A., Kalergis A. M., Bueno S. M. New insights about excisable pathogenicity islands in *Salmonella* and their contribution to virulence // Microbes and Infection – 2016. – Vol. 18, Issue 5. P. 302-309. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2016.02.001>.

70 Бойченко М.Н., Зверев В.В., Волчкова Е.В. Взаимодействие сальмонелл с организмом хозяина // Журнал Микробиология – 2017. - №4. С. 91-100.

71 Penheiter K. L., Mathur N., Giles D., Fahlen T., Jones B. D. (1997). Non-invasive *Salmonella typhimurium* mutants are avirulent because of an inability to enter and destroy M cells of ileal Peyer's patches // Molecular Microbiology – 1997. – Vol. 24, Issue 4. P. 697–709. doi:10.1046/j.1365-2958.1997.3741745.x

72 Pezoa D., Yang H.-J., Blondel C. J., Santiviago C. A., Andrews-Polymeris H. L., Contreras I., Chakravorty D. The Type VI Secretion System Encoded in SPI-6 Plays a Role in Gastrointestinal Colonization and Systemic Spread of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* in the Chicken // PLoS ONE – 2013. – Vol. 8, Issue 5. e63917. doi:10.1371/journal.pone.0063917

73 Alphons J.A.M. van Asten, Jaap E. van Dijk, Distribution of “classic” virulence factors among *Salmonella* spp. // FEMS Immunology & Medical Microbiology – 2005. – Vol. 44, Issue 3. P. 251–259. <https://doi.org/10.1016/j.femsim.2005.02.002>

74 Silva C, Calva E, Maloy S. One Health and food-borne disease: *Salmonella* transmission between humans, animals, and plants // Microbiol Spectrum - 2014. – Vol. 2, Issue 1. P. 1-9. OH-0020-2013. doi:10.1128/microbiolspec.OH-0020-2013.

75 Silva C., Puente J. L., Calva E. *Salmonella* virulence plasmid: pathogenesis and ecology // Pathogens and Disease – 2017. – Vol. 75, Issue 6. P. 1-5. ftx070. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx070>

- 76 Coburn B., Grassl G.A., Finlay B.B. *Salmonella*, the host and disease: a brief review // *Immunology and Cell Biology* – 2006. – Vol. 85, Issue 2. P. 112–118. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.icb.7100007>
- 77 Turnbull P.C.B., Snoeyenbos G.H. Experimental salmonellosis in the chicken. 1. Fate and host response in alimentary canal, liver, and spleen // *Avian Diseases* – 1974. – Vol. 18. P. 153–177. doi:10.2307/1589123
- 78 Gast R. K., Porter R. E. *Salmonella* infections // *Diseases of poultry*. – 2020. – P. 717-753. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/9781119371199.ch16>
- 79 Rehman T., Yin L., Bilal Latif M., Chen J., Wang K., Geng Y., Huang X., Abaidullah M., Guo H., Ouyang P. Adhesive mechanism of different *Salmonella* fimbrial adhesins // *Microbial Pathogenesis* – 2019. - Vol. 137. P. 1037-48. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103748>
- 80 Yamaguchi T., Toma S., Terahara N., Miyata T., Ashihara M., Minamino T., Namba K., Kato T. Structural and Functional Comparison of *Salmonella* Flagellar Filaments Composed of FljB and FliC // *Biomolecules* – 2020. – Vol. 10, Issue 2. P. 246. <https://doi.org/10.3390/biom10020246>
- 81 Olsen J.E., Hoegh-Andersen K.H., Casadesús J. et al. The role of flagella and chemotaxis genes in host pathogen interaction of the host adapted *Salmonella enterica* serovar *Dublin* compared to the broad host range serovar *S.Typhimurium* // *BMC Microbiol* – 2013. – Vol. 13. № 67. P. 1-11. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-67>
- 82 MacKenzie Keith D., Palmer Melissa B., Köster Wolfgang L., White Aaron P. Examining the Link between Biofilm Formation and the Ability of Pathogenic *Salmonella* Strains to Colonize Multiple Host Species // *Frontiers in Veterinary Science* – 2017. - Vol.4. Issue 138. P. 1-19. DOI:10.3389/fvets.2017.00138.
- 83 Jacques M., Aragon V., Tremblay Y. D. N. Biofilm formation in bacterial pathogens of veterinary importance // *Animal Health Research Reviews* – 2010. – Vol. 11. №. 2. P. 97-121. DOI: 10.1017/S1466252310000149
- 84 Prouty A. M., Schwesinger W. H., Gunn J. S. Biofilm Formation and Interaction with the Surfaces of Gallstones by *Salmonella* spp. // *Infection and Immunity* – 2002. – Vol. 70, Issue 5. P. 2640-2649. DOI: 10.1128/IAI.70.5.2640-2649.2002
- 85 González J.F., Alberts H., Lee J. et al. Biofilm Formation Protects *Salmonella* from the Antibiotic Ciprofloxacin In Vitro and In Vivo in the Mouse Model of chronic Carriage // *Scientific Reports* – 2018. – Vol. 8, Issue 222. P. 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18516-2>
- 86 De Oliveira D. C. V., Fernandes A.Júnior, Kaneno R., Silva M. G., Araújo Júnior J. P., Silva N. C. C., Rall V. L. M.. Ability of *Salmonella* spp. to Produce Biofilm is Dependent on Temperature and Surface matheril // *Foodborne Pathogens and Disease* – 2014. – Vol. 11, Issue 6. P. 478-483. <http://doi.org/10.1089/fpd.2013.1710>
- 87 Vestby L.K., Møretro T., Ballance S. et al. Survival potential of wild type cellulose deficient *Salmonella* from the feed industry // *BMC Veterinary Research* – 2009. Vol. 5, Issue 43. P. 1- 23 <https://doi.org/10.1186/1746-6148-5-43>

88 Kim S.H., Wei C.I. Molecular characterization of biofilm formation and attachment of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* DT104 on food contact surfaces // Journal of Food Protection – 2009. – Vol. 72. № 9. P.1841–1847. DOI: 10.4315/0362-028x-72.9.1841

89 Wong H.S., Townsend K.M., Fenwick S.G., Trengove R.D., O’Handley R.M. Comparative susceptibility of planktonic and 3-day-old *Salmonella Typhimurium* biofilms to disinfectants // Journal of Applied Microbiology - 2010. – Vol. 108. № 6. P. 2222–2228. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2009.04630.x

90 Olson M.E., Ceri H., Morck D.W., Buret A.G., Read R.R. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics // Canadian Journal of Veterinary Research – 2002. – Vol. 66. № 2. P. 86–92. PMID: 11989739; PMCID: PMC226988.

91 Liu H., Whitehouse C. A., Li B. Presence and Persistence of *Salmonella* in Water: The Impact on Microbial Quality of Water and Food Safety // Frontiers in Public Health – 2018. – Vol. 6. P. 159. DOI:10.3389/fpubh.2018.00159

92 Walsh K. A., Bennett S. D., Mahovic M., Gould L. H. Outbreaks associated with cantaloupe, watermelon, and honeydew in the United States, 1973-2011 // Foodborne Pathogens and Disease - 2014. – Vol. 11, № 12. P. 945-952. <http://doi.org/10.1089/fpd.2014.1812>

93 Зуев В.С. Факторы выживания популяций сальмонелл в водной среде и их взаимоотношения с некоторыми гидробионтами (электронно-микроскопическое исследование): автореф. дис. ... канд. биол. наук: 16.00.06/ В.С.Зуев; Москва. ГНУ ВНИИВСГЭ РАСХН. – М., 2004. – 28 с.

94 Steenackers H., Hermans K., Vanderleyden J., De Keersmaecker S. C.J. *Salmonella* biofilms: An overview on occurrence, structure, regulation and eradication // Food Research International - 2012. – Vol. 45. P. 502-531. doi:10.1016/j.foodres.2011.01.038

95 Joseph B., Otta S. K., Karunasagar I., Karunasagar I. Biofilm formation by *Salmonella spp.* on food contact surfaces and their sensitivity to sanitizers // International Journal of Food Microbiology – 2001. – Vol. 64 № 3. P. 367–372. DOI: 10.1016/s0168-1605(00)00466-9

96 Эпидемиологическая ситуация в РК по итогам первого полугодия 2020 года [Электронный ресурс]. – 2020. – URL: <https://pharm.reviews/novosti/novosti-kazakhstan/item/5329-v-rk-po-itogam-pervogo-polugodiya-2020-goda-snizilas-zabolevaemost-po-61-infektsii> (дата обращения 10.10.2021).

94 34 случая заболеваемости сальмонеллезом зарегистрировано в Костанайской области [Электронный ресурс]. – 2018. – URL: <https://kstnews.kz/news/medicine/item-45061> (дата обращения 10.10.2021).

98 Откуда в стране берется зараженная сальмонеллезом курятина – Союз птицеводов Казахстана [Электронный ресурс]. – 2018. – URL: <https://www.caravan.kz/gazeta/otkuda-v-strane-beretsya-zarazhennaya-salmonellezom-kuryatina-soyuz-pticevodov-kazakhstan-439190/> (дата обращения 11.10.2021).

99 Все отравившиеся посетители ресторана «Старомодный в Астане выписаны» [Электронный ресурс]. – 2015. – URL: <https://www.zakon.kz/4703523-vse-otravivshiesja-posetiteli-restorana.html> (дата посещения 12.10.2021).

100 Названа причина отравления 70 учащихся и преподавателей колледжа в Астане [Электронный ресурс]. – 2015. – URL: <https://pavon.kz/post/view/42046> (дата посещения 12.10.2021).

101 Ержанова А.Е., Бегимбетова Г.А., Алибекова Г.Н., Кенесариев У.И., Амрин М.К., Мусагалиев Т.С. Тенденции, уровни и структура заболеваемости населения г. Атырау // Вестник КазНМУ. 2019. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tendentsii-urovni-i-struktura-pervichnoy-zabolevaemosti-naseleniya-g-atyrau> (дата обращения: 26.09.2022).

102 Zholdasbekova A.Y., Biyashev B.K., Oryntaev K.B., Nurgozhaeva G.M., Valdovska A. Approbation of live vaccine against bovine salmonellosis in production conditions // Modern science – 2018. - № 4-1. P.16-20.

103 Biyashev B.K., Makbuz A.Zh., Dzhanabekova G.K., Kirkimbaeva Zh.S., Nurgozhaeva G., Zhumanov K.B. The epizootic situation regarding intestinal infections in young farm livestock and poultry // Modern Science.-2018.- №7.- P.68-71.

104 United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2016 (United Nations publication, Sales No. E.16.XI.7). [Электронный ресурс]. – 2016. – URL: https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WORLD_DRUG_REPORT_2016_web.pdf (дата обращения: 14.12.2021).

105 The challenge of antimicrobial resistance. [Electronic resource]. – 2014. – URL: <https://www.parliament.uk/business/publications/research/key-issues-parliament-2015/health/antimicrobial-resistance/> (дата обращения: 14.12.2021).

106 ter Kuile B.H., Kraupner N., Brul S. The risk of low concentrations of antibiotics in agriculture for resistance in human health care // FEMS Microbiology Letters – 2016. – Vol. 363. № 19. P. 1-23. DOI: 10.1093/femsle/fnw210

107 Antimicrobial use in animals. [Electronic resource]. – 2018. – URL: <https://publications.parliament.uk/pa/cm201719/cmselect/cmhealth/962/96208.htm> (дата обращения: 14.12.2021).

108 Maron D.F., Smith T.J., Nachman K.E. Restrictions on antimicrobial use in food animal production: An international regulatory and economic survey // Globalization and Health – 2013. – Vol. 9. № 48. P. 1-11. doi:10.1186/1744-8603-9-48

109 EFSA (European Food Safety Authority) and ECDC (European Centre for 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. :4694, 212 pp. doi:10.2903/j.efsa.2017.4694.

110 Blair J.M., Webber M.A., Baylay A.J., Ogbolu D.O., Piddock L.J. Molecular mechanisms of antibiotic resistance // Nat Rev Microbiol -2015. – Vol. 13. № 1. P. 42-51. doi: 10.1038/nrmicro3380. PMID: 25435309

111 Zemlyanko O.M., Rogoza T.M., Zhouravleva G. Mechanisms of bacterial multiresistance to antibiotics // Ecological Genetics – 2018. – Vol. 16. № 3. P. 4-17. <http://dx.doi.org/10.17816/ecogen1634-17>

112 Carattoli A. Plasmids and the spread of resistance // Int J Med Microbiol – 2013. – Vol. 303. P. 298-304. doi: 10.1016/j.ijmm.2013.02.001. PMID: 23499304

113 Wagner A. Periodic extinctions of transposable elements in bacterial lineages: evidence from intragenomic variation in multiple genomes // Mol Biol Evol. – 2006. – Vol. 23. № 4. P. 723-733. doi: 10.1093/molbev/msj085. PMID: 16373392

114 Silbergeld E.K., Dailey J.L. Biological plausibility of associations between antimicrobial use in food-producing animals and increased risks of human exposures to, and Infections by, antimicrobial resistant zoonotic pathogens // WHO Guidelines on Use of Medically Important Antimicrobials in Food-Producing Animals. Geneva: World Health Organization - 2017. – Vol. 2.2. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK487961/>

115 von Wintersdorff C.J., Penders J., van Niekerk J.M., Mills N.D., Majumder S., van Alphen L.B., Savelkoul P.H., Wolffs P.F. Dissemination of Antimicrobial Resistance in Microbial Ecosystems through Horizontal Gene Transfer // Front Microbiol. – 2016. – Vol. 7. P. 173. doi: 10.3389/fmicb.2016.00173. PMID: 26925045; PMCID: PMC4759269

116 Stanaway J.D., Parisi A., et al. The global burden of non-typhoidal salmonella invasive disease: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // The Lancet Infectious Disease Study – 2019. – Vol. 19, Issue 12. P. 1312-1324. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30418-9)

117 Устойчивость микробов к антибиотикам – глобальная проблема человечества [Электронный ресурс]. – 2019. – URL: <http://www.vgnki.ru/ustojchivost-mikrobov-k-antibiotikam-globalnaya-problema-chelovechestva2.html> (дата обращения: 20.12.2021).

118 Виноградова К.А., Булгакова В.Г., Полин А.Н., Кожевин П.А. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистома, её объём, разнообразие и развитие // Антибиотики и химиотерапия. - 2013. - №5-6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/ustoychivost-mikroorganizmov-k-antibiotikam-rezistoma-eyo-obyom-raznoobrazie-i-razvitie> (дата обращения: 20.12.2021).

119 Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения [Электронный ресурс]. - 2011. – URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf (дата обращения: 20.12.2021).

120 Could an Antibiotic Ban Come to the United States? [Электронный ресурс]. - 2016. – URL: <http://www.nycfoodpolicy.org/antibiotic-ban-come-united-states/> (Дата обращения: 21.12.2021).

- 121 The poultry site. McDonalds to Globally Reduce Use of Antibiotics in Chickens. [Электронный ресурс]. - 2017. – URL: <http://www.thepoultrysite.com/poultrynews/39086/mcdonalds-to-globally-reduce-use-of-antibiotics-in-chickens/> (дата обращения: 15.04.2020).
- 122 ELTA. Lietuvos vištienos gamintojų produkcija yra visiškai saugi. [Электронный ресурс]. - 2017. – URL: <https://www.delfi.lt/verslas/verslas/specialistai-lietuvos-vistienos-gamintoju-produkcija-yra-visiskai-saugi.d?id=75743803> (дата обращения: 10.04.2020).
- 123 Velge P., Cloeckaert A., Barrow P. Emergence of *Salmonella* epidemics: the problems related to *Salmonella enterica* serotype *Enteritidis* and multiple antibiotic resistance in other major serotypes // *Vet Res.* – 2005. Vol. 36. № 3. P. 267-288. doi: 10.1051/vetres:2005005. PMID: 15845226
- 124 Nair D.V.T., Venkitanarayanan K., Kollanoor Johny A. Antibiotic-Resistant *Salmonella* in the Food Supply and the Potential Role of Antibiotic Alternatives for Control // *Foods.* – 2018. Vol. 7. № 10. P. 167. doi: 10.3390/foods7100167.
- 125 Hanson N.D., Moland E.S., Hossain A., Neville S.A., Gosbell I.B., Thomson K.S. Unusual *Salmonella enterica* serotype *Typhimurium* isolate producing CMY-7, SHV-9 and OXA-30 beta-lactamases // *J Antimicrob Chemother.* – 2002. – Vol. 49. № 6. P. 1011-1014. doi: 10.1093/jac/dkf052.
- 126 Wu H., Wang Y., Wu Y., Qiao J., Li H., Zheng S., Xia X., Cui S., Wang X., Xi M., Meng J., Yang B. Emergence of β -lactamases and extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) producing *Salmonella* in retail raw chicken in China // *Foodborne Pathog Dis.* – 2015. – Vol. 12. № 3. P. 228-234. doi: 10.1089/fpd.2014.1859.
- 127 Всемирная организация здравоохранения. 68 сессия всемирной ассамблеи здравоохранения. Резолюции и решения. Женева, 18-26 мая, 2015. [Электронный ресурс]. – 2015. – URL: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68-REC1/A68_2015_REC1-ru.pdf (дата обращения: 20.12.2021).
- 128 WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. [Электронный ресурс]. – 2015. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf?sequence=1 (дата обращения: 25.05.2020).
- 129 ФАО, МЭБ и ВОЗ призывают усилить координацию для минимизации угроз здоровью [Электронный ресурс]. - 2021. – URL: <https://www.fao.org/europe/news/detail-news/ru/c/1396364/> (дата обращения: 20.12.2021).
- 130 The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020. Food and agriculture organization of the United Nations. - 2016. – URL: <https://www.fao.org/3/i5996e/i5996e.pdf> (дата обращения 20.12.2021).
- 131 Marquardt R.R., Li S. Antimicrobial resistance in livestock: advances and alternatives to antibiotics // *Animal Frontiers.*- 2018. - Vol. 8. Issue 2. P. 30–37. <https://doi.org/10.1093/af/vfy001>

132 Li J., Koh J.-J., Liu Sh., Lakshminarayanan R., Verma C.S., Beuerman R.W. Membrane Active Antimicrobial Peptides: Translating Mechanistic Insights to Design // *Frontiers in Neuroscience* – 2017. – Vol.11. doi:10.3389/fnins.2017.00073

133 Макбуз А.Ж., Бияшев К.Б., Бияшев Б.К., Жуманов К.Т. Биологические свойства вакцинного штамма *Salmonella dublin* // *Современные проблемы гуманитарных и естественных наук. Материалы XXXIV международной научно-практической конференции / г.Москва, 2017.* – С. 182-187

134 Об утверждении Правил отбора проб перемещаемых (перевозимых) объектов и биологического материала: приказ Министра сельского хозяйства Республики Казахстан от 30 апреля 2015 года № 7-1/393 // Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 9 июля 2015 года № 11618.

135 ГОСТ Р 51448-99 (ИСО 3100-2-88) Мясо и мясные продукты. Методы подготовки проб для микробиологических исследований. – М.: Стандартинформ, 1999. – 27 с.

136 ГОСТ 26668-85 Продукты пищевые и вкусовые. Методы отбора проб для микробиологического анализа. – М.: Стандартинформ, 1985. – 24 с.

137 Veenman C., Korver H., Mooijman K.A. Improvements in the method for detection of *Salmonella spp.* in animal faeces // National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands. RIVM report 330300 010, 2007. – P.27.

138 ГОСТ Р 50455-92 Мясо и мясные продукты. Обнаружение сальмонелл (арбитражный метод), (ИДТ). – М.: Стандартинформ, 1992. – 29 с.

139 СТ РК ГОСТ Р 50455-2008 Мясо и мясные продукты. Обнаружение сальмонелл (арбитражный метод). – М.: Стандартинформ, 2010. – 13 с.

140 ГОСТ 9958-81 Изделия колбасные и продукты из мяса. Методы бактериологического анализа. – М.: Стандартинформ, 1981. – 23 с.

141 ГОСТ Р 52814-2007 (ИСО 6579:2002) Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*. – М.: Стандартинформ, 2007. – 29 с.

142 ГОСТ Р 53430-2009 «Молоко и продукты переработки молока. Методы микробиологического анализа». – М.: Стандартинформ, 2009. – 31 с.

143 ГОСТ Р 54354-2011 «Мясо и мясные продукты. Общие требования и методы микробиологического анализа». – М.: Стандартинформ, 2011. – 32 с.

144 Turner S, Pryer KM, Miao VP, Palmer JD. Investigating deep phylogenetic relationships among cyanobacteria and plastids by small subunit rRNA sequence analysis // *J.Eukaryot Microbiol* - 1999. – Vol. 46. № 4. P. 327-38.

145 Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М. Выделение и идентификация штаммов *Salmonella spp.* и *Staphylococcus spp.* с определением профиля резистентности к антибиотикам // «3i: Intellect, Idea, Innovation – интеллект, идея, инновация». № 3, 2018. - С.19-29

146 Мендыбаева А.М., Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Байсеев Г.А. Антибиотикорезистентность серотипов сальмонелл, доминирующих на территории Костанайской области // Материалы международной научно-практической конференции «Байтурсиновские чтения – 2019» 26 апреля 2019 г.

– Костанай: Костанайский государственный университет имени А.Байтурсынова, 2019. – С. 183-186.

147 Caporaso G., Lauber C. L., Walters W. A., Berg-Lyons D., Lozupone C. A., Turnbaugh P. J., Fierer N., Knight R.. Global patterns of 16S rRNA diversity at a depth of millions of sequences per sample // PNAS – 2011. – Vol. 108 (Supplement 1). P. 4516-4522. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000080107>

148 The National Center for Biotechnology Information [Электронный ресурс]. - URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> (дата обращения 19.06.2020).

149 Altschul S.F., Madden T.L., Schäffer A.A., Zhang J., Zhang Z., Miller W., Lipman D.J. Gapped BLAST and PSI-BLAST: A New Generation of Protein Database Search Programs // Nucleic Acids Research - 1997. - Vol. 25. P. 3389-3402.

150 Kumar S., Tamura K., Nei M. MEGA3: integrated software for molecular evolutionary genetics analysis and sequence alignment // Briefings in bioinformatics – 2004. - Vol. 5. № 2. P. 150-163.

151 МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. – М.: ФЦГиЭ Роспотребнадзора, 2004.- 91 с.

152 Bartkiene E., Ruzauskas M., Bartkevics V., Pugajeva I., Zavistanaviciute P., Starkute V., Zokaityte E., Lele V., Dauksiene A., Grashorn M., Hoelzle L.E., Mendybayeva A., Ryshyanova R., Gruzauskas R. Study of the antibiotic residues in poultry meat in some of the EU countries and selection of the best compositions of lactic acid bacteria and essential oils against *Salmonella enterica* // Poultry Science (2020), Volume 99, Issue 8, August 2020, Pages 4065-4076 doi: <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.05.002>

153 The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 11.0, 2021. – URL: <http://www.eucast.org>. (дата обращения 27.10.2021)

154 CLSI M100-ED29:2019 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th Edition. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.

155 НД-ПМП-1 - Набор дисков для определения чувствительности к противомикробным препаратам – 1. ТУ 9398-006-01967164-2009. Регистрационное удостоверение № ФСР 2009/06290 от 10.12.2009 г. ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Россия, Санкт-Петербург.

156 Protocol for identification of *C. jejuni*, *C. coli* and *C. lari* by gel-based PCR. National veterinary institute (SVA). April 2021, Version 1. – URL: https://www.sva.se/media/ju0l5ios/eurl_protocol-identification-jejuni-coli-lari_gelPCR_v1.pdf (дата обращения 22.10.2021).

157 Мендыбаева А.М., Рыщанова Р.М., Айсин М.Ж. Генетические основы множественной лекарственной устойчивости сальмонелл, выделенных на территории Костанайской области // Материалы международной научно-практической конференции «Перспективы развития племенного

животноводства», посвященной дню чествования 80-летнего юбилея доктора с/х наук, проф. Найманова Д. К., 9 октября 2020 год – Костанай: КРУ им. А.Байтурсынова, 2020. – С. 208-212

158 Guerra B., Junker E., Miko A., Helmuth R. & Mendoza M.C. Characterization and localization of drug resistance determinants in multidrug-resistant, integron-carrying *Salmonella enterica* serotype Typhimurium strains // *Microb. Drug Resist.* – 2004. – Vol. 10. P. 83-91.

159 Kern M. B., Klemmensen T., Frimodt-Møller N., Espersen F., Susceptibility of Danish *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections and bacteraemia, and distribution of sul genes conferring sulphonamide resistance // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* – 2002. - Vol. 50. Issue 4. P. 513–516. <https://doi.org/10.1093/jac/dkf164>

161 Klimienė I., Virgailis M., Kerzienė S., Šiugždinienė R., Mockeliūnas R., Ružauskas M. Evaluation of genotypical antimicrobial resistance in ESBL producing *Escherichia coli* phylogenetic groups isolated from retail poultry meat // *J Food Saf.* – 2018. - Vol. 38 :e12370. <https://doi.org/10.1111/jfs.12370>

162 Merkevičienė L., Klimienė I., Siugzdiniene R., Virgailis M., Mockeliūnas R., Ružauskas M. Prevalence and molecular characteristics of multi-resistant *Escherichia coli* in wild birds // *ACTA VET. BRNO* – 2018. - Vol. 87. P. 9-17; <https://doi.org/10.2754/avb201887010009>

163 Yamamoto Sh., Iwabuchi E., Hasegawa M., Esaki H., Muramatsu M., Hirayama N., Hirai K. Prevalence and Molecular Epidemiological Characterization of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Japanese Black Beef Cattle // *J Food Prot* – 2013. - Vol. 76. № 3. P. 394–404. doi: <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-12-273>

164 Chuanchuen R., Pathanasophon P., Khemtong S., Wannaprasat W., Padungtod P. Susceptibilities to antimicrobials and disinfectants in *Salmonella enterica* isolates obtained from poultry and swine in Thailand // *J. Vet. Med. Sci.* - 2008. - Vol. 70. P. 595– 501.

165 Fernando D. M., Tun H. M., Poole J., Patidar R., Li R., Mi R., Amarawansa G., Fernando W., Khafipour E., Farenhorst A., Kumar A. Detection of Antibiotic Resistance Genes in Source and Drinking Water Samples from a First Nations Community in Canada // *Applied and environmental microbiology.* – 2016. - Vol. 82. № 15. P. 4767–4775. <https://doi.org/10.1128/AEM.00798-16>

166 Edelstein M., Pimkin M., Dmirachenko T., Semenov V., Kozlova N., Gladin D., Baraniak A., Strachounski L. Multiple outbreaks of nosocomial salmonellosis in Russia and Belarus caused by a single clone of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium producing an extended-spectrum beta-lactamase // *Antimicrobial agents and chemotherapy* - 2004. - Vol. 48. № 8. P. 2808–2815. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.8.2808-2815.2004>

167 Bert F, Branger C, Lambert-Zechovsky N. Identification of PSE and OXA beta-lactamase genes in *Pseudomonas aeruginosa* using PCR-restriction fragment length polymorphism // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* - 2002. - Vol. 50. № 1. P.11-18.

168 Celenza G., Pellegrini C., Caccamo M., Segatore B., Amicosante G., Perilli M. Spread of blaCTX-M-type and blaPER-2 β -lactamase genes in clinical isolates from Bolivian hospitals // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* – 2006. – Vol. 57. Issue 5. P. 975–978, <https://doi.org/10.1093/jac/dk1055>

169 Hasman H., Mevius D., Veldman K., Olesen I., Aarestrup F.M. beta-Lactamases among extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)- resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and human patients in The Netherlands // *J Antimicrob Chemother* – 2005. - Vol. 56. P. 115-21.

170 Asai T., Ishihara K., Harada K., Kojima A., Tamura Y., Sato S., Takahashi T. Long-Term Prevalence of Antimicrobial-Resistant *Salmonella enterica* Subspecies *enterica* Serovar *Infantis* in the Broiler Chicken Industry in Japan // *Microbiology and Immunology* – 2007. - Vol. 51. P.111-115. doi:10.1111/j.1348-0421.2007.tb03881.x

171 Rather M.A., Aulakh R.S., Gill J.P.S., Mir A.Q., Hassan M.N. Detection and sequencing of plasmid encoded tetracycline resistance determinants (tetA and tetB) from food-borne *Bacillus cereus* isolates // *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* - 2012. – Vol. 5. № 9. P. 709–712. doi:10.1016/s1995-7645(12)60111-4

172 Asadollahi P., Akbari M., Soroush S., Taherikalani M., Asadollahi K., Sayehmiri K., Maleki A., Maleki M. H., Karimi P., Emaneini M., Antimicrobial resistance patterns and their encoding genes among *Acinetobacter baumannii* strains isolated from burned patients // *Burns : journal of the International Society for Burn Injuries* – 2012. – Vol. 38. Issue 8. P. 1198-1203. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.04.008>.

173 Bellaaj A., Bollet C., Ben-Mahrez K.. Characterization of the 3-N-aminoglycoside acetyltransferase gene aac(3)-IIa of a clinical isolate of *Escherichia coli* // *Annals of Microbiology* – 2003. – Vol. 53. P. 211-217.

174 Abbasoglu D., Akcelik M. Phenotypic and genetic characterization of multidrug-resistant *Salmonella Infantis* strains isolated from broiler chicken meats in Turkey // *Biologia* - 2011. – Vol. 66. № 3. P. 406-410. doi: <https://doi.org/10.2478/s11756-011-0051-0>

175 Yan J.J., Wu J.J., Ko W.C., et al. Plasmid-mediated 16S rRNA methylases conferring high-level aminoglycoside resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from two Taiwanese hospitals // *J Antimicrob Chemother* – 2004. - Vol. 54. P. 1007-12.

176 Galimand M., Courvalin P., Lambert T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in *Enterobacteriaceae* due to 16S rRNA methylation // *Antimicrob Agents Chemother* – 2003. - Vol. 47. P. 2565-71.

177 Robicsek A., Strahilevitz J., Sahm D.F., Jacoby G.A., Hooper D.C. qnr Prevalence in Ceftazidime-Resistant *Enterobacteriaceae* Isolates from the United States // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* – 2006. – Vol. 50. № 8. P. 2872-2874. DOI: 10.1128/AAC.01647-05.

178 Xie R., Huo Sh., Li Yu., Chen L., Zhang F., Wu X., Molecular epidemiological survey on quinolone resistance genotype and phenotype of *Escherichia coli* in septicemic broilers in Hebei, China // *Poultry Science* – 2014. – Vol. 93. Issue 2. P. 335-339. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03522>.

179 Liu J.-H., Deng Y.-T., Zeng Zh.-L., Gao J.-H., Chen L., Arakawa Y., Chen Zh.-L. Coprevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants QepA, Qnr, and AAC(6')-Ib-cr among 16S rRNA Methylase RmtB-Producing Escherichia coli Isolates from Pigs // Antimicrobial Agents and Chemotherapy – 2008. – Vol. 52. № 8. P. 2992-2993; DOI: 10.1128/AAC.01686-07

180 Scholz P., Haring V., Wittmann-Liebold B., Ashmann K., Bagdasarian M., Scherzinger E. Complete nucleotide sequence and gene organization of the broad-host-range plasmid RSF1010 // Gene - 1989. – Vol. 75. P. 271-288.

181 Kiaei S., Moradi M., Hosseini-Nave H., Ziasistani M., Kalantar-Neyestanaki D. Endemic dissemination of different sequence types of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae strains harboring bla_{NDM} and 16S rRNA methylase genes in Kerman hospitals, Iran, from 2015 to 2017 // Infection and drug resistance – 2018. – Vol. 12. P. 45–54. <https://doi.org/10.2147/IDR.S186994>

182 Song Y., Yu L., Zhang Y., Dai Y., Wang P., Feng Ch., Liu M., Sun Sh., Xie Zh., Wang F., Prevalence and characteristics of multidrug-resistant mcr-1-positive Escherichia coli isolates from broiler chickens in Tai'an, China // Poultry Science – 2020. – Vol. 99. Issue 2. P. 1117-1123. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2019.10.044>.

183 Goldstein C., Lee M. D., Sanchez S., Hudson C., Phillips B., Register B., Grady M., Liebert C., Summers A. O., White D. G., Maurer J. J. Incidence of class 1 and 2 integrases in clinical and commensal bacteria from livestock, companion animals, and exotics // Antimicrobial agents and chemotherapy - 2001. – Vol. 45. № 3. P. 723–726. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.3.723-726.2001>.

184 Кабанова А.А., Окулич В.К., Плотникова Ф.В. Способ оценки способности образования биопленки микроорганизмами: пат. 17673 Респ. Беларусь: МПК С 12 Q 1/02, G 01 N 33/487 / Кабанова А.А., Окулич В.К., Плотникова Ф.В.; заявитель и патентообладатель Витеб. гос. мед. ун-т. – № 20110572 ; заявл. 04.05.11 ; опубл. 30.10.13, Бюл. № 5. – С. 109–110.

185 Stepanović S. Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci / S. Stepanović [et al.] // APMIS. – 2007. – Vol. 115, N 8. – P. 891–899.

186 Mendybayeva A.M., Aliyeva G.K., Chuzhebayeva G.D., Tegza A.A., Rychshanova R.M. Antibiotic resistance of enterobacterial pathogens isolated on the territory of the Northern Kazakhstan // Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases this link is disabled. –2022. – Vol. 87, 101854. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101854>

187 Точный критерий Фишера [Электронный ресурс]. – URL <https://medstatistic.ru/methods/methods5.html> (дата посещения 10.10.2021).

188 Государственный реестр ветеринарных препаратов и кормовых добавок. МСХ РК. [Электронный ресурс]. – 2021. URL.: https://data.egov.kz/datasets/view?index=409_мсх (дата обращения 28.01.2022).

189 Джубаньшева Г.У., Усатаева Г.М., Усатаев М.М., Даркембеекова Г.Б. Анализ заболеваемости сальмонеллезом в Атырауской области // Вестник КазНМУ – 2020. - №3.

190 Возбудители кишечных инфекций, характеристика заболевания, частота обнаружения, лабораторная диагностика, меры профилактики. Национальный центр общественного здравоохранения МЗ РК [Электронный ресурс]. - 2020. – URL.: <http://rk-ncph.kz/ru/novosti/tekushchie-novosti/2020/1027-vozbuditeli-kishechnykh-infektsij-kharakteristika-zabolevaniya-chastota-obnaruzheniya-laboratornaya-diagnostika-mery-profilaktiki> (дата обращения: 09.11.2021).

191 Какие продукты на рынках Алматы загрязнены сальмонеллой – исследование [Электронный ресурс]. - 2020. – URL.: <https://tengrinews.kz/article/kakie-produkty-ryinkah-almaty-zagryaznenyi-salmonelloy-1418/> (дата обращения: 09.10.2021).

192 По факту отравления костанайских горняков проводится уголовное расследование. КазИнформ. [Электронный ресурс]. – 2018. – URL.: https://www.inform.kz/ru/po-faktu-otravleniya-kostanayskih-gornjakov-provoditsya-ugolovnoe-rassledovanie_a3342620 (дата обращения 28.01.2022).

193 Кожаметова Н.К., Белходжаев А.А., Казахов С.В., Райханова Ж.М., Шуланбаева А.Ж. Эпидемиологическая ситуация по сальмонеллезу за 2013-2017 годы в г.Алматы // Vestnik KazNMU – 2019. – № 1. С. 658-660

194 Risk assessments of Salmonella in eggs and broiler chickens: Interpretative summary. Microbiological risk assessment series 2. WHO, FAO. [Электронный ресурс]. – 2002. – URL.: <https://www.fao.org/3/y4392e/y4392e.pdf> (дата обращения 28.01.2022).

195 Gomez-Aldapa C., Torres-Vitela M., Villarruel-Lopez A., Castro-Rosas J. The Role of Foods in Salmonella Infections. Salmonella – A dangerous foodborn pathogen. Croatia: InTech, 2011. - 450 p.

196 Salmonella infection. Centers for Disease Control and Prevention. – 2015. – URL: <https://www.cdc.gov/healthypets/diseases/salmonella.html> (дата обращения 22.12.2021).

197 Demirbilek S.K. Salmonella – A re-emerging pathogen // Salmonellosis in Animals. – 2018. – Chapter 2. P.19-37. DOI: 10.5772 / intechopen.72192

198 Johnson L.R., Gould L.H., Dunn J.R., Berkelman R., Mahon B.E. Foodnet Travel Working Group. Salmonella infections associated with international travel: a Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) study // Foodborne Pathog Dis. - 2011. - Vol.8(9). P.1031-1037. doi: 10.1089/fpd.2011.0854.

199 Hoelzer K., Moreno Switt A.I., Wiedmann M. Animal contact as a source of human non-typhoidal salmonellosis // Vet Res. – 2011. – Vol. 42. № 34. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-34>

200 Шмайхель С. Е., Шадрова Н. Б. Анализ выявлений бактерий рода Salmonella в странах европейского союза по данным информационной системы RASFF // Ветеринария сегодня – 2018. - №4 (27). DOI 10.29326/2304-196X-2018-4-27-12-20

201 Мендыбаева А.М., Рузаускас М., Алешина Ю.Е., Алиева Г.К., Муқанов Г.Б., Рыщанова Р.М. Оценка риска появления резистентности к антибиотикам условно-патогенной и патогенной микрофлоры, выделяемой из продуктов животного происхождения // Вестник КрасГАУ – 2022. - № 2. С. 147-156.

202 McWhorter A.R., Chousalkar K.K. From hatch to egg grading: monitoring of Salmonella shedding in free-range egg production systems // Vet Res. - 2019. – Vol. 50. № 58 <https://doi.org/10.1186/s13567-019-0677-4>

203 Pulido-Landínez M. Food safety - Salmonella update in broilers // Animal Feed Science and Technology – 2019. – Vol. 250. P. 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.01.008>.

204 Tomićić Z., Cabarkapa I., Colovic R., Djuragic O., Tomicic R. (2019). Salmonella in the feed industry: problems and potential solutions // Journal of Agronomy, Technology and Engineering Management – 2019. – Vol. 2, Issue 1. P. 130-137.

205 Yaghi J., Naguizian G., Atoui A., Mansour M.-N. Serotyping and antimicrobial resistance of salmonella isolates from food matrices and clinical specimens from Lebanon // Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences – 2021. – Vol. 11. № 1. P. 1-5. <http://dx.doi.org/10.15414/jmbfs.3565>

206 Магнуссон У., Стернберг С., Эклунд Г., Розстальный А. 2019. Рациональное и эффективное применение противомикробных препаратов в свиноводстве и птицеводстве. Служба животноводства и здоровья животных ФАО — Руководство 23. Рим. ФАО. <https://www.fao.org/3/ca6729ru/CA6729RU.pdf>

207 Eng Sh.-K., Pusparajah P., Ab Mutalib N.-S., Ser H.-L., Chan K.-G., Lee L.-H. Salmonella: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance // Frontiers in Life Science – 2015. – Vol. 8. № 3. P. 284-293, DOI: 10.1080/21553769.2015.1051243

208 Al kraiem A. A., Yang G., Al kraiem F., Chen T. Challenges associated with ceftriaxone resistance in Salmonella // Frontiers in Life Science – 2018. – Vol. 11. № 1. P. 26-34. DOI: 10.1080/21553769.2018.1491427

209 Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – 2016. – URL.: https://antimicrob.net/wp-content/uploads/VOZ-2016-Globalnyy-plan-deystviy-po-borbe-s-rezistentnostyu_russk.pdf (дата обращения: 23.12.2021).

210 Устойчивость к антибиотикам. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – 2020. - URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (дата обращения: 23.12.2021).

211 Henriques Normark B., Normak S. Evolution and spread of antibiotic resistance // Journal of Internal Medicine – 2002. – Vol. 252. P. 91-106. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01026.x>

212 Andersson D. I., Hughes D. Persistence of antibiotic resistance in bacterial populations // FEMS Microbiology Reviews – 2011. – Vol. 35. Issue 5. P. 901–911. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00289.x>

213 Мендыбаева А.М., Рыщанова Р.М. Антибиотикорезистентность штаммов *Salmonella spp.*, изолированных от животных и птиц на территории северного Казахстана // Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С.Сейфуллина (междисциплинарный). -2022 -№1 (112). – С. 324-334

214 FAO. 2019. Monitoring and surveillance of antimicrobial resistance in bacteria from healthy food animals intended for consumption. Regional Antimicrobial Resistance Monitoring and Surveillance Guidelines – Volume 1. Bangkok. URL: <https://www.fao.org/3/ca6897en/CA6897EN.pdf>

215 ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. Пресс-релиз ВОЗ. [Электронный ресурс]. – 2017. – URL: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

216 Мониторинг антибиотикорезистентности грамотрицательных неферментирующих бактерий. АО «ННМЦ». [Электронный ресурс]– 2017. – URL: <https://flm.kz/files/17237970325bd81010e5a57.pdf> (дата обращения: 05.12.2021).

217 Литусов Н.В., Козлов А.П. Сальмонеллы. Иллюстрированное учебно-методическое пособие. – Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2012. – 51 с.

218 *Salmonella enterica*. [Электронный ресурс].-URL: <https://www.gastroscan.ru/handbook/118/3306> (дата обращения 26.12.2021).

219 Judd M., Hoekstra R., Mahon B., Fields P., Wong K. Epidemiologic patterns of human *Salmonella* serotype diversity in the USA, 1996–2016 // *Epidemiology and Infection* - 2019. – Vol. 147. doi:10.1017/S0950268819000724

220 Bersot L. dos S., Carbonera N. R., Valcanaia C. D. R., Viana C., Nero L. A. Multidrug-Resistant and Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Salmonella enterica* Serotype Heidelberg Is Widespread in a Poultry Processing Facility in Southern Brazil // *Journal of Food Protection* – 2021. – Vol. 84, № 12. P. 2053–2058. doi: <https://doi.org/10.4315/JFP-21-140>

221 Jamal W., Khodakhast F.B., Albert M.J., Rotimi V. Epidemiology, serogroups and resistance of *Salmonella* during a 15-year period (2006-2020) in Kuwait // *Infect Drug Resist* – 2021. – Vol. 14. P. 4957-4966. doi: 10.2147/IDR.S340116

222 Yang X., Wu Q., Zhang J., Huang J., Chen L., Wu S., Zeng H., Wang J., Chen M., Wu H., Gu Q., Wei X. Prevalence, bacterial load, and antimicrobial resistance of *Salmonella* serovars isolated from retail meat and meat products in China // *Frontiers in Microbiology* – 2019. – Vol. 10. P. 2121. doi:10.3389/fmicb.2019.02121

223 Reshetneva I.T., Per'ianova O.V., Dmitrieva G.M., Ostapova T.S. Antibiotic resistance of *Salmonella spp.* isolated in the territory of the Krasnoyarsk region // *Gig Sanit.* – 2015. – Vol. 94, № 2. P. 35-38.

224 Abou Elez R.M.M., Elsohaby I., El-Gazzar N., Tolba H.M.M., Abdelfatah E.N., Abdellatif S.S., Mesalam A.A., Tahoun A.B.M.B. Antimicrobial Resistance of Salmonella enteritidis and Salmonella typhimurium isolated from laying hens, table eggs, and humans with respect to antimicrobial activity of biosynthesized silver nanoparticles // *Animals* – 2021. – Vol. 11. P. 3354. <https://doi.org/10.3390/ani11123554>

225 Rychshanova R., Ruzauskas M., Chuzhebayeva G., Mockeliunas R., Mamiyev N., Virgailis M., Shevchenko P., Siugzdiniene R., Anskiene L., & Mendybayeva A. Differences in antimicrobial resistance of Salmonella spp. isolated from humans, animals and food products in Kazakhstan // *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society* – 2021. – Vol. 72, № 3. P. 3091-3100. doi:<https://doi.org/10.12681/jhvms.28498>

226 Maka L., Popowska M. Antimicrobial resistance of Salmonella spp. isolated from food // *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* – 2016. – Vol. 67. № 4. P. 343-357.

227 Yan H., Li L., Alam M.J., Shinoda S., Miyoshi S.-I., Shi L. Prevalence and antimicrobial resistance of Salmonella in retail foods in northern China // *Int J Food Microbiol* – 2010. - Vol. 143. P. 230-234.

228 Lenchenko E., Blumenkrants D., Vatikov Yu., Kulikov E., Khai V., Sachivkina N., Gnezdilova L., Sturov N., Sakhno N., Kuznetsov V., Strizhakov A., Mansur T. Poultry Salmonella sensitivity to antibiotics // *Sys Rev Pharm* – 2020. – Vol. 11. № 2. P. 170-175.

229 Vaez H., Ghanbari F., Sahebkar A., Khademi F. Antibiotic resistance profiles of Salmonella serotypes isolated from animals in Iran: a meta-analysis // *Iran JVR* – 2020. -Vol. 21. № 3, Ser. № 72, P. 188-197.

230 Shastin P.N., Yakimova E.A., Petkovich D.D., Danilyuk A.V., Laishevtsev A.I. Factors for production growth at poultry enterprises in Russia IOP Conf. Ser.: *Earth Environ. Sci.* – 2021. 848. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/848/1/012085>

231 Seo K.W., Kim J.J., Mo I.P., Lee Y.J. Molecular characteristic of antimicrobial resistance of Salmonella Gallinarum isolates from chickens in Korea, 2014 to 2018 // *Poultry Science* – 2019. – Vol. 98, Issue 11. P. 5416-5423. <https://doi.org/10.3382/ps/pez376>

232 Singh S., Yadav A.S., Singh A.M., Bharti P. Prevalence of Salmonella in chicken eggs collected from poultry farms and marketing channels and their antimicrobial resistance // *Food Research International* – 2010. – Vol. 43. № 8. P. 2027-2030. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2010.06.001>

233 Yildirim Y., Gonulalan Z., Pamuk S., Ertas N. Incidence and antibiotic resistance of Salmonella spp. on raw chicken carcasses // *Food Research International* – 2011. – Vol. 44. № 3. P. 725-728. <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodres.2010.12.040>

234 Thong K.L., Modarressi Sh. Antimicrobial resistant genes associated with Salmonella from retail meats and street foods // *Food Research International* – 2011. – Vol. 44. 10.1016/j.foodres.2011.05.013.

235 Patra S.D., Mohakud N.K., Panda R.K. et al. Prevalence and multidrug resistance in Salmonella enterica Typhimurium: an overview in South East Asia //

World J Microbiol Biotechnol – 2021. - Vol. 37. № 185.
<https://doi.org/10.1007/s11274-021-03146-8>

236 Kagambèga A., Lienemann T., Frye J.G. et al. Whole genome sequencing of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated from humans and poultry in Burkina Faso // Trop Med Health. – 2018. – Vol. 46. № 4.
<https://doi.org/10.1186/s41182-018-0086-9>

237 Zhu Yu. et al. Antimicrobial resistance and resistance genes in *Salmonella* strains isolated from broiler chickens along the slaughtering process in China // International journal of food microbiology – 2017. -Vol. 259. P. 43-51.
doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2017.07.023

238 Sohail M.N. et al. *Salmonella* from Farm to Table: Isolation, Characterization, and Antimicrobial Resistance of *Salmonella* from Commercial Broiler Supply Chain and Its Environment // BioMed research international – 2021. - Vol. 3987111. doi:10.1155/2021/3987111

239 The National Antimicrobial Resistance Monitoring System: NARMS Integrated Report, 2015. Laurel, MD: U.S. Department of Health and Human Services, FDA, 2017.

240 Xu X. et al. Characterization of Multidrug Resistance Patterns of Emerging *Salmonella enterica* Serovar Rissen along the Food Chain in China // Antibiotics (Basel, Switzerland). - Vol. 9. № 10. doi:10.3390/antibiotics9100660

241 Мендыбаева А.М., Сеилханова Р.О., Рыщанова Р.М. Модели антибиотикорезистентности сальмонелл // Инновации и продовольственная безопасность. – 2021. - №3 (33). - С.14-21. DOI:10.31677/2072-6724-2021-33-3-29–39

242 Almeida F., Seribelli A.A., Medeiros M.I.C., Rodrigues D.dP., MelloVarani Ad., Luo Y., et al. Phylogenetic and antimicrobial resistance gene analysis of *Salmonella* Typhimurium strains isolated in Brazil by whole genome sequencing // PLoS ONE – 2018. – Vol. 13. № 8. e0201882.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201882>

243 Забровская А.В. Эпизоотологический анализ распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: автореферат на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук / А.В. Забровская // ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, 2019. – 34 с.

244 Hasman H., Mevius D., Veldman K., Olesen I., Aarestrup F. M. β -Lactamases among extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and human patients in The Netherlands // Journal of Antimicrobial Chemotherapy – 2005. – Vol. 56. Issue 1. P. 115–121,
<https://doi.org/10.1093/jac/dki190>

245 Rahmani M. et al. Molecular clonality and antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovars Enteritidis and Infantis from broilers in three Northern

regions of Iran // BMC veterinary research – 2013. - Vol. 9. № 66. doi:10.1186/1746-6148-9-66

246 Pavelquesi S.L.S. et al. Presence of Tetracycline and Sulfonamide Resistance Genes in *Salmonella* spp.: Literature Review // Antibiotics (Basel, Switzerland) – 2021. - Vol. 10. № 11. P. 1314. doi:10.3390/antibiotics10111314

247 Zhang Ch.-M. et al. Characterization and evolution of antibiotic resistance of *Salmonella* in municipal wastewater treatment plants // Journal of environmental management – 2019. - Vol. 251. 109547. doi:10.1016/j.jenvman.2019.109547

248 Mattiello S.P., Drescher G., Barth V.C. et al. Characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* strains isolated from Brazilian poultry production // Antonie van Leeuwenhoek – 2015. – Vol. 108. P. 1227–1238. <https://doi.org/10.1007/s10482-015-0577-1>

249 Mąka Ł., Maćkiw E., Ścieżyńska H., Modzelewska M., Popowska M. Resistance to Sulfonamides and Dissemination of sul Genes Among *Salmonella* spp. Isolated from Food in Poland // Foodborne Pathogens and Disease. - 2015. – Vol. 12. № 5. P. 383-389. <http://doi.org/10.1089/fpd.2014.1825>

250 McDermott P.F., Zhao Sh., Tate H. Antimicrobial Resistance in Nontyphoidal *Salmonella* // Microbiology Spectrum – 2018. – Vol. 6. № 4. doi:10.1128/microbiolspec.ARBA-0014-2017

251 Xu X. et al. Characterization of Multidrug Resistance Patterns of Emerging *Salmonella enterica* Serovar Rissen along the Food Chain in China // Antibiotics (Basel, Switzerland). - Vol. 9. № 10. doi:10.3390/antibiotics9100660

252 McCusker M.P., Ferreira D.A., Cooney D., Alves B.M., Fanning S., Pagès J.-M., Martins M., Davin-Regli A. Modulation of antimicrobial resistance in clinical isolates of *Enterobacter aerogenes*: A strategy combining antibiotics and chemosensitisers // Journal of Global Antimicrobial Resistance – 2019. – Vol. 16. P. 187-198. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.10.009>.

253 Перечень ВОЗ критически важных противомикробных препаратов для медицинского применения. – 2019. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325038/WHO-NMH-FOS-FZD-19.1-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (дата обращения: 26.01.2022)

254 Herrera-Sánchez M.P. et al. Molecular identification of fluoroquinolone resistance in *Salmonella* spp. isolated from broiler farms and human samples obtained from two regions in Colombia - Veterinary world. – 2021. - Vol. 14. № 7. P. 1767-1773. doi:10.14202/vetworld.2021.1767-1773

255 Veldman K. et al. International collaborative study on the occurrence of plasmid-mediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolated from animals, humans, food and the environment in 13 European countries // The Journal of antimicrobial chemotherapy – 2011. - Vol. 66. № 6. P. 1278-86. doi:10.1093/jac/dkr084

256 Khanam J.1, Paul S.K., Kobayashi N., Nasreen S.A., Ahmed S., Haque N., Paul A., Nila S.S., Hosen M.A. Detection of Quinolone Resistance Pattern and Presence of qnr Genes in Human *Salmonella* Isolates at Mymensingh, Bangladesh // Mymensingh Medical Journal – 2022. – Vol. 31. № 1. P. 94-98

257 Adel W.A., Ahmed A.M., Hegazy Y., Torky H.A., Shimamoto T. High Prevalence of ESBL and Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Genes in *Salmonella enterica* Isolated from Retail Meats and Slaughterhouses in Egypt // *Antibiotics* – 2021. – Vol. 10. № 7. P. 881. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070881>

258 Sin M., Yoon S., Kim Y.B., Noh E.B., Seo K.W., Lee Y.J. Molecular characteristics of antimicrobial resistance determinants and integrons in *Salmonella* isolated from chicken meat in Korea // *Journal of Applied Poultry Research* – 2020. – Vol. 29. Issue 2. P. 502-514. <https://doi.org/10.1016/j.japr.2019.12.010>.

259 Monte D.F.M., Sellera F.P., Lopes R., Keelara S., Landgraf M., et al. Correction: Class 1 integron-borne cassettes harboring blaCARB-2 gene in multidrug-resistant and virulent *Salmonella* Typhimurium ST19 strains recovered from clinical human stool samples, United States // *PLOS ONE* – 2021. – Vol. 16. № 3. e0249536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249536>

260 Zhao X., Hu M., Zhang Q., Zhao C., Zhang Y., Li L., Qi J., Luo Y., Zhou D., Liu Y. Characterization of integrons and antimicrobial resistance in *Salmonella* from broilers in Shandong, China // *Poultry Science* – 2020. – Vol. 99. Issue 12. P. 7046-7054. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.09.071>.

261 Chuah L.-O., Syuhada A.-K.Sh., Suhaimi I.M., Hanim T.F., Rusul G. Genetic relatedness, antimicrobial resistance and biofilm formation of *Salmonella* isolated from naturally contaminated poultry and their processing environment in northern Malaysia // *Food Research International* – 2018. Vol. 105. P. 743-751. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.11.066>.

262 Manafi L., Aliakbarlu J., Dastmalchi Saei H. Antibiotic resistance and biofilm formation ability of *Salmonella* serotypes isolated from beef, mutton, and meat contact surfaces at retail // *Journal of Food Science* – 2020. – Vol. 85. № 4. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15335>

263 Márquez M.L.F., Burgos M.J.G., Pulido R.P., Gálvez A., López R.L. Correlations among Resistances to Different Antimicrobial Compounds in *Salmonella* Strains from Hen Eggshells // *Journal of Food Protection* – 2018. – Vol. 81. № 2. P. 178–185. doi:10.4315/0362-028X.JFP-17-200

264 Krishna D., Dhanashree B. Antibigram, Virulence Genes, and Biofilm-Forming Ability of Clinical *Salmonella enterica* Serovars: An In Vitro Study // *Microbial Drug Resistance* – 2020. – Vol. 27. № 7. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0419>

265 Надлежащая производственная практика [Электронный ресурс]. 2016. URL: <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/gmp> (дата обращения 27.01.2022).

266 Принципы HACCP и рекомендации по применению [Электронный ресурс]. 2017. URL: <https://www.fda.gov/food/hazard-analysis-critical-control-point-haccp/haccp-principles-application-guidelines> (дата обращения 27.01.2022).

267 Talebi Bezmin Abadi A., Rizvanov A.A., Haertlé T. et al. World Health Organization Report: Current Crisis of Antibiotic Resistance // *BioNanoSci.* – 2019. – Vol. 9. P. 778–788. <https://doi.org/10.1007/s12668-019-00658-4>

268 Monger X.C., Gilbert A.-A., Saucier L., Vincent A.T. Antibiotic Resistance: From Pig to Meat // Antibiotics – 2021. – Vol. 10. 1209. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10101209>

269 Борьба с устойчивостью к противомикробным препаратам с помощью фитобиотиков и точного кормления животных [Электронный ресурс]. 2021. URL: <https://www.baseclear.com/blog/animal-performance-health/fighting-antimicrobial-resistance-with-phytobiotics-and-precision-animal-nutrition/>

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Список научных и методических работ

Список научных и методических работ
докторанта специальности 6D120200 «Ветеринарная санитария», кафедры Ветеринарная санитария
НАО «Костанайский региональный университет имени А.Байтурсынова»
Мендыбаевой Анары Муратовны

№ п/п	Название (с уточнением в скобках вида публикаций – монография, статья и т.д.)	Характер работы	Выходные данные (издательство, журнал, №, год, номер страницы, № издательского свидетельства)	Объем (кол-во печатных листов)	Соавторы (фамилия и инициалы)
1	2	3	4	5	6
1	Выделение и идентификация штаммов <i>Salmonella spp.</i> и <i>Staphylococcus spp.</i> с определенным профилем резистентности к антибиотикам (статья)	Печатный	«3i: Intellect, Idea, Innovation – интеллект, идея, инновация». № 3, сентябрь 2018 г., Костанай: Костанайский государственный университет имени А.Байтурсынова, 2018. – С.19-29.	0,68	Рыщанова Р.М. Чужебаева Г.Д.
2	Антибиотикорезистентность серотипов сальмонелл, доминирующих на территории Костанайской области (статья)	Печатный	Материалы международной научно-практической конференции «Байтурсыновские чтения – 2019» 26 апреля 2019 г. – Костанай: Костанайский государственный университет имени А.Байтурсынова, 2019. – С. 183-186.	0,25	Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Баисеев Г.А.
3	Генетические основы множественной лекарственной устойчивости сальмонелл, выделенных на территории Костанайской области (статья)	Печатный	Материалы международной науч.-практ. конф. «Перспективы развития племенного животноводства» – Костанай: КРУ им.А.Байтурсынова, 2020. – С. 208-212.	0,31	Рыщанова Р.М., Айсин М.Ж.

Докторант



А. Мендыбаева

Заверяю:

Учёный секретарь КРУ им.А.Байтурсынова



М. Хасанова

1	2	3	4	5	6
4	Набор праймеров и флуоресцентных зондов для определения резистентности микроорганизмов вида <i>Salmonella enterica</i> к антимикробным препаратам методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени	Печатный	Патент на полезную модель/ Комитет по правам интеллектуальной собственности МЮ РК - № 4832 от 30.03.2020 г.	0,2	Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Модестас Ружаускас, Байменов Б.М., Шевченко П.В., Бермухаметов Ж.Ж., Алиева Г.К., Алешина Ю.Е.
5	Лабораторная диагностика и идентификация возбудителей стафилококкозов, сальмонеллезов и эшерихиозов (Практическая рекомендация)	Печатный	Костанай: Костанайский государственный университет им. А.Байтурсынова, 2020. – 53 с. ISBN 978-601-7640-50-7	3,31	Ю.Е. Алешина, Г.Д. Чужебаева, Р.М. Рыщанова, Г.К.Алиева
6	Диагностика возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний (Учебное пособие)	Печатный	Костанай: Костанайский государственный университет им. А.Байтурсынова, 2020. – 114 с. ISBN 978-601-7640-49-1	7,12	Ю.Е. Алешина, Г.Д. Чужебаева, Р.М. Рыщанова, Г.К.Алиева
7	Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методическое пособие)	Печатный	Костанай: Костанайский региональный университет им.А.Байтурсынова, 2020. – 97 с. ISBN 978-601-7640-52-1	6,0	Р.М. Рыщанова, Г.Д. Чужебаева, Г.К. Алиева, Ю.Е. Алешина, М.Ружаускас, Р.Шошджиниене
8	Study of the antibiotic residues in poultry meat in some of the EU countries and selection of the best compositions of lactic acid bacteria and essential oils against <i>Salmonella enterica</i> (статья)	Печатный	Poultry Science (2020), Volume 99, Issue 8. P. 4065-4076. doi: https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.05.002 Процентиль - 83.	2,37	Bartkiene E., Ruzauskas M., Bartkevics V., Pugajeva I., Zavistanaviciute P., Starkute V., Zokaityte E., Lele V., Dauksiene A., Grashorn M., Hoelzle L.E., Ryshyanova R., Gruzauskas R.

Докторант



А. Мендыбаева

Заверяю:

Учёный секретарь КРУ им.А.Байтурсынова



М. Хасанова

9	Модели антибиотикорезистентности сальмонелл (статья)	Печатный	Инновации и продовольственная безопасность – 2021. – №3 (33).	0,5	Рышанова Р.М., Сеилханова Р.О.
10	Differences in antimicrobial resistance of <i>Salmonella spp.</i> isolated from humans, animals and food products in Kazakhstan (статья)	Печатный	Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society – 2021. Vol. 72. № 3. P.3091-3100. Процентиль - 24, Q-4. doi: https://doi.org/10.12681/jhvms.28498	0,56	Rychshanova R., Ruzauskas M., Chuzhebayaeva G., Mockeliunas R., Mamiyev N., Virgailis M., Shevchenko P., Siugzdiniene R., Anskiene L.
11	Антибиотикорезистентность штаммов <i>Salmonella spp.</i> , изолированных от животных и птиц на территории северного Казахстана (статья)	Печатный	Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С.Сейфуллина (междисциплинарный). - 2022 -№1 (112). – С. 324-334	0,6	Рышанова Р.М.
12	Оценка риска появления резистентности к антибиотикам условно-патогенной и патогенной микрофлоры, выделяемой из продуктов животного происхождения (статья)	Печатный	Вестник КрасГАУ – 2022. - № 2. С. 147-156.	0,62	Рузаускас М., Алешина Ю.Е., Алиева Г.К., Муканов Г.Б., Рышанова Р.М.
13	Antibiotic resistance of enterobacterial pathogens isolated on the territory of the Northern Kazakhstan (статья)	Печатный	Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases - 2022. Vol.87, 101854. Процентиль - 86, Q-1. https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101854	0,37	G.K. Aliyeva, G.D. Chuzhebayaeva, A.A. Tegza, R.M. Rychshanova

Докторант



А. Мендыбаева

Заверяю:

Учёный секретарь КРУ им.А.Байтурсынова



М. Хасанова

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Акт внедрения в учебный процесс

Утверждаю

Проректор по академическим
вопросам

НАО «КРУ им. А.Байтурсынова»

Е. Исакаев

«20» 2021 г.



АКТ

внедрения результатов НИР в учебный процесс

Настоящим актом подтверждаем, что результаты научно-исследовательской работы по докторской диссертации Мендыбаевой А.М. «Исследование особенностей фенотипической и генотипической резистентности штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих в Северном регионе Казахстана», выполняемой в НАО «Костанайский региональный университет имени А.Байтурсынова» с сентября 2018 г. по июнь 2021 г. внедрены в учебный процесс на основании решения заседания учебно-методического совета, протокол № 2 от «24» февраля 2021 г.

Основными результатами являются:

1) Учебное пособие «Диагностика возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний», разработанные Мендыбаевой А.М. в соавторстве с научным консультантом Рыщановой Р.М. и др.

Указанные результаты используются в преподавании дисциплин «Ветеринарная микробиология и вирусология» для студентов специальности 5В120200 «Ветеринарная санитария» в качестве дополнительного учебного материала.

Результаты внедрения окажут следующее воздействие на качество учебного процесса и рост компетентности обучающихся:

1) Изучение современных методов диагностики возбудителей энтеропатогенных инфекций;

2) Практические знания и умения по лабораторной диагностике, основанной на классических микробиологических и молекулярно-генетических методах.

Директор Сельскохозяйственного
института им.В.Двуреченского

«20» 10 2022 г.

М.П.

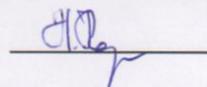
Зав. кафедрой

Ветеринарной санитарии

«20» 10 2022 г.



А.Нугманов



Н.Кауменов

Руководитель темы НИР

Ph.D., асс.профессор

«20» 10 2022 г.



Р.Рышанова

Согласовано:

И.о. начальника Управления
науки и коммерциализации

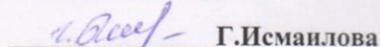


А. Коваль

«21» 10 2022 г.

М.П.

И.о. начальника ООП



Г.Исмаилова

«21» 10 2022 г.

М.П.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Акт внедрения в производство



Директор ТОО Milk Farm KZT

Жумаков Ж.У.

20__ г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРОИЗВОДСТВО

Результатов научно-исследовательских работ

Настоящим актом подтверждаем, что результаты диссертационной работы Мендыбаевой А.М. «Исследование особенностей фенотипической и генотипической резистентности штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих в Северном регионе Казахстана» выполненной по руководством Рыщановой Р.М. в НАО «Костанайский региональный университет им. А.Байтурсьнова» внедрены в производство ТОО Milk Farm KZT.

В ходе исследований установлено, что исследование фенотипической резистентности бактерий методом диско-диффузии с последующей детекцией генов методом полимеразно-цепной реакции позволяет определить устойчивые к антибактериальным препаратам условно-патогенные и патогенные бактерии, принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae*.

В процессе внедрения выполнены следующие работы:

- проведено микробиологическое и молекулярно-генетическое исследование биоматериала от телят (n=10) в возрасте 4-5 месяцев на наличие генов резистентности к антибактериальным препаратам групп бета-лактамов, аминогликозидов, тетрациклинов, амфениколов, сульфаниламидов, фторхинолонов и хинолонов.

Рекомендации производству:

- Проводить ежегодные исследования антибиотикорезистентности животных с признаками энтеропатогенных инфекций;
- Использовать противомикробные препараты у животных в соответствии со Стандартами МЭБ (Международное эпизоотическое бюро).

Ветеринарный врач _____ Кужентаев Д.И.

подпись

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Информационная карта проекта AP05131447 «Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний Северного региона Казахстана»

ИК 5013 ИНФОРМАЦИОННАЯ КАРТА

02 03

Куда: 050096, Алматы,
ул. Богенбай батыра, 221
Национальный центр НТИ РК
т. 254-73-99

5409 Дата утверждения <input type="text" value="24.10.2018"/>	5418 Исходящий № дата <input type="text" value="15-30-12/1975"/> <input type="text" value="24.10.2018"/>	5436 Инвентарный № <input type="text" value="0218PK01005"/>										
5517 Номер госрегистрации <input type="text" value="0118PK00397"/>	5040 Вид документа 91 Отчет по законченной теме 28 Промежуточный отчет 5717 Публикации <input type="text" value="10 Внеплено"/> <input type="text" value="11 Не внеплено"/>	5535 Условия распространения 55 Безвозмездно 65 По договорной цене <table border="1" style="float: right; margin-top: 10px;"> <tr><th>Отеч</th><th>Зарубеж</th></tr> <tr><td style="text-align: center;">1</td><td style="text-align: center;">1</td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: right;">34</td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: right;">10</td></tr> <tr><td colspan="2" style="text-align: right;">4</td></tr> </table>	Отеч	Зарубеж	1	1	34		10		4	
Отеч	Зарубеж											
1	1											
34												
10												
4												
5715 Язык документа 5716 Наличие внедрения нет <input type="text"/>	5787 Источников 5733 Количество книг 5742 Общее кол-во страниц <input type="text" value="69"/>	5751 Приложений <input type="text" value="7"/> 5490 Патентов 5760 Иллюстраций 5778 Таблиц <input type="text"/>										
7713 Объем финансирования, тыс.тенге <input type="text" value="10000,0"/>	7020 Шифр программы <input type="text" value="AP05131447"/>											

7021 Шифр задания программы, в рамках которой выполняется работа _____

9027 Наименование работы

Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний Северного региона Казахстана

7191 Вид работы 39 НИР фундаментальная 48 НИР прикладная 57 Опытно-конструкторская, проектно- конструкторская 66 Проектно- технологическая	7326 Продукция, предлагаемая к реализации 02 Технологическая документация 03 Методическая документация 04 Программная документация 05 Технология 06 Метод, способ 07 Модель 08 Материалы 09 Соединения 10 Препараты
7137 Источники финансирования 13 Средства госбюджета 22 Средства заказчика 04 Собственные средства 14 Отечественные гранты 21 Фонд науки 15 Международные гранты, фонды 31 Прочие	11 Сорга с.-х. культур 12 Породы с.-х. животных 13 Коллекции 14 Базы, банки данных 15 Карты 16 Стандарты, нормативы 45 Образец техники 46 Автоматизированная система 72 Серийная продукция 73 Другая (укажите)

6183 Авторы отчета

Рышанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М., Алиева Г.К., Шевченко П.В., Бермухаметов Ж.Ж.

Сведения об организации-исполнителе работы

2457 Код ОКПО <input type="text" value="38891533"/>	2934 Телефон <input type="text" value="+7(7142) 21-12-00"/>	3033 e-mail <input type="text" value="Raushan5888@mail.ru"/>	2394 Факс <input type="text" value="+7(7142) 511160"/>	2754 Город <input type="text" value="Костанай"/>
--	--	---	---	---

1332 Сокращенное наименование министерства (ведомства)

2151 Полное наименование организации

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Костанайский государственный университет имени А. Байтурсынова» Министерства образования и науки РК

2358 Сокращенное наименование организации

2655 Адрес организации (индекс, республика, область, город, улица, дом)

110000, Республика Казахстан, г. Костанай, ул. Байтурсынова, 47

9045 Наименование отчета

Мониторинг антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных зооантропоозных заболеваний Северного региона Казахстана

9117 Реферат

Объект исследования, разработки или проектирования: бактериальные культуры энтеропатогенных грамотрицательных (*Salmonella* spp., *Escherichia coli*) и грамположительных (*Staphylococcus aureus*) штаммов.

Цель работы: Определение профилей резистентности энтеропатогенных штаммов возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных и птиц.

Методы исследования: микробиологические, биохимические, серологические, молекулярно-генетические.

Полученные результаты и новизна: Проведен отбор биоматериала от животных, птиц и проб продуктов животного происхождения в хозяйствах, мясоперерабатывающих предприятиях Северного региона Казахстана. Проведено выделение и микробиологическое исследование штаммов микроорганизмов. Идентифицированы штаммы бактериальных культур. Получены чистые культуры. Определена антибиотикорезистентность и чувствительность штаммов микроорганизмов к антибиотикам. Изучен спектр чувствительности/устойчивости бактерий, выделяемых от сельскохозяйственных животных и продукции животного происхождения методами диско-диффузии, E-Тестом. Определены генетические профили антибиотикорезистентных штаммов энтеропатогенных бактерий. Определены гены резистентности у исследуемых групп микроорганизмов. Мониторинг резистентных возбудителей позволит следить за их циркуляцией, изменениями в структуре, также тенденциями развития устойчивости к антибиотикам.

Основные конструктивные и технико-экономические показатели: Полученные данные будут применяться в медицинской и ветеринарной практике и позволят подготовить предложения по совершенствованию механизмов борьбы с антибиотикорезистентностью, нормативно-правовой базы, направленной, на обеспечение санитарного благополучия населения

Область применения: научные, диагностические референтные центры, ветеринарные лаборатории



2018 PRO 1005

5699 Коды рубрик международного классификатора

7510 Готовность разработки к реализации

01 Готова к использованию	02 Опытная апробация	03 Промышленная апробация
---------------------------	----------------------	---------------------------

5634 Индексы УДК

619:616.9:579.62

5616 Коды тематических рубрик

68.41.05	68.41.53	68.41.35	68.41.37
----------	----------	----------	----------

5643 Ключевые слова

микробиология
антибиотикорезистентность
Salmonella spp.
E.coli
Staphylococcus aureus

7434 Дата

29.10.2018

	Фамилия, инициалы	Ученая степень, ученое звание	Подпись	Место печати
Руководитель организации	6111 Жарлыгасов Женис Бахытбекович	6210 к.с.-х.н. доцент		
Руководитель работы	6120 Рыщанова Раушан Миранбаевна	6228 доктор PhD, доцент		



ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Приказ о создании рабочей группы проекта ПЦФ «Анализ рисков появления резистентности к антибиотикам патогенной микрофлоры, выделяемой от животных и из сырья и продуктов животного происхождения»

«А.БАЙТҰРСЫНОВ
АТЫНДАҒЫ
ҚОСТАНАЙ Өңірлік
УНИВЕРСИТЕТІ»
коммерциялық емес
акционерлік қоғамы



Некоммерческое
акционерное общество
«КОСТАНАЙСКИЙ
РЕГИОНАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ А.БАЙТҰРСЫНОВА»

БҰЙРЫҚ

ПРИКАЗ

28 сентября 2021 года
г. Костанай

№ 251 ОД

О создании рабочих групп и оплате исполнителям работы

§1

1. Для выполнения научно-исследовательских работ по проекту «Анализ рисков появления резистентности к антибиотикам патогенной микрофлоры, выделяемой от животных и из сырья и продуктов животного происхождения» в рамках научно-технической программы МСХ РК «Разработка методов аналитического контроля и проведения мониторинга безопасности пищевой продукции» в пределах сумм финансирования на 2021 год, согласно договору на выполнение научно-исследовательских работ от 24 сентября 2021 года № 101, заключенному с НАО «Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина», создать рабочую группу в составе:

- 1) Рыщанова Раушан Миранбаевна – заведующая отделом иммунобиологических исследований НИИПБ, PhD, руководитель проекта;
- 2) Сулейманова Куляй Уразгалиевна – к.б.н., старший научный сотрудник;
- 3) Мендыбаева Анара Муратовна - м.вет.н., старший научный сотрудник;
- 4) Бермухаметов Жанайдар Жагпарович – научный сотрудник НИИПБ, м.тех.н., научный сотрудник;
- 5) Шевченко Павел Викторович - м.тех.н., научный сотрудник;
- 6) Алиева Гульнур Козыевна - м.вет.н., научный сотрудник;
- 7) Жабыкпаева Айгуль Габызхановна - м.вет.н., младший научный сотрудник;
- 8) Рыщанова Томирис Муратхановна – студент специальности Ветеринарная медицина, лаборант;
- 9) Муканов Габит Бактиярович – магистрант специальности Ветеринарная медицина, лаборант.

2. За проведение научно-исследовательских работ исполнителям задач с сентября по декабрь 2021 года установить ежемесячную заработную плату в соответствии с утвержденным штатным расписанием и актом выполненных работ по мере поступления финансирования.

3. Организационное сопровождение договора закрепить за институтом научно-технических исследований.

§2

1. Для выполнения научно-исследовательских работ по проекту «Разработка мультиплексной ПЦР в реальном времени для выявления *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae* в молочной продукции и определение локусов антибиотикорезистентности» в рамках научно-технической программы МСХ РК «Разработка методов аналитического контроля и проведения мониторинга безопасности пищевой продукции» в пределах сумм финансирования на 2021 год, согласно договору на выполнение научно-исследовательских работ от 24 сентября 2021 года № 101, заключенному с НАО «Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина», создать рабочую группу в составе:

- 1) Чужебаева Гульжаган Джамбуловна – заведующая испытательной лабораторией производства продуктов питания НИИПБ, кандидат ветеринарных наук, руководитель проекта;
- 2) Байменов Бахит Муратович заведующий отделом молекулярно-генетических исследований ИЛППП НИИПБ, магистр ветеринарных наук, старший научный сотрудник, ответственный исполнитель проекта;

2) Байменов Бахит Муратович заведующий отделом молекулярно-генетических исследований ИЛППП НИИПБ, магистр ветеринарных наук, старший научный сотрудник, ответственный исполнитель проекта;

3) Алешина Юлия Евгеньевна – докторант, магистр ветеринарных наук, научный сотрудник;

4) Алиева Гульнур Казиевна - магистр ветеринарных наук, научный сотрудник;

5) Баисеев Галихан Аусханович – заведующий отделом микробиологических исследований ИЛППП НИИПБ, магистр ветеринарных наук, специалист;

6) Муканов Тамерлан Маратович – лаборант НИИПБ, бакалавр биологии, младший научный сотрудник;

7) Коканов Сабит Кабдышевич - директор НИИПБ, кандидат ветеринарных наук, младший научный сотрудник;

8) Мәлікзада Қаламқас Мәлікзадақызы - бакалавр ветеринарной медицины, младший научный сотрудник; планирования, бухгалтер проекта.

2. За проведение научно-исследовательских работ исполнителям задач с сентября по декабрь 2021 года установить ежемесячную заработную плату в соответствии с утвержденным штатным расписанием и актом выполненных работ по мере поступления финансирования.

3. Организационное сопровождение договора закрепить за институтом научно-технических исследований.

Основание: представление и.о. директора института научно-технических исследований.

Председателя Правления - Ректор



А. Дошанова

ПРИЛОЖЕНИЕ Е
**Заключительный отчет по проекту «Мониторинг
антибиотикорезистентности возбудителей энтеропатогенных
зооантропонозных заболеваний Северного региона Казахстана»**

Министерство образования и науки Республики Казахстан
Некоммерческое акционерное общество
КОСТАНАЙСКИЙ РЕГИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АХМЕТА БАЙТУРСЫНОВА
(НАО «КРУ ИМЕНИ А.БАЙТУРСЫНОВА»)

МРНТИ 68.41.31
Индекс УДК: 619:616.9:579.62
Рег. № НИР 0118РК00397
Инв. № 0220РК00538



УТВЕРЖДАЮ
И.о. проректора по научной работе
и интернационализации
НАО «КРУ имени А.Байтурсынова»
_____ Г. Исмуратова
«22» октября 2020 г.

ОТЧЕТ
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

МОНИТОРИНГ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
ЭНТЕРОПАТОГЕННЫХ ЗООАНТРОПОНОЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕВЕРНОГО
РЕГИОНА КАЗАХСТАНА
АР05131447
(заключительный)

по бюджетной программе 217 «Развитие науки»
подпрограмма 102 «Грантовое финансирование научных исследований»
приоритет «Устойчивое развитие агропромышленного комплекса и безопасность
сельскохозяйственной продукции»

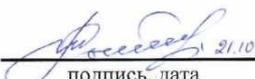
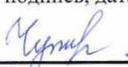
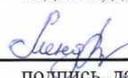
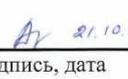
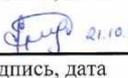
Руководитель НИР,
доктор PhD, асс.профессор

Р.М. Рышанова

подпись, дата

Костанай, 2020

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

<p>Руководитель НИР, доктор PhD, асс. профессор</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>Р.М. Рыщанова (введение, 4, заключение)</p>
<p>Ответственный исполнитель, зав. ИЛППП НИИ ПБ, к.в.н., асс.профессор</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>Г.Д. Чужебаева (2.2.3, 2.2.4, 3.2)</p>
Исполнители:		
<p>Научный сотрудник, зав. отдела, м.вет.н.</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>Г.А. Баисеев (2.2.1, 2.2.2, 3.1)</p>
<p>Научный сотрудник, м.вет.н., докторант</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>А.М. Мендыбаева (2.2.5, 2.2.5, 3.3.1, 3.4, 4)</p>
<p>Научный сотрудник, м.тех.н., докторант</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>П.В. Шевченко (2.1, 2.2.2, 3.1.3)</p>
<p>Научный сотрудник, м.тех.н., докторант</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>Ж.Ж. Бермухаметов (2.2, 2.2.7, 3.1.2)</p>
<p>Младший научный сотрудник, м.вет.н., докторант</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>Г.К. Алиева (2.2.2, 3.1.3, 3.3)</p>
<p>Младший научный сотрудник, м.вет.н., докторант</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>Б.М. Байменов (3.1.3, 3.2)</p>
<p>Младший научный сотрудник, м.вет.н.</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>Ю.Е. Алешина (2.2.2, 3.1.3)</p>
<p>Научный сотрудник с производства, врач бактериолог, заведующая лаборатории бактериологии «Костанайский областной центр Санэпидэкспертизы»</p>	 подпись, дата 21.10.20	<p>А.А. Даутова (2.2, 2.2.2, 2.2.3)</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж
Информация по заболеваемости сальмонеллезом в Костанайской области (в разрезе районов) за период 2017-2021 гг.

«Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі Санитариялық-эпидемиологиялық бақылау комитеті Қостанай облысының санитариялық-эпидемиологиялық бақылау департаменті» республикалық мемлекеттік мекемесі



Республиканское государственное учреждение «Департамент санитарно-эпидемиологического контроля Костанайской области Комитета санитарно-эпидемиологического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

110000, Костанай облысы, Костанай қаласы,
Әл-Фараби даңғылы, 113 үй
факс/тел. 8(714-2) 56-83-90
E-mail: d.kantselyariya@dsm.gov.kz

110000, Костанайская область, город Костанай,
проспект Аль-Фараби, дом 113
факс/тел. 8(714-2) 56-83-90
E-mail: d.kantselyariya@dsm.gov.kz

исх.№ 24-32/11-3733
от 07.10.2021г.

Директору Научно –
исследовательского института
Костанайского регионального
университета им А. Байтурсынова
Коканову С.К.

РГУ «Департамент санитарно-эпидемиологического контроля Костанайской области КСЭК МЗ РК» на Ваш № 2507 от 17.09.21г предоставляет информацию по заболеваемости сальмонеллёзом в Костанайской области (в разрезе районов) за период 2017 – 2021 гг

Приложение: таблица в Excel формате - 1лист.

Руководитель

Е.Даулетбаев

✍ В.Паламарчук
☎ 8(714-2)54-12-20

Сальмонеллез районы/города	2017		2018		2019		2020		8 мес 2021	
	абс. чис ло	показ. на 100,0ты с.	абс. число	показ. на 100,0тыс	абс. число	показ. на 100,0тыс	абс. число	показ. на 100,0тыс	абс. число	показ. на 100,0тыс.
1 Алтынсаринский	0	0,00	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
2 Амангельдинский	0	0,00	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
3 Аулиекольский	12	27,12	1	2,3	4	9,4	12	28,75	0	0,0
4 Денисовский	7	36,19	4	21,05	2	10,8	0	0	1	5,5
5 Жангельдинский	0	0,00	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
6 Житикаринский	16	32,15	12	24,43	3	6,2	1	2,08	2	4,2
7 Камыстинский	0	0,00	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
8 Карабалькский	0	0,00	0	0	0	0,0	0	0	1	3,7
9 Карасуский	2	7,50	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
10 Костанайский	5	7,13	5	7,12	6	8,5	3	4,21	4	5,6
11 Мендыкаринский	0	0,00	1	3,54	0	0,0	0	0	0	0,0
12 Наурызумский	1	8,51	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
13 Сарыкольский	0	0,00	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
14 Б.Майлина	1	3,82	3	11,67	0	0,0	0	0	0	0,0
15 Узункольский	0	0,00	0	0	0	0,0	0	0	0	0,0
16 Федоровский	0	0,00	0	0	0	0,0	1	3,95	0	0,0
17 г. Аркалык	6	14,28	8	19,29	3	7,3	4	9,79	0	0,0
18 г. Костанай	44	18,83	26	10,95	19	7,9	9	3,66	13	5,3
19 г. Лисаковск	6	14,55	46	112,28	7	17,2	6	14,86	3	7,4
20 г. Рудный	13	10,00	15	11,54	9	6,9	5	3,85	3	2,3
По об.ласти	113	12,82	121	13,79	53	6,06	41	4,71	27	3,10

ПРИЛОЖЕНИЕ И
Информация по сальмонеллезам среди животных и птицы по
Костанайской области

Таблица 25

Характеристика эпизоотий

№ п/п	Виды особо опасных болезней	Районы областей, населенные пункты и объекты, на которых возможно возникновение ЧС, связанных с эпизоотиями	Кол-во ветпунктов для приема животных, зараженных опасными инфекционными заболеваниями	Число эпизоотий за последние 5 лет	Дата эпизоотий и краткая характеристика	Заболевания особо опасными инфекциями за последние 3 года			
						Число больных с/х животных (по видам), голов	Пало с/х ж-х, голов	Уничтожено с/х животных, голов	Ущерб, тыс. тенге
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2015 год									
1	Бешенство КРС	Аулиекольский район, село Тимофеевка, ч/п Бисембаева С.О.	11	1	Наложение № 4 от 16.01.2015 года Снятие № 18 от 16.03.2015 года	1	1	-	-
2	Бешенство КРС	Аулиекольский р-н, Сулукольский с/о, ТОО «ПЗ Сулуколь»	11	1	Реш.№ 16 от 10.08.2015 Реш.№ 21 от 06.10.2015	1	1	-	-
3	Эмкар КРС	Житикаринский район, село Милотинка	13	1	Реш.№ 15 от 14.09.2015 Реш.№ 17 от 30.09.2015	1	1	-	-
4	Сальмонеллез птиц (гуси)	Костанайский р-н, Заречный с/о, п. Заречный, ул. Апрельская 10	16	1	№ 338-р от 16.09.2015 г. № 402-р от 26.10.2015 г.	32	32	32	-
5	Бешенство КРС	Алтынсаринский р-н, Дмитровский с/о, село Воробьевское, частное подворье Александрович Н.Г.	11	1	Реш.№1 от 21.10.2015 г. Реш.№2 от 22.12.2015 г.	1	1	-	-
6	Пастереллез животных (сайга)	Амангельдинский район, Урнекский с/о, село Урнек	12	1	Реш.№1 от 22.05.2015 г. Реш.№2 от 22.06.2015 г.	65 508	65 508	-	-
7	Бешенство КРС	Джангельдинский район, Албарбогетский с/о, К/Х «Сыма-Кю»	12	1	Реш.№3 от 26.05.2015 г. Реш.№4 от 29.07.2015 г.	2	2	-	-
8	Бешенство собаки	Денисовский район, Красноармейский с/о, село Красноармейское, ч/п Суурового В.Ф.	12	1	Реш.№ 2 от 22.04.2015 г. Реш.№ 3 от 23.06.2015 г.	1	1	-	-
9	Пастереллез КРС	Денисовский район, Архангельский с/о, ТОО «Баталинское»	12	1	Реш.№ 1 от 02.10.2015 г. Реш.№ 2 от 11.11.2015 г.	1	1	-	-
10	Бешенство КРС	Сарыкольский р-н, Сорочинский с/о, село Крыловка, ТОО «Арыстан ПК»	12	1	№ 23-р от 24.08.2015 г. № 29-р от 30.10.2015 г.	1	1	-	-

Результаты филогенетического анализа последовательностей гена 16S rRNA штаммов сальмонелл

Молекулярно-генетическая идентификация микроорганизмов методом секвенирования по Сэнгеру

NRK-1 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTG
GCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTGGCCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGT
TGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGGCACTATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACACTGGAAGTGAACACGGTCCA
GACTCCTACGGGAGGACAGTGGGGAATTTGCACAATGGCGCAAGCCTGATGCACCCATGCCCGGTGATGAAGAAGCCCT
TCGGGTTGTAAGTACTTTACGGGGGAGGAAGGTGTTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCAAAGAAGCACCG
GCTAATCCGTCGACAGCAGCCGGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTAATGGGCGTAAAGCGCACGAGCGGT
CTGTAAAGTCAGATGTGAAATCCCGGGCTCACTGGGAACTGCATTGAAACTGGCAGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAG
AATTCGGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAACCGGGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTC
ATGTGCGAAAGCGTGGGAGCAAAAC

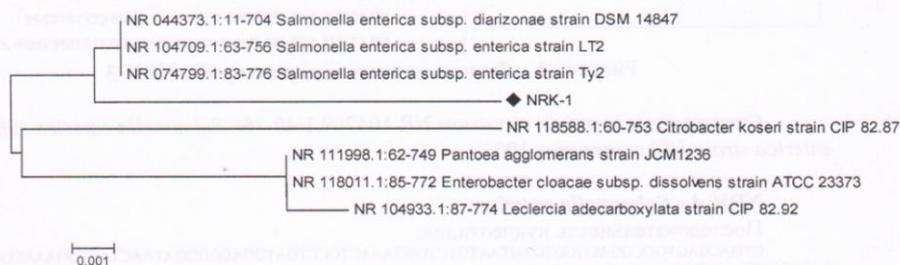


Рисунок 1 – Филогенетическое дерево пробы NRK-1 - *Salmonella enterica*

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 98%.

NRK-2 – *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

TCGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGCTGGGAACTGCCTGA
TGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCCA
TCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGGTAAACGGCTACCAAGGGCAGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACC
AGCCACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGACAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGC
AGCCATGCCCGGTGATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGGGGGAGGAAGGTGTTGGTTAATAACCGCAGCA
ATTGACGTTACCCGCAAGAAGAAGCAGCGGCTAATCCGTCGACAGCAGCCGGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAAT
TACTGGGCGTAAAGCGCACGAGCGGTCTGTACAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTGAAACTCG
CAGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATTCAGGTTGAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAG
CGGGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGAGCAAAACAGGATTAGATACCTGGGTAGT

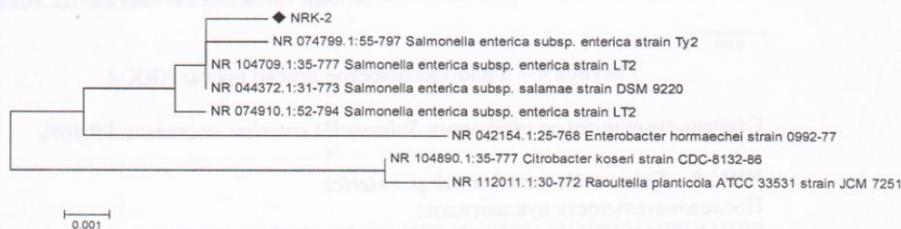


Рисунок 2 – Филогенетическое дерево пробы NRK-2

Степень гомологии со штаммом NR 074799.1:55-797 *Salmonella enterica subsp. enterica strain Ty2* составила 99,6%.

NRK-3 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGCTGGGAACTGCCTGATGGAG
GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCCATCAGA
TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGGTAAACGGCTACCAAGGGCAGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
CACTGGAAGTGAACAGGTCAGACTCCTACGGGAGGACAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCA

TGCCCGGTGTGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCGAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCCGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACTGGCGTAAAGCGCACGCAGCGGCTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAAGTGCATTCGAAACTGGCAGGCTTAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGAT

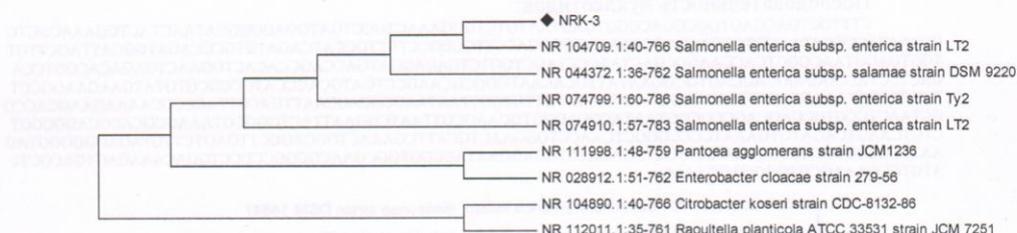


Рисунок 3 – Филогенетическое дерево пробы NRK-3

Степень гомологии со штаммом NR 104709.1:40-766 *Salmonella enterica subsp. enterica strain LT2* составляет 100%.

NRK-4 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAAAAGTGCCTGATGGAGGGGATAACTACTGGAACCGTGGCTAA
TACCGGATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTGCCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTG
AGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACTGGAAGTGGAGACCGTCCAGACTC
CTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCCTCGGG
TTGTAAGTACTTTACGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCGAGAAGAAGCACCGGCTAA
CTCCGTGCCAGCAGCCGGTAAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACCGCAGGCGGTCTGTC
AAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTGCGAAATGGCAGGCTTGAAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATTC
CAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCTGGACAAGACTGACGCTCAGGTG
CGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGATACCTGGGTAGTCCA

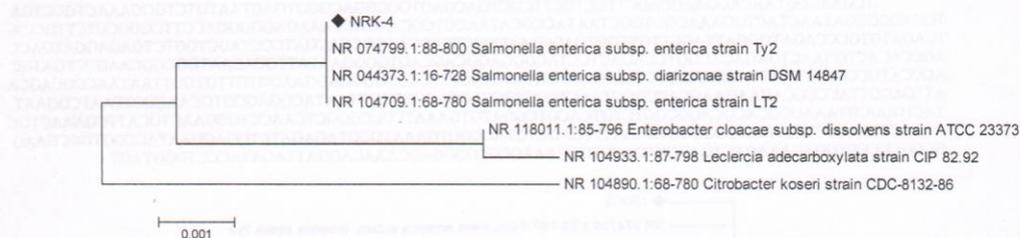


Рисунок 4 – Филогенетическое дерево пробы NRK-4

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99,86%.

NRK-5 – *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GTCSAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGTGCTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAAAAGTGCCTG
ATGGAGGGGATAACTACTGGAACCGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCC
ATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACTATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGAC
SAGCCASACTGGAAGTGAAGACCGTCCAGACTCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAAATGGGCGCAAGCCTGATG
CACCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGC
AATTGACGTTACCCGCGAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAA
TACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGCTGTCAAGTCAGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTCGAAACTG
GCAGGCTTGAAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATTCGGGTGAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGA



Рисунок 5 – Филогенетическое дерево пробы NRK-5

Степень гомологии со штаммом NR 074799.1:54-721 *Salmonella enterica subsp. enterica strain Ty2* составляет 99,4%.

NRK-6 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTACTGGAACGGTAGCTA
 ATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCCATCGGATGTGCCAGATGGGATTAGCTAGTAGGT
 GGGTAACGGCTCACCTAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACACTGGAAGTGAACACGGTCCAGACT
 CCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCCGGTGTATGAAGAAGGCCTTCGG
 GTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGGAGTAAAGTTAATACCTTTGCTCATTGACGTTACCCGCAAGAAGCACCGGCTA
 ACTCCGTGCCAGCAGCCGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACTGGCGTAAAGCGCACGAGCGGTTTGT
 AAGTCAGATGTGAAATCCCGGGTCAACCTGGAACTGCATCTGATACTGGCAAGCTTGAGTCTCGTAGAGGGGGGTAGAATTC
 CAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCTGGACGAAGACTGACGCTCAGGTG
 CGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGATAC

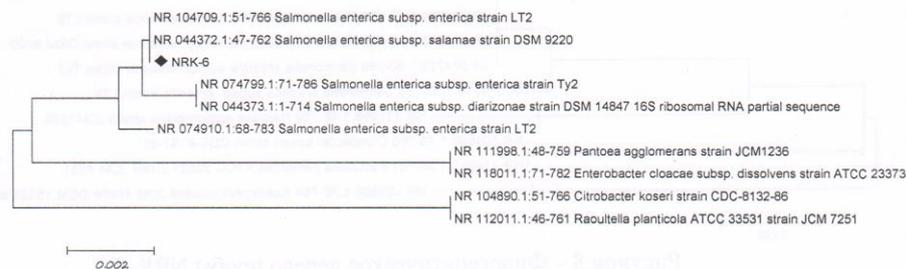


Рисунок 6 – Филогенетическое дерево пробы NRK-6

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 100%.

NRK-7 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

AGCTTGCTGCTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTACTG
 GAAACGGTAGCTAATACCGCATAATGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCCATCGGATGTGCCAGATGGG
 ATTAGCTAGTAGTGGGGTAACGGCTCACCTAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACACTGGAAGTGA
 ACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCCGGTGTATG
 AAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGCGGGGAGGAAGGGAGTAAAGTTAATACCTTTGCTCATTGACGTTACCCGAGA
 AGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACTGGCGTAAAGCGCA
 CGCAGGCGGTTTGTAAAGTCAGATGTGAAATCCCGGGTCAACCTGGAACTGCATCTGATACTGGCAAGCTTGAGTCTCGTAG
 AGGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCTGGACGAAG
 ACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGATAC

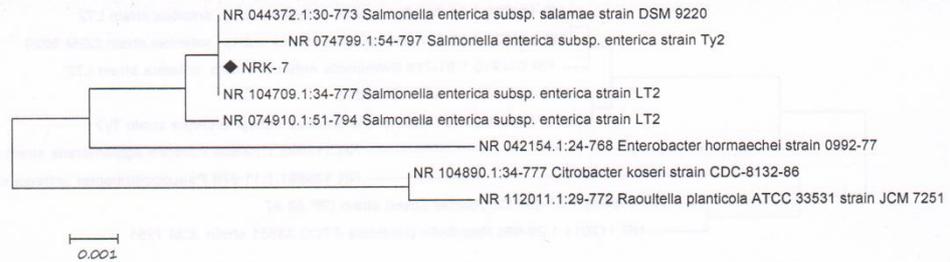


Рисунок 7 – Филогенетическое дерево пробы NRK-7

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-8 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAG
 GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTGGCCATCAGA
 TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAAGCCA
 CACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCTACGGGAGGACGAGTGGGGAATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCA
 TGCCCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCCGAGCAATTGA
 CGTTACCCGCAAGAAGCACCAGGCTAATCCGTCGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACTG
 GGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGCAAACTGGCAGG
 CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGG
 CCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCCAAAGCGTGGGAGCAAACAGGATTAGAT

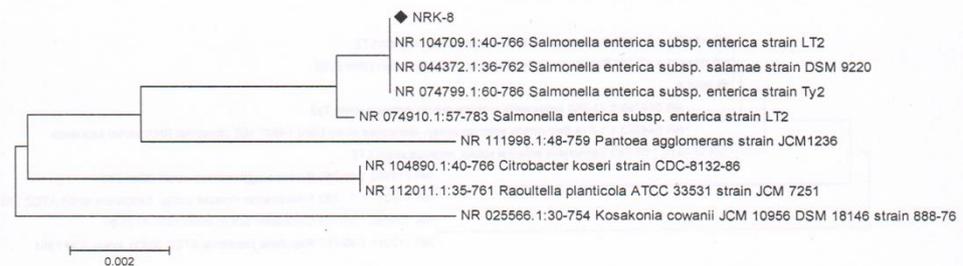


Рисунок 8 – Филогенетическое дерево пробы NRK-8

Степень гомологии со штаммом NR 104709.1:40-766 *Salmonella enterica subsp. enterica strain LT2* составила 100%.

NRK-9 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GTCGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGGCTGCTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTG
 ATGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCC
 ATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGAC
 CAGCCAACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCTACGGGAGGACGACGAGTGGGGAATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATG
 CACCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGAGGAAGGTGTTGGTTAATAACCCGAGC
 AATTGACGTTACCCGCAAGAAGCACCAGGCTAATCCGTCGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAA
 TTAAGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGTCAAGTCAGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGCAAACTG
 GCAGGCTTGAAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAA
 GGGCGCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGTGTGCCAAAGCGTGGGAGCAAAC

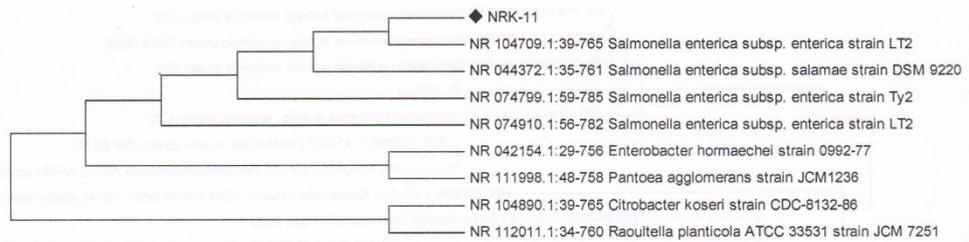


Рисунок 11 – Филогенетическое дерево пробы NRK-11

Степень гомологии со штаммом NR 104709.1:39-765 *Salmonella enterica subsp. enterica* strain LT2 составила 100%.

NRK-12 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GGAAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAA
 CТАCTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCAGATGTGCCAG
 ATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCАAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACTGGAAAC
 TGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCCGGTG
 TATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCG
 CAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAG
 CGCAGCAGGGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGCAAACTGGCAGGCTTGAGTCTT
 GTAGAGGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCTGGAC
 AAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATA

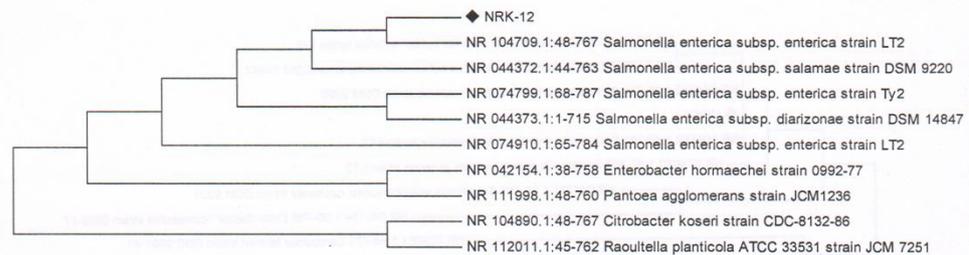


Рисунок 12 – Филогенетическое дерево пробы NRK-12

Степень гомологии со штаммом NR 104709.1:48-767 *Salmonella enterica subsp. enterica* strain LT2 составила 100%.

NRK-13 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

AGCAGCTTGCTGCTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTA
 CTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCAGATGTGCCAGATG
 GGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCАAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACTGGAACCTGA
 GACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCCGGTGAT
 GAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCGAG
 AAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGC
 ACGCAGGGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGCAAACTGGCAGGCTTGAGTCTTGT
 GAGGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCTGGACAAA
 GACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGA

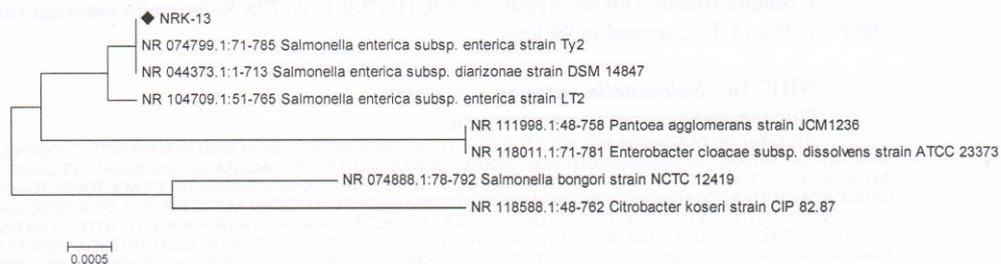


Рисунок 13 – Филогенетическое дерево пробы NRK-13
 Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 100%.

NRK-14 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

AGCAGCTTGCTGCTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGCTGGGAAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTA
 CTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTGGCCATCAGATGTGCCAGATG
 GGATTAGCTTGTGGTGAGGTACCGGCTCACCAGGCGACGATCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACTGGAAGCTGA
 GACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCCGGTGAT
 GAAGAAGGCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGCGGGGAGGAAGGTGTTGTTGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCGAG
 AAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGC
 ACGCAGGCGGTCTGTCAAGTGGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAACTGGCAGGCTTGAGTCTTGTA
 GAGGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCTGGACAAA
 GACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGGATTAGA

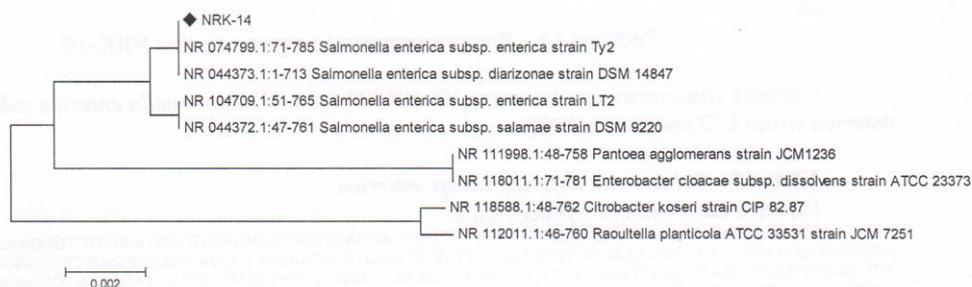


Рисунок 14 – Филогенетическое дерево пробы NRK-14

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 100%.

NRK-15 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGTCACTTTGTCAGGGGGCGCCTTCGCCACCGGATTCCTCCAGATCTACGCATTCACCGCTACACCTGGAAAT
 TCTACCCCTTACAAAGACTCAAGCTGCGAGTTTCGAATGCAGTTCACAGGTTGAGCCCGGGATTTACATCCGACTTGACAG
 ACCGCTCGGTGGCTTTACGCCAGTAATCCGATTAACGCTTGCACCCCTCCGATTAACCGCGCTGCTGGCACGGAGTTAGCCG
 GTGCTTCTTCGCGGGTAACGTCAATTGCTGCGGTTAATAACCAACAACCTTCCTCCCGCTGAAAGTACTTTACAACCCGAAGG
 CCTTCTCATACCGCGGATGGTGCATCAGGCTTGCGCCATTTGTGCAATATTCACCACTGCTGCCTCCCGTAGGAGTCTGGAC
 CGTGTCTCAGTTCAGTGTGGCTGGTCACTCTCAGACCAGTAGGGATCGTCGCCTTGGTGGCCGTTACCTCAACCACTAGCT
 AATCCATCTGGGCACATCTGATGGCAAGAGGCCCGAAGTCCCTCTTTGGTCTTGGCAGCTTATGCGGTATTAGCCACCGTTT
 CCAGTAGTTATCCCTCCATCAGGCAGTTTCCAGACATTACTACCCGTCGCCACTCGTCA



Рисунок 15 – Филогенетическое дерево пробы NRK-15

Степень гомологии со штаммом NR 104709.1:69-728 *Salmonella enterica subsp. enterica* strain LT2 составила 99,85%.

NRK-16 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GTCSAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTG
ATGGAGGGGGATAAATACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCC
ATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGAC
CAGCCASACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATG
CAGCCATGCCCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGCGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCCGACG
AATTGACGTTACCCGCAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAA
TTACTGGGCGTAAAGCGCACGACGGCGTCTGCAAGTCGGATGTGAAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTCGAAACTG
GCAGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCCGTGGCGAA
GGCGGCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGC

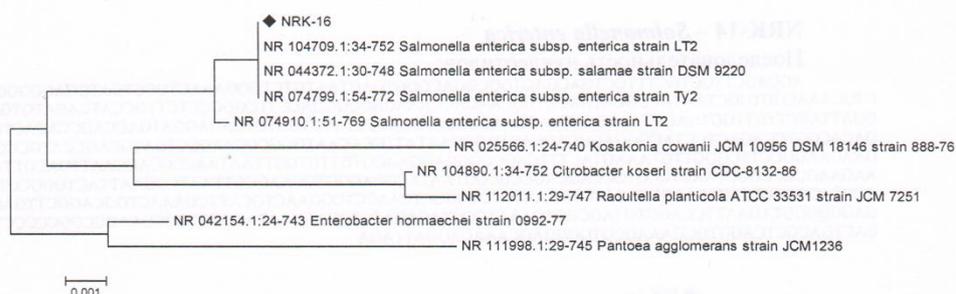


Рисунок 16 – Филогенетическое дерево пробы NRK-16

Степень гомологии со штаммом NR 104709.1:34-752 *Salmonella enterica subsp. enterica* strain LT2 составила 100%.

NRK-17 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GTCSAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTG
ATGGAGGGGGATAAATACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCC
ATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGAC
CAGCCASACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATG
CAGCCATGCCCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGCGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCCGACG
AATTGACGTTACCCGCAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAA
TTACTGGGCGTAAAGCGCACGACGGCGTCTGCAAGTCGGATGTGAAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTCGAAACTG
GCAGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCCGTGGCGAA
GGCGGCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAG

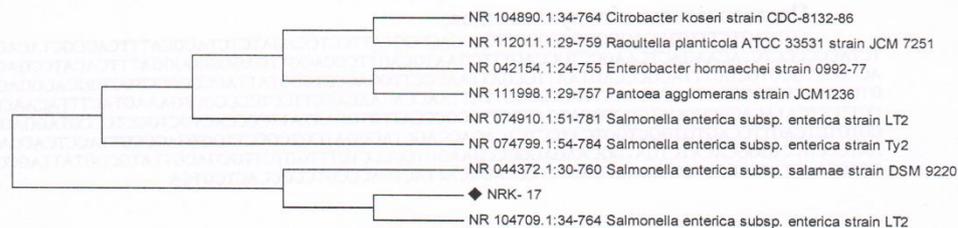


Рисунок 17 – Филогенетическое дерево пробы NRK-17

Степень гомологии со штаммом NR 104709.1:34-764 *Salmonella enterica subsp. enterica* strain LT2 составила 100%.

NRK-18 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

ACGGTAACAGGAAGCAGCTTGTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGA
 GGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCAG
 ATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGGCAGCATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACAGCC
 ACACTGGAAGTACGACAGCGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAATTTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCC
 ATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTG
 ACGTTACCCGCAAGAAGACACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCCGGTAATACGGAGGGTGAACGCGTTAATCGGAATTACT
 GGGCGTAAAGCGCACGAGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAAAGTGGCAG
 GCTTGAGTCTGTAGAGGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGGC
 GCCCCTGGACAAGACTGACGCTCAGTGCAGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGA

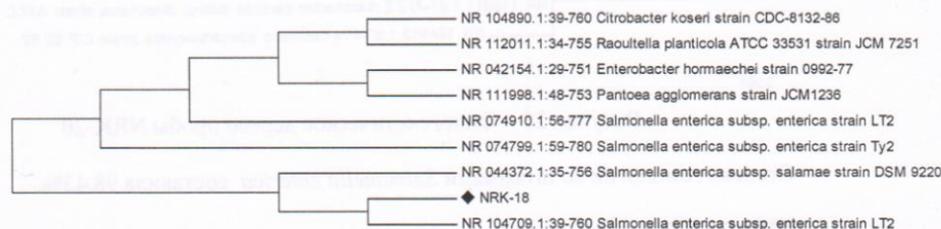


Рисунок 18 – Филогенетическое дерево пробы NRK-18

Степень гомологии со штаммом NR 104709.1:34-764 *Salmonella enterica subsp. enterica strain LT2* составила 99,86%.

NRK-19 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

AGCAGCTTGTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTA
 CTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCAGATGTGCCAGATG
 GGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGGCAGCATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACTGGAAGTGA
 GACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAATTTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTAT
 GAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACGGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCGAG
 AAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCCGGTAATACGGAGGGTGAACGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGC
 ACGCAGGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAAAGTGGCAGGCTTGAGTCTTGT
 GAGGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGGGGCCCTGGACAAA
 GACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGAT

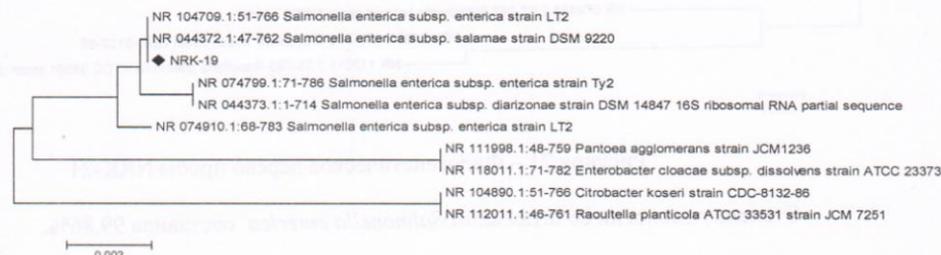


Рисунок 19 – Филогенетическое дерево пробы NRK-19

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-20 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTACTGGAACCGGTG
 GCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGT
 TGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGGCAGCATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACTGGAAGTGAAGACCGTCCA
 GACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGAAATTTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCACCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCT
 TCGGGTTGTAAGTACTTTACGGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCAAAAGAAGCACC
 GCTAATCCGTGCCAGCAGCCCGGTAATACGGAGGGTGAACGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACCGCAGGCGGT
 CTGTCAAGTCAGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAAAGTGGCAGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGGTAG
 AATCCGGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAACGCGGGCCCTGGACAAGACTGACGCTC
 ATGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAC

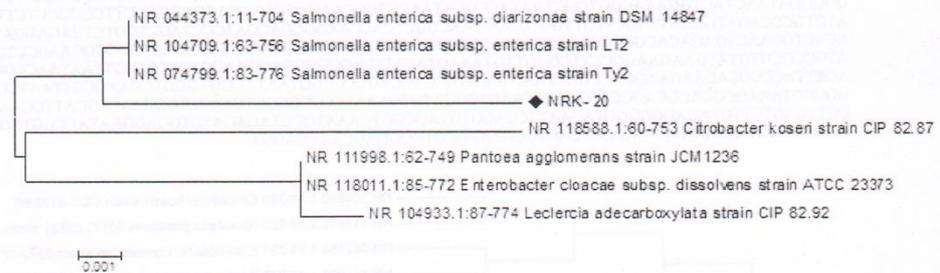


Рисунок 20 – Филогенетическое дерево пробы NRK-20

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 98,43%.

NRK-21 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGATAACTACTGGAACGGTA
 GCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTGCCATCGGATGTGCCAGATGGGATTAGTAGT
 AGGTGGGGTAAACGGCTCACSTAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACTGGAAGTGAACACGGTCCA
 GACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCGGTGTATGAAGAAGGCCT
 TCGGGTTGTAAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGGAGTAAAGTTAATACCTTTGGTCAATTGACGTTACCCGAGAAAGAACCCG
 GCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGGGTAAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTAAGTGGCGTAAAGCGCACGACGGCGGT
 TTGTTAAGTCAGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAAGTGCATCTGATACTGGCAAGCTTGAAGTCTCGTAGAGGGGGTAG
 AATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGGGGCCCCCTGGACGAAAGACTGACGCTC
 AGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGA

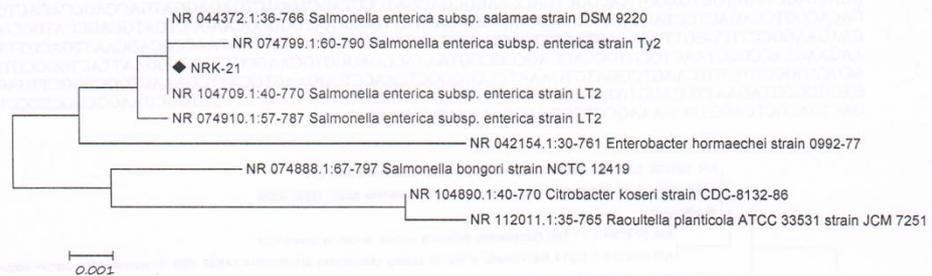


Рисунок 21 – Филогенетическое дерево пробы NRK-21

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99,86%.

NRK-22 – *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAG
 GGGGATAACTACTGGAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTGCCATCAGA
 TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAAGTAAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
 CACTGGAAGTGAACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCA
 TGCCGGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGA
 CGTTACCCGAGAAAGACACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGGTAAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTAAGT
 GGCGTAAAGCGCACGACGGCGGTCTGTCAAGTCCGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAAGTGCATTCGAAACTGGCAGG
 CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGGCGG
 CCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCCAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAG



Рисунок 22 – Филогенетическое дерево пробы NRK-22

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica subsp. enterica* составила 99,86%.

NRK-23 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

TGCTCTGGGAAACTGCSTGATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAG
 AGGGGGACSTTCGGGCTCTTGCCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACCGGCTACCAAGGCGACGAT
 CCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAAGCCACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAAAT
 TGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCCGGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGACTTTTCAGCGGGGAGGA
 AGGTGTTGGTAAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCAAGAAGAAGCAGCGGCTAACCTCGTGCCAGCAGCCGGTAATC
 GGAGGTGCAAGCCTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGCGGCTGTGCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTC
 AACCTGGAAACTGCATTGAAACTGGCAGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGA
 GATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGG
 ATAGATACCC

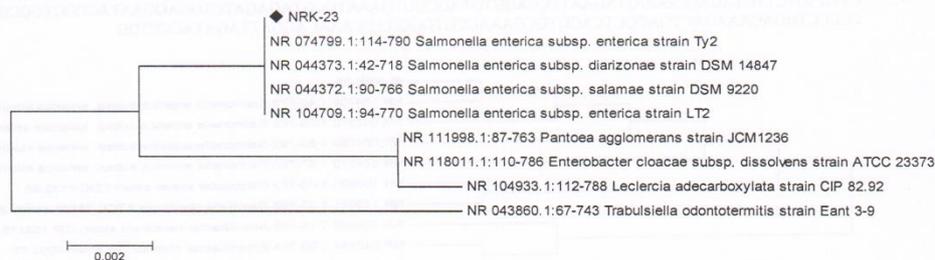


Рисунок 23 – Филогенетическое дерево пробы NRK-23

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99,85%.

NRK-24 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GTCGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTG
 ATGGAGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCTCTTGCCA
 TCAGAGTGGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACCGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCA
 GCCACACTGGAAGTGAAGACCGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCA
 GCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCTTCGGGTTGTAAGTACTTTACCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTAAATAACCGCAGCAA
 TTGACGTTACCCGCAAGAAGAAGCAGCGGTAACCTCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATT
 ACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAACTGGC
 AGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGG
 CGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAG

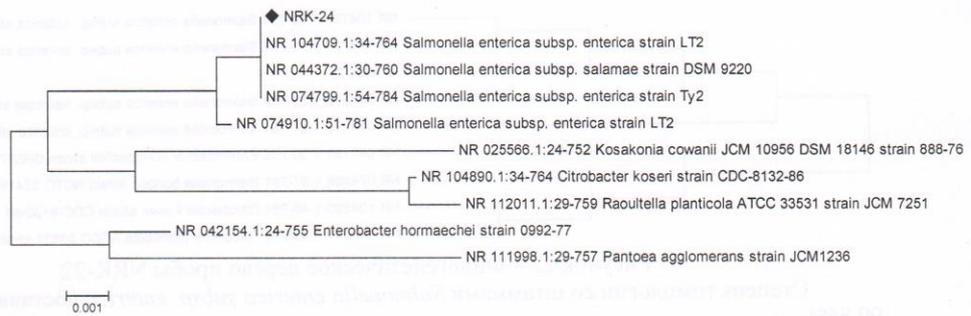


Рисунок 24 – Филогенетическое дерево пробы NRK-24

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99,73%.

NRK-25 – *Salmonella enterica* subsp. *enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGGTCTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAAACTGCCTGATGGAG
 GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCCATCAGA
 TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
 CACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGTATGCAGCCA
 TGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTGTAAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGA
 CGTTACCGCAGAGAAGCACCAGGCTAATCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACTG
 GGCCTAAAGCGCACGACGGCGGTCTGTCAAGTCCGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTCCGAACTGGCAGG
 CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGCGCG
 CCCCTGGACAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGATACCTGG

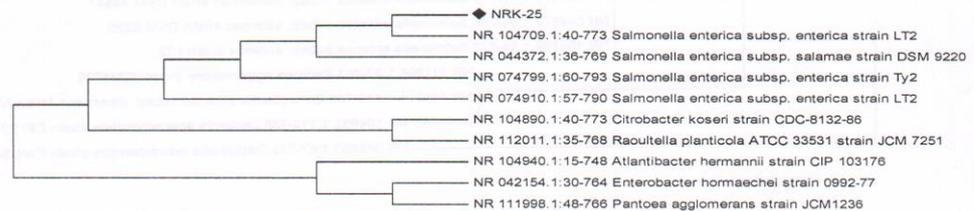


Рисунок 25 – Филогенетическое дерево пробы NRK-25

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* subsp. *enterica* составила 99,86%.

NRK-26 – *Salmonella enterica* subsp. *enterica*

Последовательность нуклеотидов:

AAGTCGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGGTCTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAAACTGCC
 TGATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTG
 CCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATG
 ACCAGCCASACTGGAAGTGAAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGA
 TGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTGTAAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCA
 GCAATTGACGTTACCGCAGAGAAGCACCAGGCTAATCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGG
 AATTACTGGGCGTAAAGCGCACGACGGCGGTCTGTCAAGTCCGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTCCGAAAC
 TGGCAGGCTTGTAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCG
 AAGGCGCCCCCTGGACAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGA

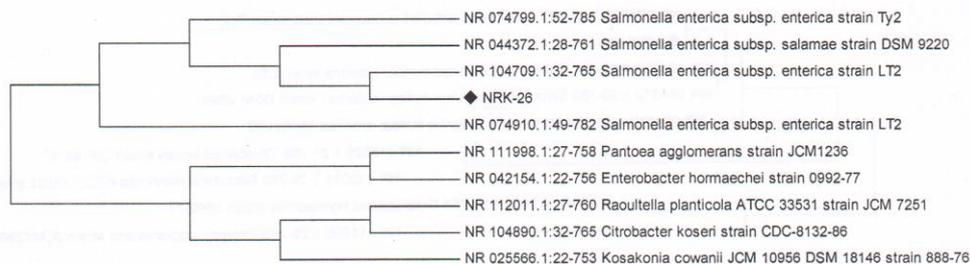


Рисунок 26 – Филогенетическое дерево пробы NRK-26

Степень гомологии со штаммом NR 104709.1:32-765 *Salmonella enterica subsp. enterica strain LT2* составила 99,86%.

NRK-27 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CTTGCTGTTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACCGGTAGCTAATACCGCATAATGTGCGAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCGGATGTGCCAGATGGGATTAGCTAGTAGGTGGGGTAACGGCTCACCTAGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACACTGGAACCTGAGACA
CGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCAATGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCCGTGTATGAAG
AAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGGAGTAAAGTTAATACCTTTGCTATTGACGTTACCCGCGAAGA
AGCACCGGTAACCTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGGTCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGC
AGGGCGTTTGTAAAGTCAGATGTAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATCTGATACTGGCAAGCTTGAGTCTCGTAGAGG
GGGTAGAAATCCAGGTGAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATATCGTGGCGAAGCGGCCCCCTGGACGAAGACT
GACGCTCAGGTGCCAAAGCGTGGGAGCAACAGGATTAGATA

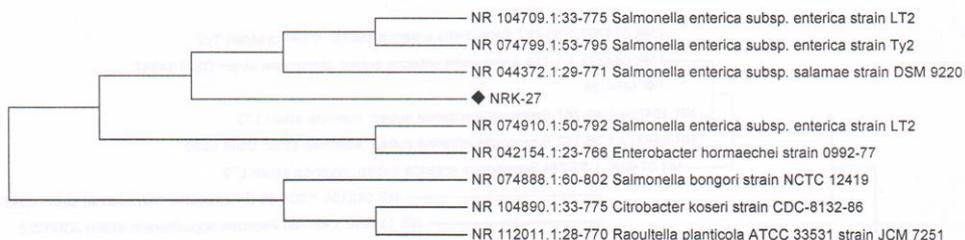


Рисунок 27 – Филогенетическое дерево пробы NRK-27

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-28 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GTGCAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGTGCTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTG
ATGGAGGGGATAACTACTGGAACCGTGGGTAATACCGCATAACCTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCC
ATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAAGTAAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGAC
CAGCCACACTGGAACCTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCAATGGGGCGCAAGCCTGATG
CAGCCATGCCCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGC
AATTGACGTTACCCGCGAAGAAGCAGCGGTAACCTCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGGTCAAGCGTTAATCGGAA
TTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGCGGCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGCGAAACTG
CAGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTGAATCCAGGTGAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAA
GGCGGCCCTGGACAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGAGCAACAGGATTAGATA

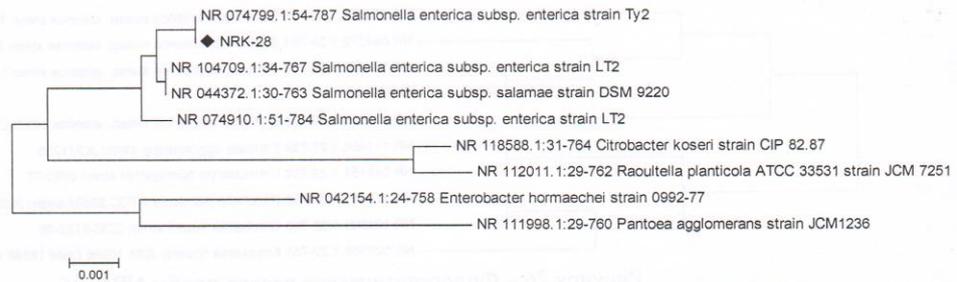


Рисунок 28 – Филогенетическое дерево пробы NRK-28

Степень гомологии с ближайшим штаммом NR 074799.1:54-787 *Salmonella enterica subsp. enterica* strain Ty2 составила 100%.

NRK-29 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTTGCTGACGAGTGCGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAG
GGGGATAACTACTGGAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACSSAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTGCCATCAGA
TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCCAGCCA
CACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCA
TGCCCGGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGA
CGTTACCCCGCAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCCGGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTAATCG
GGGTAAGGCGCAGCAGCGGCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTCGAAACTGGCAGG
CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATCGGTAGAGATCTGGGAAATACCGGTGGCGAAGCGCGG
CCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCCAAAGCGTGCGGAGCAAAACAGGATTAGATA

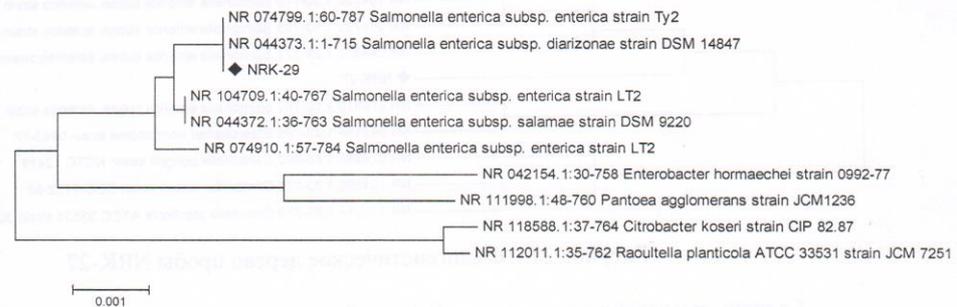


Рисунок 29 – Филогенетическое дерево пробы NRK-29

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-30 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

ACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATAC
CGCATAACGTCGCAAGACSSAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTGCCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGG
TAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACACTGGAACCTGAGACACGGTCCAGACTCCTAC
GGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGT
AAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCCGCAGAAGAAGCACCGGTAACCTC
GTGCCAGCAGCCGGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGCGAGGCGGTCTGTCAAGT
CGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTCGAAACTGGCAGGCTTGTAGTCTTGTAGAGGGGGTGAATTCAGG
TGTAGCGGTGAAATGCGGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCTTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGGCGAA
AGCGTGGGAGCAAAACAGGATTAGATACC

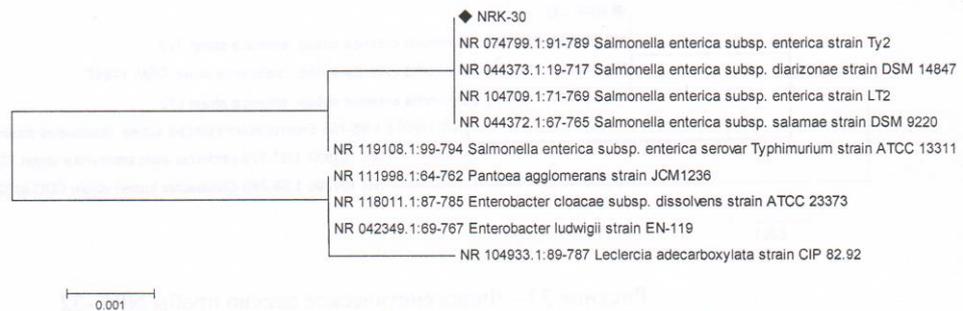


Рисунок 30 – Филогенетическое дерево пробы NRK-30

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 100%.

NRK-31 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

ACGGTAACAGGAAGCAGCTTGTGCTGCTGACAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGA
 GGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCAG
 ATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAAGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCC
 ACACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGCGCAAGCCTGATGCAGCC
 ATGCCGCTGTATGAAGAAGCCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTAAATAACCGCAGCAATTG
 ACGTTACCCGCGAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACT
 GGGCGTAAAGCGCACGACGGCGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGCAAAGTGGCAG
 GCTTGAGTCTGTAGAGGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCC
 GCCCCGGAACAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGGATTAGATAC

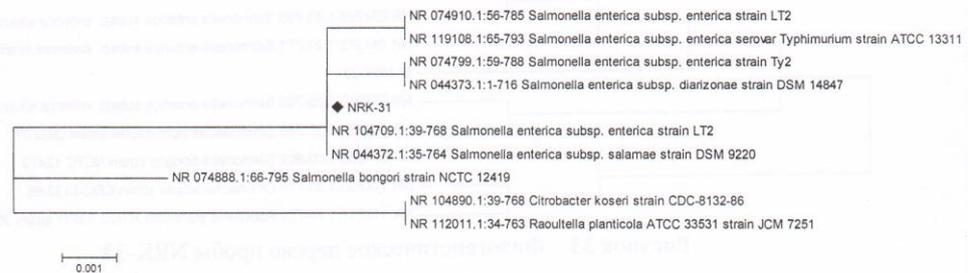


Рисунок 31 – Филогенетическое дерево пробы NRK-31

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-32 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

STGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAA
 TACCGCATAACGTTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTG
 AGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCACACTGGAAGTCTGAGACACGGTCCAGACTC
 CTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGCCCTCGGG
 TTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTAAATAACCGCAGCAATTGACGTTACCCGCGAGAAGAAGCACCGGCTAA
 CTCCGTGCCAGCAGCCGCGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGACGGCGGTCTGTC
 AAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGCAAAGTGGCAGGCTTGTAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATTC
 CAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGGCCCCCTGGCAAAGACTGACGCTCAGGTG
 CGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGGATTAGATACCTGGGTAGTCCA

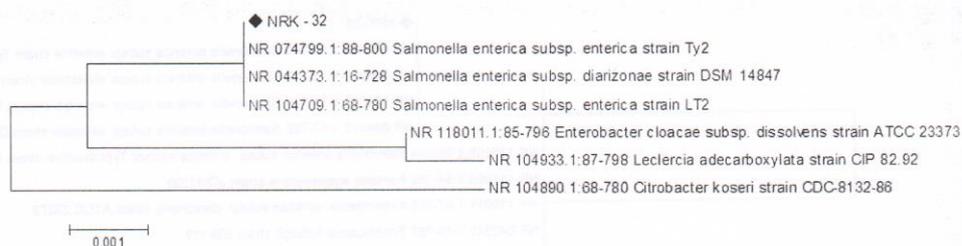


Рисунок 32 – Филогенетическое дерево пробы NRK-32

Степень гомологии с ближайшим штаммом *Salmonella enterica* составила 99,45%.

NRK-33 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

AGTCGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGA
 GGGGGATAACTACTGGAACCGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCAG
 ATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACAGCC
 AACTGGAAGTGAACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCC
 ATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTG
 ACGTTACCCGCGAGAAGAAGCACCAGGCTAATCCGTCGCGAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACT
 GGGCGTAAAGCGCAGCAGGCGGTCTGTCAAGTCCGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAAAGTGGCAG
 GCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCC
 CCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGATACCTGTGTA

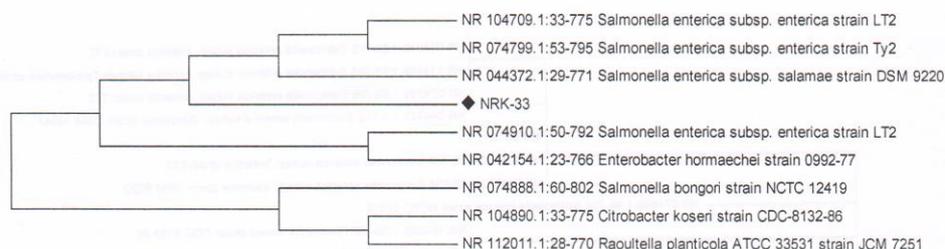


Рисунок 33 – Филогенетическое дерево пробы NRK-33

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-34 – *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GTGGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTG
 ATGGAGGGGGATAACTACTGGAACCGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCC
 ATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGAC
 CAGCCAACTGGAAGTGAACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATG
 CACCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGC
 AATTGACGTTACCGCAGAAGAAGCACCAGGCTAATCCGTCGCGAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAA
 TTAAGTGGCGTAAAGCGCAGCAGGCGTCTGTCAAGTCAAGTGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAAAGT
 GCAGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAA
 GGCGGCCCTTGGACAAAGACTGACGCTCATGTGCGAAAAGCGTGGGGAGCAAC

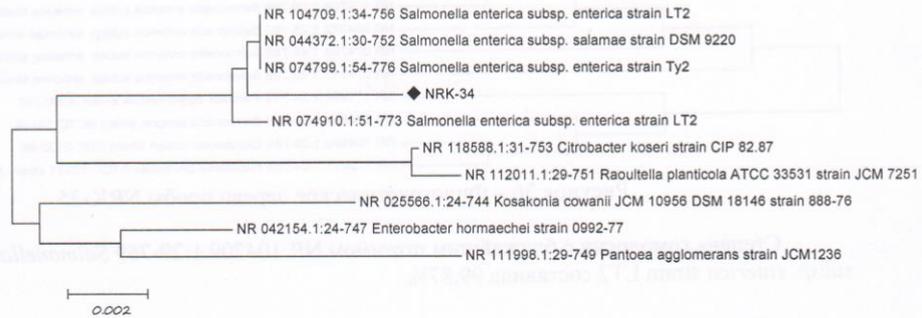


Рисунок 34 – Филогенетическое дерево пробы NRK-34

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-35 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGTGCTGCTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAG
 GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTGGCCATCAGA
 TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
 CACTGGAACAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCA
 TGGCGGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGGTTAATAACCGCAGCAATTGA
 CGTTACCCCGAGAAGAAGCACCAGCTAATCCCGTGCACGAGCCGCGGTAATACGGAGGGTGAACGCGTTAATCGGAATTACTG
 GCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGCAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAACTGGCAGG
 CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGGAGGAATACCGGTGGCGGAAGGC
 GGGCCCCCTGGACAAAGACTTGACGCTCAGGTGGCGAAAGCGTGGGGGAGCAAAACAGGGATTAGATACCC

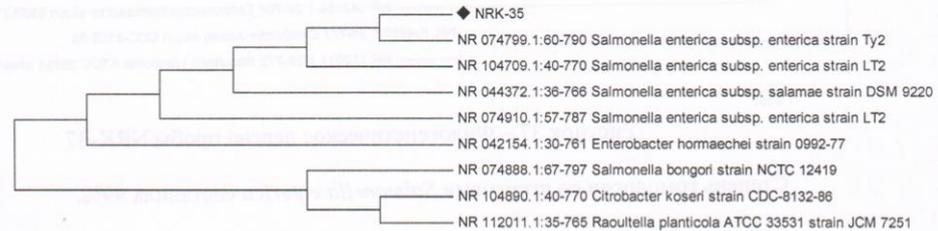


Рисунок 35 – Филогенетическое дерево пробы NRK-35

Степень гомологии с ближайшим штаммом NR 074799.1:60-790 *Salmonella enterica subsp. enterica* strain Ty2 составила 98,52%.

NRK-36 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

TGCAGTCGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGTGCTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTG
 CCTGATGGAGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCT
 TGCCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGA
 TGACCAGCCACTGGAAGTGAAGACAGGTCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCT
 GATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGGTTAATAACCG
 CAGCAATTGACGTTACCCGAGAAGAAGCACCAGCTAATCCCGTGCACGAGCCGCGGTAATACGGAGGGTGAACGCGTTAATC
 GGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGCAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGCA
 ACTGGCAGGCTTGTAGTCTTGTAGAGGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGG
 CGAAGGCGGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGGATTAGATACC



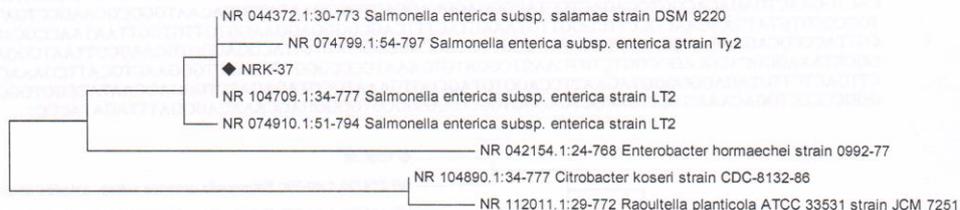
Рисунок 36 – Филогенетическое дерево пробы NRK-35

Степень гомологии с ближайшим штаммом NR 104709.1:29-769 *Salmonella enterica* subsp. *enterica* strain LT2 составила 99,87%.

NRK-37 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GTCGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCCTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGCTGGGAACTGCCTG
 ATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCC
 ATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGCGGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGAC
 CAGCCASACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGCGCAAGCCTGATG
 CAGCCATGCCCGTGTATGAAGAAGGCCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGGTTAATAACCGCAGC
 AATTGACGTTACCCGCAAGAAGCAGCCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAA
 TTAAGCGGTAAGCGCAGCAGCGGCTGTCAAGTCCGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTGCAAACTG
 GCAGGCTTGTAGAGGGGGTGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATCGCTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAA
 GGGGGCCCCCTGGACAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGGATTAGATACCCCTGGGTAGT



0.001

Рисунок 37 – Филогенетическое дерево пробы NRK-37

Степень гомологии со штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-38 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGCCTTGGTGGTGGCGGACGGGTGAGTAATGCTGGGAACTGCCTGATGGAG
 GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCCATCAGA
 TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACAGCCA
 CACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCA
 TGCCCGTGTATGAAGAAGGCCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGGTTAATAACCGCAGCAATTGA
 CGTTACCCGCAAGAAGCAGCCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTAATG
 GCGTAAAGCGCAGCAGCGGCTGTCAAGTCCGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTGCAAACTGGCAGG
 CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATCGCTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCCG
 CCCCCTGGACAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGGATTAG

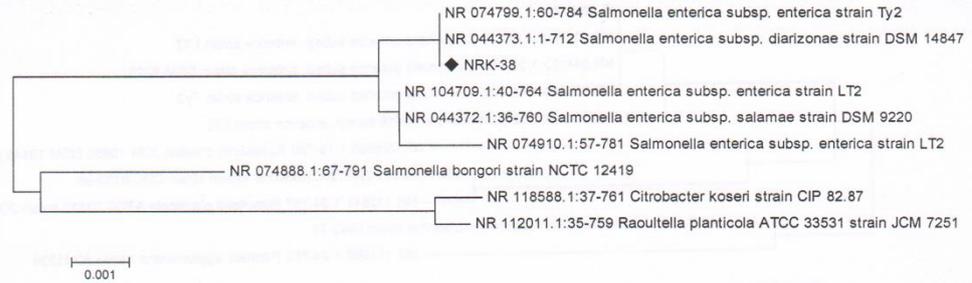


Рисунок 38 – Филогенетическое дерево пробы NRK-38

Степень гомологии с ближайшими штаммами *Salmonella enterica* составила 100%.

NRK-39 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

```

GTCSAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTG
ATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCC
ATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGAC
CAGCCACACTGGAAGTGAACACGGTCCAGACTCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATG
CACCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCCGACG
AATTGACGTTACCCGACAGAAGAAGCACCAGGCTAATCCCGTCCAGCAGCCGGGTAATACGGAGGGTGAACGCGTTAATCGGAA
TTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGTCAAGTCAGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACCTGCAATTCGAAACTG
GCAGGCTTGAAGTCTTAGAGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAA
GGCGGCCCTTGGACAAAGACTGACGCTCATGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAC
  
```

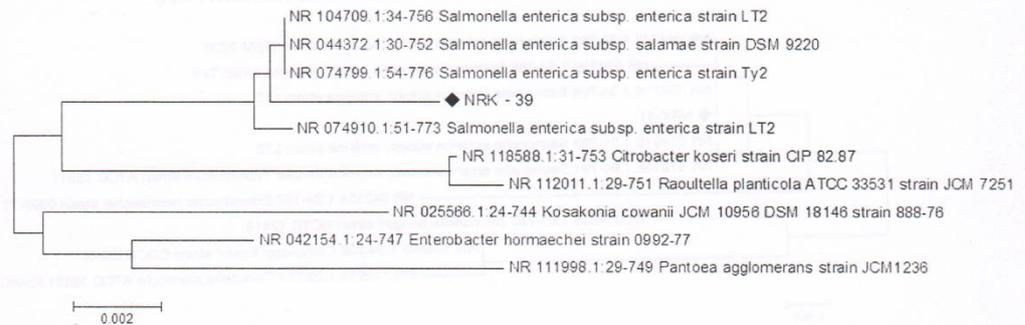


Рисунок 39 – Филогенетическое дерево пробы NRK-39

Степень гомологии с ближайшим штаммом *Salmonella enterica* составила 99,59%.

NRK-40 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

```

TGCAGTCGAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTG
CCTGATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCT
TGCCATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGA
TGACCAGCCACACTGGAAGTGAACACGGTCCAGACTCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCT
GATGCAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCG
CAGCAATTGACGTTACCCGACAGAAGAAGCACCAGGCTAATCCGTCGACGAGCGCGGTAATACGGAGGGTGAACGCGTTAATC
GGAACTACTGGGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACCTGCAATTCGAA
ACTGGCAGGCTTGAAGTCTTAGAGGGGGTAGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGG
CGAAGGGGGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGATACCTG
  
```

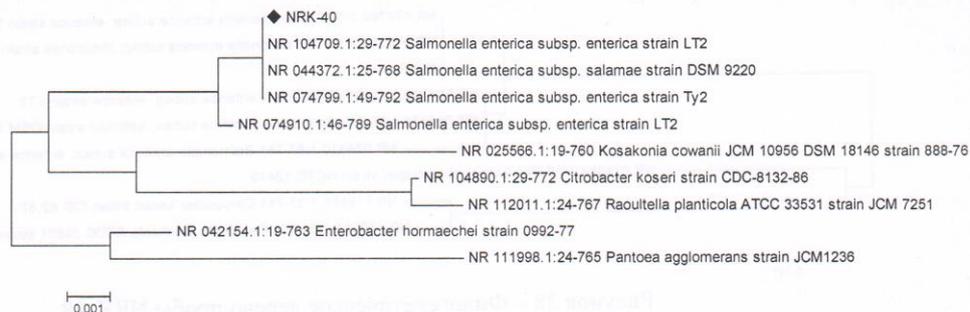


Рисунок 40 – Филогенетическое дерево пробы NRK-40

Степень гомологии с ближайшими штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-41 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

GTCSAACGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTG
 ATGGAGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTGCGAAGACCAAAGAGGGGACCTTCGGGCTTTGCC
 ATCAGATGTGCCAGATGGGATTAGCTTTGGTGAAGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGAC
 CAGCCACACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATG
 CAGCCATGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGGTTAATAACCGCAGC
 AATTGACGTTACCGCAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAA
 TTACTGGGCGTAAAGCGCACGACGGCGTCTGCAAGTCCGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACCTGCATTGAAACTG
 GCAGGCTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATTCCAGGTGAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAA
 GCGGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGAT

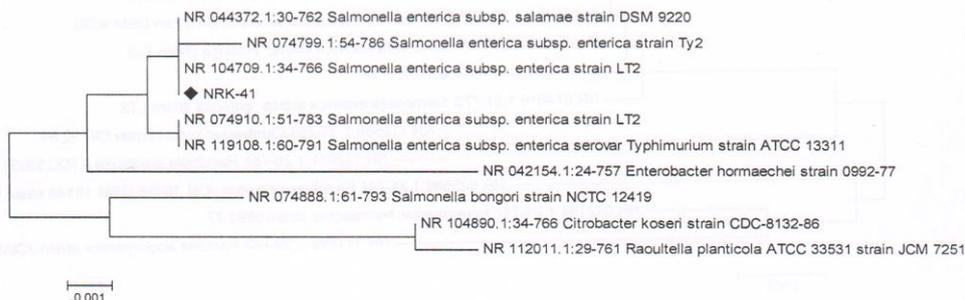


Рисунок 41 – Филогенетическое дерево пробы NRK-41

Степень гомологии с ближайшими штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-42 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAG
 GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTGCGAAGACCAAAGAGGGGACCTTCGGGCTTTGCCATCAGA
 TGTGCCAGATGGGATTAGCTTTGGTGAAGTAACGGCTCACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
 CACTGGAACAGTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATG
 TCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGGTTAATAACCGCAGCAATTGA
 CGTTACCGCAGAAGAAGCACCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCGCGTAATACGGAGGGTGCAAGCGTTAATCGGAATTACTG
 GGCGTAAAGCGCACGACGGCGTCTGCAAGTCCGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAACTGGCAGG
 CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATTCCAGGTGAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGCGG
 CCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAACAGGATTAGATACCC

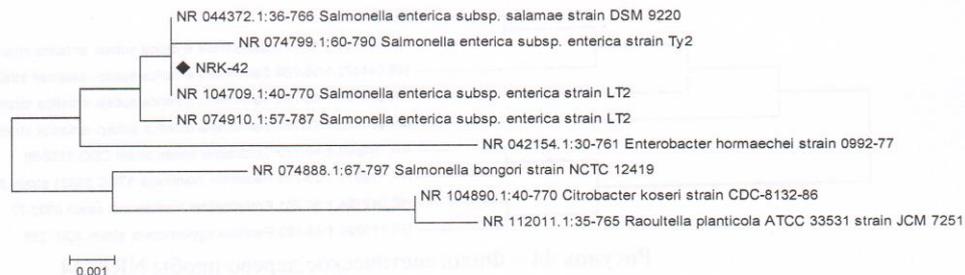


Рисунок 42 – Филогенетическое дерево пробы NRK-42

Степень гомологии с ближайшими штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-43 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CSAAGTCGAACGGTAACAGGAAGCAGSTTGTCTGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAAACTG
 CCTGATGGAGGGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCT
 TGCCATCAGATGGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGA
 TGACCAGCCACACTGGAAGTGAAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGACGAGTGGGGAATATTGCAAAATGGGCGCAAGCCT
 GATGACGCAATGCCGGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTGTTAAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCG
 CAGCAATTGACGTTACCCGCAGAAGAAGCACCGGCTAATCCGTGCCAGCAGCCGGTAAATACGGAGGGTGAACGGTTAATC
 GGAATTACTGGGCGTAAAGCGCACGCGAGGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTGAA
 ACTGGCAGGCTTGAGTCTTGATAGAGGGGGTGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGG
 CGAAGGCGGCCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGGATTAGATACCCCTGGGTAGTCC

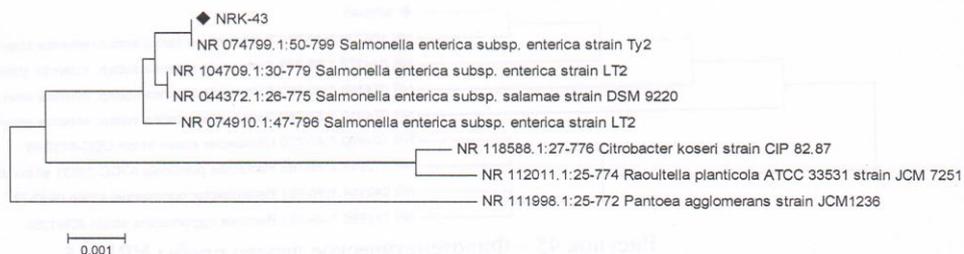


Рисунок 43 – Филогенетическое дерево пробы NRK-43

Степень гомологии с ближайшими штаммами NR 074799.1:50-799 *Salmonella enterica subsp. enterica strain Ty2* составила 99,87%.

NRK-44 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGSTTGTCTGCTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAAACTGCCTGATGGAG
 GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTCTTGCCATCAGA
 TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAAGCA
 CACTGGAAGTGAAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGACGAGTGGGGAATATTGCAAAATGGGCGCAAGCCTGATGACGCA
 TGCCGGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTGTTAAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGA
 CGTTACCCGCAGAAGAAGCACCGGCTAATCCGTGCCAGCAGCCGGTAAATACGGAGGGTGAACGGTTAATCGGAATTACTG
 GCGTAAAGCGCACGCGAGGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTGAAAAGTGGCAGG
 CTTGAGTCTTGATAGAGGGGGTGAATTCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGG
 CCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGATTAGATACCC

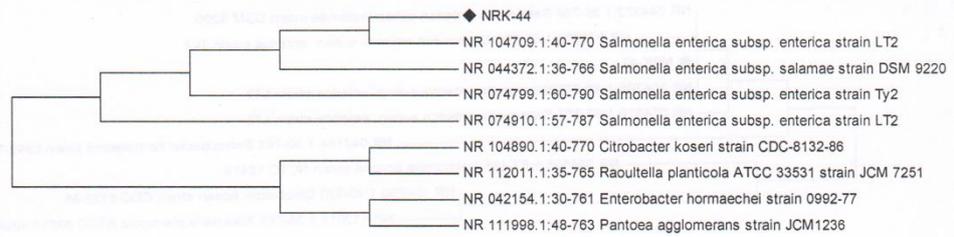


Рисунок 44 – Филогенетическое дерево пробы NRK-44

Степень гомологии с ближайшими штаммами *NR 104709.1:40-770 Salmonella enterica subsp. enterica strain LT2* составила 100%.

NRK-45 - *Salmonella enterica subsp. enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAG
 GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCCATCAGA
 TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
 CACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCA
 TGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGA
 CGTTACCCGCAGAGAAGCACC GGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCCGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACTG
 GCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGTCAAGTCCGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTCGAAACTGGCAGG
 CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCCG
 CCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGGATTAGATACCC

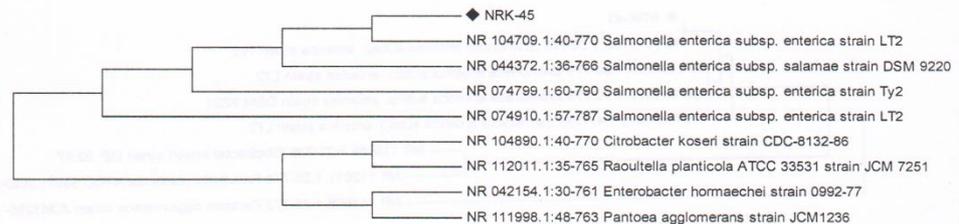


Рисунок 45 – Филогенетическое дерево пробы NRK-45

Степень гомологии с ближайшими штаммами *NR 104709.1:40-770 Salmonella enterica subsp. enterica strain LT2* составила 100%.

NRK-46 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAG
 GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTTGCCATCAGA
 TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTACCAAGGCGACGATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
 CACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCA
 TGCCGCGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAGTACTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCGCAGCAATTGA
 CGTTACCCGCAGAGAAGCACC GGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCCGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACTG
 GCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGTCAAGTCCGATGTGAAATCCCGGGCTCAACTGGGAACTGCATTCGAAACTGGCAGG
 CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCCG
 CCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAAAACAGGATTAGA

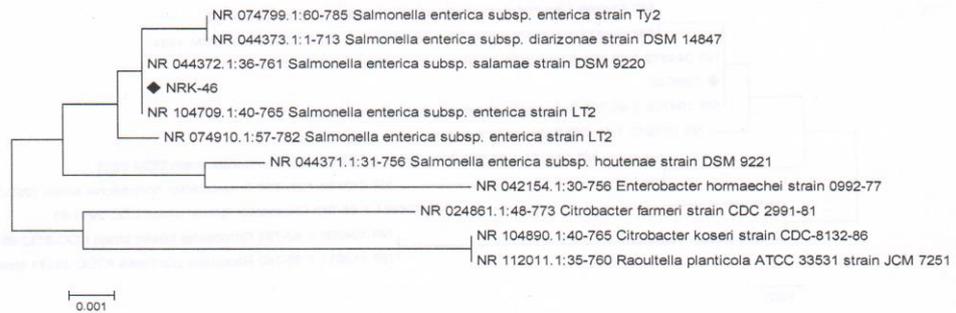


Рисунок 46 – Филогенетическое дерево пробы NRK-46

Степень гомологии с ближайшими штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

NRK-47 - *Salmonella enterica*

Последовательность нуклеотидов:

```

CGGTAACAGGAAGCAGCTTGCTGCTTCGCTGACGAGTGGCGGACGGGTGAGTAATGTCTGGGAACTGCCTGATGGAG
GGGGATAACTACTGGAAACGGTGGCTAATACCGCATAACGTTCGCAAGACCAAGAGGGGGACCTTCGGGCCTTGCCATCAGA
TGTGCCAGATGGGATTAGCTTGTGGTGAGGTAACGGCTCACCAAGGGCAGCATCCCTAGCTGGTCTGAGAGGATGACCAGCCA
CACTGGAACTGAGACACGGTCCAGACTCCTACGGGAGGCAGCAGTGGGGAATATTGCACAATGGGCGCAAGCCTGATGCAGCCA
TGCCCGGTGTATGAAGAAGGCCTTCGGGTTGTAAAGTACTTTTCAGCGGGGAGGAAGGTGTTGTGGTTAATAACCCGAGCAATTGA
CGTTACCCGCAAGAAGCACCCGGCTAACTCCGTGCCAGCAGCCCGGTAATACGGAGGGTGAAGCGTTAATCGGAATTACTG
GGCGTAAAGCGCACGCAGGCGGTCTGTCAAGTCGGATGTGAAATCCCGGGCTCAACCTGGGAACTGCATTGAAACTGGCAGG
CTTGAGTCTTGTAGAGGGGGTAGAATTCCAGGTGTAGCGGTGAAATGCGTAGAGATCTGGAGGAATACCGGTGGCGAAGGCGG
CCCCCTGGACAAAGACTGACGCTCAGGTGCGAAAGCGTGGGGAGCAACAGGATTAGA
  
```

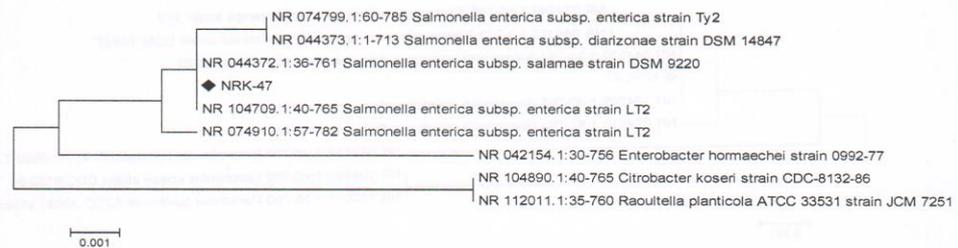


Рисунок 47 – Филогенетическое дерево пробы NRK-47

Степень гомологии с ближайшими штаммами *Salmonella enterica* составила 99%.

ПРИЛОЖЕНИЕ Л
Характеристики штаммов сальмонелл, выделенных из различных источников

Таблица Л1 – Характеристика штаммов *Salmonella* изолированных от животных и птицы

№ п/п	Серovar	Источник выделения	Фенотипическая резистентность	Генотипическая резистентность	Интегроны
1	2	3	4	5	6
1	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	СТР, КАН, НЕО	-	
2	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	АМП, ТЕТ, ЭНР, НК, КТЗ, ФРН, ФД	-	
3	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	АМП, ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, НК, КТЗ, ФРН, ФД	BlaTEM	
4	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	КАН, НОР, ОФ, НК, ФРН, ФД	-	
5	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	ЦПР, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	BlaTEM, SHV	
6	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	ТЕТ, ЭНР, ФД	-	
7	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	ЦФН, СТР, ДОКС	-	
8	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	ЦПР, ЦФН, ТЕТ, КТЗ	-	
9	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	АМП, АКЦ, ЭНР	-	
10	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	ФД	-	
11	<i>S. Typhimurium</i>	КРС	ЦИП, НК, ФД	-	
12	<i>S. Enteritidis</i>	КРС	АМП, СТР, КАН, НЕО, ТЕТ, ДОКС, ЭНР	tetB	
13	<i>S. Enteritidis</i>	КРС		-	
14	<i>S. Enteritidis</i>	КРС	АМП, СТР, КАН, НЕО, ГЕН, ТЕТ, ДОКС	tetA	
15	<i>S. Enteritidis</i>	КРС	ЦФМ, СТР, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, НК, ФРН, ФД	-	
16	<i>S. Enteritidis</i>	КРС	АМП, АКЦ, ТЕТ, ЭНР, НК, ФРН, ФД	BlaTEM	
17	<i>S. Enteritidis</i>	КРС	ТЕТ, ДОКС, ЭНР, НК, ФРН, ФД	tetA	
18	<i>S. Enteritidis</i>	КРС	АКЦ, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, НК, ФРН, ФД	qnrA, qnrB	
19	<i>S. Enteritidis</i>	КРС	ТЕТ, НК, ФРН, ФД	-	
20	<i>S. Enteritidis</i>	КРС	АМП, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	-	
21	<i>S. Enteritidis</i>	КРС	АМП, АКЦ, ТЕТ, ЭНР, НК, ФРН, ФД	BlaTEM	teg1 (класс I)
22	<i>S. Enteritidis</i>	Куры	АМП, СТР, КТЗ	BlaTEM, aadA, dfr1	
23	<i>S. Enteritidis</i>	Куры	СТР, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, ЦИП, ГЕМ, НК, КТЗ	tetA, SUL2, dfr1, strA, strB	teg1 (класс I)
24	<i>S. Enteritidis</i>	Куры	АМП, СТР, ЭНР	BlaTEM, aacA4	
25	<i>S. Paratyphy C</i>	Куры	ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС, НК, ЦИП, КТЗ	tetA, SUL3, cmlA, catII	teg1 (класс I)
26	<i>S. Paratyphy C</i>	Куры	ЦФН, СТР, НОР, ЦИП, ОФ, ЭНР, НК, ТЕТ, ДОКС, ФРН, ФД	aadA, tetA, qnrB	teg1 (класс I)
27	<i>S. Paratyphy C</i>	КРС	АМП, АКЦ, ЭНР, ТЕТ	-	
28	<i>S. Paratyphy C</i>	КРС	АМП, ЦПР, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	-	
29	<i>S. Paratyphy C</i>	КРС	АМП, СТР, КАН, НЕО, ТЕТ, ДОКС, ЭНР	aadA, ctxM	
30	<i>S. Paratyphy C</i>	КРС	АМП, СТР, КАН, ЛЕВ, ДОКС	-	
31	<i>S. Typhi</i>	утки	СТР, КАН, ДОКС, ЭНР	-	
32	<i>S. Typhi</i>	утки	СТР, НЕО, ЛЕВ, ТЕТ, ЭНР	-	
33	<i>S. Typhi</i>	КРС	ТЕТ, ФД	-	
34	<i>S. Typhi</i>	КРС	ЦИП	-	
35	<i>S. Typhi</i>	КРС	АМП, СТР, КАН, ЛЕВ, ДОКС	-	
36	<i>S. Blegdam</i>	Куры	-	-	
37	<i>S. Blegdam</i>	Куры	-	-	
38	<i>S. Dublin</i>	КРС	ОФ, НК	-	
39	<i>S. Dublin</i>	КРС	КТЗ	-	
40	<i>S. Dublin</i>	КРС	КТЗ	-	
41	<i>S. Chloreae suis</i>	СВИНЬИ	ФРН, ФД		
42	<i>S. Chloreae suis</i>	СВИНЬИ	ТЕТ, ФД		
43	<i>S. Chloreae suis</i>	СВИНЬИ	НК, ФД		
44	<i>S. Chloreae suis</i>	СВИНЬИ	ТЕТ, ФРН, ФД	tetA	
45	<i>S. Chloreae suis</i>	СВИНЬИ	НК, ФД		
46	<i>S. Abortus equi</i>	Лошади	АКЦ, ТЕТ, НК		
47	<i>S. Abortus equi</i>	Лошади	-		

48	<i>S. Abortus equi</i>	Лошади	ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, НК		
49	<i>S. Abortus equi</i>	Лошади	-		
50	<i>S. Abortus equi</i>	Лошади	ТЕТ, ДОКС		
51	<i>S. Derby</i>	КРС	ТЕТ, ДОКС, СТР, ЭНР, ФРН, ФД	tetA, tetB	
52	<i>S. Derby</i>	КРС	АКЦ, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	-	
53	<i>S. Derby</i>	КРС	ТЕТ, ДОКС, ЭНР	-	
54	<i>S. Tshiongwe</i>	Куры	АМП, ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, НК, КТЗ, ФРН, ФД	BlaTEM, OXA1, qnrA	
55	<i>S. Tshiongwe</i>	Куры	ЦПР, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	BlaTEM, SHV	
АМП – ампициллин АКЦ - амоксицилин ЦПР - цефоперазон ЦФН – цефокситин ЦФМ - цефподоксим СТР – стрептомицин КАН – канамицин ГЕН – гентамицин ЛЕВ – левомецетин ТЕТ – тетрациклин			ДОКС - доксициклин ЭНР – энрофлоксацин ЦИП - ципрофлоксацин НОР - норфлоксацин ОФ - офлоксацин ГЕМИ - гемифлоксацин НК - налидиксовая кислота КТЗ - триметоприм/сульфаметоксазол ФРН - фуразолидон ФД – фурадонин		

Таблица Л2 – Характеристика штаммов *Salmonella* изолированных из продуктов

№ п/п	Серовар	Источник выделения	Фенотипическая резистентность	Генотипическая резистентность	Интегроны
1	2	3	4	5	6
1	<i>S. Typhimurium</i>	Филе куриное	ФД	-	
2	<i>S. Typhimurium</i>	Фарш куриный	ФД	-	
3	<i>S. Typhimurium</i>	Молоко КРС	КТЗ	-	
4	<i>S. Enteritidis</i>	Окорочок куриный	-	-	
5	<i>S. Enteritidis</i>	Яйцо куриное	ОФ, НК, ФД	-	
6	<i>S. Enteritidis</i>	Тушка цыпленка-бройлера 1 сорта	ОФ, НК, ФД	-	
7	<i>S. Enteritidis</i>	Торт бисквитный-белковый	ФРН, ФД	-	
8	<i>S. Enteritidis</i>	Бройлер замороженный	АМП, АКЦ, СТР, ТЕТ, КТЗ, ФД	blaTEM, aadA, dfr1	
9	<i>S. Enteritidis</i>	Мороженое	ТЕТ, ЭНР, НОР, НК, ФД	-	
10	<i>S. Enteritidis</i>	Тушка цыпленка-бройлера	СТР, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, ЦИП, НОР, ОФ, НК, КТЗ, ФРН	tetA, SUL2, dfr1, strA, strB	
11	<i>S. Enteritidis</i>	Тушка-цыпленка бройлера	ОФ, НК, ФД	-	
12	<i>S. Enteritidis</i>	Тушка цыпленка-бройлера	АМП, АКЦ, СТР, ДОКС, ТЕТ, ФД	BlaTEM, aacA4	
13	<i>S. Enteritidis</i>	Жаркое из окорочков	ЭНР, ОФ, ЦИП, НК, ТЕТ, ФД	-	
14	<i>S. Enteritidis</i>	Яйцо куриное	ЭНР, ОФ, НК, ТЕТ, ФД	-	
15	<i>S. Enteritidis</i>	Колбаса мусульманская	ЭНР, ОФ, ЦИП, НК, ТЕТ, ФД, ФРН	-	
16	<i>S. Enteritidis</i>	Торт, белковый крем	ЭНР, ОФ, НК, ТЕТ, ДОКС, ФД, ФРН	-	
17	<i>S. Enteritidis</i>	Пирожное	ТЕТ, ФД, ФРН	tetB	
18	<i>S. Enteritidis</i>	Яйцо куриное	ЦПР, СТР, ТЕТ, ОФ, ФРН, ФД	-	
19	<i>S. Enteritidis</i>	Яйцо куриное	ЦФН, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	tetA, tetB	
20	<i>S. Enteritidis</i>	Яйцо куриное	ЦФН, ТЕТ, ЭНР, НК, ФРН, ФД	-	
21	<i>S. Enteritidis</i>	Пельмени	ЦФН, ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС	-	
22	<i>S. Enteritidis</i>	Пельмени	ЛЕВ, ДОКС, НОР, ОФ, НК, ФРН, ФД	ctxM, aphA1, aadA, tetA	
23	<i>S. Enteritidis</i>	Яйцо куриное	ТЕТ, ЭНР, ОФ, НК, ФРН, ФД	-	
24	<i>S. Enteritidis</i>	Яйцо куриное	ТЕТ, ДОКС, КТЗ	-	
25	<i>S. Enteritidis</i>	Фарш куриный	ЦФН, ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС, ФРН, ФД	tetA, SUL1, SUL2, cmlA	
26	<i>S. Enteritidis</i>	Бедро куриное	КТЗ	-	

27	<i>S. Enteritidis</i>	Молоко коровье	НК, ФРН, ФД	-	
28	<i>S. Paratyphi C</i>	Молоко коровье	АМП, ЦПР, ЦФН, СТР, ЦИП, НК	-	
29	<i>S. Paratyphi C</i>	Фарш куриный	ЦФН, ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС, ЦИП, НОР, ОФ, НК, КТЗ, ФРН, ФД	tetA, SUL3, cmlA, catII	teg1 (класс 1)
30	<i>S. Virchow</i>	Фарш смешанный	ЛЕВ, ЦФН, АМП, АКЦ, СТР, КТЗ, НОР, ЦИП, ОФ, ЭНР, ТЕТ, ДОКС, НК, ФРН, ФД	aadB, tetA, tetB, SUL3, qnrA, catII	teg1 (класс 1)
31	<i>S. Blegdam</i>	Яйцо куриное	ОФ, НК, ФРН, ФД	-	
32	<i>S. Blegdam</i>	Молоко коровье	НК, ФРН, ФД	-	
33	<i>S. Dublin</i>	Фарш цыплят бройлеров	ЭНР, ОФ, ЦИП, НК, ТЕТ, ФД	aadA, qnrB, tetB	
34	<i>S. Tennessee</i>	Пельмени куриные	ЦПР, АМП, ЦФН, АКЦ, КАН, НЕО, ТЕТ, ДОКС, НК, КТЗ, НОР, ЭНР, ОФ, ФД, ФРН, ЛЕВ	ctxM, aphA1, aadA, tetA, SUL3, cmlA, catII	teg1 (класс 1) teg2 (класс 2)
35	<i>S. Moscow</i>	Бедро куриное	НОР, ЦИП, ЭНР, ОФ, ТЕТ, ДОКС, НК, ФД	-	
АМП - ампициллин АКЦ - амоксицилин ЦПР - цефоперазон ЦФН - цефокситин ЦФМ - цефподоксим СТР - стрептомицин КАН - канамицин ГЕН - гентамицин ЛЕВ - левомицетин ТЕТ - тетрациклин			ДОКС - доксициклин ЭНР - энрофлоксацин ЦИП - ципрофлоксацин НОР - норфлоксацин ОФ - офлоксацин ГЕМИ - гемифлоксацин НК - налидиксовая кислота КТЗ - триметоприм/сульфаметоксазол ФРН - фуразолидон ФД - фурадонин		

ПРИЛОЖЕНИЕ М
Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл

Таблица М1 – Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл серотипа *S.Typhimurium*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Количество АБП
1	Филе куриное	<i>S. Typhimurium</i>	2(10.5)	ФД	1
	КРС				
2	Коровье молоко	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	КТЗ	1
3	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	ТЕТ, ЭНР, ФД	3
4	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	ЦИП, НК, ФД	3
5	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	СТР, КАН, НЕО	3
6	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	АМП, АКЦ, ЭНР	3
7	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	ЦФН, СТР, ДОКС	3
8	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	ЦПР, ЦФН, ТЕТ, КТЗ	4
9	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	ЦПР, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	5
10	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	КАН, НОР, ОФ, НК, ФРН, ФД	6
11	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	АМП, ТЕТ, ЭНР, НК, КТЗ, ФРН, ФД	7
12	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	АМП, АКЦ, ЦПР, ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, ДОКС	7
13	КРС	<i>S. Typhimurium</i>	1(5.3)	АМП, ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, НК, КТЗ, ФРН, ФД	8
Всего			14 (100)		

Таблица М2 – Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл серотипа *S.Enteritidis*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n (%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
1	Бедро куриное	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	КТЗ	1
2	Торт бисквит-белков	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ФРН, ФД	2
3	Молоко коровье	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	НК, ФРН, ФД	3
4	Куры	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	АМП, СТР, ЭНР	3
5	Яйцо куриное	<i>S. Enteritidis</i>	3(8,6)	ОФ, НК, ФД	3
	Тушка цыпленка-бройлера 1 сорта				
	Тушка-цыпленка бройлера				
6	Куры	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	АМП, СТР, КТЗ	3
7	Пирожное	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ТЕТ, ФД, ФРН	3
8	Яйцо куриное	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ТЕТ, ДОКС, КТЗ	3
9	Пельмени	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЦФН, ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС	4
10	КРС	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ТЕТ, НК, ФРН, ФД	4
11	Яйцо куриное	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЦФН, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	5
12	Мороженое	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ТЕТ, ЭНР, НОР, НК, ФД	5
13	Яйцо куриное	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЭНР, ОФ, НК, ТЕТ, ФД	5

Продолжение таблицы М2

1	2	3	4	5	6
14	КРС	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	АМП, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	5
15	Яйцо куриное	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ТЕТ, ЭНР, ОФ, НК, ФРН, ФД	6
16	Фарш куриный	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЦФН, ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС, ФРН, ФД	6
17	КРС	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ТЕТ, ДОКС, ЭНР, НК, ФРН, ФД	6
18	Бройлер замороженн	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	АМП, АКЦ, СТР, ТЕТ, КТЗ, ФД	6
19	Тушка цыпленка-бройлера	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	АМП, АКЦ, СТР, ДОКС, ТЕТ, ФД	6
20	Жаркое из окорочков	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЭНР, ОФ, ЦИП, НК, ТЕТ, ФД	6
21	Яйцо куриное	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЦПР, СТР, ТЕТ, ОФ, ФРН, ФД	6
22	Яйцо куриное	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЦФН, ТЕТ, ЭНР, НК, ФРН, ФД	6
23	КРС	<i>S. Enteritidis</i>	2(5,7)	АМП, АКЦ, ТЕТ, ЭНР, НК, ФРН, ФД	7
24	КРС	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	АКЦ, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, НК, ФРН, ФД	7
25	КРС	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	АМП, СТР, КАН, НЕО, ГЕН, ТЕТ, ДОКС	7
26	Колбаса мусульманск	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЭНР, ОФ, ЦИП, НК, ТЕТ, ФД, ФРН	7
27	Торт, белковый крем	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЭНР, ОФ, НК, ТЕТ, ДОКС, ФД, ФРН	7
28	Пельмени	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЛЕВ, ДОКС, НОР, ОФ, НК, ФРН, ФД	7
29	КРС	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	АМП, СТР, КАН, НЕО, ТЕТ, ДОКС, ЭНР	7
30	КРС	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	ЦФМ, СТР, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, НК, ФРН, ФД	8
31	Куры	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	СТР, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, ЦИП, ГЕМ, НК, КТЗ	8
32	Тушка цыпленка-бройлера	<i>S. Enteritidis</i>	1(2,8)	СТР, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, ЦИП, НОР, ОФ, НК, КТЗ, ФРН	10
Всего			35 (100)		

Таблица М3 – Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл серотипа *S. Paratyphi C*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
1	КРС	<i>S. Paratyphi C</i>	1(12,5)	АМП, АКЦ, ЭНР, ТЕТ	4
2	КРС	<i>S. Paratyphi C</i>	1(12,5)	АМП, СТР, КАН, ЛЕВ, ДОКС	5
3	Куры	<i>S. Paratyphi C</i>	1(12,5)	ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС, НК, ЦИП, КТЗ	6
4	КРС	<i>S. Paratyphi C</i>	1(12,5)	АМП, ЦПР, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	6
5	Молоко коровье	<i>S. Paratyphi C</i>	1(12,5)	АМП, ЦПР, ЦФН, СТР, ЦИП, НК	6
6	КРС	<i>S. Paratyphi C</i>	1(12,5)	АМП, СТР, КАН, НЕО, ТЕТ, ДОКС, ЭНР	7
7	Куры	<i>S. Paratyphi C</i>	1(12,5)	ЦФН, СТР, НОР, ЦИП, ОФ, ЭНР, НК, ТЕТ, ДОКС, ФРН, ФД	11
8	Фарш куриный	<i>S. Paratyphi C</i>	1(12,5)	ЦФН, ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС, ЦИП, НОР, ОФ, НК, КТЗ, ФРН, ФД	11
Всего			8 (100)		

Таблица М4– Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл серотипа *S. Blegdam*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
1	Молоко коровье	<i>S. Blegdam</i>	1(50)	НК, ФРН, ФД	3
2	Яйцо куриное	<i>S. Blegdam</i>	1(50)	ОФ, НК, ФРН, ФД	4
Всего			2 (100)		

Таблица М5 – Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл *S. Chloreae suis*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
1	2	3	4	5	6
1	Свињи	<i>S. Chloreae suis</i>	2 (40)	ФРН, ФД	2
2	Свињи	<i>S. Chloreae suis</i>	1 (20)	НК, ФД	2
3	Свињи	<i>S. Chloreae suis</i>	1 (20)	ТЕТ, ФД	2
4	Свињи	<i>S. Chloreae suis</i>	1 (20)	ТЕТ, ФРН, ФД	3
Всего			5 (100)		

Таблица М6 – Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл *S. Abortus equi*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
1	Лошади	<i>S. Abortus equi</i>	1 (33,3)	ТЕТ, ДОКС	1
2	Лошади	<i>S. Abortus equi</i>	1 (33,3)	АКЦ, ТЕТ, НК	3
3	Лошади	<i>S. Abortus equi</i>	1 (33,3)	ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, НК	4
Всего			3 (100)		

Таблица М7 – Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл *S. Typhi*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
1	КРС	<i>S. Typhi</i>	1 (20)	ЦИП	1
2	КРС	<i>S. Typhi</i>	1 (20)	ТЕТ, ФД	2
3	Утки	<i>S. Typhi</i>	1 (20)	СТР, КАН, ДОКС, ЭНР	4
4	Утки	<i>S. Typhi</i>	1 (20)	СТР, НЕО, ЛЕВ, ТЕТ, ЭНР	5
5	КРС	<i>S. Typhi</i>	1 (20)	АМП, СТР, КАН, ЛЕВ, ДОКС	5
Всего			5 (100)		

Таблица М8 – Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл *S. Dublin*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
1	КРС	<i>S. Dublin</i>	2 (50)	КТЗ	1
2	КРС	<i>S. Dublin</i>	1 (25)	ОФ, НК	2
3	Фарш цыплят бройлеров	<i>S. Dublin</i>	1 (25)	ЭНР, ОФ, ЦИП, НК, ТЕТ, ФД	6
Всего			4 (100)		

Таблица М9 – Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл серотипа *S. Tshiongwe*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
1	Куры	<i>S. Tshiongwe</i>	1 (50)	ЦПР, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	5
2	Куры	<i>S. Tshiongwe</i>	1 (50)	АМП, ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, НК, КТЗ, ФРН, ФД	8
Всего			2 (100)		

Таблица М10 – Паттерны фенотипической резистентности сальмонелл серотипа *S. Derby*

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
1	КРС	<i>S. Derby</i>	1 (33,3)	ТЕТ, ДОКС, ЭНР	3
2	КРС	<i>S. Derby</i>	1 (33,3)	АКЦ, ТЕТ, НК, ФРН, ФД	5
3	КРС	<i>S. Derby</i>	1 (33,3)	ТЕТ, ДОКС, СТР, ЭНР, ФРН, ФД	6
Всего			3 (100)		

Таблица М11 – Паттерны фенотипической резистентности единичных серотипов сальмонелл

Модель паттерна резистентности	Источник выделения изолята	Серотип	Кол-во n(%)	Паттерн фенотипической резистентности	Кол-во АБП
1	Бедро куриное	<i>S. Moscow</i>	1	НОР, ЦИП, ЭНР, ОФ, ТЕТ, ДОКС, НК, ФД	8
1	Фарш смешанный	<i>S. Virchow</i>	1	ЛЕВ, ЦФН, АМП, АКЦ, СТР, КТЗ, НОР, ЦИП, ОФ, ЭНР, ТЕТ, ДОКС, НК, ФРН, ФД	15
1	Пельмени куриные	<i>S. Tennessee</i>	1	ЦПР, АМП, ЦФН, АКЦ, КАН, НЕО, ТЕТ, ДОКС, НК, КТЗ, НОР, ЭНР, ОФ, ФД, ФРН, ЛЕВ	16

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

Расчёт точного критерия Фишера

Гипотеза H_0 : Антибиотикорезистентность не зависит от наличия способности к формированию биопленок

Гипотеза H_1 : Антибиотикорезистентность зависит от наличия способности к формированию биопленок

Таблица Н1 – Результаты тестирования штаммов сальмонелла на способность формировать биопленки

№ п/п	Серотип	ОП	Масса биопленки мкг/лунку	Способность формировать биопленки	Антибиотикорезистентность
1	2	3	4	5	6
1	<i>S. Enteritidis</i>	0,112±0,02	3,61	Низкая	-
2	<i>S. Enteritidis</i>	0,085±0,0036	0,88	Отсутствует	КТЗ
3	<i>S. Enteritidis</i>	0,07±0,002	-	Отсутствует	-
4	<i>S. Enteritidis</i>	0,085±0,0046	0,88	Отсутствует	ФРН, ФД
5	<i>S. Enteritidis</i>	0,09±0,0085	1,35	Низкая	НК, ФРН, ФД
6	<i>S. Enteritidis</i>	0,107±0,011	3,14	Низкая	АМП, СТР, ЭНР
7	<i>S. Enteritidis</i>	0,085±0,004	0,84	Отсутствует	ОФ, НК, ФД
8	<i>S. Enteritidis</i>	0,097±0,005	2,05	Низкая	ОФ, НК, ФД
9	<i>S. Enteritidis</i>	0,0875±0,01	1,07	Низкая	ОФ, НК, ФД
10	<i>S. Enteritidis</i>	0,07±0,002	-	Отсутствует	АМП, СТР, КТЗ
11	<i>S. Enteritidis</i>	0,0645±0,003	-	Отсутствует	ТЕТ, ФД, ФРН
12	<i>S. Enteritidis</i>	0,058±0,001	-	Отсутствует	ТЕТ, ДОКС, КТЗ
13	<i>S. Enteritidis</i>	0,063±0,001	-	Отсутствует	ЦФН, ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС
14	<i>S. Enteritidis</i>	0,058±0,001	-	Отсутствует	ТЕТ, НК, ФРН, ФД
15	<i>S. Enteritidis</i>	0,0626±0,003	-	Отсутствует	ЦФН, ТЕТ, НК, ФРН, ФД
16	<i>S. Enteritidis</i>	0,0775±0,004	0,55	Отсутствует	ТЕТ, ЭНР, НОР, НК, ФД
17	<i>S. Enteritidis</i>	0,062±0,002	-	Отсутствует	ЭНР, ОФ, НК, ТЕТ, ФД
18	<i>S. Enteritidis</i>	0,074±0,003	0,26	Отсутствует	АМП, ТЕТ, НК, ФРН, ФД
19	<i>S. Enteritidis</i>	0,0667±0,004	-	Отсутствует	ТЕТ, ЭНР, ОФ, НК, ФРН, ФД
20	<i>S. Enteritidis</i>	0,0698±0,003	0,034	Отсутствует	ЦФН, ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС, ФРН, ФД
21	<i>S. Enteritidis</i>	0,073±0,003	-	Отсутствует	ТЕТ, ДОКС, ЭНР, НК, ФРН, ФД
22	<i>S. Enteritidis</i>	0,076±0,0026	-	Отсутствует	АМП, АКЦ, СТР, ТЕТ, КТЗ, ФД
23	<i>S. Enteritidis</i>	0,086±0,004	0,002	Отсутствует	АМП, АКЦ, СТР, ДОКС, ТЕТ, ФД
24	<i>S. Enteritidis</i>	0,089±0,003	0,4	Отсутствует	ЭНР, ОФ, ЦИП, НК, ТЕТ, ФД
25	<i>S. Enteritidis</i>	0,077±0,0026	-	Отсутствует	ЦПР, СТР, ТЕТ, ОФ, ФРН, ФД
26	<i>S. Enteritidis</i>	0,079±0,0017	-	Отсутствует	ЦФН, ТЕТ, ЭНР, НК, ФРН, ФД
27	<i>S. Enteritidis</i>	0,072±0,001	-	Отсутствует	АМП, АКЦ, ТЕТ, ЭНР, НК, ФРН, ФД
28	<i>S. Enteritidis</i>	0,070±0,0019	-	Отсутствует	АМП, АКЦ, ТЕТ, ЭНР, НК, ФРН, ФД
29	<i>S. Enteritidis</i>	0,065±0,002	-	Отсутствует	АКЦ, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, НК, ФРН, ФД
30	<i>S. Enteritidis</i>	0,075±0,002	-	Отсутствует	АМП, СТР, КАН, НЕО, ГЕН, ТЕТ, ДОКС
31	<i>S. Enteritidis</i>	0,088±0,002	1,067	Низкая	ЭНР, ОФ, ЦИП, НК, ТЕТ, ФД, ФРН
32	<i>S. Enteritidis</i>	0,096±0,001	1,84	Низкая	ЭНР, ОФ, НК, ТЕТ, ДОКС, ФД, ФРН
33	<i>S. Enteritidis</i>	0,089±0,005	1,158	Низкая	ЛЕВ, ДОКС, НОР, ОФ, НК, ФРН, ФД
34	<i>S. Enteritidis</i>	0,066±0,003	-	Отсутствует	АМП, СТР, КАН, НЕО, ТЕТ, ДОКС, ЭНР
35	<i>S. Enteritidis</i>	0,106±0,007	2,917	Низкая	ЦФМ, СТР, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, НК, ФРН, ФД
36	<i>S. Enteritidis</i>	0,076±0,001	0,113	Низкая	СТР, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, ЦИП, ГЕМ, НК, КТЗ
37	<i>S. Enteritidis</i>	0,071±0,002	-	Отсутствует	СТР, ТЕТ, ДОКС, ЭНР, ЦИП, НОР, ОФ, НК, КТЗ, ФРН
38	<i>S. Typhimurium</i>	0,061±0,0018	-	Отсутствует	ФД
39	<i>S. Typhimurium</i>	0,118±0,004	4,5	Низкая	ФД
40	<i>S. Typhimurium</i>	0,059±0,001	-	Отсутствует	КТЗ
41	<i>S. Typhimurium</i>	0,075±0,009	0,197	Низкая	ТЕТ, ЭНР, ФД
42	<i>S. Typhimurium</i>	0,083±0,0024	0,8	Низкая	ЦИП, НК, ФД
43	<i>S. Typhimurium</i>	0,086±0,003	-	Отсутствует	СТР, КАН, НЕО
44	<i>S. Typhimurium</i>	0,084±0,003	-	Отсутствует	АМП, АКЦ, ЭНР
45	<i>S. Typhimurium</i>	0,075±0,0038	-	Отсутствует	ЦФН, СТР, ДОКС

Продолжение таблицы Н1

1	2	3	4	5	6
46	<i>S. Typhimurium</i>	0,112±0,034	1,067	Низкая	ЦПР, ЦФН, ТЕТ, КТЗ
47	<i>S. Typhimurium</i>	0,08±0,006	-	Отсутствует	ЦПР, ТЕТ, НК, ФРН, ФД
48	<i>S. Typhimurium</i>	0,074±0,003	-	Отсутствует	КАН, НОР, ОФ, НК, ФРН, ФД
49	<i>S. Typhimurium</i>	0,08±0,0068	-	Отсутствует	АМП, ТЕТ, ЭНР, НК, КТЗ, ФРН, ФД
50	<i>S. Typhimurium</i>	0,087±0,01	-	Отсутствует	АМП, АКЦ, ЦПР, ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, ДОКС
51	<i>S. Typhimurium</i>	0,098±0,004	2,06	Низкая	АМП, ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, НК, КТЗ, ФРН, ФД
52	<i>S. Blegdam</i>	0,0877±0,01	1,08	Низкая	-
53	<i>S. Blegdam</i>	0,088±0,007	1,16	Низкая	-
54	<i>S. Blegdam</i>	0,087±0,004	0,004	Отсутствует	НК, ФРН, ФД
55	<i>S. Blegdam</i>	0,091±0,003	0,5	Отсутствует	ОФ, НК, ФРН, ФД
56	<i>S. Chloreae suis</i>	0,078±0,003	-	Отсутствует	ФРН, ФД
57	<i>S. Chloreae suis</i>	0,081±0,002	-	Отсутствует	ФРН, ФД
58	<i>S. Chloreae suis</i>	0,088±0,005	1,16	Низкая	НК, ФД
59	<i>S. Chloreae suis</i>	0,088±0,0035	0,4	Отсутствует	ТЕТ, ФД
60	<i>S. Chloreae suis</i>	0,077±0,0026	-	Отсутствует	ТЕТ, ФРН, ФД
61	<i>S. Abortus equi</i>	0,079±0,002	-	Отсутствует	ТЕТ, ДОКС
62	<i>S. Abortus equi</i>	0,072±0,001	-	Отсутствует	АКЦ, ТЕТ, НК
63	<i>S. Abortus equi</i>	0,070±0,002	-	Отсутствует	-
64	<i>S. Abortus equi</i>	0,088±0,01	1,09	Низкая	-
65	<i>S. Abortus equi</i>	0,0699±0,003	0,034	Отсутствует	ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, НК
66	<i>S. Typhi</i>	0,073±0,003	-	Отсутствует	ЦИП
67	<i>S. Typhi</i>	0,096±0,001	1,85	Низкая	ТЕТ, ФД
68	<i>S. Typhi</i>	0,089±0,004	1,171	Низкая	СТР, КАН, ДОКС, ЭНР
69	<i>S. Typhi</i>	0,074±0,003	-	Отсутствует	СТР, НЕО, ЛЕВ, ТЕТ, ЭНР
70	<i>S. Typhi</i>	0,076±0,003	-	Отсутствует	АМП, СТР, КАН, ЛЕВ, ДОКС
71	<i>S. Dublin</i>	0,087±0,004	0,002	Отсутствует	КТЗ
72	<i>S. Dublin</i>	0,089±0,003	0,4	Отсутствует	КТЗ
73	<i>S. Dublin</i>	0,09±0,007	1,37	Низкая	ОФ, НК
74	<i>S. Dublin</i>	0,105±0,013	3,16	Низкая	ЭНР, ОФ, ЦИП, НК, ТЕТ, ФД
75	<i>S. Tshiongwe</i>	0,085±0,004	0,87	Отсутствует	ЦПР, ТЕТ, НК, ФРН, ФД
76	<i>S. Tshiongwe</i>	0,07±0,002	-	Отсутствует	АМП, ЦФН, ЦФМ, ТЕТ, НК, КТЗ, ФРН, ФД
77	<i>S. Derby</i>	0,085±0,005	0,89	Отсутствует	ТЕТ, ДОКС, ЭНР
78	<i>S. Derby</i>	0,112±0,008	3,62	Низкая	АКЦ, ТЕТ, НК, ФРН, ФД
79	<i>S. Derby</i>	0,087±0,003	-	Отсутствует	ТЕТ, ДОКС, СТР, ЭНР, ФРН, ФД
80	<i>S. Paratyphy C</i>	0,084±0,003	-	Отсутствует	АМП, АКЦ, ЭНР, ТЕТ
81	<i>S. Paratyphy C</i>	0,075±0,004	-	Отсутствует	АМП, СТР, КАН, ЛЕВ, ДОКС
82	<i>S. Paratyphy C</i>	0,059±0,001	0,111	Отсутствует	ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС, НК, ЦИП, КТЗ
83	<i>S. Paratyphy C</i>	0,099±0,004	2,06	Низкая	АМП, ЦПР, ТЕТ, НК, ФРН, ФД
84	<i>S. Paratyphy C</i>	0,071±0,002	-	Отсутствует	АМП, ЦПР, ЦФН, СТР, ЦИП, НК
85	<i>S. Paratyphy C</i>	0,097±0,001	1,83	Низкая	АМП, СТР, КАН, НЕО, ТЕТ, ДОКС, ЭНР
86	<i>S. Paratyphy C</i>	0,07±0,002	-	Отсутствует	ЦФН, СТР, НОР, ЦИП, ОФ, ЭНР, НК, ТЕТ, ДОКС, ФРН, ФД
87	<i>S. Paratyphy C</i>	0,0645±0,003	-	Отсутствует	ЦФН, ЛЕВ, ТЕТ, ДОКС, ЦИП, НОР, ОФ, НК, КТЗ, ФРН, ФД
88	<i>S. Moscow</i>	0,089±0,005	1,161	Низкая	НОР, ЦИП, ЭНР, ОФ, ТЕТ, ДОКС, НК, ФД
89	<i>S. Virchow</i>	0,086±0,004	0,002	Отсутствует	ЛЕВ, ЦФН, АМП, АКЦ, СТР, КТЗ, НОР, ЦИП, ОФ, ЭНР, ТЕТ, ДОКС, НК, ФРН, ФД
90	<i>S. Tennessee</i>	0,089±0,003	0,4	Отсутствует	ЦПР, АМП, ЦФН, АКЦ, КАН, НЕО, ТЕТ, ДОКС, НК, КТЗ, НОР, ЭНР, ОФ, ФД, ФРН, ЛЕВ

Расчёт точного критерия Фишера.

Таблица Н2 - Четырехпольная таблица сопряженности:

	Исход есть	Исхода нет	Всего
Фактор риска есть	A	B	(A + B)
Фактор риска отсутствует	C	D	(C + D)
Всего	(A + C)	(B + D)	(A + B + C + D)

Точный критерий Фишера рассчитывается по следующей формуле:

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!} \quad (1)$$

где N - общее число исследуемых в двух группах; ! - факториал, представляющий собой произведение числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Результат:

Расчёт проведён с помощью онлайн калькулятора «Медицинская статистика» (<https://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>)

Таблица N3 - Результаты автоматического расчёта точного критерия Фишера

Способность к образованию биопленок	Антибиотикорезистентность		Всего
	«есть»	«нет»	
«Присутствует»	23	4	27
«Отсутствует»	61	2	63
Всего	84	6	90

Статистическое значение точного теста Фишера составляет 0.06. При уровне значимости $p < 0.05$.

Вывод: Значение точного критерия Фишера больше уровня значимости, следовательно принимается нулевая гипотеза (H_0), отсутствуют статистически значимые различия частоты возникновения антибиотикорезистентности в зависимости от наличия способности к образованию биопленок.

ПРИЛОЖЕНИЕ П

Сертификаты соответствия штаммов сальмонелл

«АНТИГЕН» ҒЫЛЫМИ-ӨНДІРІСТІК КӘСПОРНЫ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ПРЕДПРИЯТИЕ «АНТИГЕН»
RESEARCH AND PRODUCTION Ltd Co., «ANTIGEN»

antiGen

Костанайский региональный университет
Научно-исследовательский институт прикладной биотехнологии

№ 290 от «21» сентября 2022 г.

Лабораторией «Коллекция микроорганизмов» ТОО Научно-производственного предприятия «Антиген», приняты штаммы «*Salmonella enterica subsp. enterica serovar enteritidis K-2020*», «*Salmonella enterica subsp. enterica serovar virchow K-2020*» и «*Salmonella enterica subsp. enterica serovar paratyphi C K-2020*» для научных исследований от «Научно-исследовательский институт прикладной биотехнологии».

Лабораторией «Коллекция микроорганизмов» проведена оценка характеристик данных штаммов. По результат исследований штаммы обладают характеристиками представленными в сертификатах соответствия штаммов, и соответствуют требованиям жизнеспособности и чистоты:

1. Приложение 1 – штамм «*Salmonella enterica subsp. enterica serovar enteritidis K-2020*»;
2. Приложение 2 – штамм «*Salmonella enterica subsp. enterica serovar virchow K-2020*»;
3. Приложение 3 – штамм «*Salmonella enterica subsp. enterica serovar paratyphi C K-2020*».

Генеральный директор

Ахметсадыков Н.Н.

Зав. лаборатории
«Коллекция микроорганизмов»

Кожаква Б.К.



Қазақстан Республикасы, 040905, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Абай ауылы, Әзербайев к-сі, 4
4, Azerbaeva str., Abay village, Karasay region, Almaty area, 040905, Republic of Kazakhstan
Республика Казахстан, 040905, Алматинская область, Карасайский р/д, с. Абай, ул. Азербайева, 4

Tel.: +7 (727) 341-05-99 e-mail: info@antigen.kz www.antigen.kz

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ ШТАММА

1. Наименование штамма, № его или условное обозначение	Штамм <i>Salmonella enterica subsp. enterica serovar enteritidis K-2020</i>
2. Кем, когда и от какого животного получен данный штамм	Мендыбаевой А.М. и Рыщановой Р.М., 21.02.2020 г., выделен из пат.материала КРС, эксп. № 1661
3. Из какого учреждения получен данный экспертный материал и дата получения	Северо-Казахстанская область, 21.02.2020 г.
4. Производственный штамм в данное время или музейный	Музейный
5. Примененный способ хранения штамма в учреждении	Лиофилизация
6. Периодичность пересевов на питательных средах	Ежегодно
7. Культурально-биохимические свойства	Ферментирует глюкозу, маннит, ксилозу, рамнозу. Не разлагает лактозу, сахарозу.
8. Серологические свойства	O-1, O-9, O-12, H-gm
9. Биологические свойства на лабораторных животных (патогенность)	Патогенен для белых лабораторных мышей при парентеральном введении
10. Пассажирован через животных соответственного штамму когда (дата)	2-й пассаж на морских свинках от 05.11.2021, инкубационный период составляет 7-16 сут.
11. На какой среде высылается штамм, количество и род укупорки	3 флакона по 1 см ³ в лиофилизированном виде, в среде высушивания пептон-сахароза, укупорен рез.пробками и алюмин. колпачками 30.11.2021
12. Срок годности	2 года

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ ШТАММА

1. Наименование штамма, № его или условное обозначение	Штамм <i>Salmonella enterica subsp. enterica serovar virchow K-2020</i>
2. Кем, когда и от какого животного получен данный штамм	Мендыбаевой А.М. и Рыщановой Р.М., 14.03.2020 г., выделен из смешанного фарша, эксп. № 1255
3. Из какого учреждения получен данный экспертный материал и дата получения	СКО, г.Петропавловск, 14.03.2020 г.
4. Производственный штамм в данное время или музейный	Музейный
5. Примененный способ хранения штамма в учреждении	Лиофилизация
6. Периодичность пересевов на питательных средах	Ежегодно
7. Культурально-биохимические свойства	Ферментирует глюкозу, маннит, ксилозу, дульцит, рамнозу. Не разлагает лактозу, сахарозу.
8. Серологические свойства	O-6, O-7, H- 1,2
9. Биологические свойства на лабораторных животных (патогенность)	Патогенен для белых лабораторных мышей при парентеральном введении
10. Пассажирован через животных соответственного штамму когда (дата)	2-й пассаж на морских свинках от 05.11.2021, инкубационный период составляет 7-16 сут.
11. На какой среде высылается штамм, количество и род укупорки	3 флакона по 1 см ³ в лиофилизированном виде, в среде высушивания пептон-сахароза, укупорен рез.пробками и алюмин. колпачками 30.11.2021
12. Срок годности	2 года

СЕРТИФИКАТ СООТВЕТСТВИЯ ШТАММА

1. Наименование штамма, № его или условное обозначение	Штамм <i>Salmonella enterica subsp. enterica serovar paratyphi C K-2020</i>
2. Кем, когда и от какого животного получен данный штамм	Мендыбаевой А.М. и Рыщановой Р.М., 16.03.2020 г., выделен из куриного фарша, эксп. № 1259
3. Из какого учреждения получен данный экспертный материал и дата получения	Костанайская обл., г.Костанай, 14.06.2020 г.
4. Производственный штамм в данное время или музейный	Музейный
5. Примененный способ хранения штамма в учреждении	Лиофилизация
6. Периодичность пересевов на питательных средах	Ежегодно
7. Культурально-биохимические свойства	Ферментирует глюкозу, маннит, ксилозу, дульцит, рамнозу. Не разлагает лактозу, сахарозу.
8. Серологические свойства	O-6, O-7, H- 1,5, H-c
9. Биологические свойства на лабораторных животных (патогенность)	Патогенен для белых лабораторных мышей при парентеральном введении
10. Пассажирован через животных соответственного штамму когда (дата)	2-й пассаж на морских свинках от 05.11.2021, инкубационный период составляет 7-16 сут.
11. На какой среде высылается штамм, количество и род укупорки	3 флакона по 1 см ³ в лиофилизованном виде, в среде высушивания пептон-сахароза, укупорен рез.пробками и алюмин. колпачками 30.11.2021
12.Срок годности	2 года

ПРИЛОЖЕНИЕ Р

Патент на полезную модель

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT

№ **4832**

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL



(21) 2019/0671.2
(22) 24.07.2019

Қазақстан Республикасы Пайдалы модельдер мемлекеттік тізілімінде тіркеу күні / Дата регистрации в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан / Date of the registration in the State Register of Utility Models of the Republic of Kazakhstan: 30.03.2020

(54) Нақты уақыт режимінде полимеразды тізбекті реакция әдісімен *Salmonella enterica* түріндегі микроорганизмдердің антимикробты препараттарға резистенттілігін анықтауға арналған праймерлер мен флуоресцентті зондтар жиынтығы
Набор праймеров и флуоресцентных зондов для определения резистентности микроорганизмов вида *Salmonella enterica* к антимикробным препаратам методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени
Set of primers and fluorescent probes to determine the resistance of *Salmonella enterica* microorganisms to antimicrobial agents by polymerase chain reaction in real time

(73) Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің "А. Байтұрсынұов атындағы Қостанай мемлекеттік университеті" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны (KZ)
Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Костанайский государственный университет имени А. Байтұрсынова" Министерства образования и науки Республики Казахстан (KZ)
«Kostanay State University named after A. Baitursynov» Republican State Enterprise on the Right of Economic Management of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan (KZ)

(72) Мендыбаева Анара Муратовна (KZ)
Рышанова Раушан Мيرانбаевна (KZ)
Чужебаева Гульжаган Джамбуловна (KZ)
Модестас Ружаускас (LT)
Байменов Бахыт Муратович (KZ)
Шевченко Павел Викторович (KZ)
Бермухаметов Жанайдар Жагпарович (KZ)
Алиева Гульнур Козыевна (KZ)
Алешина Юлия Евгеньевна (KZ)

Mendybayeva Anara Muratovna (KZ)
Rychshanova Raushan Miranbayevna (KZ)
Chuzhebayeva Gulzhagan Jambulovna (KZ)
Modestas Ruzauskas (LT)
Baimenov Bakhyt Muratovich (KZ)
Shevchenko Pavel Viktorovich (KZ)
Bermukhametov Zhanaidar Zhagparovich (KZ)
Aliyeva Gulnur Kozyevna (KZ)
Aleshina Yuliya Yevgenyevna (KZ)



ЭЦҚ кол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed by EDS

Е. Қуантыров
Е. Қуантыров
Y. Kuantyrov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМҚ директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of the «National Institute of Intellectual Property» RSE

ПРИЛОЖЕНИЕ С

Практические рекомендации

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ
КАЗАХСТАН

КОСТАНАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
А. БАЙТУРСЫНОВА

Рыцанова Р.М., Чужебаева Г.Д.,
Мендыбаева А.М., Алиева Г.К., Байменов Б.М., Алешина Ю.Е.

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ИДЕНТИФИКАЦИЯ
ВОЗБУДИТЕЛЕЙ СТАФИЛОКОККОЗОВ, САЛЬМОНЕЛЛЕЗОВ И
ЭШЕРИХИОЗОВ**

Практические рекомендации



Костанай, 2020

УДК 619
ББК 48
Л12

Рецензенты:

Коканов С. К., кандидат ветеринарных наук, директор НИИ прикладной биотехнологии КГУ им.А.Байтурсынова

Кауменов Н. С., кандидат ветеринарных наук, заведующий кафедрой ветеринарной санитарии

Туякова Р.К., кандидат ветеринарных наук, вет.врач пищевой микробиологии отдела пищевая безопасность КОФ РГП на ПХВ «Республиканская ветеринарная лаборатория», КВК и Н МСХ РК

Авторы:

Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М., Алиева Г. К., Байменов Б.М., Алешина Ю. Е.

Лабораторная диагностика и идентификация возбудителей стафилококкозов, сальмонеллезов и эшерихиозов. Практические рекомендации / Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М., Алиева Г.К., Байменов Б.М., Алешина Ю.Е. – Костанай.: Костанайский государственный университет имени Ахмета Байтурсынова, 2020. – 53 с.

ISBN 978-601-7640-50-7

Лабораторная диагностика и идентификация возбудителей стафилококкозов, сальмонеллезов и эшерихиозов. Практические рекомендации. В рекомендациях изложены теоретические и практические аспекты лабораторной диагностики инфекций, вызываемых энтеропатогенными микроорганизмами.

В нем освещены вопросы микроскопии мазков, выделения изолятов с последующей их идентификацией и изучением патогенных свойств. Для специалистов диагностических лабораторий, преподавателей, студентов, магистрантов и докторантов ветеринарных специальностей.

УДК 619
ББК 48

Практические рекомендации рассмотрены и рекомендованы к изданию методическим советом КГУ им. А. Байтурсынова

© Костанайский государственный университет
имени Ахмета Байтурсынова, 2020

ПРИЛОЖЕНИЕ Т

Учебное пособие

Министерство образования и науки Республики Казахстан
КГУ имени А.Байтурсынова

Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д.,
Мендыбаева А.М.,
Алиева Г. К., Байменов Б.М., Алешина Ю. Е.

Диагностика возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний

Учебное пособие



Костанай, 2020

УДК 619
ББК 48
Д44

Рецензенты:

Сулейманова К. У., кандидат биологических наук, профессор кафедры ветеринарной медицины

Елеусизова А.Т., доктор философии(PhD), доцент кафедры ветеринарной санитарии

Туякова Р.К., кандидат ветеринарных наук, вет.врач пищевой микробиологии отдела пищевая безопасность КОФ РГП на ПХВ «Республиканская ветеринарная лаборатория», КВК и Н МСХ РК

Авторы:

Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М., Алиева Г. К., Байменов Б.М., Алешина Ю. Е.

Диагностика возбудителей энтеропатогенных зооантропонозных заболеваний. Учебное пособие для студентов, магистрантов, докторантов, специалистов / Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М., Алиева Г. К., Байменов Б.М., Алешина Ю. Е. – Костанай.: КГУ им. А.Байтурсынова, 2020 г. – 114 с.

ISBN 978-601-7640-49-1

УДК 619
ББК 48

Учебное пособие рассмотрены и рекомендованы к изданию методическим советом КГУ им. А. Байтурсынова

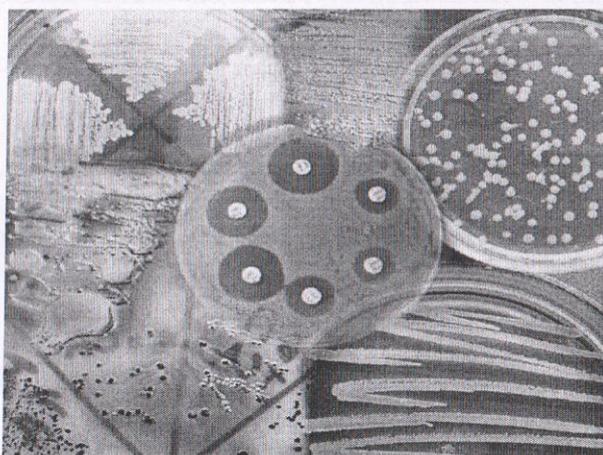
© КГУ им. А.Байтурсынова, 2020

ПРИЛОЖЕНИЕ У
Методическое пособие

Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д.,
Мендыбаева А.М., Алиева Г.К., Алешина Ю.Е.

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
МИКРООРГАНИЗМОВ К
АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

Методическое пособие



Костанай, 2020

УДК 619
ББК 48.4
О-62

Рецензенты:

Туякова Р.К., к.в.н., КОФ РГП на ПХВ «РВЛ», КВК и Н МСХ РК

Коканов С.К., к.в.н., директор НИИ ПБ КРУ им.А.Байтурсынова
Кауменов Н.С., к.в.н., заведующий кафедрой ветеринарной санитарии

Авторы:

Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М.,
Алиева Г. К., Алешина Ю. Е.

Рыщанова Р. М
О-62

Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методическое пособие / Рыщанова Р.М., Чужебаева Г.Д., Мендыбаева А.М., Алиева Г. К., Алешина Ю. Е. – Костанай: КРУ имени А. Байтурсынова, 2020.- 97с.

ISBN 978-601-7640-52-1

Методическое пособие для специалистов диагностических лабораторий, преподавателей, студентов, магистрантов и докторантов ветеринарных специальностей

УДК 619

ББК 48

Утверждено и рекомендовано к изданию Учебно-методическим советом КРУ имени А. Байтурсынова

ПРИЛОЖЕНИЕ Ф
Справка по обучению и проведению научной работы (г.Каунас, Литва)



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Public enterprise, A. Mickevičiaus str. 9, 44307 Kaunas, tel. +370 37 327200, fax. (+370 37) 220733, el. p. www.lsmuni.lt, rektoratas@lsmuni.lt
Data are collected and stored in the Register of Legal Entities, code 302536989

Костанайский государственный университет
имени А. Байтурсьнова, Республика
Казахстан

2019-06-14

СПРАВКА ПО ОБУЧЕНИЮ И ПРОВЕДЕНИЮ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

Докторант Мендыбаева Анара по приглашению Литовского университета наук здоровья с 1 по 14 июня 2019 г. проходила стажировку по теме «Исследование особенностей фенотипической и генотипической резистентности штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих в Северном регионе Казахстана» и проводила научную работу.

Ректор



проф. Ремигиус Жалюнас

Юрате Янушантене, (+370 37 327276), jurate.janusaitiene@lsmuni.lt

ПРИЛОЖЕНИЕ X

Сертификат о прохождении обучения компании iMicroQ (г.Астана, РК)



СЕРТИФИКАТ

О ПРОХОЖДЕНИИ ОБУЧЕНИЯ

Компания iMICROQ S.L.

УДОСТОВЕРЯЕТ,

Что **Мендыбаева Анара**, прошла техническое обучение, теорию и практику по **методу QFast Salmonella**, предназначенному для быстрого определения микроорганизма *Salmonella spp.*, в рамках курса, проходившего **2 и 3 мая 2019 г.** в Казахском Агротехническом Университете им. С. Сейфуллина г. Нур-Султан, организованного техническим и коммерческим персоналом компании iMICROQ S.L. при участии компании ТОО ВТА-Laboro, с общей продолжительностью курса **16 часов.**

Нур-Султан, 3 мая 2019 г.



iMICROQ,S.L. | 2/2

Polligon Industrial Riu Clar, C/Ferro 6, nau 7, 43006, Tarragona, Spain
☎ (+34) 877449968 | ✉ info@imicroq.com | 🌐 www.imicroq.com

ПРИЛОЖЕНИЕ Ц

Удостоверение о повышении квалификации в «Научно-исследовательском институте проблем биологической безопасности», п.г.т. Гвардейский, 2020

г.

