



УДК 619:579.842.14:637:615.33

Абдухалилова Гулнора Кудратуллаевна,
д.м.н., НИИЭМИЗ, Ташкент, Узбекистан

Бектимиров Амир Мангу-Темирович,
к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИЭМИЗ. Ташкент, Узбекистан

Отмуратова Наргиза Хасановна,
к.м.н., старший научный сотрудник НИИЭМИЗ. Ташкент, Узбекистан

Ахмедов Илдар Фарукович,
младший научный сотрудник НИИЭМИЗ, Ташкент, Узбекистан

Ахмедова Мубаракхон Джалиловна,
д.м.н., профессор НИИЭМИЗ. Ташкент, Узбекистан

Мирзаджанова Доно Баходировна,
доцент, старший научный сотрудник НИИЭМИЗ. Ташкент, Узбекистан

ГЕНОТИПЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ SALMONELLA ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ БОЛЬНЫХ ОКИ И ИЗ ТУШЕК БРОЙЛЕРНЫХ КУР

For citation: Abdukhalilova Gulnora Kudratullaevna, Bektimirov Amir Mangu-Temirovich, Otamuratova Nargiza Khasanovna, Akhmedov Ildar Farukovich, Akhmedova Mubarakhon Jalilovna, Mirzadzhanova Dono Bakhodyrovna/ Genotypes of salmonella resistance isolated from patients with oka and from broiler chicken carcasses. Journal of hepato-gastroenterology research. 2020, vol. 2, issue 1, pp. 11-17



<http://dx.doi.org/10.26739/2181-1008-2020-2-2>

АННОТАЦИЯ

Сальмонеллез не имеет себе равных по сложности эпидемиологии и трудности борьбы с ним. Биология сероваров сальмонелл варьируется настолько широко, что это неизбежно затрудняет обсуждение вопросов, касающихся сальмонеллеза, путей и механизмов инфицирования сальмонеллами и контаминации сальмонеллами. В конце XX века значительный вклад в процесс распространения множественной резистентности во многих странах внесло эпидемическое распространение полирезистентных штаммов *S. Typhimurium* 104, которые вызывали заболевания у людей и выделялись от животных. Было исследовано 31 образца из тушек бройлерных кур и 40 штамма сальмонелл выделенных от больных острыми кишечными инфекциями, госпитализированных в клинику НИИЭМИЗ МЗ РУз. Проведя генотипирование штаммов *Salmonella* spp, выделенных от больных ОКИ и из тушек бройлерных кур мы видим разнообразие генов резистентности, однако настораживают генотипы резистентности выделенные от тушек бройлерных кур *bla* NDM-1, - CTX-M, TEM, SHV которые составили 6,5%. Данные штаммы несут ген резистентный к антибиотикам относящим к группе резерва – карбопенемам (имипенем).

Abdukhalilova Gulnora Kudratullaevna,
MD, NIEMIZ, Tashkent, Uzbekistan

Bektimirov Amir Mangu-Temirovich,
Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher,
NIEMIZ. Tashkent, Uzbekistan

Otamuratova Nargiza Khasanovna,
Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher,
NIEMIZ. Tashkent, Uzbekistan

Akhmedov Ildar Farukovich,
Junior Research Fellow, NIEMIZ,

Tashkent, Uzbekistan
Akhmedova Mubarakhon Jalilovna,
Doctor of Medical Sciences, Professor
of NIEMIZ. Tashkent, Uzbekistan
Mirzadzhanova Dono Bakhodyrovna,
Associate Professor, Senior Researcher
at NIEMIZ. Tashkent, Uzbekistan

GENOTYPES OF SALMONELLA RESISTANCE ISOLATED FROM PATIENTS WITH OKA AND FROM BROILER CHICKEN CARCASSES

ANNOTATION

Salmonellosis is unmatched in its epidemiological complexity and difficulty in controlling it. The biology of salmonella serovars varies so widely that it inevitably makes it difficult to discuss issues related to salmonellosis, the ways and mechanisms of infection with Salmonella and contamination with Salmonella. At the end of the 20th century, a significant contribution to the spread of multiple resistance in many countries was made by the epidemic spread of multidrug-resistant strains of *S. Typhimurium* 104, which caused diseases in humans and were isolated from animals. We examined 31 samples from carcasses of broiler chickens and 40 strains of Salmonella isolated from patients with acute intestinal infections, hospitalized in the clinic NIEMIZ MH RUz. Having carried out genotyping of Salmonella spp strains isolated from patients with AEI and from carcasses of broiler chickens, we see a variety of resistance genes, however, the resistance genotypes isolated from the carcasses of broiler chickens bla NDM-1, CTX-M, -TEM, -SHV, which amounted to 6.5 %. These strains carry a gene resistant to antibiotics belonging to the reserve group - carbapenems (imipenem).

Актуальность проблемы. Сальмонеллы нетифоидной группы, относящиеся к различным сероварам *Salmonella enterica*, прежде всего Enteritidis и Typhimurium, являются одними из главных возбудителей острых кишечных инфекций.

Сальмонеллез не имеет себе равных по сложности эпидемиологии и трудности борьбы с ним. Эпидемиологическая ситуация в отдельных географических районах существенно различается в зависимости от климата, плотности населения, практики землепользования и ведения фермерского хозяйства, технологий выращивания сельскохозяйственных животных и обработки продукции, а также привычек потребителей. Кроме того, биология сероваров сальмонелл варьируется настолько широко, что это неизбежно затрудняет обсуждение вопросов, касающихся сальмонеллеза, путей и механизмов инфицирования сальмонеллами и контаминации сальмонеллами [1]. Гастроэнтерологический сальмонеллез обычно не требует лечения. При необходимости лечения большинство штаммов *Salmonella* могут быть эффективно излечены с помощью существующих противомикробных препаратов. С начала 1990-х годов появились штаммы *Salmonella*, обладающие резистентностью к ряду противомикробных препаратов, что является серьезной проблемой общественного здравоохранения. Сальмонелла является эндемической во многих популяциях животных и птиц. Поэтому риск заражения сальмонеллезом всегда сохраняется независимо от страны, сезона или методов обработки пищевых продуктов. В этих условиях проблема штаммов сальмонеллы со множественной лекарственной резистентностью становится еще более серьезной [2, 3].

Большое внимание в европейских странах, США и Канаде осуществляется мониторинг резистентности штаммов сальмонелл и других возбудителей, способных передаваться пищевым путем, выделенных от людей, животных и из пищевых продуктов, в первую очередь к АМП, имеющим наибольшее значение для медицины — хинолонам, ЦПС, а также мониторинг множественной резистентности к АМП [4, 5, 6]. Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae являются одними из наиболее

распространенных возбудителей инфекционных заболеваний. Для их лечения в качестве антибактериальных средств, применяются бета-лактамы антибиотики, которые в настоящее время составляют более половины всех используемых в мире антибиотиков [7, 8, 9]. Основным механизмом возникновения резистентности микроорганизмов семейства Enterobacteriaceae к бета-лактамам антибиотикам является появление в их генах случайных мутаций, которые могут изменять спектр активности бактериальных ферментов.

В связи с этим, целью нашего исследования было изучить генотипы чувствительности сальмонелл выделенных от больных ОКИ и бройлерных кур.

Материалы и методы.

Для решения поставленной цели проведены исследования в лаборатории «Центр Антимикробной резистентности (ЦАР)» при НИИЭМИЗ МЗ РУз, в рамках государственного гранта ПЗ: 20170928351 «Разработка системы прогнозирования и профилактики неблагоприятного влияния алиментарных факторов на здоровье человека на основе определения фенотипа резистентности и общности чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам у больных с диареей и сельскохозяйственных животных» (03.01.2018г. по 31.12.2020).

Механизмы резистентности штаммов к β-лактамам АМП изучали молекулярно-генетическими методами: ПЦР с электрофоретической детекцией и ПЦР в режиме реального времени. Проводили детекцию генов, кодирующих продукцию β-лактамаз широкого и расширенного спектра генетических семейств SHV, TEM, CTX-M (генетических групп CTX-M1, CTX-M9, CTX-M8/25, CTX-M2), а также различных карбапенемаз – OXA-48, KPC и металло- β-лактамаз NDM, VIM, IMP.

Выделение ДНК. Бактериальную ДНК выделяли методом температурного лизиса в ТВЕ-буфере. Три – четыре колонии суточной культуры исследуемого микроорганизма, выращенной на агаризованной среде, помещали в центрифужную пробирку с 500 мкл стерильной деионизированной воды, суспензировали с

помощью шейкера. Микробные клетки осаждали центрифугированием при 10 000 g в течение 1 минуты.

Таблица 1.

Праймеры, использованные в работе

Ген-мишень	Название праймера	Олигонуклеотидная последовательность	t°C отжига	Размер ампликона	Источник
bla _{CTX-M}	CTX-M-f	CAATGTGCAGCACCAGTAA	50°C	540пн	10
	CTX-M-r	CGCAATATCATTTGGTGGTG			
bla _{CTX-M1}	CTX-M-1-f	AAAGTGAAAGCGAACCGAATC	50°C	148пн	11
	CTX-M-1-r	ATCAGCTTATTCATCGCCACG			
bla _{CTX-M2}	CTX-M-2-f	TAATGATGACTCAGAGCATTC	50°C	307пн	
	CTX-M-2-r	TGTAGTTAACCAGGTCGCTC			
bla _{CTX-M8/25}	CTX-M-25-f	AAAGTGAAACGCAAAAGGGC	50°C	100пн	
	CTX-M-25-r	CGCNCAACTCCCCGAATG			
bla _{SHV}	SHV-f	GTATTATCTCCCTGTTAGCC	60°C	624пн	
	SHV-r	GCAGCACGGAGCGGATCAACG			
bla _{TEM}	TEM-f	CCTTGAGAGTTTTCGCCCC	55°C	453пн	
	TEM-r	CCGCCTCCATCCAGTCTATT			
bla _{NDM-1}	NDM-1-f	ACCGCCTGGACCGATGACCA	58°C	264пн	12
	NDM-1-r	GCCAAAGTTGGGCGCGGTTG			
bla _{VIM}	VIM-f	GTTTGGTCGCATATCGC	64°C	196пн	13
	VIM-r	TCGTCATGAAAGTGCGT			
bla _{IMP-1}	IMP -1-f	GCTAAAGATACTGAAAAATTAGT	64°C	154пн	
	IMP -1-r	TCATTTGTTAATTCAGATGCATA			
bla _{OXA-48}	OXA-48-f	TTGGTGGCATCGATTATCGG	61°C	744пн	14
	OXA-48-r	GAGCACTTCTTTTGTGATGGC			
bla _{KPC}	KPC-f	ATGTCACGTGATCGCCGTCT	61°C	893пн	
	KPC-r	TTTTTCAGAGCCTTACTGCCC			

Супернатант удаляли, осадок ресуспендировали в 100 мкл ТВЕ-буфера. Пробирки инкубировали в твердотельном термостате в течение 20 мин при 99° С, затем центрифугировали при 10 000 g в течение 1 мин. Для ПЦР использовали 3 мкл супернатанта.

Амплификацию проводили на приборе Px2 Thermal Cycler. Конечный объем реакционной смеси составляет 25 мкл с учетом добавленной матричной ДНК и изучаемых праймеров (табл. 1).

Для постановки ПЦР использовали наборы реагентов (гуманитарная помощь) производства «Евроген» (Москва, Россия). Конечный объем реакционной смеси составлял 25 мкл с учетом добавленной матричной ДНК. Компоненты реакции вносили согласно инструкции производителя. Амплификацию проводили согласно протоколам указанные в литературных источниках [10, 11, 12, 13, 14]. Полученные ПЦР-продукты визуализировали методом электрофореза.

Электрофоретическая камера для проведения разделения была подготовлена предварительно,

использовали электрофоретическую камеру Consort E 132. Смешивалось по 7 мкл каждого образца и 2 мкл буфера для нанесения ДНК (50%; 0,5% ТВЕ, 50% глицерина, 0,25% бромфенолового синего). Образцы и маркер молекулярной массы вносили в соответствующие лунки 2% агарозного геля. Разделение проводилось с использованием 0,5Ч ТВЕ буфера (44,5 мМ Трис-борат, 44,5 мМ борная кислота, 1 мМ ЭДТА) при напряженности электрического поля 60 В/см в течение 30 мин. Гель окрашивался в течение 60 мин в растворе бромистого этидия (1мг/л) и визуализировался с помощью УФ-транслюминатора.

Результаты исследований. В данной работе мы рассматриваем механизмы резистентности бактерий вида *Salmonella typhimurium* к современным цефалоспорином, которые чрезвычайно разнообразны, однако, наибольшее значение в настоящее время имеет резистентность, связанная с продукцией хромосомно-кодируемых цефалоспориноз класса С и плазмидных β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) класса А. Ферменты CTX-M-типа представляют сравнительно новую стремительно

распространяющуюся группу БЛРС. Отдельные вспышки заболеваний, вызванных СТХ-М-продуцирующими энтеробактериями (*Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*) были отмечены в странах Латинской Америки, Восточной и Южной Европы, Дальнего Востока [Норе Р., 2007, Коо С.Н., 2010]. Данные недавно проведенных нами исследований свидетельствуют о широком распространении СТХ-М БЛРС среди нозокомиальных штаммов в России и Беларуси [Лагун Л. В., 2012].

В начале 90-х годов во Франции был отмечен драматический рост резистентности сальмонелл к амоксициллину: частота их выделения превысила 40% [Llanes С., 1999]. Около 60% резистентных изолятов (большинство относилось к серотипу Typhimurium) продуцировали β-лактамазы –TEM-1 и PSE-1, некоторые штаммы – TEM-2 и OXA-1. Как было установлено, все продуценты β-лактамазы PSE происходили генотипически от одного эпидемического штамма *S. Typhimurium* DT104. Резистентность формировалась как вследствие распространения резистентных штаммов, так и в результате передачи генов посредством плазмид, циркулирующих среди *E. coli*.

В этой связи, нами было проведено исследование по изучению генов резистентности, кодирующих продукцию β-лактамазу штаммов *Salmonella* spp.

У штаммов *Salmonella* spp, устойчивых к β-лактамам, была проведена детекция генов, ответственных за продукцию β-лактамаз широкого и расширенного спектра различных генетических семейств. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Проведенные исследования не выявили генов, кодирующих продукцию карбапенемаз генетических семейств OXA-48, KPC, VIM, NDM, IMP. Практически у всех исследованных штаммов *Salmonella* spp. выявлены гены β-лактамаз расширенного спектра действия генетического семейства СТХ-М (92,5%,

Таблица 2

Частота выявления генов, кодирующих продукцию β-лактамаз, у штаммов *Salmonella* spp (n=40), выделенных от больных ОКИ

Гены	Результат детекции			
	отрицательный		положительный	
	абс	%	абс	%
bla _{CTX-M}	3	7,5	37	92,5***
bla _{CTX-M-1}	7	17,5	33	82,5***
bla _{CTX-M-2}	6	15,0	34	85,0***
bla _{CTX-M-25}	13	32,5	27	67,5***
bla _{SHV}	26	65,0	14	35,0***
bla _{TEM}	16	40,0	24	60,0**
bla _{VIM}	40	100	0	0
bla _{OXA-48}	40	100	0	0
bla _{KPC}	40	100	0	0
bla _{NDM-1}	40	100	0	0
bla _{IMP-1}	40	100	0	0

Примечание: * - различия относительно данных отрицательный результат детекции значимы (** - P<0,01, *** - P<0,001)

P<0,001), относящиеся к генетическим группам СТХ-М 1 (82,5%, P<0,001), СТХ-М 25 (67,5%, P<0,001) и СТХ-М 2 (85,0%, P<0,001).

Кроме того, более 60,0%, P<0,01 штаммов имели гены β-лактамаз генетического семейства TEM и только у 35,0%, P<0,001 штаммов был выявлен ген β-лактамаз широкого спектра генетического семейства SHV.

Далее представлены рисунки визуализации генов резистентности к β-лактамам противомикробным препаратам (рис.1-3).

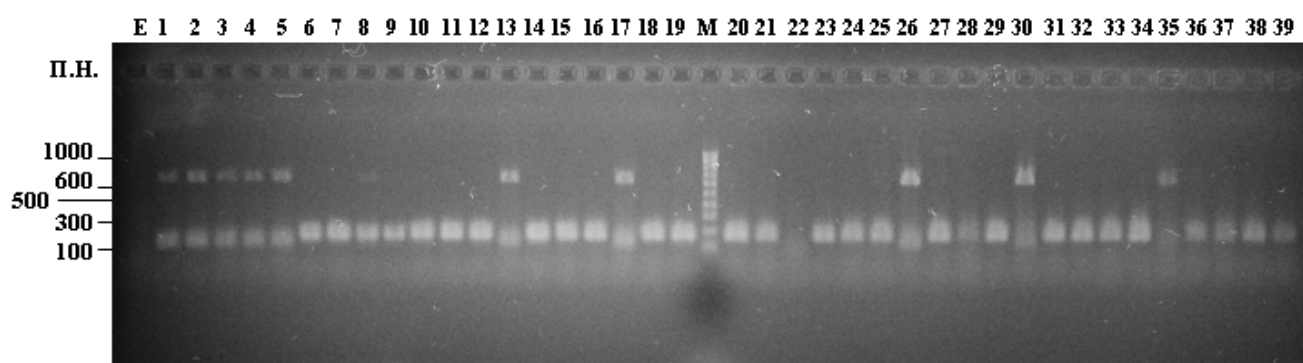


Рис 1. Визуализация гена СТХ - М1.

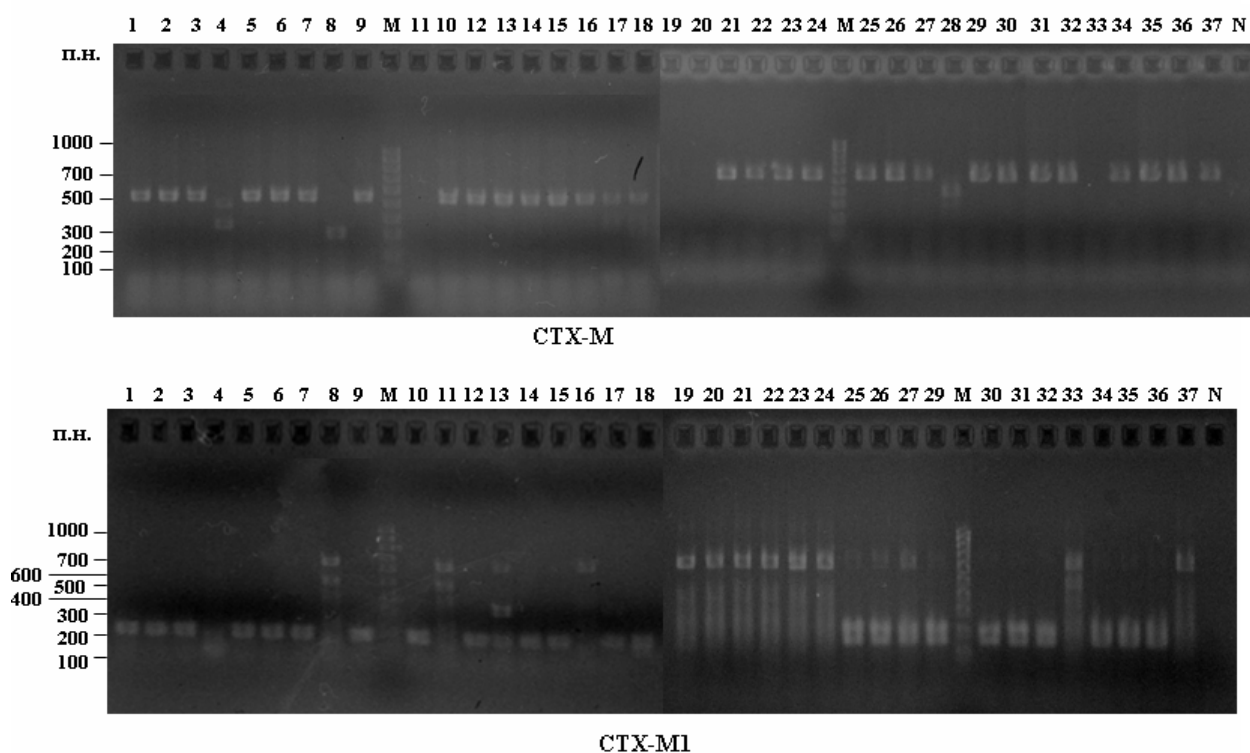


Рис. 2. Визуализация гена CTX -M.

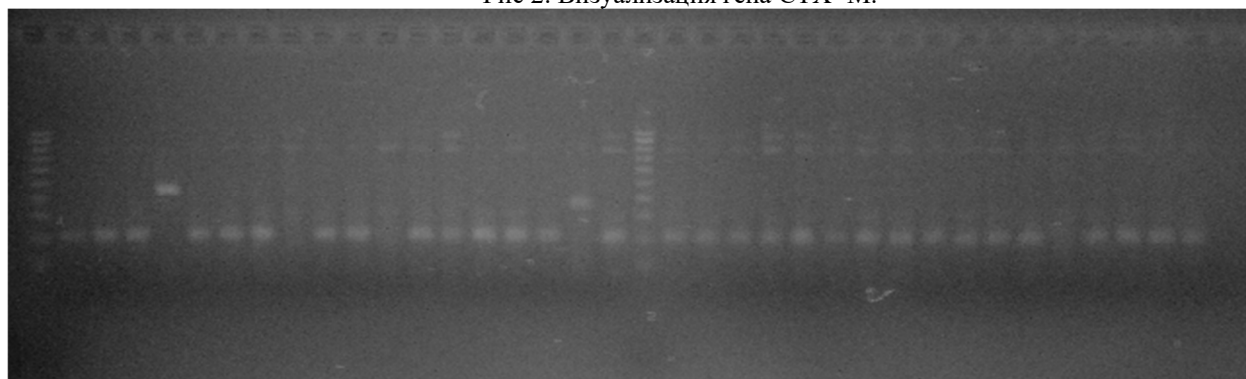


Рис. 3. Визуализация гена CTX-M25.

Изученные штаммы характеризовались сочетанием генов β -лактамаз TEM, SHV и CTX-M различных генетических групп (табл. 3).

Таблица 3

Генотипы резистентности штаммов *Salmonella* spp (n=40), выделенных от больных ОКИ

(п-40), выделенных от больных ОКН			
№	Гены β-лактамаз	Количество штаммов	
		абс	%
Наличие 1 гена		6	15,0
1	bla _{TEM}	1	16,6
2	bla _{SHV}	1	16,6
3	bla _{CTX-M1}	4	66,8
Наличие 2 генов		14	35,0
4	bla _{CTX-M1} , - CTX-M2	11	78,7
5	bla _{SHV} , -CTX-M2	1	7,1

6	bla _{TEM} , -CTX-M1	2	14,2
Наличие 3 генов		12	30,0
7	bla _{CTX-M1} , - CTX-M2, -CTX-M25	10	83,4
8	bla _{TEM} , -SHV, - CTX-M1	1	8,3
9	bla _{SHV} , - CTX-M2, -CTX-M25	1	8,3
Наличие 4 генов		6	15,0
10	bla _{CTX-M1} , - CTX-M2, -CTX-M25,-TEM	2	33,3
11	bla _{CTX-M1} , - CTX-M2, -CTX-M25,-SHV	2	33,3
12	bla _{CTX-M1} , - CTX-M2,-TEM,-SHV	2	33,4
Наличие 5 генов		2	5,0
13	bla _{CTX-M1} , - CTX-M2, -CTX-M25,-TEM,-SHV	2	100,0
Всего		40	100

Как видно из таблицы 11, анализируя данные

наличия генов в штаммах *Salmonella* spp, установлено, что 15,0% штаммов имеют по 4 гена резистентности различных сочетаний к β -лактамазам широкого и расширенного спектра действия. Также в

республике циркулируют штаммы *Salmonella* spp с генотипами имеющими 3 гена резистентности – 30,0%, 2 гена – 35,0% и 1 ген – 15,0%.

Наибольшую угрозу представляют штаммы *Salmonella* spp с генотипами имеющими 5 генов резистентности к β -лактамам широкого и расширенного спектра действия bla_{CTX-M1}, - CTX-M2, -CTX-M25,-TEM,-SHV, которые составляют 5,0%.

Далее мы изучили генотипы резистентности к β -лактамам широкого и расширенного спектра действия у *Salmonella* spp. выделенных из тушек бройлерных кур (табл. 4).

Таблица 4

Частота выявления генов, кодирующих продукцию β -лактамаз, у штаммов *Salmonella* spp (n=31), выделенных из тушек бройлерных кур

Гены	Результат детекции			
	отрицательный		положительный	
	абс	%	абс	%
bla _{CTX-M}	27	87,1	4	12,9***
bla _{SHV}	8	26,0	23	74,0***
bla _{TEM}	8	26,0	23	74,0***
bla _{VIM}	31	100	0	0
bla _{OXA-48}	31	100	0	0
bla _{KPC}	31	100	0	0
bla _{NDM-1}	29	93,5	2	6,5***
bla _{IMP-1}	31	100	0	0

Примечание: * - различия относительно данных отрицательный результат детекции

значимы (** - P<0,01, *** - P<0,001)

Как видно из таблицы, среди *Salmonella* spp. выделенных из тушек бройлерных кур наиболее были обнаружены гены резистентности к β -лактамам широкого и расширенного спектра действия bla_{SHV} и bla_{TEM} по 74,0% соответственно. Также у *Salmonella* spp. выделенных из тушек бройлерных кур был обнаружен ген отвечающий за резистентность к карбопенемам bla_{NDM-1}, что составило 6,5%.

Таким образом, у штаммов *Salmonella* spp. выделенных из тушек бройлерных кур, выявлены три генотипа резистентности к β -лактамам широкого и расширенного спектра действия (табл. 5). Так у 19 штаммов обнаружен генотип bla_{TEM}, -SHV, что составил 61,3% от всех выделенных штаммов *Salmonella* spp. из тушек бройлерных кур. Наибольшую угрозу представляют 6,5% штаммов *Salmonella* spp. выделенных из тушек бройлерных кур которые несут четыре гена резистентности и имеют генотип резистентности bla_{NDM-1}, - CTX-M,-TEM,-SHV.

Таблица 5

Генотипы резистентности штаммов *Salmonella* spp (n=31), выделенных из тушек бройлерных кур

№	Гены β -лактамаз	Количество штаммов	
		абс	%
1	bla _{TEM} , -SHV	19	61,3
2	bla _{TEM} , -SHV, - CTX-M	2	6,5
3	bla _{NDM-1} , - CTX-M,-TEM,-SHV	2	6,5

Таким образом, проведя генотипирование штаммов *Salmonella* spp, выделенных от больных ОКИ и из тушек бройлерных кур мы видим разнообразие генов резистентности, однако настораживают генотипы резистентности выделенные от тушек бройлерных кур bla_{NDM-1}, - CTX-M,-TEM,-SHV которые составили 6,5%. Данные штаммы несут ген резистентный к антибиотикам относящим к группе резерва – карбопенемам (имипенем).

Список литературы/Iqtiboslar/References

1. Глобальная стратегия ВОЗ в области безопасности пищевых продуктов// ВОЗ, Женева, 2002. - С. 35.
2. Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе. ВОЗ// Копенгаген, 2011. - С 80.
3. Draft guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance. In: Report of the fourth session of the Codex ad hoc Intergovernmental Task Force on Antimicrobial Resistance, Muju, Republic of Korea, 18-22 October 2010. Rome, Codex Alimentarius Commission. - 2010. – P. 25-49. (<http://www.codexalimentarius.net/download/report/746/REP11.AMe.pdf>, accessed 20 January 2011).
4. Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance (CIPARS). Annual Report. 2008. - Режим доступа: <http://www.phac-aspc.gc.ca/cipars-picra/2008/pdf/cipars-picra-2008-ng.pdf>. - Дата обращения: 19.11.2012. - Загл. с экрана;
5. Nakhaei Moghaddam M., Forghanifard M.M., Moshrefi S. Prevalence and Molecular Characterization of Plasmid-mediated Extended-Spectrum beta-Lactamase Genes (bla_{TEM}, bla_{CTX} and bla_{SHV}) Among Urinary Escherichia coli Clinical Isolates in Mashhad, Iran. Iran J Basic Med Sci, - 2012. - Vol. 15.- N 3. - P. 833-839.
6. Shahi S. K., Singh V. K., Kumar A. Detection of Escherichia coli and associated beta-lactamases genes from diabetic foot ulcers by multiplex PCR and molecular modeling and docking of SHV-1, TEM-1, and OXA-1 beta-lactamases with clindamycin and piperacillin-tazobactam.// PLoS One.-2013. - Vol. 8. – N 7. - P. e68234.

7. Мухамедов И. М., Хужаева Ш. А., Ходиев Х. А. Музей ва клиник штамм микроорганизмларнинг замонавий антибиотикларга сезгирлиги: научное издание //Новый День в Медицине. - Ташкент, 2013. - Том 4 N4. - С. 23-26.
8. Нурузова З.А. Антибиотикотипы грамотрицательных бактерий, встречающихся в родильном отделении/ З.А. Нурузова //Вестник врача общей практики. - Самарканд, 2006. - №1-2. - С. 89-90.
9. Рубцова М. Ю., Уляшова М. М., Бахман Т. Т., Шмид Р. Д., Егоров А. М. Мультипараметрическое определение генов и точечных мутаций в них для идентификации бета-лактамаз// Успехи биологической химии.- Москва, 2010. - Т. 50. - С. 303-348.
10. Egorova S., Kaftyreva L., Grimont P., Weill F. Prevalence and characterization of extended – spectrum cephalosporin-resistant nontyphoidal Salmonella isolates in adults in Saint Petersburg, Russia (2002-2005)// *Micr. Drug Resis.* – 2007.- Vol.13.-N. 2.- P.102-107.
11. Мудрак Д. Е. Молекулярно-генетические особенности устойчивости к бета-лактамам антибиотикам грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей нозокомиальных инфекций: Автореф. дис... канд. мед. наук. - Москва. 2010.- 27 с.
12. Zarfel G., Hoenigl M., Leitner E., Salzer H., Feierl G., Masoud L., Valentin T., Krause R., Grisold A. Emergence of New Delhi metallo- β -lactamase, Austria// *Emerg. Inf. Dis.*- 2011. - Vol. 17. - N.1. - P.129.
13. Шевченко О. В., Эдельштейн М. В., Степанова М. Н. Металло- β -лактамазы: значение и методы выявления у грамотрицательных неферментирующих бактерий// *Клин. микробиол., антимикроб. химиотерапия.* - Смоленск, 2007.- Т. 9.- № 3.- С. 211-218.
14. Antimicrobial resistance (AMR) reporting protocol 2015// Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control. - 2015. - P. 26 (http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Documents/2015_EARS-Net-reporting-protocol.pdf)
15. Hope R., Potz N. A., Warner M., Fagan E. J., Arnold E., Livermore D. M. Efficacy of practised screening methods for detection of cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae// *J Antimicrob Chemother.* - 2007. - Vol. 59.-N 1. - P.110-113.
16. Koo S.H., Kwon K.C., Cho H.H., Sung J.Y. Genetic basis of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from three university hospitals in Chungcheong Province, Korea // *Korean J Lab Med.* - 2010. - Vol. 30. - N 5. - P. 498-506.
17. Llanes C., Kirchgesner V., Plesiat P. Propagation of TEM- and PSE-type β -lactamases among amoxycillin- resistant *Salmonella* sP.isolated in France// *Antimicrob Agents Chemother.* - 1999. - Vol. 43. - P. 2430-2436.
18. Лагун Л. В., Жаворонок С. В. Молекулярногенетическая технология выявления резистентности энтеробактерий к бета-лактамам антибиотикам на основе геноиндикации бета-лактамаз расширенного спектра// *Лабораторная диагностика.* - Москва, 2012. -.№2 (02) . - С. 74-85.