

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 579.842.16:577.18

ПАНЕЛЬ ПРАЙМЕРОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕНОВ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ С ДЕТЕКЦИЕЙ РЕЗУЛЬТАТОВ В ФОРМАТЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

Мохов А. С.¹, Климова А. Д.², Азаров Д. В.¹, Гончаров А. Е.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Научно-образовательный центр «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Институт биомедицинских систем и биотехнологий, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мохов Алексей Сергеевич,
НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия
микроорганизмов и человека»
НЦМУ «Центр персонализированной
медицины» ФГБНУ «ИЭМ»,
ул. Академика Павлова, д. 12,
Санкт-Петербург, Россия, 197376.
E-mail: docalexserg@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.01.2023
и принята к печати 24.01.2023.

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Все большее значение приобретает проблема распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей нозокомиальных инфекций. С целью совершенствования микробиологического мониторинга целесообразно применение методов, позволяющих быстро определять наибольшее количество детерминант антибиотикорезистентности. В связи с этим представляется актуальной разработка ПЦР тест-систем для детекции генов антибиотикорезистентности, в частности, для скрининга госпитализируемых пациентов и выявления случаев внутрибольничного заражения. **Цель.** Разработать панель праймеров для детекции генов антибиотикорезистентности с помощью ПЦР с визуализацией результатов в режиме реального времени. **Материалы и методы.** Для дизайна специфичных праймеров и зондов использовались референсные последовательности из баз данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI). Подбор праймеров и оценку специфичности осуществляли при помощи программ NCBI PrimerBlast и Primer3. Тестирование праймеров для ПЦР-амплификации ряда генов антибиотикорезистентности проводилось на штаммах *Klebsiella pneumoniae*. Данные штаммы были выделены из клинического материала реанимационных пациентов с COVID-19, и проведено полногеномное секвенирование штаммов с детальной оценкой резистомы, вируломы. Осуществлено сравнение результатов полногеномного секвенирования и мультиплексной real-time ПЦР. **Результаты.** Нами разработан набор праймеров для детекции генов антибиотикорезистентности, в том числе карбапенемаз, с помощью мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. **Заключение.** Разрабо-

танная панель праймеров может быть использована для скрининга изолятов *Klebsiella pneumoniae* на наличие генов резистентности, в дальнейшем требуется расширение спектра детектируемых генов и апробация панели на клиническом материале.

Ключевые слова: гены антибиотикорезистентности, карбапенемазы, клебсиелла, мультиплексная полимеразная цепная реакция, резистом, NDM.

Для цитирования: Мохов А.С., Климова А.Д., Азаров Д.В., Гончаров А.Е. Панель праймеров для оценки генов антибиотикорезистентности с детекцией результатов в формате реального времени. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(1):72-79. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-72-79.

PANEL OF PRIMERS FOR EVALUATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES WITH REAL TIME DETECTION OF RESULTS

Mokhov A. S.¹, Klimova A. D.², Azarov D. V.¹, Goncharov A. E.¹

¹ Scientific and educational center "Molecular bases of interaction of microorganisms and human" of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Institute of Biomedical Systems and Biotechnologies, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mokhov Aleksey S.,
Institute of Experimental Medicine,
Academician Pavlov str., 12, Saint
Petersburg, Russia, 197376.
E-mail: docalexserg@gmail.com

Received 10 January 2023; accepted 24 January 2023.

ABSTRACT

Introduction. The problem of the spread of antibiotic resistance among pathogens of nosocomial infections is becoming increasingly important. In order to improve microbiological monitoring, it is advisable to use methods that allow you to quickly determine the largest number of antibiotic resistance determinants. In this regard, it seems relevant to develop PCR test systems for detecting antibiotic resistance genes, in particular, for screening hospitalized patients and identifying cases of nosocomial infection. **Purpose.** Develop a panel of primers for detection of antibiotic resistance genes using PCR with real-time visualization of results. **Materials and methods.** For the design of specific primers and probes, reference sequences from the databases of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) were used. Primer selection and specificity assessment were performed using the NCBI PrimerBlast and Primer3 programs. Primers for PCR amplification of a number of antibiotic resistance genes were tested on strains of *Klebsiella pneumoniae*. These

strains were isolated from the clinical material of intensive care patients with COVID-19 and whole genome sequencing of the strains was carried out with a detailed assessment of the resistome, virulome. The results of whole genome sequencing and multiplex real-time PCR were compared. **Results.** We have developed a set of primers for the detection of antibiotic resistance genes, including carbapenemase, using real-time multiplex PCR. **Conclusion.** The developed panel of primers can be used to screen *Klebsiella pneumoniae* isolates for the presence of resistance genes; further expansion of the spectrum of detected genes and testing of the panel on clinical material is required.

Key words: antibiotic resistance genes, carbapenemases, *Klebsiella*, multiplex polymerase chain reaction, NDM, resistome.

For citation: Mokhov AS, Klimova AD, Azarov DV, Goncharov AE. Panel of primers for evaluation of antibiotic resistance genes with real time detection of results. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023;3(1):72-79. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-1-72-79.

Список сокращений: БЛРС — бета-лактамаза расширенного спектра, ИСМП — инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие поколений устойчивых к антибиотикам бактерий и их глобальное распространение являются результатом многолетнего неослабевающего давления отбора, вызванного широким использованием антибиотиков в сфере здравоохранения и в животноводстве [1]. Все это приводит к снижению эффективности антибактериальной терапии, а также к росту заболеваемости инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП) [2], что негативно отражается на сроках госпитализации, стоимости лечения, росте смертности от внутрибольничных инфекций [3]. При этом отмечается снижение темпа создания и внедрения в практику новых антибиотиков [4]. Приоритетный статус разработок в области создания новых антимикробных препаратов получили представители группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter*) [5, 6], штаммы которых сформировали множественную и экстремальную лекарственную устойчивость, что обуславливает их высокую клиническую и эпидемиологическую значимость как возбудителей ИСМП [7].

Пандемия COVID-19 обострила проблему распространения и циркуляции в стационарах бактерий с множественной и экстремальной лекарственной устойчивостью. В частности, данные микробиоло-

гического мониторинга, проведенного в отделениях реанимации и интенсивной терапии в ковидных стационарах, продемонстрировали циркуляцию гипервирулентных, мультирезистентных штаммов *K. pneumoniae*. Летальный исход у реанимационных больных часто был ассоциирован с присоединением бактериальной инфекции, в том числе карбапенем-резистентных энтеробактерий [8, 9]. Штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра (БЛРС), наиболее распространены в отделениях интенсивной терапии, неонатальной реанимации и трансплантации. Практические сложности связаны с тем, что стандартные методы оценки чувствительности бактерий к антибиотикам, времязатратны и не определяют конкретный механизм резистентности [10]. Своевременное выявление больных и носителей антибиотикорезистентных штаммов бактерий является важнейшим элементом инфекционного контроля в условиях стационара. В данной связи остается критичным вопрос о создании точных и быстрых методов детекции генов антибиотикорезистентности для целей микробиологического мониторинга и инфекционного контроля.

Цель работы заключалась в разработке панели праймеров для ПЦР-детекции генов антибиотикорезистентности, в том числе карбапенемаз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании были использованы шесть мультирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, охарактеризованных ранее методом полногеномного секвенирования, выделенных из

клинического материала реанимационных пациентов с COVID-19 (NCBI BioProject PRJNA748260, PRJNA788329).

На основании антибиотикограмм и данных полногеномного секвенирования был отобран перечень целевых генов антибиотикорезистентности:

Таблица 1. Последовательности праймеров и зондов для детекции генов антибиотикорезистентности

Table 1. Synthetic oligonucleotide primers for the detection of antibiotic resistance genes

Сет / Set	Ген/семейство генов/ Gene/Gene family	Последовательность 5'–3'/ Primer sequence 5'–3'		Размер ПЦР-продукта (п.о.)/ PCR product size (bp)	Флуорофор/ Fluorophore
1	<i>qnrS</i>	Прямой праймер/ Forward primer	TGATCTCACCTTCACCGCTT	222	ROX
		Обратный праймер/ Reverse primer	TCACACGCACGGAAGCTCTAT		
		Зонд/proba	TGCAAGTTTCCAACAATGCC		
	<i>bla_{SHV}</i>	Прямой праймер/ Forward primer	GATCCACTATCGCCAGCAG	233	FAM
		Обратный праймер/ Reverse primer	CCTCATTCAAGTTCCGTTtCCC		
		Зонд/proba	GATTGACTGCCTtTTTGCGC		
	<i>APH(3')-Ia</i>	Прямой праймер/ Forward primer	ATGCCTCTTCCGACCATCAA	173	HEX
		Обратный праймер/ Reverse primer	AcAGGAATCGAATGCAACCG		
		Зонд/proba	TTACTCACCAGTGCgaTCCC		
2	<i>Tet(A)</i>	Прямой праймер/ Forward primer	TCATGCTCGGAATGATTGCC	238	ROX
		Обратный праймер/ Reverse primer	TAGATCGCCGTGAAGAGGAG		
		Зонд/proba	GCTACATCCTGCTTGCCtTT		
	<i>bla_{NDM}</i>	Прямой праймер/ Forward primer	AGCAAATGGAACTGGCGAC	213	FAM
		Обратный праймер/ Reverse primer	CCTGCTTGATCCAGTTGAGG		
		Зонд/proba	ACGGTTTGATCGTCAGGGAT		
	<i>bla_{TEM}</i>	Прямой праймер/ Forward primer	GTGCACGAGTGGGTTACATC	172	HEX
		Обратный праймер/ Reverse primer	GAATAGTGTATGCGGCGACC		
		Зонд/proba	TTCTGCTATGTGGYGCGGTA		

3	Sul	Прямой праймер/ Forward primer	GCTGGTGGTTATGCACTCAG	224	ROX
		Обратный праймер/ Reverse primer	TTTGAAGGTTTCGACAGCACG		
		Зонд/proba	GATTTTCTTGAGCCCCGCA		
	AAC(6')-Ib	Прямой праймер/ Forward primer	AGTCGTACGTTGCTCTTGGA	237	FAM
		Обратный праймер/ Reverse primer	CAAACCCCGCTTTCTCGTAG		
		Зонд/proba	GACGGAHGGTGGGAAGAAGA		

qnrS, *bla*_{SHV}, *APH(3')-Ia*, *Tet(A)*, *bla*_{NDM}, *bla*_{TEM}, *Sul*, *AAC(6')-Ib*. Для поиска консервативных участков в последовательностях генов для подбора праймеров и зондов провели множественное выравнивание референсных последовательностей, доступных в NCBI Gene. Дизайн праймеров и зондов проводили с использованием программного обеспечения NCBI PrimerBlast и Primer3. Последовательности праймеров представлены в таблице 1.

Для выделения ДНК был использован комплект реагентов «ДНК-сорб» («Амплисенс», Россия).

Амплификация ДНК проводилась на приборе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) по следующей программе: первичная денатурация — 95 °C, 3 мин; 45 циклов: 95 °C, 30 сек; 57 °C, 30 сек; 72 °C, 30 сек. Детекцию результатов проводили в режиме реального времени. В работе использовали qPCRmix-HS («Евроген», Россия).

Для определения оптимальной температуры отжига праймеров мы провели моноплексные реакции ПЦР с использованием температурного градиента 55–65 °C, также мы выбрали оптимальную продолжительность предварительной денатурации и каждого шага цикла ПЦР. В последующем мы выбрали соотношение праймеров и зондов для мультиплексной real-time ПЦР, используя результаты, полученные при проведении моноплексных реакций ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе, на основании данных микробиологического мониторинга и полногеномного секвенирования репрезентативных штаммов, которые циркулируют в стационарах, оказывающих медицинскую помощь пациентам с COVID-19, нами был определен перечень генов-мишеней для создания панели праймеров. В качестве модельно-

го организма использовали штаммы *K. pneumoniae*, которые обладают множеством генов антибиотикорезистентности. Данный микроорганизм был выбран в связи с широким распространением в ковидных стационарах и обострением проблемы, связанной с его распространением [11].

В связи с широким распространением и клинической значимостью мультиантибиотикорезистентных штаммов клебсиелл и других грамотрицательных бактерий, для формирования панели праймеров нами были выбраны следующие гены/семейства генов: *qnrS*, *bla*_{SHV}, *APH(3')-Ia*, *Tet(A)*, *bla*_{NDM}, *bla*_{TEM}, *Sul*, *AAC(6')-Ib*.

Гены семейств *bla*_{SHV}, *bla*_{TEM} и ген *bla*_{NDM} являются генетическими детерминантами резистентности к β-лактамам. На β-лактамы антибиотики — пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы приходится примерно две трети от всех назначаемых антибиотиков [12]. Ген *bla*_{NDM} кодирует металло-β-лактамазу, способную гидролизовать большинство β-лактамов антибиотиков. Эти препараты используются в качестве терапии первой линии при тяжелых инфекциях и для лечения полирезистентных грамотрицательных бактериальных инфекций. Бета-лактамазы TEM представляют собой одно из наиболее клинически значимых семейств бета-лактамаз. Первый из обнаруженных в этой группе, TEM-1 гидролизует ранние цефалоспорины, в дополнение ко многим пенициллинам [13, 14]. TEM-3 была первой из β-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), которые имеют увеличенный субстратный спектр, включая цефалоспорины третьего поколения. Также были отобраны генетические маркеры резистентности к аминогликозидам — *aph(3)-Ia* [15], тетрациклином — *tet(A)* [16], фторхинолонам — *aac(6')-Ib*, сульфонидам — *Sul* [17] и к хинолонам — плазмид-опосредованные гены устойчивости *qnrS* [18].

Таблица 2. Сравнение результатов детекции генов антибиотикорезистентности

Table 2. Resistance genes identified in the working collection as a result of real-time PCR

Изолят/Isolate	Сравнение результатов Секвенирование/ПЦР/Comparison of results Sequencing/PCR							
	<i>bla</i> _{TEM}	<i>bla</i> _{SHV}	APH(3')- Ia	AAC(6')- Ib	Tet(A)	qnrS	Sul	<i>bla</i> _{NDM}
4893	+/+	+/+	-/-	+ /+	+ /+	+ /+	+ /+	+/-
5085	+/+	+/+	-/-	+/+	+ /+	+ /+	+ /+	+ /+
4774	-/-	+/+	+ /+	+/-	-/-	+ /+	+ /+	+/+
083	+/+	+/+	-/-	+/+	-/-	+ /+	+/-	+/+
387	+/-	+/+	-/-	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-
390	+/+	+/+	-/-	+/-	-/-	+ /+	+/-	+/+
446	+/-	+/-	-/-	-/-	-/-	+ /+	+/-	+/-
Чувствительность/ Sensitivity	0,67	1	1	0,75	1	1	0,75	0,67
Специфичность/ Specificity	1	1	1	1	1	1	1	1

В результате проведенной апробации real-time ПЦР были получены результаты, представленные в таблице 2.

В ходе апробации праймеров неспецифической амплификации с человеческой ДНК не наблюдалось. Показатели чувствительности и специфичности ПЦР-детекции относительно данных полногеномного секвенирования оказались достаточно высокими и составили от 0,67 до 1.

В развитие проекта планируются дополнительные исследования, направленные на оценку разрешающей способности данной панели, тестирование на большем количестве изолятов, апробация панели на клиническом материале и/или смывах с объектов внешней среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами разработан набор праймеров для ПЦР-детекции генов антибиотикорезистентности. Разработка панели для выявления генов антибиотикорезистентности является перспективным направлением. Внедрение молекулярно-генетических методов детекции детерминант антибиотикорезистентности в рутинную практику позволит усовершенствовать микробиологический мониторинг мультиантибиотикорезистентных штаммов бактерий в условиях стационара.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors stated that there is no potential conflict of interest.

Финансирование / Funding

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, соглашение № 075-15-2022-302 (20.04.2022). / Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, Agreement No. 075-15-2022-302 (04/20/2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Davies J. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance / J. Davies, D. Davies. Microbiology and Molecular Biology reviews. Microbiol Mol Biol Rev. 2010. Vol. 74. №. 3. P. 417-33. DOI: 10.1128/MMBR.00016-10.
2. Vinogradova KA. Resistance of microorganisms to antibiotics: resistome, its volume, diversity and development. / K. A. Vinogradova, V. G. Bulgakov, A. N. Polin, P. A. Kogevin. Antibiotics and Chemotherapy. 2013. No. 58. P. 38–41. In Russian [Виноградова К.А. Устойчивость микроорганизмов к антибиотикам: резистома, ее объем, разнообразие и развитие / К. А. Виноградова, В. Г. Булгакова, А. Н. Полин, П. А. Кожевин. Антибиотики и химиотерапия. 2013. № 58. С. 38–41.]

3. Pendleton JN. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens / S. P. Gorman, B. F. Gilmore. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2013. Vol. 11, № 3. P. 297–308. DOI: 10.1586/eri.13.12.
4. Namazova-Baranova L.S. Antibiotic resistance in the modern world / L. S. Namazova-Baranova, A. A. Baranov. *Pediatric Pharmacology.* 2017. No. 14 (5). S. 341–354. In Russian [Намазова-Баранова Л.С. Антибиотикорезистентность в современном мире / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов. *Педиатрическая фармакология.* 2017. № 14 (5). С. 341–354.]
5. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *The Journal of infectious diseases.* 2008. Vol. 197. № 8. P. 1079–1081.
6. Shrivastava SR. World health organization releases global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics / S. R. Shrivastava, P. S. Shrivastava, J. Ramasamy. *Journal of Medical Society.* 2018. Vol. 32. № 1. C. 76. DOI: 10.4103/jms.jms_25_17.
7. Detection of the *sul2-strA-strB* gene cluster in an ice core from Dome Fuji Station, East Antarctica / R. Aec, J. Nodac, Y. I. Iizukad, et al. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.* 2019. Vol. 17. P. 72–78. DOI: 10.1016/j.jgar.2018.11.005.
8. Characteristics of hypervirulent multi-antibiotic resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* in hospital patients with severe COVID-19 / A. E. Goncharov, D. V. Azarov, A. S. Mokhov, et al. *Infectious Diseases.* 2022. V. 20, No. 2. S. 33–40. In Russian [Характеристика гипервирулентных мультиантибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae* у стационарных пациентов с тяжелым течением COVID-19 / А. Е. Гончаров, Д. В. Азаров, А. С. Мохов и др. *Инфекционные болезни.* 2022. Т. 20, № 2. С. 33–40.]
9. Mokhov AS. Hospital strains of nosocomial pathogens with extreme resistance to antibiotics: the impact of the COVID-19 pandemic / A. S. Mokhov, L. A. Kraeva, E. A. Lebedeva, et al. *Bulletin of hematology.* 2022. V. XVIII, No. 1. P. 4. In Russian [Мохов А.С. Госпитальные штаммы нозокомиальных патогенов с экстремальной устойчивостью к антибиотикам: влияние пандемии COVID-19 / А. С. Мохов, Л. А. Краева, Е. А. Лебедева и др. *Вестник гематологии.* 2022. Т. XVIII, № 1. С. 48.]
10. Antibiotic resistance in the hospital: are we in control? / S. V. Yakovlev, D. N. Protsenko, T. V. Shakhova, et al. *Antibiotics and chemotherapy.* 2010. V. 55. No. 1–2. S. 50–58. In Russian [Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? / С. В. Яковлев, Д. Н. Проценко, Т. В. Шахова и др. *Антибиотики и химиотерапия.* 2010. Т. 55. № 1–2. С. 50–58.]
11. Spread of multi-antibiotic-resistant pathogens associated with medical care in hospitals for the treatment of patients with COVID-19 / A. E. Goncharov, L. P. Zueva, A. S. Mokhov, et al. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2021. V. 20, No. 2. S. 68–73. In Russian [Распространение мультиантибиотикорезистентных возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в стационарах для лечения пациентов с COVID-19 / А. Е. Гончаров, Л. П. Зуева, А. С. Мохов и др. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2021. Т. 20, № 2. С. 68–73.]
12. Rezazadeh M. Plasmid-Mediated Quinolone-Resistance (*qnr*) Genes in Clinical Isolates of *Escherichia coli* Collected from Several Hospitals of Qazvin and Zanjan Provinces, Iran. / M. Rezazadeh, H. Baghchesaraei, A. Peymani. *Osong Public Health Res Perspect.* 2016; 7(5):307–312. DOI: 10.1016/j.phrp.2016.08.003.
13. Lachmayr KL. Anthropogenically induced reservoirs of antibiotic resistance: the case of Massachusetts Bay. Doctoral dissertation. Harvard School of Public Health, 2007.
14. Matthew M. Plasmid-mediated beta-lactamases of Gram-negative bacteria: properties and distribution. *J Antimicrob Chemother.* 1979 Jul;5(4):349–58. DOI: 10.1093/jac/5.4.349.
15. Medeiros AA. Beta-lactamases. *Br Med Bull.* 1984 Jan;40(1):18–27. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a071942.
16. Evaluation of phenotypic and genotypic patterns of aminoglycoside resistance in the Gram-negative bacteria isolates collected from pediatric and general hospitals / L. Azimi, S. Armin, H. Samadi Kafil, et al. *Mol Cell Pediatr.* 2022 Feb 4;9(1):2. DOI: 10.1186/s40348-022-00134-2.
17. The Prevalence of *tet(A)* and *tet(M)* Tetracycline Resistance Genes in Municipal Wastewater / J. Hubeny, M. Buta, W. Zieliński, et al. *Journal of Ecological Engineering.* 2019;20(10):1–6. DOI:10.12911/22998993/112714.
18. Antunes P. Dissemination of sulfonamide resistance genes (*sul1*, *sul2*, and *sul3*) in Portuguese *Salmonella enterica* strains and relation with integrons / P. Antunes, J. Machado, J. C. Sousa, L. Peixe. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Feb;49(2):836–9. DOI: 10.1128/AAC.49.2.836-839.2005.

Информация об авторах:

Мохов Алексей Сергеевич, научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

Климова Алина Дмитриевна, бакалавр, Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Институт биомедицинских систем и биотехнологий;

Азаров Даниил Валерьевич, заведующий лабораторией инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»;

Гончаров Артемий Евгеньевич, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории инновационных методов микробиологического мониторинга НОЦ «Молекулярные основы взаимодействия микроорганизмов и человека» НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Author information:

Mokhov Aleksey S., Researcher, Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Klimova Alina D., bachelor, Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University. Institute of Biomedical Systems and Biotechnologies,

Azarov Daniil V., Head of the Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine;

Goncharov Artemy E., Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Laboratory of Innovative Methods of Microbiological Monitoring, Scientific and educational center “Molecular bases of interaction of microorganisms and human” of World-Class Research Centre for Personalized Medicine of Institute of Experimental Medicine.