

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-82-89

УДК 616.6:579.842.11(470.44)

А.В. Казанцев<sup>1</sup>, М.В. Проскурякова<sup>1</sup>, Е.С. Казакова<sup>1</sup>, Н.А. Осина<sup>1</sup>, И.Г. Швиденко<sup>2</sup>, А.Н. Микеров<sup>2,3</sup>**Антибиотикорезистентность уропатогенных *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в урологическом стационаре клинической больницы Саратова**<sup>1</sup>ФКУН «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Саратов, Российская Федерация; <sup>3</sup>Саратовский медицинский научный центр гигиены ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Саратов, Российская Федерация

**Цель работы** – изучить профиль антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в урологическом стационаре клинической больницы Саратова, в зависимости от принадлежности к филогенетическим группам и подгруппам, О-серогруппам. **Материалы и методы.** У 102 штаммов уропатогенных *E. coli* (УПЭК), выделенных из мочи пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, изучена чувствительность/устойчивость к 25 различным антибактериальным препаратам. Исследования проводили с использованием диско-диффузионного метода. Методом двойных дисков оценена продукция бета-лактамаз расширенного спектра. Продукцию карбапенемаз определяли с использованием СИМ-теста. Методом ПЦР определяли принадлежность к филогенетическим группам и подгруппам, О-серогруппам, а также частоту встречаемости генов *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*, кодирующих белки, опосредующих развитие резистентности к колистину. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что все штаммы уропатогенных *E. coli* в той или иной мере обладают резистентностью к антибактериальным препаратам. У всех изученных 102 штаммов выявлена резистентность к 23 антибактериальным препаратам из 8 функциональных групп. Резистентность штаммов уропатогенных *E. coli* в зависимости от принадлежности к филогенетическим группам и подгруппам, О-серогруппам имела определенные отличия. Штаммы уропатогенных *E. coli*, обладающие высокой резистентностью (до 100,0 %), принадлежали к филогенетической подгруппе B2<sub>3</sub>, основными представителями которой являются культуры наиболее часто встречающейся O25-серогруппы. Фенотипически подтверждена продукция бета-лактамаз расширенного спектра для 69 (67,6 %) штаммов. Карбапенемазопroduцирующие культуры в исследовании не выявлены. У 3 штаммов (2,9 %) УПЭК выявлены гены *mcr-1* и *mcr-2*, кодирующие резистентность к колистину.

**Ключевые слова:** уропатогенные *Escherichia coli*, инфекции мочевыводящих путей, антибиотикорезистентность, О-серогруппы, филогенетическая характеристика, бета-лактамазы расширенного действия.

Корреспондирующий автор: Казанцев Андрей Васильевич, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Для цитирования: Казанцев А.В., Проскурякова М.В., Казакова Е.С., Осина Н.А., Швиденко И.Г., Микеров А.Н. Антибиотикорезистентность уропатогенных *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в урологическом стационаре клинической больницы Саратова. Проблемы особо опасных инфекций. 2022; 3:82–89. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-82-89

Поступила 16.09.2022. Принята к публ. 20.09.2022.

A.V. Kazantsev<sup>1</sup>, M.V. Proskuryakova<sup>1</sup>, E.S. Kazakova<sup>1</sup>, N.A. Osina<sup>1</sup>, I.G. Shvidenko<sup>2</sup>, A.N. Mikerov<sup>2,3</sup>**Antibiotic Resistance of Uropathogenic *Escherichia coli* Isolated from Patients with Urinary Tract Infections at the Urological Inpatient Facility of the Saratov Clinical Hospital**<sup>1</sup>Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, Saratov, Russian Federation;<sup>2</sup>Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation;<sup>3</sup>Saratov Medical Scientific Center of Hygiene, Federal Scientific Center of Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Saratov, Russian Federation

**Abstract.** The aim of the work was to study the profile of antibiotic resistance of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from patients with urinary tract infections in the urological inpatient facility of the clinical hospital in the Saratov city, depending on appurtenance to phylogenetic groups and subgroups, as well as O-serogroups. **Materials and methods.** We assessed sensitivity/resistance to 25 different antibacterial drugs in 102 strains of uropathogenic *E. coli*. The studies were carried out using the disk diffusion method. The production of extended spectrum beta-lactamases was evaluated by the double disk method. Carbapenemase output was determined using the CIM test. The PCR method was applied to determine appurtenance to phylogenetic groups and subgroups, O-serogroups, as well as the frequency of occurrence of the *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5* genes encoding the proteins that mediate the development of resistance to colistin. **Results and discussion.** It has been established that all strains of uropathogenic *E. coli* are more or less resistant to antibacterial drugs. All studied 102 strains showed resistance to 23 antibacterial drugs from 8 functional groups. The resistance of uropathogenic *E. coli* had certain differences depending on belonging to phylogenetic groups and subgroups, O-serogroups. Strains of uropathogenic *E. coli* with high resistance (up to 100 %) belonged to the B2<sub>3</sub> phylogenetic group, the main representatives of which are cultures of the most common O-25 serogroup. The production of extended-spectrum beta-lactamases has been phenotypically confirmed for 69 (67.6 %) strains. No carbapenemase-producing cultures were found in the study. The *mcr-1* and *mcr-2* genes encoding resistance to colistin have been identified in 3 uropathogenic *E. coli* strains (2.9 %).

**Key words:** uropathogenic *Escherichia coli*, urinary tract infections, antibiotic resistance, O-serogroups, phylogenetic characteristics, extended-spectrum beta-lactamases

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

**Corresponding author:** Andrei V. Kazantsev, e-mail: rusrapl@microbe.ru.

**Citation:** Kazantsev A.V., Proskuryakova M.V., Kazakova E.S., Osina N.A., Shvidenko I.G., Mikerov A.N. Antibiotic Resistance of Uropathogenic *Escherichia coli* Isolated from Patients with Urinary Tract Infections at the Urological Inpatient Facility of the Saratov Clinical Hospital. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 3:82–89. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-82-89

Received 16.09.2022. Accepted 20.09.2022.

Kazantsev A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1790-0411>

Proskuryakova M.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7171-855X>

Osina N.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0954-5683>

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – одни из наиболее распространенных и часто встречающихся заболеваний, обусловленных патогенами бактериальной природы. В этиологической структуре возбудителей ИМП преобладает уропатогенная *Escherichia coli* (УПЭК), которая вызывает до 90 % внегоспитальных и до 50 % госпитальных случаев ИМП [1]. В качестве одного из эффективных способов лечения ИМП рассматривается применение антибактериальных препаратов (АБП). Эффективность такой терапии зависит от чувствительности возбудителя к используемым АБП. Определенные опасения вызывает отмечаемое в настоящее время снижение чувствительности к АБП, а также выявление штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, встречаемое и среди представителей УПЭК [2].

По классификации, предложенной О. Clermont *et al.* [3] и Р. Escobar-Paramo *et al.* [4], культуры *E. coli* разделяют на четыре основные филогенетические группы: А, В1, В2 и D, – при этом группы А, В2, D подразделяются на подгруппы А<sub>0</sub> и А<sub>1</sub>, В2<sub>2</sub> и В2<sub>3</sub>, D<sub>1</sub> и D<sub>2</sub> соответственно. Наиболее часто встречающиеся при ИМП штаммы УПЭК принадлежат в основном к филогенетической группе В2 и реже к группе D. Данные группы имеют больше детерминант вирулентности, которые опосредуют развитие инфекционного процесса с помощью токсинов, систем утилизации железа (сидерофоров), факторов адгезии, устойчивости к действию иммунной системы и др. [5, 6]. Филогенетические группы А, В1 и D обычно принадлежат к штаммам, выделенным при заболеваниях внекишечной локализации, и в этиологии ИМП имеют меньшую выраженность.

Штаммы УПЭК относятся к O1, O2, O4, O6, O7, O8, O15, O16, O18, O21, O22, O25, O75 и O83-серогруппам и характеризуются определенным профилем факторов вирулентности, а также резистентностью/чувствительностью к АБП [1, 7–9]. Кроме того, увеличивается доля штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), а также распространение штаммов, резистентных к карбапенемам [10]. В настоящее время появляются данные о распространении у штаммов УПЭК гена *mcr*, кодирующего синтез резистентности к колистину – АБП резерва, используемого для лечения пациентов с множественной лекарственной устойчивостью [11]. Однако вопреки указанным фактам в доступной нам литературе отсутствуют данные о распространении антибиотикорезистент-

ных штаммов патогена среди пациентов урологических стационаров как на территории Саратова, так и Саратовской области. Актуальным являются исследования, направленные на локальный мониторинг антибиотикорезистентности штаммов УПЭК с целью коррекции эмпирической антибактериальной терапии и повышения качества лечения пациентов с ИМП.

**Цель работы** – изучить профиль антибиотикорезистентности уропатогенных штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей в урологическом стационаре клинической больницы Саратова в зависимости от принадлежности к филогенетическим группам и подгруппам, O-серогруппам.

## Материалы и методы

Культуры *E. coli* (n=102) выделены из образцов мочи от 102 пациентов (мужчины – 28 %, женщины – 72 %) при поступлении в урологические отделения ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 8» в 2017–2018 гг.

Штаммы *E. coli* выделены из образцов мочи пациентов в диагностически значимом титре (степень бактериурии  $\geq 10^5$  КОЕ/мл) с одним из следующих диагнозов: калькулезный пиелонефрит, острый пиелонефрит, хронический пиелонефрит, острый цистит, хронический цистит, а также другими инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыводящей системы без установленной локализации.

Проведение исследований одобрено решением этической комиссии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (протокол от 07.06.2016 № 9). Информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов.

Видовую идентификацию культур *E. coli* осуществляли с использованием автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 Compact (Biomerieux, Франция), применяя карты Vitek 2 Compact Gram-Negative identification card (GN), а также тест-систем API 20E (Biomerieux, Франция), с учетом результатов на микробиологическом анализаторе Biomic V3 (Giles Scientific, США).

Хранение культур осуществляли в протеозо-пептоне (HiMedia Laboratories Pvt. Ltd., Индия) с добавлением 50 % глицерина при температуре минус 40 °С.

Исследование антибиотикорезистентности УПЭК осуществляли диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04 на агаре Мюллера – Хинтона (HiMedia Laboratories, Индия).

В работе использовали набор дисков с АБП (HiMedia, Индия), содержащих в качестве действующего вещества: ампициллин (10 мкг), амоксициллин (10 мкг), амоксициллин/клавуланат (20/10 мкг), пиперацillin (75 мкг), цефиксим (5 мкг), цефотаксим (30 мкг), цефтазидим (30 мкг), цефтриаксон (30 мкг), цефуоксим (30 мкг), меропенем (10 мкг), азтреонам (30 мкг), ципрофлоксацин (5 мкг), левофлоксацин (5 мкг), моксифлоксацин (5 мкг), офлоксацин (5 мкг), амикацин (30 мкг), гентамицин (10 мкг), нетилмицин (30 мкг), тобрамицин (10 мкг), доксициклин (30 мкг), тетрациклин (30 мкг), хлорамфеникол (30 мкг), фосфомицин (200 мкг), нитрофурантоин (300 мкг), триметоприм-сульфаметоксазол (1,25–23,75 мкг). Оценку спектра чувствительности/резистентности к АБП оценивали в соответствии с клиническими рекомендациями [12].

Для выявления продукции бета-лактамаз расширенного спектра использовали метод двойных дисков согласно МУК 4.2.1890-04. Для этого в центр чашки Петри, содержащей агар Мюллера – Хинтона, помещали диск с амоксициллин-клавуланатом (20–10 мкг), с обеих сторон от диска на расстоянии 20 и 30 мм раскладывали диски с цефтазидимом (30 мкг) и цефотаксимом (30 мкг). Учет результатов оценивали визуально через 16–20 часов после инкубации чашки в термостате при температуре (35±1) °С. При обнаружении у изучаемых штаммов УПЭК продукции БЛРС зона вокруг диска с цефалоспорином III поколения оказывалась «втянутой» в сторону диска с амоксициллин-клавуланатом.

Для определения продукции карбапенемаз использовали СИМ-тест, основанный на ферментативном гидролизе карбапенема при инкубации диска с меропенемом (10 мкг) [13].

В качестве контрольных при определении чувствительности к АБП применяли штаммы *E. coli* ATCC 25922, для контроля продукции БЛРС – штамм *Klebsiella pneumonia* ATCC 70060, продуцирующий БЛРС. Для контроля продукции карбапенема использовали *E. coli* ATCC 25922. Контрольные штаммы получены из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов Российского противочумного института «Микроб».

Выделение ДНК осуществляли с использованием набора реагентов «ДНК-Сорб-В» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия) согласно инструкции производителя.

Принадлежность штаммов УПЭК к филогенетическим группам и подгруппам A, B1, B2, B2<sub>3</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> определяли с помощью детекции генов *chuA*, *jvaA*, *TspE4.C2* согласно [3, 4].

Для выявления О-серогрупп (O1, O2, O4, O6, O7, O8, O15, O16, O18, O21, O22, O25, O75, O83) возбудителя использовали ПЦР с праймерами, детектирующими фрагменты генов *wzx*, *wzy* и *orf469* [14].

Детекцию генов *mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4*, *mcr-5*, кодирующих белки резистентности к колистину, осуществляли согласно рекомендациям [15].

Аmplифицированные фрагменты изучаемых генов визуализировали методом электрофореза в 2 % агарозном геле в присутствии бромид аэтидия.

## Результаты и обсуждение

Установлено, что все исследованные штаммы уropатогенных *E. coli* в той или иной мере обладали резистентностью к АБП (табл. 1). У двух штаммов патогена отмечена устойчивость только к одному из АБП: в одном случае – к меропенему, во втором – к нитрофурантоину.

Резистентность изученных штаммов уropатогенных *E. coli* к группе пенициллинов составила от 53,9 до 84,3 %, к цефалоспорином – от 61,8 до 71,6 %, азтреонаму – 70,6 %, фторхинолонам – от 67,6 до 85,3 %, тетрациклинам – от 57,8 до 63,7 %. К другим антимикробным препаратам (хлорамфеникол, фосфомицин, нитрофурантоин и триметоприм-сульфаметоксазол) устойчивость УПЭК варьировала от высокой (у фосфомицина – 70,6 %) до самой низкой (у нитрофурантоина – 1 %). Низкая резистентность также отмечена к группе карбапенемов, представленных меропенемом (1 %).

Таким образом, по результатам определения резистентности к АБП установлено, что максимальная антибиотикорезистентность УПЭК выявлена к следующим препаратам: ципрофлоксацин (85,3 %), ампициллин (84,3 %), амоксициллин (83,3 %), моксифлоксацин (82,4 %), пиперацillin (77,5 %), офлоксацин (73,5 %), цефуоксим (71,6 %), цефтриаксон (70,6 %), азтреонам (70,6 %), фосфомицин (70,6 %), цефотаксим (68,6 %), триметоприм-сульфаметоксазол (68,6 %). Наиболее высокая чувствительность уropатогенных *E. coli* среди выбранного для исследований набора АБП различных групп выявлена к меропенему и нитрофурантоину (99,0 %).

Первоначальный скрининг штаммов УПЭК с целью установления возможной продукции БЛРС показал, что для 72 культур (70,6 %) характерно проявление резистентности к одному или нескольким представителям группы цефалоспоринов (цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону). Фенотипическое подтверждение наличия продукции БЛРС методом двойных дисков установлено для 69 штаммов УПЭК (67,6 %), что согласуется с представленными литературными данными [16, 17].

Изученные нами штаммы уropатогенных *E. coli* принадлежали к пяти филогенетическим группам и подгруппам: A<sub>1</sub> – 17 штаммов, B1 – 11, B2<sub>3</sub> – 54, D<sub>1</sub> – 9, D<sub>2</sub> – 11. Культуры УПЭК филогенетической подгруппы A<sub>1</sub> принадлежали по 1 штамму к O7 и O8-серогруппам, у 15 штаммов серогруппу установить не удалось; B1 – 2 штамма O8-серогруппы, у 9 штаммов серогруппа не определена; B2<sub>3</sub> – 33 штамма O25-серогруппы, по 2 штамма O1, O75 и

Таблица 1 / Table 1

**Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов уropathогенных *E. coli*, выделенных из мочи пациентов с инфекциями мочевыводящих путей на территории Саратова**

**Sensitivity to antibacterial preparations in strains of uropathogenic *E. coli* isolated from the urine of patients with urinary tract infections in the territory of the Saratov city**

Антибактериальный препарат Antibacterial preparation	Количество штаммов Number of strains		
	чувствительных, абс. (%) sensitive to, abs. (%)	резистентных, абс. (%) resistant to, abs. (%)	умеренно-устойчивых*, абс. (%) moderately resistant to*, abs. (%)
Пенициллины / Penicillins			
Ампициллин / Ampicillin	16 (15,7)	86 (84,3)	–
Амоксициллин / Amoxicillin	17 (16,7)	85 (83,3)	–
Амоксициллин-клавуланат / Amoxicillin-clavulanate	47 (46,1)	55 (53,9)	–
Пиперацillin / Piperacillin	19 (18,6)	79 (77,5)	4 (3,9)
Цефалоспорины / Cephalosporins			
Цефиксим / Cefixime	34 (33,3)	68 (66,7)	–
Цефотаксим / Cefotaxime	31 (30,4)	70 (68,6)	1 (1,0)
Цефтазидим / Cefotazidime	30 (29,4)	63 (61,8)	9 (8,8)
Цефтриаксон / Ceftriaxone	21 (20,6)	72 (70,6)	9 (8,8)
Цефуоксим / Cefuroxime	29 (28,4)	73 (71,6)	–
Карбапенемы / Carbapenems			
Меропенем / Meropenem	90 (88,2)	1 (1,0)	11 (10,8)
Монобактамы / Monobactams			
Азтреонам / Aztreonam	21 (20,6)	72 (70,6)	9 (8,8)
Фторхинолоны / Fluoroquinolones			
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	12 (11,8)	87 (85,3)	3 (2,9)
Левифлоксацин / Levofloxacin	22 (21,6)	69 (67,6)	11 (10,8)
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	18 (17,6)	84 (82,4)	–
Офлоксацин / Ofloxacin	23 (22,5)	75 (73,5)	4 (3,9)
Аминогликозиды / Aminoglycosides			
Амикацин / Amikacin	62 (60,8)	18 (17,6)	22 (21,6)
Гентамицин / Gentamicin	47 (46,1)	40 (39,2)	15 (14,7)
Нетилимидин / Netilmicin	59 (57,8)	34 (33,3)	9 (8,8)
Тобрамицин / Tobramycin	29 (28,4)	57 (55,9)	16 (15,7)
Тетрациклины / Tetracyclines			
Доксициклин / Doxycycline	34 (33,3)	59 (57,8)	9 (8,8)
Тетрациклин / Tetracycline	37 (36,3)	65 (63,7)	–
Другие антимикробные препараты / Other antimicrobial preparations			
Хлорамфеникол / Chloramphenicol	79 (77,5)	23 (22,5)	–
Фосфомицин / Fosfomicin	30 (29,4)	72 (70,6)	–
Нитрофурантоин / Nitrofurantoin	101 (99,0)	1 (1,0)	–
Триметоприм-сульфаметоксазол / Trimethoprim-sulfamethoxazole	28 (27,5)	70 (68,6)	4 (3,9)

Примечание: \* к категории умеренно устойчивых отнесены антибактериальные препараты, обладающие терапевтическим эффектом при более высоких (по сравнению с обычными) концентрациях антибиотика [12].

Note: \* the moderately resistant category includes antibacterial drugs that have a therapeutic effect at higher (compared to conventional) antibiotic concentrations [12].

неустановленных О-серогрупп, по 1 штамму O18 и O83, 5 штаммов O6 и 8 культур O2-серогрупп; D<sub>1</sub> – 2 штамма O15-серогруппы, 3 штамма – O1, 4 культуры – не детектируемые О-серогруппы; D<sub>2</sub> – 1 штамм O2-серогруппы и 10 культур с неустановленными в данном исследовании О-серогруппами.

Резистентность штаммов патогена различных филогенетических групп и подгрупп к АБП имела

определенные отличия (табл. 2). К АБП пеницилинового ряда (ампициллин, амоксициллин, пиперацillin) резистентны 81,8–100 % исследованных культур возбудителя филогенетических групп и подгрупп B1, B2<sub>3</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>. Для подгруппы A<sub>1</sub> этот показатель ниже – 47,1–58,8 %. В то же время к препарату из этого класса амоксициллин-клавуланату в высокой степени были резистенты только штаммы фило-

Таблица 2 / Table 2

Резистентность к антибактериальным препаратам штаммов уропатогенных *E. coli*, относящихся к различным филогенетическим группам и подгруппамResistance to antibacterial preparations of uropathogenic *E. coli* strains belonging to different phylogenetic groups and subgroups

Антибактериальный препарат Antibacterial preparation	Количество резистентных штаммов уропатогенных <i>E. coli</i> , относящихся к различным филогенетическим группам и подгруппам, % Number of resistant strains of uropathogenic <i>E. coli</i> belonging to different phylogenetic groups and subgroups, %				
	A <sub>1</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2,3</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>
	n=17	n=11	n=54	n=9	n=11
Пенициллины / Penicillins					
Ампициллин / Ampicillin	58,8	100,0	88,9	88,9	81,8
Амоксициллин / Amoxicillin	58,8	100,0	87,0	88,9	81,8
Амоксициллин-клавуланат / Amoxicillin-clavulanate	17,6	54,5	66,7	22,2	72,7
Пиперациллин / Piperacillin	47,1	100,0	83,3	66,7	81,8
Цефалоспорины / Cephalosporins					
Цефиксим / Cefixime	47,1	63,6	77,8	44,4	63,6
Цефотаксим / Cefotaxime	70,6	90,9	70,4	22,2	72,7
Цефтазидим / Cefotaxime	41,2	81,8	68,5	22,2	72,7
Цефтриаксон / Ceftriaxone	47,1	72,7	81,5	33,3	81,8
Цефуросим / Cefuroxime	47,1	81,8	83,3	33,3	72,7
Карбапенемы / Carbapenems					
Меропенем / Meropenem	0	0	1,9	0	0
Монобактамы / Monobactams					
Азтреонам / Aztreonam	47,1	81,8	79,6	33,3	81,8
Фторхинолоны / Fluoroquinolones					
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	70,6	81,8	90,7	66,7	100,0
Левифлоксацин / Levofloxacin	64,7	81,8	68,5	33,3	81,8
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	76,5	81,8	85,2	66,7	90,9
Офлоксацин / Ofloxacin	70,6	72,7	77,8	55,6	72,7
Аминогликозиды / Aminoglycosides					
Амикацин / Amikacin	11,8	9,1	20,4	11,1	27,3
Гентамицин / Gentamicin	29,4	45,5	40,7	11,1	63,6
Нетилмицин / Netilmicin	41,2	9,1	33,3	11,1	63,6
Тобрамицин / Tobramycin	47,1	54,5	61,1	33,3	63,6
Тетрациклины / Tetracyclines					
Доксициклин / Doxycycline	70,6	81,8	44,4	66,7	72,7
Тетрациклин / Tetracycline	52,9	63,6	68,5	66,7	54,5
Другие антимикробные препараты / Other antimicrobial preparations					
Хлорамфеникол / Chloramphenicol	23,5	36,4	13,0	22,2	54,5
Фосфомицин / Fosfomycin	82,4	27,3	70,4	77,8	90,9
Нитрофурантоин / Nitrofurantoin	0	0	1,9	0	0
Триметоприм-сульфаметоксазол / Trimethoprim-sulfamethoxazole	70,6	81,8	63,0	66,7	81,8
Бета-лактамазы расширенного спектра / Extended-spectrum beta-lactamases	52,9	72,7	75,9	22,2	81,8

генетических подгрупп B<sub>2,3</sub> и D<sub>2</sub>, тогда как представители B<sub>1</sub> составили 54,5 %, A<sub>1</sub> – 17,0 %.

Картина резистентности к цефалоспорином была несколько иной. К данному классу АПБ устойчивы 63,6–90,9 % штаммов уропатогенных *E. coli* филогенетических групп B<sub>1</sub>, B<sub>2,3</sub>, D<sub>2</sub>; 22,2–47,1 % – групп A<sub>1</sub> и D<sub>1</sub>. Аналогичная зависимость отмечена по отношению к азтреонаму. Для всех филогенетических групп патогена характерна высокая резистентность к фторхинолонам – 64,7–100 %, тетраци-

клином – 52,9–81,8 %, триметоприм-сульфаметоксазолу – 63,0–81,8 %. Исключением были представители УПЭК подгруппы D<sub>1</sub>, чувствительные к левофлоксацину.

Резистентность к аминогликозидам у штаммов патогена различных филогенетических подгрупп варьировала: D<sub>1</sub> – в большинстве случаев 11,1 %; D<sub>2</sub> – 63,6 %; A<sub>1</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2,3</sub> – от 9,1 до 54,5 % в зависимости от вида препарата. Практически все фило- группы (кроме D<sub>2</sub>) изученных штаммов уропатоген-

ных *E. coli* умеренно устойчивы к хлорамфениколу (13,0–36,4 %).

Исходя из полученных данных видно, что для штаммов патогена филогенетической подгруппы B<sub>2</sub> и группы B1 характерна высокая резистентность к пенициллинам (кроме амоксициллин-клавуланата), цефалоспорином, монобактамам, фторхинолонам, тобрамицину, триметоприм-сульфаметоксазолу, умеренно – к аминогликозидам и хлорамфениколу. По отношению к фосфомицину устойчивость для этих групп была высокой и низкой соответственно. Рядом исследователей отмечены аналогичные результаты по преобладающей частоте встречаемости резистентности к АБП у представителей УПЭК филогенетической группы B2 [5, 18], а также подгруппы B<sub>2</sub> [19].

В то же время для подгруппы D<sub>1</sub> спектр резистентности отличался: высокая устойчивость к пенициллинам (кроме амоксициллин-клавуланата) и фосфомицину, умеренно – к цефалоспорином, фторхинолонам (кроме левофлоксацина), тетрациклинам и триметоприм-сульфаметоксазолу. Для штаммов

уропатогенных *E. coli* подгруппы D<sub>2</sub> характерна высокая устойчивость к пенициллинам, цефалоспорином, монобактамам, фторхинолонам, фосфомицину, триметоприм-сульфаметоксазолу, умеренно – к аминогликозидам, тетрацилину, хлорамфениколу. Наибольшие отличия по резистентности к АБП отмечены для штаммов патогена филогенетической подгруппы A<sub>1</sub>: умеренно устойчивы практически ко все классам препаратов (кроме фторхинолонов), фосфомицину, триметоприм-сульфаметоксазолу.

Полученные результаты указывают на необходимость детального изучения геномов штаммов уropatогенных *E. coli* разных филогенетических групп с целью выявления генетических маркеров, определяющих различия в устойчивости этих групп к различным классам АБП. Среди возможных причин могут быть мутации в ряде генов, характерные для каждой филогенетической группы.

Анализ результатов определения резистентности к АБП штаммов УПЭК различных серологических групп представлен в табл. 3.

Таблица 3 / Table 3

Резистентность к антибактериальным препаратам штаммов уropatогенных *E. coli*, принадлежащих к различным серогруппам

Resistance to antibacterial preparations of uropathogenic *E. coli* belonging to different serogroups

Антибактериальный препарат Antibacterial preparation	Количество резистентных к антибактериальным препаратам штаммов уropatогенных <i>E. coli</i> , относящихся к различным серогруппам, % The number of antibiotic-resistant strains of uropathogenic <i>E. coli</i> belonging to different serogroups, %						
	O1	O2	O6	O8	O15	O25	O75
	n=5	n=9	n=5	n=3	n=2	n=33	n=2
1	2	3	4	5	6	7	8
Пенициллины / Penicillins							
Ампициллин / Ampicillin	100,0	88,9	60,0	100,0	100,0	100,0	50,0
Амоксициллин / Amoxicillin	100,0	88,9	40,0	100,0	100,0	100,0	50,0
Амоксициллин-клавуланат / Amoxicillin-clavulanate	40,0	33,3	40,0	33,3	0,0	81,8	50,0
Пиперацillin / Piperacillin	60,0	88,9	40,0	100,0	50,0	97,0	50,0
Цефалоспорины / Cephalosporins							
Цефиксим / Cefixime	60,0	88,9	0,0	66,7	0,0	97,0	0,0
Цефотаксим / Cefotaxime	40,0	11,1	40,0	33,3	0,0	97,0	50,0
Цефтазидим / Ceftazidime	60,0	44,4	20,0	66,7	0,0	81,8	50,0
Цефтриаксон / Ceftriaxone	60,0	88,9	20,0	66,7	0,0	97,0	0,0
Цефуоксим / Cefuroxime	60,0	88,9	40,0	66,7	0,0	97,0	50,0
Карбапенемы / Carbapenems							
Меропенем / Meropenem	0,0	0,0	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Монобактамы / Monobactams							
Азтреонам / Aztreonam	60,0	100,0	40,0	66,7	0,0	90,9	0,0
Фторхинолоны / Fluoroquinolones							
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	40,0	88,9	60,0	66,7	50,0	100,0	50,0
Левофлоксацин / Levofloxacin	40,0	11,1	40,0	66,7	0,0	100,0	0,0
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	60,0	55,6	60,0	66,7	50,0	100,0	50,0
Офлоксацин / Ofloxacin	60,0	66,7	0,0	66,7	0,0	93,9	50,0
Аминогликозиды / Aminoglycosides							
Амикацин / Amikacin	20,0	11,1	40,0	33,3	0,0	18,2	0,0
Гентамицин / Gentamicin	20,0	11,1	0,0	33,3	0,0	54,5	0,0
Нетилмицин / Netilmicin	20,0	0,0	20,0	33,3	0,0	48,5	0,0
Тобрамицин / Tobramycin	20,0	0,0	40,0	66,7	0,0	81,8	50,0

Окончание табл. 3 / Ending of table 3

1	2	3	4	5	6	7	8
Тетрациклины / Tetracyclines							
Доксициклин / Doxycycline	40,0	0,0	80,0	100,0	100,0	54,5	50,0
Тетрациклин / Tetracycline	40,0	55,6	40,0	100,0	100,0	81,8	100,0
Другие антимикробные препараты / Other antimicrobial preparations							
Хлорамфеникол / Chloramphenicol	40,0	44,4	0,0	66,7	0,0	6,1	50,0
Фосфомицин / Fosfomycin	60,0	55,6	80,0	66,7	50,0	69,7	100,0
Нитрофурантоин / Nitrofurantoin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	3,0	0,0
Триметоприм-сульфаметоксазол / Trimethoprim-sulfamethoxazole	80,0	66,7	20,0	100,0	100,0	75,8	0,0
Бета-лактамазы расширенного спектра / Extended-spectrum beta-lactamases	60,0	66,6	40,0	0	0	53,7	50,0

Наибольшая частота встречаемости резистентности к АБП, включая нитрофурантоин, выявлена у штаммов *E. coli*, принадлежащих к O25-серогруппе и филогенетической группе B2<sub>3</sub>. По литературным данным, штаммы УПЭК, принадлежащие к O25-серогруппе, обладают большей частотой встречаемости резистентности к АБП [7, 9]. У штаммов O6-серогруппы выявлена резистентность к меропенему.

В 3 штаммах (2,9 %) УПЭК выявлено наличие генов *mcr-1* и *mcr-2*, кодирующих белки, детерминирующие резистентность к колистину. У данных штаммов, принадлежащих к филогенетической подгруппе A<sub>1</sub>, с помощью молекулярно-генетических методов установить принадлежность к O-серогруппам не удалось. На территории РФ ген *mcr-1* детектирован у 2 штаммов УПЭК, принадлежащих к O11-серогруппе [1].

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что штаммы УПЭК, выделенные из мочи пациентов, находящихся на стационарном лечении в урологическом стационаре клинической больницы Саратова, характеризуются высокой резистентностью к большинству классов АБП. Спектры резистентности изученных штаммов патогена, принадлежащих различным филогенетическим группам и подгруппам A<sub>1</sub>, B1, B2<sub>3</sub>, D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> и серогруппам (O1, O2, O6, O7, O8, O15, O18, O25, O75, O83), имеют определенные отличия. Штаммы УПЭК, обладающие высокой резистентностью (до 100,0 %), принадлежали к филогенетической подгруппе B2<sub>3</sub>, основными представителями которой являются культуры наиболее часто встречающейся O25-серогруппы. В исследуемой выборке штаммов УПЭК с использованием метода двойных дисков в 67,6 % случаев выявлена продукция БЛРС. У трех исследованных уropatогенных штаммов *E. coli* впервые на территории Саратова и Саратовской области выявлены гены *mcr-1* и *mcr-2*, кодирующие резистентность к колистину – препарату резерва, используемому для лечения заболеваний, вызванных полирезистентными штаммами. Полученные данные свидетельствуют о необходимости постоянного мониторинга чувствительности/резистентности к

антимикробным препаратам штаммов УПЭК с целью оптимизации назначения лекарственных препаратов, а также детального изучения генома патогена для оценки эволюционных преобразований.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

#### Список литературы

1. Слукин П.В., Асташкин Е.И., Асланян Е.М., Ершова М.Г., Полетаева Е.Д., Светоч Э.А., Шепелин А.П., Фурсова Н.К. Характеристика вирулентных штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с урологической инфекцией. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98(6):671–84. DOI: 10.36233/0372-9311-134.
2. Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol. J. Microbiol.* 2019; 68(4):403–15. DOI: 10.33073/pjm-2019-048.
3. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66(10):4555–8. DOI: 10.1128/aem.66.10.4555-4558.2000.
4. Escobar-Páramo P., Grenet K., Le Menac'h A., Rode L., Salgado E., Amorin C., Gouriou S., Picard B., Rahimy M.C., Andreumont A., Denamur E., Ruimy R. Large-scale population structure of human commensal *Escherichia coli* isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70(9):5698–700. DOI: 10.1128/AEM.70.9.5698-5700.2004.
5. Hyun M., Lee J.Y., Kim H. Differences of virulence factors, and antimicrobial susceptibility according to phylogenetic group in uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from Korean patients. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2021; 20(1):77. DOI: 10.1186/s12941-021-00481-4.
6. Dadi B.R., Abebe T., Zhang L., Mihret A., Abebe W., Amogne W. Distribution of virulence genes and phylogenetics of uropathogenic *Escherichia coli* among urinary tract infection patients in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1):108. DOI: 10.1186/s12879-020-4844-z.
7. Mohammed E.J., Allami M., Sharifmoghaddam M.R., Bahreini M. Relationship between antibiotic resistance patterns and O-serogroups in uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from Iraqi patients. *Jundishapur J. Microbiol.* 2021; 14(8):e118833. DOI: 10.5812/jjm.118833.
8. Park M., Kim S.M. Comparison of O-serogroups, virulence factors and phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections between 2 time periods of 1989 and 2010–2014 at Gangwon Province in Korea. *Biomedical Science Letters*. 2022; 28(2):127–36. DOI: 10.15616/BSL.2022.28.2.127.
9. Momtaz H., Karimian A., Madani M., Safarpour Dehkordi F., Ranjbar R., Sarshar M., Souod N. Uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: serogroup distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2013; 12:8. DOI: 10.1186/1476-0711-12-8.
10. Halaji M., Shahidi S., Atapour A., Ataei B., Feizi A., Havaei S.A. Characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing uropathogenic *Escherichia coli* among Iranian kidney transplant patients. *Infect. Drug Resist.* 2020; 13:1429–37. DOI: 10.2147/IDR.S248572.
11. Шедько Е.Д., Тимошина О.Ю., Азизов И.С. Молекулярная эпидемиология генов группы *mcr*. *Клиническая микро-*

биология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22(4):287–300. DOI: 10.36488/cmac.2020.4.287-300.

12. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия-2018-03). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf?ysclid=I93wjztctq67148516>.

13. Van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., Bootsma H.J., de Neeling A.J., Schouls L.M. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PloS One*. 2015; 10(3):e0123690. DOI: 10.1371/journal.pone.0123690.

14. Li D., Liu B., Chen M., Guo D., Guo X., Liu F., Feng L., Wang L.A multiplex PCR method to detect 14 *Escherichia coli* serogroups associated with urinary tract infections. *J. Microbiol. Methods*. 2010; 82(1):71–7. DOI: 10.1016/j.mimet.2010.04.008.

15. Osei Sekyere J. Mcr colistin resistance gene: a systematic review of current diagnostics and detection methods. *MicrobiologyOpen*. 2019; 8(4):e00682. DOI: 10.1002/mbo3.682.

16. Hasan S.M., Ibrahim K.S. Molecular characterization of extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and virulence gene-factors in uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in children in Duhok City, Kurdistan Region, Iraq. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(9):1246. DOI: 10.3390/antibiotics11091246.

17. Zhang L., Li F., Li X. Studies on virulence and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing uropathogenic *Escherichia coli* isolates and therapeutic effect of fosfomycin in acute pyelonephritis mice. *Biomed Res. Int*. 2022; 2022:8334153. DOI: 10.1155/2022/8334153.

18. Allami M., Bahreini M., Sharifmoghdam M.R. Antibiotic resistance, phylogenetic typing, and virulence genes profile analysis of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients in southern Iraq. *J. Appl. Genetics*. 2022; 63(2):401–12. DOI: 10.1007/s13353-022-00683-2.

19. Amiri M., Jajarmi M., Ghanbarpour R. Prevalence of resistance to quinolone and fluoroquinolone antibiotics and screening of qnr genes among *Escherichia coli* isolates from urinary tract infection. *Int. J. Enteric Pathog.* 2017; 5(4):100–5. DOI: 10.15171/ijep.2017.24.

## References

1. Slukin P.V., Astashkin E.I., Aslanyan E.M., Ershova M.G., Poletaeva E.D., Svetoch E.A., Shepelin A.P., Fursova N.K. [Characterization of virulent *Escherichia coli* strains isolated from patients with urological infection]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2021; 98(6):671–84. DOI: 10.36233/0372-9311-134.

2. Kot B. Antibiotic resistance among uropathogenic *Escherichia coli*. *Pol. J. Microbiol.* 2019; 68(4):403–15. DOI: 10.33073/pjm-2019-048.

3. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66(10):4555–8. DOI: 10.1128/aem.66.10.4555-4558.2000.

4. Escobar-Páramo P., Grenet K., Le Menac'h A., Rode L., Salgado E., Amorin C., Gouriou S., Picard B., Rahimy M.C., Andremont A., Denamur E., Ruimy R. Large-scale population structure of human commensal *Escherichia coli* isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2004; 70(9):5698–700. DOI: 10.1128/AEM.70.9.5698-5700.2004.

5. Hyun M., Lee J.Y., Kim H. Differences of virulence factors, and antimicrobial susceptibility according to phylogenetic group in uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from Korean patients. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2021; 20(1):77. DOI: 10.1186/s12941-021-00481-4.

6. Dadi B.R., Abebe T., Zhang L., Mihret A., Abebe W., Amogne W. Distribution of virulence genes and phylogenetics of uropathogenic *Escherichia coli* among urinary tract infection patients in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect. Dis.* 2020; 20(1):108. DOI: 10.1186/s12879-020-4844-z.

7. Mohammed E.J., Allami M., Sharifmoghdam M.R., Bahreini M. Relationship between antibiotic resistance patterns and O-serogroups in uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from Iraqi patients. *Jundishapur J. Microbiol.* 2021; 14(8):e118833. DOI: 10.5812/jjm.118833.

8. Park M., Kim S.M. Comparison of O-serogroups, virulence factors and phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infections between 2 time periods of 1989 and 2010–2014 at Gangwon Province in Korea. *Biomedical Science Letters*. 2022; 28(2):127–36. DOI: 10.15616/BSL.2022.28.2.127.

9. Momtaz H., Karimian A., Madani M., Safarpour Dehkordi F., Ranjbar R., Sarshar M., Souod N. Uropathogenic *Escherichia coli* in Iran: serogroup distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2013; 12:8. DOI: 10.1186/1476-0711-12-8.

10. Halaji M., Shahidi S., Atapour A., Ataei B., Feizi A., Havaei S.A. Characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing uropathogenic *Escherichia coli* among Iranian kidney transplant patients. *Infect. Drug Resist.* 2020; 13:1429–37. DOI: 10.2147/IDR.S248572.

11. Shed'ko E.D., Timoshina O.Yu., Azizov I.S. [Molecular epidemiology of mcr gene group]. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]*. 2020; 22(4):287–300. DOI: 10.36488/cmac.2020.4.287-300.

12. [Clinical Recommendations “Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs” (edition-2018-03)]. [Internet]. Available from: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf?ysclid=I93wjztctq67148516>.

13. Van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G.N., Bootsma H.J., de Neeling A.J., Schouls L.M. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PloS One*. 2015; 10(3):e0123690. DOI: 10.1371/journal.pone.0123690.

14. Li D., Liu B., Chen M., Guo D., Guo X., Liu F., Feng L., Wang L.A multiplex PCR method to detect 14 *Escherichia coli* serogroups associated with urinary tract infections. *J. Microbiol. Methods*. 2010; 82(1):71–7. DOI: 10.1016/j.mimet.2010.04.008.

15. Osei Sekyere J. Mcr colistin resistance gene: a systematic review of current diagnostics and detection methods. *MicrobiologyOpen*. 2019; 8(4):e00682. DOI: 10.1002/mbo3.682.

16. Hasan S.M., Ibrahim K.S. Molecular characterization of extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL) and virulence gene-factors in uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in children in Duhok City, Kurdistan Region, Iraq. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11(9):1246. DOI: 10.3390/antibiotics11091246.

17. Zhang L., Li F., Li X. Studies on virulence and extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing uropathogenic *Escherichia coli* isolates and therapeutic effect of fosfomycin in acute pyelonephritis mice. *Biomed Res. Int*. 2022; 2022:8334153. DOI: 10.1155/2022/8334153.

18. Allami M., Bahreini M., Sharifmoghdam M.R. Antibiotic resistance, phylogenetic typing, and virulence genes profile analysis of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients in southern Iraq. *J. Appl. Genetics*. 2022; 63(2):401–12. DOI: 10.1007/s13353-022-00683-2.

19. Amiri M., Jajarmi M., Ghanbarpour R. Prevalence of resistance to quinolone and fluoroquinolone antibiotics and screening of qnr genes among *Escherichia coli* isolates from urinary tract infection. *Int. J. Enteric Pathog.* 2017; 5(4):100–5. DOI: 10.15171/ijep.2017.24.

## Authors:

Kazantsev A.V., Proskuryakova M.V., Kazakova E.S., Osina N.A. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: [rusrap@microbe.ru](mailto:rusrap@microbe.ru).

Shvidenko I.G. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. 112, Bolshaya Kazachia St., 410012, Saratov, Russian Federation. E-mail: [meduniv@sgmu.ru](mailto:meduniv@sgmu.ru).

Mikero A.N. Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky; 112, Bolshaya Kazachia St., 410012, Saratov, Russian Federation; e-mail: [meduniv@sgmu.ru](mailto:meduniv@sgmu.ru). Saratov Medical Scientific Center of Hygiene at the Federal Scientific Center of Medical and Preventive Health Risk Management Technologies; block 1a, building 1, Zarechnaya St., Saratov, 410022, Russian Federation; e-mail: [mail@smnec.ru](mailto:mail@smnec.ru).

## Об авторах:

Казанцев А.В., Проскурякова М.В., Казакова Е.С., Осина Н.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: [rusrap@microbe.ru](mailto:rusrap@microbe.ru).

Швиденко И.Г. Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. Российская Федерация, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: [meduniv@sgmu.ru](mailto:meduniv@sgmu.ru).

Микеров А.Н. Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; Российская Федерация, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; e-mail: [meduniv@sgmu.ru](mailto:meduniv@sgmu.ru). Саратовский медицинский научный центр гигиены ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»; Российская Федерация, 410022, Саратовская область, Саратов, ул. Заречная, зд. 1а, стр. 1. E-mail: [mail@smnec.ru](mailto:mail@smnec.ru).