Для корреспонденции
Ефимочкина Наталья Рамазановна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-83
E-mail: karlikanova@ion.ru

Н.Р. Ефимочкина, Ю.В. Короткевич, В.В. Стеценко, Т.В. Пичугина, И.Б. Быкова, Ю.М. Маркова, Л.П. Минаева, С.А. Шевелева

Антибиотикорезистентность штаммов *Campylobacter jejuni*, выделенных из пищевых продуктов

Antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* strains isolated from food products

N.R. Efimochkina, Yu.V. Korotkevich, V.V. Stetsenko, T.V. Pichugina, I.B. Bykova, Yu.M. Markova, L.P. Minaeva, S.A. Sheveleva

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва
Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

Среди бактерий рода Campylobacter наибольшую эпидемиологическую значимость представляют C. jejuni, которые обусловливают до 90% подтвержденных лабораторных случаев пищевого кампилобактериоза. Важнейшей характеристикой, определяющей биологические особенности C. jejuni, является их чувствительность к антибиотикам. Интенсификация сельского хозяйства, расширение спектра применяемых дезинфектантов и антисептиков, неконтролируемое использование антибиотиков в животноводстве все чаще приводит к селективному отбору наиболее устойчивых форм Campylobacter, обладающих антибиотикорезистентностью и множественными факторами патогенности. Изучение антибиотикорезистентности штаммов C. jejuni, выделенных из пищи и объектов окружающей среды, необходимо для разработки новых подходов к лабораторной диагностике кампилобактериоза и подтверждения роли пищевого пути передачи этого заболевания, создания в России системы предупредительных мер для уменьшения риска контаминации продуктов патогенами рода Campylobacter. Целью исследования являлось изучение фенотипических профилей антибиотикорезистентности штаммов Campylobacter spp., выделенных из птицепродуктов и объектов внешней среды предприятий птицеперерабатывающей промышленности. При анализе 110 проб сырых птицепродуктов и смывов с поверхностей оборудования выделены 55 штаммов рода Campylobacter, включая 46 штаммов C. jejuni. Изучена чувствительность выделенных штаммов к 15 антимикробным препаратам 8 фармакологических групп (эритромицину, ципрофлоксацину, налидиксовой кислоте, ампициллину, гентамицину, канамицину, амикацину, тетрациклину, окситетрациклину, доксициклину, клиндамицину, линкомицину, хлорамфениколу, флорфениколу и цефотаксиму) дискодиффузионным методом. Все выделенные штаммы C. jejuni были устойчивы к цефалотину, что подтверждает их принадлежность этому виду. 89% культур были нечувствительны к налидиксовой кислоте, что свидетельствует об усилении этого признака

Для цитирования: Ефимочкина Н.Р., Короткевич Ю.В., Стеценко В.В., Пичугина Т.В., Быкова И.Б., Маркова Ю.М. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Campylobacter jejuni*, выделенных из пищевых продуктов. Вопр. питания. 2017. Т. 86. № 1. С. 17–27.
For citation: Efimochkina N.R., Korotkevich Yu.V., Stetsenko V.V., Pichugina T.V., Bykova I.B., Markova Yu.M., et al. Antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni* strains isolated from food products. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2017; Vol. 86 (1): 17–27. (in Russian)
Статья поступила в редакцию 15.09.2016. **Принята в печать** 28.12.2016.
Received: 15.09.2016. **Accepted for publication:** 28.12.2016.

резистентности среди «пищевых» изолятов кампилобактерий и снижении информативности данного теста, традиционно используемого в стандартных схемах видовой идентификации Campylobacter spp. Большинство исследованных культур были устойчивы к ципрофлоксацину (96,3%) и тетрациклину (88,6%), значительное число (34%) штаммов обладали устойчивостью к эритромицину; 40% выделенных культур C. jejuni были мультирезистентны к 4 антибиотикам и более. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности антибиотикорезистентных штаммов среди кампилобактерий, контаминирующих птицепродукты в процессе производства и переработки сырья.

Ключевые слова: *Campylobacter jejuni, фенотипическая резистентность, антибиотики, пищевые продукты, птицепродукты*

Campylobacter jejuni is a leading member of the genus Campylobacter which cause up to 90% of laboratory confirmed cases of campylobacteriosis. The most important characteristic defining the biological features of C. jejuni is their sensitivity to antibiotics. Agricultural intensification, expansion of the range of the used disinfectants and antiseptics, uncontrolled use of antibiotics in animal production is increasingly leading to the selection of the most resistant forms of Campylobacter with antibiotic resistance and multiple virulence factors. The study of antibiotic resistance of C. jejuni isolated from food and environment need for the development of new approaches for laboratory diagnosis of campylobacteriosis and confirmation of the role of food path of transmission, for creation the system of preventive measures to reduce the risk of contamination of food by Campylobacter spp. in Russia. The aim of this study was to investigate the phenotypic profiles of antibiotic resistance of Campylobacter spp. isolated from poultry and the environment in the poultry processing industry. In the analysis of 110 samples of raw poultry products and swabs from surfaces of the equipment 55 strains of the genus Campylobacter were selected, including 46 strains of C. jejuni. For study sensitivity of these strains to 15 antimicrobials (8 classes) disk diffusion assays were done using the EUCAST protocol. The following antibiotics were used: nalidixic acid, ciprofloxacin, erythromycin, gentamicin, amikacin, kanamycin, tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, clindamycin, lincomycin, ampicillin, chloramphenicol, florfenicol, cefotaxime. All C. jejuni strains were resistant to cephalothin, which confirms their belonging to this species. 89% of the strains were insensitive to nalidixic acid, which indicates the reduction of informativeness of this test, traditionally used in the standard scheme of species identification of Campylobacter spp. Most of the investigated isolates were resistant to ciprofloxacin (96.3%) and tetracycline (88.6%), 34% of strains had resistance to erythromycin; 40% of tested C. jejuni were multi-resistant to four or more antibiotics. The data indicate a high prevalence of antibiotic-resistant strains among campylobacteria, contaminated poultry products during the processing of raw materials.

Keywords: *Campylobacter jejuni, phenotypic resistance, antibiotics, food products, poultry products*

По последним оценкам Всемирной организации здравоохранения кампилобактериоз относится к числу самых распространенных инфекционных заболеваний с пищевым путем передачи. К основным факторам передачи инфекции относят продукты из мяса птицы, реже из говядины и свинины, не прошедшие достаточную термическую обработку или вторично контаминированные вследствие нарушения технологии приготовления пищи, несоблюдения условий хранения и реализации продукции. Определенную долю заболеваний обусловливает потребление загрязненного возбудителем сырого молока.

Бактерии рода *Campylobacter* распространены повсеместно в природе, они присутствуют в организме домашней птицы или теплокровных животных и могут персистировать длительное время в окружающей среде при неблагоприятных условиях. Вид *C. jejuni* обычно рассматривается как нормальный обитатель кишечника, обусловливая бактерионосительство у домашней птицы и высокий уровень контаминации птицефабрик и перерабатывающих предприятий. Вследствие этого сырье и продукты из птицы признаны основным источником выделения и фактором передачи возбудителей кампилобактериоза [1]. При высокой частоте обнаружения этих бактерий в разных видах мясного сырья наибольший риск для здоровья человека связан с употреблением куриного мяса, поскольку его удельный вес в структуре питания населения очень велик.

Одной из важнейших характеристик, определяющих биологические особенности бактерий *Campylobacter jejuni*, является повышение их устойчивости к антимикробным воздействиям и быстрое распростране-

ние резистентных штаммов в пищевых продуктах и окружающей среде. Этот процесс чрезвычайно ускоряется в присутствии в среде минорных количеств антибиотиков, как раз в тех дозах, которые используются не для лечения животных, а для стимуляции их откорма или профилактики заболеваний. Неконтролируемое использование антибиотиков в сельском хозяйстве, расширение спектра применяемых биоцидов приводят к селективному отбору наиболее устойчивых форм бактерий, обладающих резистентностью к антибиотикам и множественными факторами патогенности.

В повседневной практике лечение кампилобактериоза осуществляется назначением антибиотиков широкого спектра действия, среди которых препаратами выбора являются макролиды, и главным образом эритромицин. Наряду с антибиотиками этой группы эффективными лечебными препаратами признаны аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины, хлорамфеникол, нитрофураны и др. [2]. Необоснованное или неправильное применение этих антимикробных средств в медицине и ветеринарии сопровождается появлением большого количества резистентных штаммов, выделяемых от больных людей, животных и попадающих в окружающую среду. Широко используемые ранее для лечения кампилобактериоза фторхинолоны способствовали формированию устойчивости к этой группе антибиотиков у 50–84% циркулирующих штаммов *Campylobacter* spp., что обусловило ее непригодность для терапевтических целей [3].

Было показано, что использование фторхинолонов в птицеводческих хозяйствах может превратить абсолютно чувствительные штаммы *C. jejuni* в полностью резистентные в течение нескольких дней [4]. По данным Национальной системы мониторинга антимикробной резистентности возбудителей кишечных инфекций, в США при кампилобактериозах, связанных с употреблением мяса кур, в 14% случаев выделяли резистентные к фторхинолонам штаммы *Campylobacter*.

В отчете Европейского агентства по безопасности пищи приводятся результаты исследований, проведенных 28 странами Евросоюза по оценке антибиотикорезистентности штаммов нескольких групп возбудителей пищевых зоонозов, включая *Campylobacter jejuni* и *C. coli* [5]. Показано, что штаммы, выделенные от больных людей, а также обнаруженные в мясе птицы (курбройлеров, индеек), обладали высокой резистентностью к ципрофлоксацину (в среднем 70%), налидиксовой кислоте (65%) и тетрациклинам (54%).

Контаминация пищевых продуктов микробами, несущими детерминанты трансмиссивной резистентности, в целом является одной из наиболее актуальных проблем безопасности пищи. Однако данные о частоте обнаружения резистентности у возбудителей кампилобактериоза, ее профилях и механизмах формирования до сих пор недостаточны.

Наиболее изучены 4 основных биохимических механизма устойчивости бактерий к антибиотикам, в том числе энзиматическая инактивация, модификация молекулы-мишени, активное выведение антибиотика из микробной клетки (*efflux pump*), изменение проницаемости внешней мембраны микробной клетки. Подобные механизмы описаны и в отношении эритромицина и линкомицина, т.е. антибиотиков, наиболее эффективных при кампилобактериозе. Чаще всего они нарушают функционирование рибосом. Например, метилирование рибосомной рибонуклеиновой кислоты (рРНК) эффективно защищает бактериальную клетку от летального действия эритромицина [6, 7]. В последние годы обнаружены и другие варианты формирования устойчивости, например образование метаболического шунта (приобретение генов метаболического пути, альтернативного тому, который ингибируется антибиотиком), имитация молекулы-мишени, сверхэкспрессия молекулы-мишени [8, 9].

Также широко встречается устойчивость, обусловленная снижением содержания антибиотика в клетке, и, следовательно, доступа его к мишени. Этот механизм может осуществляться двумя основными способами: благодаря активному выведению антибиотика из микробной клетки (*efflux pump*), основанному на работе специализированного набора белков, образующих так называемые трансмембранные (протонные) помпы, и нарушению проницаемости внешних мембран микробной клетки [10]. На данный момент описано 5 основных семейств бактериальных протонных помп [11].

Таким образом, механизмы резистентности кампилобактерий к антибиотикам имеют множественный характер, включая изменения структуры рибосом, мутации генов, кодирующих ДНК-гиразу (gyrA), ферментативные модификации антибиотика, метилирование рРНК, активацию протонной помпы и др. Считают, что резистентность кампилобактерий к аминогликозидам связана с наличием ферментов фосфотрансфераз, почти 90% штаммов *C. jejuni* и *C. coli* синтезируют β-лактамазы нескольких типов, что сопровождается появлением устойчивых вариантов возбудителей кампилобактериоза [12–15].

Изучение антибиотикорезистентности штаммов *C. jejuni*, выделенных из пищи и объектов окружающей среды, позволит разработать новые подходы к подтверждению роли пищевого пути передачи этого заболевания и усовершенствовать национальную систему предупредительных мер для уменьшения риска контаминации продуктов патогенами рода *Campylobacter*, снизить уровни инфекционной заболеваемости населения.

В связи с изложенным **целью** исследования являлось изучение фенотипических профилей антибиотикорезистентности штаммов *Campylobacter* spp., выделенных из птицепродуктов и объектов внешней среды предприятий птицеперерабатывающей промышленности.

В задачи исследования входило проведение скрининговых исследований по выделению возбудителей кампилобактериоза из продуктов, полуфабрикатов и объектов внешней среды предприятий птицеперерабатывающей

промышленности, определение чувствительности выделенных штаммов *Campylobacter* spp. к расширенному спектру антимикробных препаратов различных фармакологических групп.

Материал и методы

Отбор образцов и подготовку проб к посевам проводили стандартизованными и общепринятыми в пищевой микробиологии методами по ГОСТ 31904-2012 и ГОСТ 26669-85. Для выделения штаммов рода *Campylobacter* использовали жидкие и плотные питательные среды (бульон и агар Престона, бульон для бруцелл, модифицированный угольный агар с дезоксихолатом натрия, кровяной агар) («Merck», «HiMedia»); алгоритм посевов и учет результатов выполнены в соответствии с МУК 4.2.2321-08 и ГОСТ ISO 10272-1-2013. Загрязненность пищевых продуктов кампилобактерами оценивали в сопоставлении с наличием в исследуемых образцах санитарно-показательных микроорганизмов – индикаторов гигиены производства (бактерий группы кишечной палочки – БГКП) и патогенных бактерий рода *Salmonella* [16]. Определение БГКП и сальмонелл проводили по ГОСТ 31747-2012 и ГОСТ 31659-2012 (ISO 6579:2002).

Профили антибиотикорезистентности культур определяли дискодиффузионным методом в чашках Петри на агаре Мюллера–Хинтона с дефибринированной кровью (рис. 1) с использованием дисков с антибиотиками («Oxoid», Великобритания), в соответствии с методикой Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST), 2015 [17] и МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». В работе были использованы диски с антибиотиками эритромицином (15 мкг), ципрофлоксацином (5 мкг), налидиксовой кислотой (30 мкг), ампициллином (10 мкг), гентамицином (10 мкг), канамицином (5 мкг), амикацином (30 мкг), тетрациклином (30 мкг), окситетрациклином (30 мкг), доксициклином (30 мкг), клиндамицином (2 мкг), линкомицином (15 мкг), хлорамфениколом (30 мкг), флорфениколом (30 мкг) и цефотаксимом (30 мкг). Результаты интерпретировали путем сопоставления величин диаметров зон ингибиции роста культур с пограничными значениями этих параметров. В качестве контроля использовали чувствительные штаммы *E. coli* ATCC 25922 и *C. jejuni* 53к, который был выделен ранее из охлажденных птицепродуктов.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью критерия Стьюдента и непараметрического рангового критерия Манна–Уитни. Различия признавали достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Расчеты проводили с помощью пакетов программ Excel 2010 и SPSS 18.0.

Результаты и обсуждение

Сопоставление данных о наличии в исследованных образцах различных групп контаминантов показывает, что бактерии рода *Campylobacter* обнаруживаются преимущественно в сырых птицепродуктах и смывах с поверхностей оборудования птицеперерабатывающих предприятий (33 положительные пробы из 110 исследованных образцов). Характеристики проб, из которых были выделены и идентифицированы штаммы *Campylobacter* spp., приведены в табл. 1. В большинстве случаев кампилобактеры выделяли из образцов, обсемененных колиформными бактериями (свыше 65% проб), при этом патогенные энтеробактерии рода *Salmonella* обнаруживали в 17% этих проб. Среди образцов, в которых отсутствовали кампилобактерии (отрицательные пробы), частота обнаружения сальмонелл не превышала 7%, при этом индикаторные группы санитарно-показательных организмов выявляли в основном в пределах установленных нормативов. Это указывает на общую закономерность контаминации кампилобактерами сырья и пищевых продуктов при недостаточной эффективности санитарной обработки отдельных участков производства.

Выделенные штаммы *Campylobacter* по основным фенотипическим признакам были отнесены к видам *C. jejuni* (83,7%), также 3 штамма были идентифицированы как

Рис. 1. Примеры определения антибиотикочувствительности *Campylobacter* spp. дискодиффузионным методом

Таблица 1. Характеристика исследованных проб и выделенных культур *Campylobacter* spp.

№ пробы	Источник выделения	Наличие индикаторных и патогенных контаминантов в исследуемой пробе		№ штамма *Campylobacter*	Результат идентификации выделенного штамма *Campylobacter*
		БГКП	*Salmonella*		
Птицепродукты					
1	Полуфабрикаты бройлеров мясокостные с кожей охлажденные, птицефабрика	Не обнаружены в 0,0001 г	Не обнаружены в 25 г	1п/3	*C. jejuni spp. doylei*
2		Обнаружены в 0,0001 г	Не обнаружены в 25 г	2п/1	*C. jejuni spp. doylei*
3	Тушки кур замороженные, фермерское хозяйство	Обнаружены в 0,001 г	Не обнаружены в 25 г	14п/1	*Campylobacter upsaliensis*
4				14п/2	*C. jejuni ssp. jejuni 2*
5				14п/10	*C. jejuni ssp. jejuni 2*
6		Не обнаружены в 0,1 г	Не обнаружены в 25 г	15п	*C. jejuni ssp. jejuni 2*
7		Не обнаружены в 0,1 г	Не обнаружены в 25 г	16п/2	*C. coli*
8	Цыпленок охлажденный бройлер 1 сорта, птицефабрика	Обнаружены в 0,001 г	Не обнаружены в 25 г	17п/8	*C. jejuni ssp. jejuni 2*
9	Кожа кур, птицефабрика	Обнаружены в 0,0001 г	Обнаружены в 25 г	9к	*C. jejuni ssp. jejuni 1*
10				10к	*C. jejuni ssp. jejuni 1*
11				11к	*C. jejuni ssp. jejuni 1*
12	Кожа кур, птицефабрика	Обнаружены в 0,001 г;	Обнаружены в 25 г	13к	*C. jejuni ssp. jejuni 1*
13	Кожа кур, птицефабрика	Обнаружены в 0,0001 г	Обнаружены в 25 г	16к	*C. jejuni ssp. jejuni 1*
14	Кожа кур, птицефабрика	Н/д	Обнаружены в 25 г	26п/16	*Campylobacter* spp.
15	Кожа кур, птицефабрика	Н/д	Не обнаружены в 25 г	27п/12	*C. jejuni ssp. jejuni 1*
16	Печень бройлеров охлажденная	Обнаружены в 0,001 г	Не обнаружены в 25 г	30п/5	*C. jejuni ssp. jejuni*
17	Тушки перепелов непотрошеные	Н/д	Не обнаружены в 25 г	31п/2	*C. jejuni ssp. jejuni*
18				31п/5	*C. jejuni ssp. jejuni*
19				31п/6	*C. jejuni ssp. jejuni*
20	Тушки перепелов охлажденные	Не обнаружены в 0,1 г	Не обнаружены в 25 г	32п/13	*C. jejuni ssp. jejuni*
21				32п/15	*C. jejuni ssp. jejuni*
22	Тушки перепелов охлажденные	Н/д	Не обнаружены в 25 г	32п/16	*C. jejuni ssp. jejuni*
23	Тушки перепелов охлажденные	Н/д	Не обнаружены в 25 г	33п/17	*C. jejuni ssp. jejuni*
24				33п/19	*C. jejuni ssp. jejuni*
25	Полуфабрикаты мясокостные (крылья)	Не обнаружены в 0,1 г	Не обнаружены в 25 г	34п/1	*C. jejuni ssp. jejuni*
	% положительных проб	58	33		
Смывы с поверхностей оборудования					
26	Стол разделки полуфабрикатов	Не обнаружены	Не обнаружены	1см/11	*C. jejuni ssp. jejuni*
27	Ванна для полуфабрикатов	Не обнаружены	Не обнаружены	2см/20	*C. jejuni ssp. jejuni*
28	Пила для полутушки	Обнаружены	Не обнаружены	6см/7	*C. jejuni ssp. jejuni*
29				6см/8	*C. jejuni ssp. jejuni*
30	Стол сортировки тушек	Обнаружены	Не обнаружены	10см/1	*C. jejuni*
31	Транспортер на фаршемешалку	Не обнаружены	Не обнаружены	13см/2	*C. jejuni ssp. jejuni*
32				13см/3	*C. jejuni ssp. jejuni*
33	Конвейер убойного цеха	Не обнаружены	Не обнаружены	14см/5	*C. jejuni ssp. jejuni*
34				14см/19	*C. jejuni ssp. jejuni*
35	Ванна крови	Обнаружены	Не обнаружены	15см/2	*C. jejuni ssp. jejuni*
36				15см/3	*C. lari*
37	Ванна крови	Обнаружены	Не обнаружены	16см/1	*Campylobacter* spp.
38				16см/6	*C. jejuni ssp. jejuni*
39				16см/10	*C. jejuni ssp. jejuni*
40				16см/10/1	*C. jejuni ssp. jejuni*
41	Ящики с пером	Обнаружены	Обнаружены	17см/1	*Campylobacter* spp.
42				17см/7	*C. jejuni ssp. jejuni*
43		Обнаружены	Не обнаружены	17см/11	*C. jejuni ssp. jejuni*
44				17см/12	*C. jejuni* spp. *doylei*
45				17см/21	*Campylobacter* spp.

Окончание табл. 1

№ пробы	Источник выделения	Наличие индикаторных и патогенных контаминантов в исследуемой пробе		№ штамма *Campylobacter*	Результат идентификации выделенного штамма *Campylobacter*
		БГКП	*Salmonella*		
46	Ящики с пером	Обнаружены	Обнаружены	18см/9	*Campylobacter* spp.
47				18см/14	*C. jejuni ssp. jejuni*
48	Машина вырезания клоаки	Обнаружены	Не обнаружены	19см/1	*C. jejuni* spp. *doylei*
49				19см/10	*C. jejuni ssp. jejuni*
50	Машина обрезания шеи	Не обнаружены	Не обнаружены	20см/2	*C. jejuni ssp. jejuni*
51		Обнаружены	Не обнаружены	20см/3	*Campylobacter* spp.
52		Обнаружены	Не обнаружены	20см/5	*C. jejuni* spp. *doylei*
53	Машина чистки желудков	Не обнаружены	Не обнаружены	29см/1	*C. jejuni ssp. jejuni*
54	Стол потрошения перепелов	Обнаружены	Не обнаружены	33см/2	*C. jejuni ssp. jejuni*
55	Ванна охлаждения перепелов	Обнаружены	Не обнаружены	34см/7	*C. jejuni ssp. jejuni*
	% положительных проб	61	11		

C. coli, *C. upsaliensis* и *C. lari*, 6 культур не удалось отнести к известным видам кампилобактеров, а потому они были идентифицированы как нетипичные представители рода *Campylobacter*. Все выделенные штаммы были каталазо- и оксидазоположительными, не росли при температуре ниже +25 °С, утилизировали гиппурат (*C. jejuni*), редуцировали нитраты до нитритов, не продуцировали сероводород, были устойчивы к цефалотину и характеризовались типичными морфологическими признаками (грамотрицательные спиралевидные подвижные палочки).

Для оценки распространенности антибиотикорезистентных штаммов *Campylobacter* проведен скрининг чувствительности выделенных культур к клинически значимым антимикробным препаратам. Всего исследовано 55 штаммов *C. jejuni*, выделенных из сырых птицепродуктов и смывов с поверхностей оборудования птицеперерабатывающих предприятий.

Основой для выбора антимикробных препаратов (АМП), подлежащих включению в исследование, являются данные о природной чувствительности отдельных видов микроорганизмов или их групп, о распространении среди них приобретенной резистентности, а также о клинической эффективности антибиотиков. Перечень препаратов, выбранных в соответствии с рекомендациями EUCAST в отношении представителей рода *Campylobacter* [16], приведен в табл. 2. При этом рекомендуемый EUCAST перечень АМП был дополнен некоторыми антибиотиками других фармакологических групп с широким спектром действия с учетом рекомендаций ЦНИИ эпидемиологии по определению чувствительности кампилобактерий [18].

Основываясь на этих критериях, было проведено изучение фенотипических профилей антибиотикорезистентности выделенных штаммов *Campylobacter* spp.; всего в эксперименте было использовано 15 АМП 8 фармакологических групп (хинолонов, макролидов, аминогликозидов, тетрациклинов, фениколов, линкозамидов, пенициллинов, цефалоспоринов).

Таблица 2. Антимикробные препараты, рекомендуемые EUCAST для мониторинга антибиотикорезистентности *Campylobacter jejuni* и *Campylobacter coli* и критерии чувствительности штаммов

Антимикробный препарат	Диаметр зоны, мм				Порог чувствительности, мг/л		Диапазон тестируемых концентраций, мг/л
	C. jejuni		*C. coli*		*C. jejuni*	*C. coli*	
	S⩾	R<	S⩾	R<	R>	R>	
Ципрофлоксацин	26	25	26	25	0,5	0,5	0,12–16
Эритромицин	22	21	22	21	4	8	1–128
Налидиксовая кислота	20	19	20	19	16	16	1–64
Тетрациклин	30	30	30	30	1	2	0,5–64
Гентамицин*	17	14	17	14	2	2	0,12–16
Доксициклин*	16	11	16	11	–	–	–
Хлорамфеникол*	17	17	17	17	–	–	–
Амикацин*	18	15	18	15	–	–	–
Канамицин*	18	12	18	12	–	–	–
Ампициллин*	14	14	14	14	–	–	–
Цефотаксим*	16	12	16	12	–	–	–

*Примечание. * – с учетом рекомендаций по определению чувствительности кампилобактерий ЦНИИ эпидемиологии; S – чувствительные; R – резистентные.*

Таблица 3. Результаты исследования профилей антибиотикорезистентности *C. jejuni* (диаметры зон ингибирования роста, мм)

№ штамма	Антимикробный препарат														
	налидиксовая кислота	ципрофлоксацин	эритромицин	канамицин	гентамицин	амикацин	тетрациклин	доксициклин	окситетрациклин	хлорамфеникол	флорфеникол	клиндамицин	линкомицин	ампициллин	цефотаксим
	NA	CIP	E	K	CN	AK	TE	DO	OT	C	FFC	DA	MY	AMP	CTX
1п/3	0	0	32	9	24	24	0	18	–	32	40	28	–	17	20
2п/1	0	13	12	0	13	14	19	17	–	13	14	0	–	0	–
9к	0	0	42	23	34	36	0	19	7	40	38	34	25	14	16
10к	0	0	36	22	32	34	0	21	8	42	40	–	22	15	28
11к	0	0	16	18	30	20	21	20	–	36	24	–	20	21	28
13к	0	12	14	0	9	13	20	–	23	13	16	–	–	14	0
16к	18	0	30	24	30	24	0	12	8	38	32	30	18	16	25
14п/1	0	10	–	0	15	15	27	26	27	18	24	23	23	21	26
14п/2	0	0	13	0	11	–	27	–	–	22	25	17	–	17	–
14п/10	0	5	11	0	11	10	21	–	21	13	16	0	0	13	0
15п	0	3	14	0	12	–	30	30	–	22	24	25	–	20	–
16п/2	0	11	15	0	13	–	32	–	–	26	28	26	–	22	–
17п/8	0	13	38	14	33	35	10	–	–	40	–	–	–	11	–
26п/16	0	0	30	40	42	–	17	32	–	37	36	40	–	25	–
27п/12	0	0	28	19	32	–	13	26	–	46	47	41	–	19	–
30п/5	0	0	33	14	26	30	9	18	–	40	–	32	–	13	24
31п/2	0	0	–	0	11	10	16	15	–	14	–	–	0	10	0
31п/5	28	30	39	15	27	30	42	42	–	31	30	40	–	0	20
31п/6	0	0	43	16	26	28	11	21	–	46	–	34	–	12	21
32п/13	0	0	34	12	27	26	10	14	–	39	–	–	25	11	22
32п/15	0	0	35	14	26	32	10	19	–	42	41	32	35	17	25
32п/16	0	0	32	15	27	30	10	20	–	40	42	30	–	16	17
33п/17	0	0	40	15	29	34	10	18	–	44	50	32	–	18	25
33п/19	0	0	–	20	29	25	13	25	–	–	–	–	–	15	–
34п/1	19	15	18	10	19	–	24	–	0	23	–	18	12	0	15
% резистентных штаммов	88	96	32	40	28	5	88	0	57	13	0	11	20	36	18
1см/11	–	5	40	22	30	27	12	16	12	25	0	35	40	26	25
2см/20	0	0	34	22	40	35	11	–	15	40	38	38	42	35	–
6см/7	0	0	36	21	36	34	0	22	9	40	42	36	20	14	16
6см/8	0	0	36	26	34	36	0	20	10	38	42	32	16	14	18
10см/1	26	26	–	22	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	0
13см/2	14	–	38	15	–	–	–	–	20	–	–	39	40	–	–
13см/3	0	0	12	12	27	–	0	–	0	28	–	10	0	11	0
14см/5	0	0	27	0	27	–	0	–	0	28	–	30	18	16	0
14см/19	0	0	25	21	28	–	0	–	12	29	–	29	20	14	0
15см/2	0	0	18	10	25	–	0	–	0	29	–	–	–	14	16
15см/3	0	0	0	0	15	12	0	–	0	13	13	–	–	12	13
16см/6	0	5	16	0	15	–	32	30	–	24	27	26	–	23	–
16см/1	0	0	11	0	11	11	21	–	21	15	17	–	-	15	0
16см/10	0	0	11	0	10	11	21	–	–	14	17	16	–	12	0
16см/10 /1	0	10	15	0	15	15	27	27	27	23	25	22	23	20	26
17см/1	0	0	29	0	26	–	0	–	8	35	–	31	22	13	13
17см/7	0	0	28	0	31	–	0	–	0	30	–	28	18	15	0
17см/11	18	0	30	18	32	–	0	–	11	30	–	31	17	14	0
17см/12	0	0	27	0	27	–	3	–	0	30	–	30	23	15	0
17см/21	0	0	32	0	27	32	10	–	–	40	35	33	–	11	0
18см/9	0	0	29	0	27	–	0	–	0	29	–	26	17	14	0
18см/14	0	0	35	0	29	–	0	–	0	35	–	40	15	10	0
19см/1	0	0	–	–	–	–	19	34	–	36	35	21	–	26	–

Окончание табл. 3

№ штамма	Антимикробный препарат														
	налидиксовая кислота	ципрофлоксацин	эритромицин	канамицин	гентамицин	амикацин	тетрациклин	доксициклин	окситетрациклин	хлорамфеникол	флорфеникол	клиндамицин	линкомицин	ампициллин	цефотаксим
	NA	CIP	E	K	CN	AK	TE	DO	OT	C	FFC	DA	MY	AMP	CTX
19см/10	0	0	44	10	37	–	10	28	–	50	37	39	–	21	–
20см/2	0	0	38	20	39	–	14	28	–	36	35	39	–	22	–
20см/3	0	0	42	18	39	–	15	29	–	39	39	39	–	20	–
20см/5	0	0	40	17	40	–	15	29	–	39	40	39	–	26	–
29см/1	0	0	0	0	13	15	0	–	0	0	17	–	–	0	19
33см/2	0	0	28	11	22	22	0	14	–	32	–	–	26	0	19
34см/7	0	0	19	20	24	12	34	28	0	23	32	–	–	24	22
53к контроль	0	34	32	17	30	34	40	–	30	–	40	–	–	26	23
% резистентных штаммов	90	93	31	53	11	15	90	0	62	7	11	4	6	28	52
E.coli ATCC 25922	24	34	–	–	25	24	32	–	–	24	–	–	–	20	28

Примечание. Цветом выделены значения, характеризующие штаммы как резистентные.

Результаты определения антибиотикочувствительности штаммов *C. jejuni,* выделенных из различных образцов птицепродуктов и объектов внешней среды птицеперерабатывающих предприятий, приведены в табл. 3.

Все выделенные штаммы были устойчивы к цефалотину, что подтверждает их принадлежность виду *C. jejuni,* данный показатель входит в тест-наборы для биохимической идентификации кампилобактерий API Campy («БиоМерье», Франция). Практически все выделенные культуры *C. jejuni* были чувствительны к АМП групп фениколов и линкозамидов. Число штаммов кампилобактерий, устойчивых к этим лекарственным средствам, не превышало 9,1%.

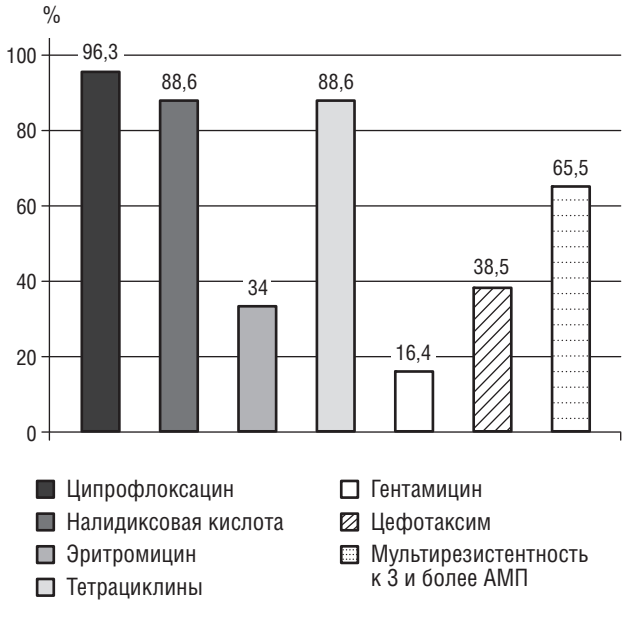

Рис. 2. Частота обнаружения антибиотикорезистентных штаммов *Campylobacter jejuni*

Почти 90% культур *C. jejuni* были нечувствительны к налидиксовой кислоте, что свидетельствует об усилении этого признака резистентности среди «пищевых» изолятов кампилобактерий и снижении информативности данного теста, традиционно используемого в стандартных схемах видовой идентификации *Campylobacter* spp. Выявленная закономерность установлена также исследователями ряда стран Евросоюза и Юго-Восточной Азии при проведении мониторинга антибиотикорезистентности кампилобактеров, контаминирующих пищевые продукты [19–21].

Большинство выделенных культур были также устойчивы к ципрофлоксацину – основному представителю группы фторхинолонов (96,3%), который ранее широко применялся в составе ветеринарных лекарственных средств, а затем вследствие приобретения кампилобактерами признака резистентности практически утратил терапевтическое назначение. Это подтверждает данные, полученные ранее для штаммов *C. jejuni*, выделенных из птицепродуктов, частота устойчивости к ципрофлоксацину у которых составляла 95% [22], а также показывает отсутствие положительной динамики снижения резистентности к данной группе антимикробных препаратов и, по всей видимости, отсутствие эффективных мер противодействия ей в птицеперерабатывающей промышленности страны.

Наиболее известные в России антибиотики тетрациклиновой группы также оказывали слабое воздействие на *Campylobacter* spp.: 88,6% пищевых изолятов *C. jejuni* обладали устойчивостью к тетрациклину, окситетрациклину и доксициклину, не подавляя рост микробных популяций при тестировании штаммов дискодиффузионным методом (рис. 2).

Таблица 4. Профили мультирезистентности к антибиотикам выделенных штаммов *C. jejuni*

Профили резистентности	Фармгруппы	Число штаммов	%
Налидиксовая кислота (NA), ципрофлоксацин (CIP)	Хинолоны	47	85,5
NA, CIP, тетрациклины (TE)	Хинолоны и тетрациклины	19	34,6
NA, CIP, TE, эритромицин (ERI)	Хинолоны, тетрациклины и макролиды	3	5,5
NA, CIP, TE, ERI, гентамицин (CN), канамицин (K)	Хинолоны, макролиды, тетрациклины и аминогликозиды	8	14,6
NA, CIP, TE, ERI, CN, K, амикацин (AK)	Хинолоны, макролиды, тетрациклины и аминогликозиды	3	5,5
NA, CIP, TE, ERI, CN, K, цефотаксим (CTX)	Хинолоны, макролиды, тетрациклины, аминогликозиды и цефалоспорины	2	3,7
NA, CIP, TE, CN, K, CTX, ампициллин (AMP)	Хинолоны, макролиды, тетрациклины, аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллины	2	3,7
Все тестированные группы антимикробных препаратов		1	1,9

Антибиотик эритромицин из группы макролидов имеет большое значение при лечении кампилобактериозных инфекций, поскольку до недавнего времени считалось, что бактерии рода *Campylobacter* не обладают генетически закрепленной устойчивостью к этому АМП, резистентность к эритромицину может возникать в результате мутаций в рибосомных РНК. Трансмиссивная плазмидная резистентность к эритромицину была впервые описана лишь в 2014 г. при исследовании штаммов *Campylobacter,* выделенных в Китае от продуктивных животных и птиц, при этом уровень резистентности достигал очень высоких значений – 512 мг/л [23, 24].

В данном эксперименте было выделено 17 штаммов *C. jejuni*, устойчивых к эритромицину, что составляет 34% от общего числа выделенных культур. Это существенно превышает уровни антибиотикорезистентности к макролидам, выявляемые в настоящее время в ряде стран Евросоюза: 5,9–14,5% штаммов *Campylobacter*, выделенных из бройлеров, были микробиологически резистентны к эритромицину [5]. Полученные данные свидетельствуют о необходимости оценки ситуации с применением эритромицина в птицеводстве, а также исследований генетической природы резистентности.

Мультирезистентность возбудителей кампилобактериоза является предметом специальных исследований, направленных на изыскание эффективных способов лечения этого зоонозного заболевания у людей. Штаммы *C. jejuni* считаются мультирезистентными, если они проявляют устойчивость одновременно к 3–4 и более АМП разных фармакологических групп.

Следует отметить, что в данном эксперименте среди антибиотикорезистентных штаммов *C. jejuni* преобладали изоляты, устойчивые к действию АМП нескольких фармгрупп. В изученной выборке 65,5% штаммов *C. jejuni* обладали мультирезистентностью к 3–7 антибиотикам различных групп, в том числе 40% культур – к 4 антибиотикам и более. Выявлено 5 полирезистентных штаммов, одновременно устойчивых к 6–8 видам АМП. Такая мультирезистентность может объясняться наличием у *C. jejuni* разных путей и механизмов формирования защитных свойств к неблагоприятным воздействиям в присутствии тех или иных АМП. Распределение штаммов *C. jejuni* по профилям резистентности к различным группам антибиотиков приведено в табл. 4.

Кроме того, эти данные свидетельствуют о прогрессировании мультирезистентности у пищевых изолятов за короткий временной период, поскольку в более ранних исследованиях [22] частота резистентности к трем и более антибиотикам у *C. jejuni* составляла в 2 раза меньшую величину (30%).

Высокий уровень мультирезистентности выделенных штаммов *C. jejuni* свидетельствует об интенсивных процессах формирования генетически закрепленных признаков изменчивости, что сопровождается появлением толерантных популяций кампилобактеров и усилением их патогенного потенциала в условиях повсеместного применения антимикробных средств в медицине, ветеринарии и животноводстве.

Заключение

Изучены фенотипические профили антибиотикорезистентности 55 штаммов *C. jejuni*, выделенных из сырых птицепродуктов и смывов с поверхностей оборудования птицеперерабатывающих предприятий. Определена чувствительность выделенных штаммов к 15 антимикробным препаратам 8 фармакологических групп (эритромицину, ципрофлоксацину, налидиксовой кислоте, ампициллину, гентамицину, канамицину, амикацину, тетрациклину, окситетрациклину, доксициклину, клиндамицину, линкомицину, хлорамфениколу, флорфениколу и цефотаксиму) дискодиффузионным методом. Все выделенные штаммы были устойчивы к цефалотину, что соответствует признаку, характерному для вида *C. jejuni*. Почти 90% культур были нечувствительны к налидиксовой кислоте, что свидетельствует об усилении этого признака резистентности среди «пищевых» изолятов кампилобактерий и снижении информативности данного теста, традиционно используемого в стандартных схемах видовой идентификации

Campylobacter spp. Большинство исследованных культур были устойчивы к ципрофлоксацину (96,3%), 88,6% штаммов также обладали устойчивостью к тетрациклину, 34% – к эритромицину; 40% выделенных штаммов *C. jejuni* были мультирезистентны к 4 антибиотикам и более. Полученные данные свидетельствуют не только о высокой распространенности антибиотикорезистентных штаммов среди кампилобактерий, контаминирующих птицепродукты в процессе производства и переработки сырья, но и об усилении этой тенденции в последние годы.

Результаты проведенных исследований подтверждают необходимость дальнейшего изучения процессов формирования антибиотикорезистентности *Campylobacter jejuni*, основанного на определении генетических профилей и внутриклеточных механизмов экспрессии других факторов патогенности.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15-16-00015).

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):
Ефимочкина Наталья Рамазановна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома
E-mail: karlikanova@ion.ru
Короткевич Юлия Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома
E-mail: ulya_korotkevich@mail.ru
Стеценко Валентина Валерьевна – аспирант
E-mail: stetsenko_valentina1992@mail.ru
Пичугина Татьяна Викторовна – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома
E-mail: bbtvp@ion.ru
Быкова Ирина Борисовна – научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома
E-mail: bykova@ion.ru
Маркова Юлия Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома
E-mail: yulia.markova.ion@gmail.com
Минаева Людмила Павловна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома
E-mail: Liuminaeva-ion@mail.ru
Шевелева Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома
E-mail: sheveleva@ion.ru

Литература

1. CAC/GL 78-2011. Guidelines for the control of Campylobacter and Salmonella in chicken meet. URL: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/
2. Тазалова Е.В. Чувствительность кампилобактерий к антибиотикам и некоторые механизмы формирования антибиотикорезистентности // Дальневосточ. мед. журн. 2012. № 3. С. 120–123. URL: http://www.fesmu.ru/dmj/20123/2012336.aspx
3. Engberg J., Aarestrup F.M., Taylor D.E. et al. Quinolone and macrolide resistance in Campylobacter jejuni and C. coli: resistance and trends in human isolates // Emerg. Infect. Dis. 2001. Vol. 7, N 1. P. 24–34.
4. McDermott P.E., Bodeis S.M., English L.L., White D.G., Wagner D.D. High-level ciprofloxacin MICs develop rapidly in Campylobacter jejuni following treatment of chickens with sarafloxacin // American Society for Microbiology, 101st Annual Meeting, Orlando, Florida. Washington, DC : ASM Press, 2001. P. 742. Abstract Z-20.
5. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014 // EFSA J. 2016. Vol. 14, N 2. Article ID 4380. URL: www.efsa.europa.eu/efsajournal.
6. Kohanski M., Dwyer D., Collins J. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks // Nat. Rev. Microbiol. 2010. Vol. 8, N 6. P. 423–435.
7. Spratt B. Resistance to antibiotics mediated by target alterations // Science. 1994. Vol. 264, N 5157. P. 388–393.
8. Franz C.M.A.P., Holzapfel W.H. Enterococci // Emerging Foodborne Pathogens / eds Y. Motarjemi, M. Adams. Cambridge : Woodhead Publishing Limited and CRC Press LLC, 2006.
9. Poehlsgaard J., Douthwaite S. The bacterial ribosome as a target for antibiotics // Nat. Rev. Microbiol. 2005. Vol. 3, N 11. P. 870–880.
10. Li X.-Z., Nikaido H. Efflux mediated resistance in bacteria: an Update // Drugs. 2010. Vol. 69, N 12. P. 1555–1623.
11. Nikaido H. Preventing drug access to targets: cell surface permeability barriers and active efflux in bacteria // Semin. Cell Dev. Biol. 2001. Vol. 12, N 3. P. 215–223.
12. Thakur S., Gebreyes W.A. Campylobacter coli in swine production: antimicrobial resistance mechanisms and molecular epidemiology // J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43, N 11. P. 5705–5714.
13. Jeon B., Muraoka W., Scupham A., Zhang Q. Roles of lipooligosaccharide and capsular polysaccharide in antimicrobial resistance and natural transformation of Campylobacter jejuni // J. Antimicrob. Chemother. 2009. Vol. 63, N 3. P. 462–468.
14. Zhang Q., Plummer P.J. Mechanisms of antibiotic resistance in Campylobacter jejuni // Campylobacter / eds I. Nachamkin,

C.M. Szymanski, M.J. Blaser. Washington, DC : ASM Press, 2008. P. 263–276.
15. Alfredson A.D., Korolik V. Antibiotic resistance and resistance mechanisms in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli // FEMS Microbiol. Lett. 2007. Vol. 277, N 2. P. 123–132.
16. Ефимочкина Н.Р., Быкова И.Б., Стеценко В.В., Минаева Л.П., Пичугина Т.В., Маркова Ю.М. и др. Изучение характера контаминации и уровней содержания бактерий рода *Campylobacter* в отдельных видах пищевой продукции // Вопр. питания. 2016. Т. 85, № 5. С. 66–73.
17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, January. 2015.
18. Микробиологическая диагностика заболеваний, вызванных микроаэрофильными изогнутыми бактериями : пособие для врачей ЦНИИ эпидемиологии. М., 2002.
19. Padungtod P., Kaneene J.B., Hanson R., Morita Y., Boonmar S. Antimicrobial resistance in Campylobacter isolated from food animals and humans in northern Thailand // FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2006. Vol. 47, N 2. P. 217–225.
20. Fraqueza M.J., Martins A., Borges A.C. et al. Antimicrobial resistance among Campylobacter spp. strains isolated from different poultry production systems at slaughterhouse level // Poult. Sci. 2014. Vol. 93, N 6. P. 1578–1586.
21. Rahimi E., Momtaz H., Ameri M., Ghasemian-Safaei H., Ali-Kasemi M. Prevalence and antimicrobial resistance of Campylobacter species isolated from chicken carcasses during processing in Iran // Poult. Sci. 2010. Vol. 89, N 5. P. 1015–1020.
22. Шевелева С.А., Шурышева Ж.Н., Пискарева И.И. Загрязненность пищевых продуктов бактериями рода *Campylobacter* // Вопр. питания. 2006. № 6. С. 38–44.
23. Qin S., Wang Y., Zhang Q., Deng F., Shen Z., Wu C. et al. Report of ribosomal RNA methylase gene erm(B) in multidrug resistant Campylobacter coli // J. Antimicrob. Chemother. 2014. Vol. 69, N 4. P. 964–968. URL: http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt492/
24. Wang Y., Zhang M., Deng F., Shen Z., Wu C., Zhang J. et al. Emergence of multidrug-resistant Campylobacter species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase // Antimicrob. Agents Chemother. 2014. Vol. 58, N 9. P. 5405–5412.

References

1. CAC/GL 78-2011. Guidelines for the control of Campylobacter and Salmonella in chicken meet. URL: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/standards/
2. Tasalova E.V. Campylobacteria sensitivity to antibiotics and some mechanisms of antibiotic resistance. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal [Far East Medical Journal]. 2012; (3): 120–3. URL: http://www.fesmu.ru/dmj/20123/2012336.aspx (in Russian).
3. Engberg J., Aarestrup F.M., Taylor D.E., et al. Quinolone and macrolide resistance in Campylobacter jejuni and C. coli: resistance and trends in human isolates. Emerg Infect Dis. 2001; Vol. 7 (1): 24–34.
4. McDermott P.E., Bodeis S.M., English L.L., White D.G., Wagner D.D. High-level ciprofloxacin MICs develop rapidly in Campylobacter jejuni following treatment of chickens with sarafloxacin. In: American Society for Microbiology, 101st Annual Meeting, Orlando, Florida. Washington, DC: ASM Press; 2001: 742. Abstract Z-20.
5. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014. EFSA J. 2016; Vol. 14 (2): Article ID 4380. URL: www.efsa.europa.eu/efsajournal.
6. Kohanski M., Dwyer D., Collins J. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. Nat Rev Microbiol. 2010; Vol. 8 (6): 423–35.
7. Spratt B. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. Science. 1994; Vol. 264 (5157): 388–93.
8. Franz C.M.A.P., Holzapfel W.H. Enterococci. In: Y. Motarjemi, M. Adams (eds). Emerging Foodborne Pathogens. Cambridge: Woodhead Publishing Limited and CRC Press LLC, 2006.
9. Poehlsgaard J., Douthwaite S. The bacterial ribosome as a target for antibiotics. Nat Rev Microbiol. 2005; Vol. 3 (11): 870–80.
10. Li X.-Z., Nikaido H. Efflux mediated resistance in bacteria: an Update. Drugs. 2010; Vol. 69 (12): 1555–623.
11. Nikaido H. Preventing drug access to targets: cell surface permeability barriers and active efflux in bacteria. Semin Cell Dev Biol. 2001; Vol. 12 (3): 215–23.
12. Thakur S., Gebreyes W.A. Campylobacter coli in swine production: antimicrobial resistance mechanisms and molecular epidemiology. J Clin Microbiol. 2005; Vol. 43 (11): 5705–14.
13. Jeon B., Muraoka W., Scupham A., Zhang Q. Roles of lipooligosaccharide and capsular polysaccharide in antimicrobial resistance and natural transformation of Campylobacter jejuni. J Antimicrob Chemother. 2009; Vol. 63 (3): 462–8.
14. Zhang Q., Plummer P.J. Mechanisms of antibiotic resistance in Campylobacter jejuni. In: I. Nachamkin, C.M. Szymanski, M.J. Blaser (eds). Campylobacter. Washington, DC: ASM Press, 2008: 263–76.
15. Alfredson A.D., Korolik V. Antibiotic resistance and resistance mechanisms in Campylobacter jejuni and Campylobacter coli. FEMS Microbiol Lett. 2007; Vol. 277 (2): 123–32.
16. Efimochkina N.R., Bykova I.B., Stetsenko V.V., Minaeva L.P., Pichugina V.T., Markova Yu.M., et al. Study of the contamination and levels of *Campylobacter spp.* during the processing of selected types of food. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2016; Vol. 85 (5): 66–73. (in Russian)
17. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 5.0, January. 2015.
18. Microbiological diagnosis of diseases caused by the microaerophilic curved bacteria: a Handbook for doctors of the Central Research Institute of Epidemiology. Moscow, 2002. (in Russian)
19. Padungtod P., Kaneene J.B., Hanson R., Morita Y., Boonmar S. Antimicrobial resistance in Campylobacter isolated from food animals and humans in northern Thailand. FEMS Immunol Med Microbiol. 2006; Vol. 47 (2): 217–25.
20. Fraqueza M.J., Martins A., Borges A.C., et al. Antimicrobial resistance among Campylobacter spp. strains isolated from different poultry production systems at slaughterhouse level. Poult Sci. 2014; Vol. 93 (6): 1578–86.
21. Rahimi E., Momtaz H., Ameri M., Ghasemian-Safaei H., Ali-Kasemi M. Prevalence and antimicrobial resistance of Campylobacter species isolated from chicken carcasses during processing in Iran. Poult Sci. 2010; Vol. 89 (5): 1015–20.
22. Sheveleva S. A., Sharycheva J. N., Piskareva I.I. Contamination of food with bacteria of the genus Campylobacter. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2006; Vol. 6: 38–44. (in Russian)
23. Qin S., Wang Y., Zhang Q., Deng F., Shen Z., Wu C., et al. Report of ribosomal RNA methylase gene erm(B) in multidrug resistant Campylobacter coli. J Antimicrob Chemother. 2014; Vol. 69 (4): 964–8. URL: http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkt492/
24. Wang Y., Zhang M., Deng F., Shen Z., Wu C., Zhang J., et al. Emergence of multidrug-resistant Campylobacter species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. Antimicrob Agents Chemother. 2014; Vol. 58 (9): 5405–12.