



Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Escherichia coli*, выделенных от животных

М. Н. Исакова¹, О. В. Соколова², Н. А. Безбородова³, А. С. Кривоногова⁴, А. Г. Исаева⁵, В. Д. Зубарева⁶

ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»

(ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН), г. Екатеринбург, Россия

¹ <https://orcid.org/0000-0001-7130-5627>, e-mail: tmarya105@yandex.ru

² <https://orcid.org/0000-0002-1169-4090>, e-mail: nauka_sokolova@mail

³ <https://orcid.org/0000-0003-2793-5001>, e-mail: n-bezborodova@mail.ru

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1918-3030>, e-mail: tel-89826512934@yandex.ru

⁵ <https://orcid.org/0000-0001-8395-1247>, e-mail: isaeva.05@bk.ru

⁶ <https://orcid.org/0000-0003-0284-0276>, e-mail: zzub97@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представлены данные о фенотипической и генотипической характеристике антибиотикорезистентности клинических изолятов *Escherichia coli*, выделенных из микробных биотопов (секрет молочной железы, цервикальные смывы) крупного рогатого скота. Исследовано 127 изолятов кишечной палочки, в том числе 44 – из секрета молочной железы, 83 – из цервикальных смывов. Антибиотикорезистентность культур изучали диско-диффузионным методом, минимальные ингибирующие концентрации антибактериальных препаратов определяли методом серийных разведений, гены резистентности детектировали с помощью полимеразной цепной реакции. В результате исследований показано широкое распространение изолятов микроорганизмов с фенотипом резистентности к ансамицинам (рифампицину), полусинтетическим пенициллинам (ампициллину и амоксициллину), тетрациклинам (доксикацилину). Меньший уровень устойчивости изоляты проявляли к макролидам (азитромицину), амфениколам (левомицетину) и аминогликозидам (тобрамицину). Установлено, что клинические изоляты *Escherichia coli* чувствительны к цефалоспорином III поколения и противомикробным средствам из группы фторхинолонов. Однако регистрация у 28,46% культур промежуточной резистентности к цефалоспорином III поколения и выявление гена blaDNA, ассоциированного с развитием устойчивости к данной группе препаратов в 49,02% образцов ДНК эшерихий, изолированных из секрета молочной железы, не позволяют рекомендовать их в качестве препаратов выбора. Отсутствие гена VIM, кодирующего продукцию карбапенемаз в ДНК у выделенных изолятов, и низкий уровень фенотипической устойчивости (10,22% изолятов из цервикальных смывов) может служить одной из предпосылок для рекомендации использования карбапенемов 1-го ряда в качестве препаратов выбора для терапии заболеваний животных, ассоциированных с *Escherichia coli*, наряду со фторхинолонами, однако только в качестве препаратов резерва. Установлено, что выделенные изоляты *Escherichia coli* демонстрировали большую чувствительность к комбинированным противомикробным лекарственным средствам в сравнении с монопрепаратами.

Ключевые слова: фенотипическая и генетическая резистентность, *Escherichia coli*, изоляты, генетические маркеры, микробные биотопы, грамотрицательные бактерии, β -лактамазы расширенного спектра, антибиотики

Благодарности: Исследования выполнены в рамках Государственного задания Минобрнауки России по теме № 0532-2021-0004 «Разработка методологических подходов к мониторингу, контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности оппортунистических микроорганизмов в животноводстве».

Для цитирования: Исакова М. Н., Соколова О. В., Безбородова Н. А., Кривоногова А. С., Исаева А. Г., Зубарева В. Д. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Escherichia coli*, выделенных от животных. *Ветеринария сегодня*. 2022; 11 (1): 14–19. DOI: 10.29326/2304-196X-2022-11-1-14-19.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Исакова Мария Николаевна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник отдела репродуктивных технологий ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, 620142, Россия, г. Екатеринбург, ул. Белинского, 112 а, e-mail: tmarya105@yandex.ru.

Antimicrobial resistance in clinical *Escherichia coli* isolates obtained from animals

M. N. Isakova¹, O. V. Sokolova², N. A. Bezborodova³, A. S. Krivonogova⁴, A. G. Isaeva⁵, V. D. Zubareva⁶

Federal State Budgetary Scientific Institution "Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences"

(FSBSI UrFASRC, UrB of RAS), Ekaterinburg, Russia

¹ <https://orcid.org/0000-0001-7130-5627>, e-mail: tmarya105@yandex.ru

² <https://orcid.org/0000-0002-1169-4090>, e-mail: nauka_sokolova@mail

³ <https://orcid.org/0000-0003-2793-5001>, e-mail: n-bezborodova@mail.ru

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1918-3030>, e-mail: tel-89826512934@yandex.ru

⁵ <https://orcid.org/0000-0001-8395-1247>, e-mail: isaeva.05@bk.ru

⁶ <https://orcid.org/0000-0003-0284-0276>, e-mail: zzub97@mail.ru

SUMMARY

The article presents data on the phenotypic and genotypic characteristics of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* clinical isolates recovered from bovine microbiota (secretions from mammary glands, cervical swabs). 127 *Escherichia coli* isolates were studied, i.e. 44 from mammary glands secretions and 83 from cervical swabs. Disk diffusion method was used to study antimicrobial resistance of the cultures; minimum inhibitory concentrations of antimicrobials were determined in a serial dilution method; resistance genes were detected by polymerase chain reaction. The carried out research demonstrates a wide distribution of the isolates belonging to the phenotype resistant to ansamycins (rifampicin), semi-synthetic penicillins (ampicillin and amoxicillin), tetracyclines (doxycycline). The isolates showed a lower level of resistance to macrolides (azithromycin), amphenicols (levomycetin) and aminoglycosides (tobramycin). It was found that *Escherichia coli* clinical isolates are sensitive to third-generation cephalosporins and fluoroquinolone antimicrobials. However, since 28.46% of cultures demonstrate intermediate resistance to third-generation cephalosporins and 49.02% of *Escherichia coli* DNA samples isolated from mammal gland secretions had blaDHA gene associated with resistance to this group of antimicrobials, these antimicrobials could be hardly recommended as antibiotics of choice. Absence of VIM carbapenemase-encoding gene in the DNA of the recovered isolates and a low level of phenotypic resistance (10.22% of isolates from cervical swabs) can be one of the reasons for recommending first-line carbapenems as antibiotics of choice to treat animal diseases associated with *Escherichia coli*, along with fluoroquinolones as reserve antimicrobials. It was found that the recovered *Escherichia coli* isolates are more sensitive to combination antibiotics than to mono-antibiotics.

Keywords: phenotypic and genetic resistance, *Escherichia coli*, isolates, genetic markers, microbiota, gram-negative bacteria, extended-spectrum β -lactamases, antibiotics

Acknowledgements: The research was carried out in the framework of the State Assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 0532-2021-0004 "Developing methodological approaches for monitoring, control and containment of ARM in opportunistic pathogens in livestock production".

For citation: Isakova M. N., Sokolova O. V., Bezborodova N. A., Krivonogova A. S., Isaeva A. G., Zubareva V. D. Antimicrobial resistance in clinical *Escherichia coli* isolates obtained from animals. *Veterinary Science Today*. 2022; 11 (1): 14–19. DOI: 10.29326/2304-196X-2022-11-1-14-19.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Mariya N. Isakova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Department of Reproductive Technologies, FSBSI UrFASRC UrB of RAS, 620142, Russia, Ekaterinburg, ul. Belinsky, 112 a, e-mail: tmarya105@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Escherichia coli является наиболее распространенным грамотрицательным бактериальным патогеном, представляющим как клиническую, так и эпидемиологическую проблему, вызывает ряд инфекционно-воспалительных заболеваний у животных [1–3].

В настоящее время нарушение схем и протоколов антимикробной химиотерапии в животноводстве создает условия для формирования резервуара резистентных штаммов *E. coli* в организме животных, которые способны передаваться человеку, в том числе через пищевые продукты и объекты, контаминированные устойчивыми к антимикробным препаратам бактериями, что представляет собой серьезную эпидемиологическую угрозу [3–7].

Устойчивость изолятов кишечной палочки к антибактериальным препаратам обусловлена как природной резистентностью микроорганизма к основным клинически значимым антимикробным веществам, так и реализацией генетически детерминированных молекулярных механизмов устойчивости и вирулентности, приобретенных главным образом за счет горизонтального переноса кодирующих их носителей генетической информации [8–11]. Внехромосомные факторы создают основу формирования резистентности быстрого типа, которая способна реализоваться в течение 1–2 лет [12].

Данные мониторинга антимикробной резистентности (AMP) клинических изолятов *E. coli*, выделенных от животных на территории Российской Федерации,

неполные и различаются локально в зависимости от региона и периода исследований [13–15].

При этом для проведения рациональной антибактериальной терапии у сельскохозяйственных животных необходимо изучение устойчивости кишечной палочки к антимикробным препаратам.

В связи с вышеизложенным целью данной работы явилось изучение фенотипической и генотипической антибиотикорезистентности клинических изолятов *E. coli*, выделенных от крупного рогатого скота на территории Уральского региона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые образцы. Независимо полученные изоляты *E. coli* ($n = 127$) были выделены в период с 2016 по 2021 г. из клинических материалов от крупного рогатого скота животноводческих организаций Уральского региона.

Питательные среды или реактивы. В работе применяли дифференциально-диагностические питательные среды: среду Эндо, среду Левина, среду с сорбитом, мясопептонный агар (МПА), кровяной агар, агар Манка, среду Олькеницкого, среду Симмонса (ФБУН ГНЦ ПМБ, Россия). Биохимические свойства бактериальных культур определяли с помощью набора реагентов «Пластинки биохимические, дифференцирующие энтеробактерии (ПБДЭ)» (ООО «НПО «Диагностические системы», Россия) согласно инструкциям производителя.

Микробиологические исследования проводили в соответствии с «Методическими указаниями по бактериологической диагностике колибактериоза (эшерихиоза) животных», утвержденными Минсельхозом России 27 июля 2000 г № 13-7-2/2117 [16].

У выделенных культур *E. coli* изучали биохимические свойства: образование уреазы, β -D-галактозидазы, β -глюкозидазы, фосфатазы, лизиндекарбоксилазы, орнитиндекарбоксилазы, аргининдегидролазы, нитритредуктазы, сероводорода, индола, ацетона (ацетилметилкарбинола); ферментацию глюкозы, сахарозы, маннита, трегалозы, лактозы, маннозы, ксилозы, рибозы, целлобиозы, малоната, цитрата, цитрата натрия с глюкозой, инозитола, сорбитола, арабинозы, мальтозы.

Учет результатов биохимических реакций проводили визуально. Выделенные культуры идентифицировали по определителю бактерий Берджи¹.

Фенотип резистентности выделенных изолятов к 15 антимикробным препаратам (АМП) из 10 групп (ансамбицины, тетрациклины, цефалоспорины III поколения, пенициллины, макролиды, фторхинолоны II поколения, амфениколы, аминогликозиды, гликопептиды, карбапенемы) определяли диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам» [17]. В работе использовали стандартные коммерческие диски (ООО «НИЦФ», Россия) с известным содержанием действующего вещества: меропенем – 10 мкг, ципрофлоксацин – 5 мкг, рифампицин – 5 мкг, офлоксацин – 5 мкг, ампициллин – 10 мкг, амоксициллин – 20 мкг, левомицетин – 30 мкг, доксициклин – 30 мкг, цефтриаксон – 30 мкг, энрофлоксацин – 5 мкг, тетрациклин – 30 мкг, азитромицин – 15 мкг, ванкомицин – 30 мкг, гентамицин – 120 мкг, тобрамицин – 10 мкг. Интерпретацию результатов осуществляли с учетом рекомендаций Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам [18].

Определение минимальных ингибирующих концентраций (МИК) антибактериальных препаратов, в том числе комплексных лекарственных средств, предназначенных для лечения воспалительных заболеваний молочной железы и органов репродуктивной системы (для изолятов, выделенных из секрета молочной железы и цервикальных смывов животных), проводили методом серийных разведений с добавлением бактериальной суспензии, содержащей 10^7 бактерий в 1 мл. В качестве контроля чистоты роста культур использовали бульон и взвесь бактерий без антибиотика, для контроля стерильности среды – бульон с антибиотиком без культуры. Посевы инкубировали в термостате в течение 24 ч [17].

Молекулярно-генетические исследования с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили в соответствии с инструкциями к коммерческим тест-системам. В работе использовали набор для выделения ДНК Diatom DNA Prep 200 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Генетические детерминанты резистентности к АМП выявляли в ПЦР с использованием наборов реагентов компании ООО «НПФ «Литех» (Рос-

сия). Определяли ген blaDHA, кодирующий плазмидоопосредованную β -лактамазу AmpC и обуславливающий резистентность бактерий семейства *Enterobacteriaceae* к защищенным пенициллинам и цефалоспорином широкого спектра действия [16, 17, 19, 20]; ген CTX-M, кодирующий β -лактамазы расширенного спектра, мобилизованный подвижными генетическими элементами (транспозонами, интегронами, IS-элементами) и опосредующий формирование мультирезистентности; ген VIM, расположенный на неконъюгативной плазмиде, включающей интегрон 1-го класса и обуславливающий продуцирование карбапенемаз. ПЦР проводили в режиме реального времени с применением анализатора Applied Biosystems QuantStudio™ 5 (Thermo Fisher Scientific Inc., США).

При статистической обработке данных использовали стандартный пакет Microsoft Excel 2010 и методы описательной статистики: проценты, частоты, частотное распределение и т. д.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определение АМП изолятов *E. coli* диско-диффузионным методом. Результаты изучения антибиотикорезистентности 127 изолятов *E. coli*, выделенных из биологического материала от коров, представлены на рисунке.

Профиль АМП изолятов *E. coli*, выделенных из секрета молочной железы, характеризовался высокими показателями устойчивости (54,54%) к группе пенициллинов, при этом к ампициллину были резистентными 49,99% культур, а к амоксициллину – 4,55%. Резистентностью к рифампицину и группе тетрациклинов обладали 47,72 и 45,46% изолятов кишечной палочки соответственно. К группе амфениколов (левомицетин) невосприимчивыми оказались 15,91% культур кишечной палочки. У 11,36% изолятов выявлена резистентность к аминогликозидам (тобрамицин). Минимальное количество резистентных изолятов кишечной палочки выявлено в отношении антимикробных препаратов следующих групп: фторхинолоны II поколения (ципрофлоксацин – 2,27%, энрофлоксацин – 4,55%, офлоксацин – 6,82%), макролиды (азитромицин – 4,55%), цефалоспорины III поколения (цефтриаксон – 6,82%).

Установлено, что 31,81% изолятов кишечной палочки, выделенных из секрета молочной железы коров, показали промежуточную резистентность к тобрамицину, относящемуся к группе аминогликозидов. К левомицетину промежуточную резистентностью обладали 29,55% выделенных культур *E. coli*, к ципрофлоксацину и цефтриаксону – 22,73% изолятов кишечной палочки. К представителям групп тетрациклинов (доксициклин) и фторхинолонов II поколения (энрофлоксацин) промежуточная резистентность была выявлена у 15,91% изолятов.

Среди изолятов *E. coli*, выделенных из цервикальных смывов от коров, преобладали фенотипы, устойчивые к антимикробным препаратам из группы пенициллинов: к ампициллину и амоксициллину были невосприимчивы 42,17 и 36,15% культур. У 53,01% изолятов обнаружена устойчивость к рифампицину – основному представителю группы ансамбицинов. К доксициклину устойчивыми оказались 25,30% изолятов кишечной палочки, а к тетрациклину – 7,23%. Минимальное количество изолятов *E. coli* было резистентным к цефалоспорином III поколения (3,61%) и аминогликози-

¹ Определитель бактерий Берджи: в 2-х томах. Т. 1. Под ред. Дж. Хоул-та, Н. Крига, П. Снита, Дж. Стейли, С. Уилльямса. 9-е изд. М.: Мир; 1997. 432 с.

дам, а именно к гентамицину (2,41%). К представителю группы цефалоспоринов III поколения – цефтриаксону – промежуточная резистентность установлена у 32,53% изолятов. В отношении 30,65% изолятов выявлена промежуточная устойчивость к группе карбапенемов. К левомицетину промежуточной резистентностью обладали 27,02% культур *E. coli*. К представителям группы фторхинолонов II поколения, а именно цiproфлоксацину, офлоксацину и энрофлоксацину, промежуточная устойчивость выявлена у 16,87; 22,8 и 16,87% изолятов соответственно.

Результаты изучения АМР 127 изолятов *E. coli* показали, что многие из них обладают полирезистентностью: 64,5% изученных культур устойчивы к четырем классам АМП, 54,33% – к пяти классам. Мультирезистентными, характеризующимися устойчивостью к шести классам АМП, были 16,6% изолятов бактерий.

Определение МИК антибактериальных препаратов коммерческого производства. Наибольшей резистентностью изоляты *E. coli*, выделенные из секрета молочной железы коров, обладали к лекарственным средствам, в состав которых входит действующее вещество клоксациллин (группа пенициллинов) – 13,64%. Комбинированные антибактериальные препараты на основе клоксациллина были наиболее активны в отношении *E. coli*. Так, при совместном использовании АМП клоксациллин + бензатин и клоксациллин + неомицин, сульфат + дексаметазон + трипсин устойчивость регистрировали только у 6,82% изолятов, при комбинации клоксациллин + ампициллин + бензатиновая кислота – у 2,27% изолятов. У 6,81% культур кишечной палочки обнаружена резистентность к препаратам цефалоспоринового ряда I поколения на основе цефалония и цефепима. Наименьшая устойчивость выявлена к комбинированным препаратам из групп тетрациклинов (2,27%) и аминогликозидов (1,30%). К антимикробным средствам групп цефалоспоринов II и III поколения промежуточную резистентность имели 4,34 и 4,55% изолятов соответственно.

Культуры *E. coli*, выделенные из цервикальных смывов от коров, наибольшую резистентность демонстрировали к лекарственным средствам на основе синтетического противогрибкового средства из группы производных имидазола – 12,05%. К коммерческим препаратам, содержащим вещества из групп макролидов и ансамицинов, устойчивыми были соответственно 6,02 и 8,40% изолятов. К полипептидному антибиотику на основе колистина сульфата и тилозина тартрата промежуточной резистентностью обладали 4,82% изолятов. В отношении 4,80% изолятов установлена промежуточная устойчивость к препарату на основе хлортетрациклина гидрохлорида.

Детекция генетических детерминант резистентности у изолятов *E. coli*. При молекулярно-генетических исследованиях ген CTX-M, обуславливающий резистентность бактерий семейства *Enterobacteriaceae* к фторхинолонам и цефалоспорином I поколения (цефазолин), был обнаружен в специфических участках ДНК *E. coli* в 9,56% случаев, при этом 6,95% культур выделены из секрета молочной железы и 2,61% изолированы из цервикальных смывов. Ген blaDHA, определяющий устойчивость к защищенным пенициллинам (ампициллину, амоксициллину, тикарциллину, пиперациллину, тазобактаму) и цефалоспорином III и IV поколения (цефотаксиму, цефоперазону, цефтриаксону,

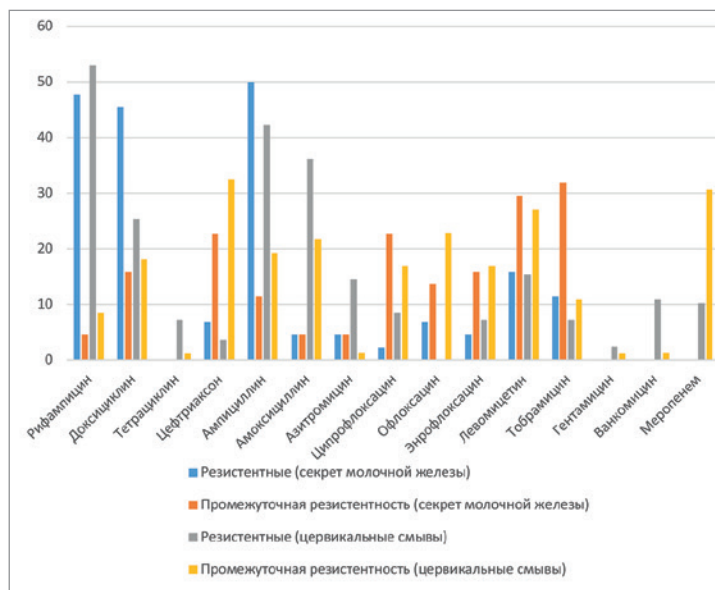


Рис. Профиль антибиотикорезистентности клинических изолятов *Escherichia coli*, выделенных от крупного рогатого скота (%)

Fig. ARM profile of *Escherichia coli* clinical isolates recovered from cattle (%)

цефтибутену, цефтазидиму, цефиксиму, цефподоксиму, цефодизиму, цефетамету), выявлен в 49,02% образцов ДНК *E. coli*, изолированной из секрета молочной железы. Ген VIM, кодирующий продукцию карбапенемаз и обуславливающий устойчивость к карбапенемам 1-го ряда (меропенем, имипенем, дорипенем), не был детектирован ни в одной из ДНК *E. coli*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ фенотипических и генотипических характеристик 127 клинических изолятов *E. coli* показал превалирование культур микроорганизмов (64,5%), резистентных к ансамицинам, полусинтетическим пенициллинам, тетрациклинам (доксидоциклин).

Наибольшую активность в отношении кишечной палочки проявляли фторхинолоны, которые могут быть рекомендованы для лечения заболеваний репродуктивной системы коров, обусловленных данным возбудителем. Клинические изоляты *E. coli* были чувствительны к цефалоспорином III поколения. Однако присутствие в этой группе микроорганизмов 28,46% изолятов с промежуточной резистентностью и выявление гена blaDHA в 49,02% образцов ДНК *E. coli* не позволяет рекомендовать данные препараты для проведения антимикробной терапии в отношении инфекций, вызванных кишечной палочкой [21].

В результате проведенных исследований установлена высокая устойчивость к карбапенемам (10,22%), что является неблагоприятным прогностическим признаком, подтверждающим общую эпидемиологическую тенденцию к распространению резистентных к этим антимикробным средствам культур микроорганизмов. Необходимо подчеркнуть, что карбапенемы применяются в медицине только в качестве антибактериальных препаратов резерва [22]. Отсутствие детекции гена VIM не исключает наличия других генов, кодирующих продукцию карбапенемаз.

В целом тенденция к формированию устойчивости к карбапенемам и цефалоспорином III поколения является маркером полирезистентности бактерий семейства *Enterobacteriaceae* [23].

У выделенных изолятов установлена чувствительность к антибактериальным средствам в составе комплексных лекарственных препаратов. Однако их широкое применение несет риск формирования перекрестной резистентности к АМП из разных групп и развития полирезистентности.

Результаты изучения фенотипической и генотипической антибиотикорезистентности клинических изолятов *E. coli*, выделенных от крупного рогатого скота на территории Уральского региона, имеют важное значение в системном подходе к рациональной фармакотерапии, контроле и сдерживании распространения устойчивости к антибиотикам в животноводстве.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paitan Y. Current Trends in Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli*. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2018; 416: 181–211. DOI: 10.1007/82_2018_110.
2. Kaushik P., Anjay A., Kumari S., Dayal S., Kumar S. Antimicrobial resistance and molecular characterisation of *E. coli* from poultry in Eastern India. *Vet. Ital.* 2018; 54 (3): 197–204. DOI: 10.12834/VetIt.330.1382.2.
3. Krivonogova A., Isaeva A., Poryvaeva A., Chentsova A., Sharavyev P. Inhibitory effect of plant metabolites of *Nigella sativa* on conditionally pathogenic microflora of productive animals. *E3S Web of Conferences EFSC.* 2021; 282:04014. DOI: 10.1051/e3sconf/202128204014.
4. Gregova G., Kmet V. Antibiotic resistance and virulence of *Escherichia coli* strains isolated from animal rendering plant. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1):17108. DOI: 10.1038/s41598-020-72851-5.
5. Lalak A., Wasyl D., Zajac M., Skarzyńska M., Hoszowski A., Samcik I., et al. Mechanisms of cephalosporin resistance in indicator *Escherichia coli* isolated from food animals. *Vet. Microbiol.* 2016; 194: 69–73. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.01.023.
6. Ranjbar R., Moradi H., Harzandi N., Kheiri R., Khamesipour F. Интегрон-зависимые механизмы резистентности к антибиотикам у штаммов *Escherichia coli*, выделенных из человека и животных в двух провинциях Ирана. *Современные технологии в медицине.* 2019; 11 (4): 64–73. DOI: 10.17691/stm2019.11.4.07.
7. Buberger M. L., Mo S. S., Sekse C., Sunde M., Wasteson Y., Witsoe L. L. Population structure and uropathogenic potential of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from retail chicken meat. *BMC Microbiol.* 2021; 21 (1):94. DOI: 10.1186/s12866-021-02160-y.
8. Reshadi P., Heydari F., Ghanbarpour R., Bagheri M., Jajarmi M., Amiri M., et al. Molecular characterization and antimicrobial resistance of potentially human-pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from riding horses. *BMC Vet. Res.* 2021; 17 (1): 131. DOI: 10.1186/s12917-021-02832-x.
9. Poirel L., Madec J. Y., Lupo A., Schink A. K., Kieffer N., Nordmann P., Schwarz S. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol. Spectr.* 2018; 6 (4). DOI: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017.
10. Аль-Хаммаш Н. М., Игнатенко А. В. Анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов *E. coli*. *Труды БГТУ. Химия, технология органических веществ и биотехнология.* 2012; 4 (151): 173–175. eLIBRARY ID: 22002362.
11. Nolivos S., Cayron J., Dedieu A., Page A., Delolme F., Lesterlin C. Role of AcrAB-TolC multidrug efflux pump in drug-resistance acquisition by plasmid transfer. *Science.* 2019; 364 (6442): 778–782. DOI: 10.1126/science.aav6390.
12. Ilbeigi K., Askari Badouei M., Vaezi H., Zaheri H., Aghasharif S., Kafshdouzan K. Molecular survey of mcr1 and mcr2 plasmid mediated colistin resistance genes in *Escherichia coli* isolates of animal origin in Iran. *BMC Res. Notes.* 2021; 14 (1):107. DOI: 10.1186/s13104-021-05519-6.
13. Фармакология с рецептурой: учебник для медицинских и фармацевтических учреждений среднего профессионального образования. Под ред. В. М. Виноградова. 6-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит; 2016. 647 с.
14. Парамонова Н. Ю., Фириченкова С. В. Результаты территориального мониторинга антибиотикорезистентности кишечной палочки. *Вестник ветеринарии.* 2011; 4 (59): 78–80. eLIBRARY ID: 17069905.
15. Литвинова А. Р., Шевченко А. А. Распространение *E. coli* в Краснодарском крае. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии.* 2020; 1: 44–46. DOI: 10.17238/issn2072-6023.2020.1.44.
16. Методические указания по бактериологической диагностике колик бактериоза (эшерихиоза) животных: утв. Минсельхозом РФ

от 27.07.2000 № 13-7-2/2117. Режим доступа: <https://standartgost.ru/g/pkey-14293737720>.

17. МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. М.: Федеральный центр госстандартизации Минздрава России. 2004. 91 с. Режим доступа: https://fcgi.ru/download/elektronnaya_baza_metod_dokum/muk_1890-04.pdf.

18. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. Режим доступа: <https://iacmac.ru/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf>.

19. Bezborodova N. A., Isakova M. N., Ryapsova M. V., Sokolova O. V. Analysis of the antibiotic resistance genes of microorganisms in the milk of cows and goats. *Reproduction in Domestic Animals.* 2019; 54 (S3):104. DOI: 10.1111/rda.13528.

20. Ingth B., Paul D., Maurya A. P., Bora D., Chanda D. D., Chakravarty A., Bhattacharjee A. Occurrence of *bla*_{DHA-1} mediated cephalosporin resistance in *Escherichia coli* and their transcriptional response against cephalosporin stress: a report from India. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2017; 16 (1):13. DOI: 10.1186/s12941-017-0189-x.

21. ECDC. The bacterial challenge: time to react. Stockholm. 2009. 42 p. DOI: 10.2900/2518.

22. Кузьмина А. В., Асеева И. Л., Поливанов В. А., Зырянов С. К. Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов. *Качественная клиническая практика.* 2016; 4:48–53. eLIBRARY ID: 29246908.

23. Макавичик С. А., Кротова А. Л., Баргман Ж. Е., Сухинин А. А., Приходько Е. И. Механизмы резистентности к антимикробным препаратам у микроорганизмов, выделенных от крупного рогатого скота. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии.* 2020; 4: 41–46. DOI: 10.17238/issn2072-6023.2020.4.41.

REFERENCES

1. Paitan Y. Current Trends in Antimicrobial Resistance of *Escherichia coli*. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2018; 416: 181–211. DOI: 10.1007/82_2018_110.
2. Kaushik P., Anjay A., Kumari S., Dayal S., Kumar S. Antimicrobial resistance and molecular characterisation of *E. coli* from poultry in Eastern India. *Vet. Ital.* 2018; 54 (3): 197–204. DOI: 10.12834/VetIt.330.1382.2.
3. Krivonogova A., Isaeva A., Poryvaeva A., Chentsova A., Sharavyev P. Inhibitory effect of plant metabolites of *Nigella sativa* on conditionally pathogenic microflora of productive animals. *E3S Web of Conferences EFSC.* 2021; 282:04014. DOI: 10.1051/e3sconf/202128204014.
4. Gregova G., Kmet V. Antibiotic resistance and virulence of *Escherichia coli* strains isolated from animal rendering plant. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1):17108. DOI: 10.1038/s41598-020-72851-5.
5. Lalak A., Wasyl D., Zajac M., Skarzyńska M., Hoszowski A., Samcik I., et al. Mechanisms of cephalosporin resistance in indicator *Escherichia coli* isolated from food animals. *Vet. Microbiol.* 2016; 194: 69–73. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.01.023.
6. Ranjbar R., Moradi H., Harzandi N., Kheiri R., Khamesipour F. Integrin-associated antibiotic resistance patterns in *Escherichia coli* strains isolated from human and animal sources in two provinces of Iran. *Sovremennyye tehnologii v medicine.* 2019; 11 (4): 64–73. DOI: 10.17691/stm2019.11.4.07. (in Russ.)
7. Buberger M. L., Mo S. S., Sekse C., Sunde M., Wasteson Y., Witsoe L. L. Population structure and uropathogenic potential of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from retail chicken meat. *BMC Microbiol.* 2021; 21 (1):94. DOI: 10.1186/s12866-021-02160-y.
8. Reshadi P., Heydari F., Ghanbarpour R., Bagheri M., Jajarmi M., Amiri M., et al. Molecular characterization and antimicrobial resistance of potentially human-pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from riding horses. *BMC Vet. Res.* 2021; 17 (1):131. DOI: 10.1186/s12917-021-02832-x.
9. Poirel L., Madec J. Y., Lupo A., Schink A. K., Kieffer N., Nordmann P., Schwarz S. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol. Spectr.* 2018; 6 (4). DOI: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0026-2017.
10. Al-Khammash N. M., Ignatenko A. V. Analiz antibiotikorezistentnosti mikroorganizmov *E. coli* = ARM analysis of *E. coli*. *Proceedings of BSTU. Chemistry, organic substances technology and biotechnology.* 2012; 4 (151): 173–175. eLIBRARY ID: 22002362.
11. Nolivos S., Cayron J., Dedieu A., Page A., Delolme F., Lesterlin C. Role of AcrAB-TolC multidrug efflux pump in drug-resistance acquisition by plasmid transfer. *Science.* 2019; 364 (6442): 778–782. DOI: 10.1126/science.aav6390.
12. Ilbeigi K., Askari Badouei M., Vaezi H., Zaheri H., Aghasharif S., Kafshdouzan K. Molecular survey of mcr1 and mcr2 plasmid mediated colistin resistance genes in *Escherichia coli* isolates of animal origin in Iran. *BMC Res. Notes.* 2021; 14 (1):107. DOI: 10.1186/s13104-021-05519-6.
13. Farmakologiya s retsepturoi: uchebnik dlya meditsinskikh i farmatsevticheskikh uchrezhdenii srednego professional'nogo obrazovaniya =

Pharmaceutical formulation: a textbook for medical and pharmaceutical institutions of secondary vocational education. Ed. by V. M. Vinogradov. 6th ed., revised and updated. Saint Petersburg: SpetsLit; 2016. 647 p. (in Russ.)

14. Paramonova N. Yu., Firichenkova S. V. Territorial monitoring data on antibiotic resistance in colibacillus. *Vestnik veterinarii*. 2011; 4 (59): 78–80. eLIBRARY ID: 17069905. (in Russ.)

15. Litvinova A. R., Shevchenko A. A. Distribution of *E. coli* in the Krasnodar territory. *Issues of Legal Regulation in Veterinary Medicine*. 2020; 1: 44–46. DOI: 10.17238/issn2072-6023.2020.1.44. (in Russ.)

16. Metodicheskie ukazaniya po bakteriologicheskoi diagnostike kolibakterioza (esherikhioza) zhivotnykh = Guidance on bacteriological diagnosis of colibacteriosis in animals: approved. Ministry of Agriculture of the Russian Federation July 27, 2000 No. 13-7-2/2117. Available at: <https://standart.gost.ru/g/pkey-14293737720>. (in Russ.)

17. MUK 4.2.1890-04 Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam = Metodical Guidelines 4.2.1890-04 Determination of sensitivity of microorganisms to antibacterials. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia. 2004. 91 p. Available at: https://fcgje.ru/download/elektronnaya_baza_metod_dokum/muk_1890-04.pdf. (in Russ.)

18. EUCAST Clinical breakpoints – bacteria v.10.0. Available at: <https://iaacmac.ru/ru/docs/eucast/eucast-clinical-breakpoints-bacteria-10.0-rus.pdf>. (in Russ.)

19. Bezborodova N. A., Isakova M. N., Ryaposova M. V., Sokolova O. V. Analysis of the antibiotic resistance genes of microorganisms in the milk of cows and goats. *Reproduction in Domestic Animals*. 2019; 54 (S3):104. DOI: 10.1111/rda.13528.

20. Ingiti B., Paul D., Maurya A. P., Bora D., Chanda D. D., Chakravarty A., Bhattacharjee A. Occurrence of *blaDHA-1* mediated cephalosporin resistance in *Escherichia coli* and their transcriptional response against cephalosporin stress: a report from India. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2017; 16 (1): 13. DOI: 10.1186/s12941-017-0189-x.

21. ECDC. The bacterial challenge: time to react. Stockholm. 2009. 42 p. DOI: 10.2900/2518.

22. Kuz'mina A. V., Asetskaia I. L., Polivanov V. A., Zyryanov S. K. Medication errors associated with carbapenems. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2016; 4: 48–53. eLIBRARY ID: 29246908. (in Russ.)

23. Makavchik S. A., Krotova A. L., Bargman J. E., Sukhinin A. A., Prikhodko E. I. Resistance mechanisms of bacterial isolates from cattle to antibiotics. *Issues of Legal Regulation in Veterinary Medicine*. 2020; 4: 41–46. DOI: 10.17238/issn2072-6023.2020.4.41. (in Russ.)

Поступила в редакцию / Received 12.08.2021

Доработана после рецензирования / Revised 23.09.2021

Принята к публикации / Accepted 12.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Исакова Мария Николаевна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник отдела репродуктивных технологий ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия.

Соколова Ольга Васильевна, доктор ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории геномных исследований и селекции животных ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия.

Безбородова Наталья Александровна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник отдела ветеринарно-лабораторной диагностики с испытательной лабораторией ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия.

Кривоногова Анна Сергеевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических технологий ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия.

Исаева Альбина Геннадьевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела эпизоотологического мониторинга и прогнозирования инфекционных болезней ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия.

Зубарева Владлена Дмитриевна, старший специалист лаборатории геномных исследований и селекции животных ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия.

Mariya N. Isakova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Department of Reproductive Technologies, FSBSI UrFASRC UrB of RAS, Ekaterinburg, Russia.

Olga V. Sokolova, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Animal Genomics and Selection, FSBSI UrFASRC UrB of RAS, Ekaterinburg, Russia.

Natalia A. Bezborodova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Department of Veterinary Laboratory Diagnosis with Testing Laboratory, FSBSI UrFASRC UrB of RAS, Ekaterinburg, Russia.

Anna S. Krivonogova, Doctor of Science (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Biological Technology, FSBSI UrFASRC UrB of RAS, Ekaterinburg, Russia.

Albina G. Isaeva, Doctor of Science (Biology), Leading Researcher, Department of Epizootological Monitoring and Prognosis of Animals' Infectious Diseases, FSBSI UrFASRC UrB of RAS, Ekaterinburg, Russia.

Vladlena D. Zubareva, Senior Specialist, Laboratory of Animal Genomics and Selection, FSBSI UrFASRC UrB of RAS, Ekaterinburg, Russia.