

3  
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ  
On-line версия журнала на сайте  
<http://www.elmag.uran.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

*Lycaena thersamon* (Esper, 1784)  
Червонец блестящий  
Шовкун Д.Ф.



2019

УЧРЕДИТЕЛЬ  
ОРЕНБУРГСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР УРО РАН

© М.В. Кузнецова, Ю.С. Гизатуллина, 2019

УДК: 579.61

*М.В. Кузнецова, Ю.С. Гизатуллина*

**ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА УРОПАТОГЕННЫХ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI***

Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия

Представлен обзор имеющихся в научной литературе материалов, касающихся филогенетического разнообразия и факторов вирулентности уропатогенных *Escherichia coli* (UPEC). Последние составляют до 90% бактериальных культур при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей (ИМВП) у амбулаторных пациентов и около 50% – у людей, находящихся на стационарном лечении. Предпринята попытка проанализировать роль и частоту встречаемости ряда факторов, которые повышают адаптацию бактерий к условиям мочевыводящего тракта и обуславливают их персистенцию и инвазию. Разнообразие данных по набору и частоте встречаемости факторов патогенности среди UPEC подтвердило гипотезу, что наличия отдельного гена или даже кластера генов, кодирующих один фактор вирулентности, недостаточно, чтобы бактерии могли вызвать заболевание. Обсуждаются работы, показывающие возможность существования различных патотипов UPEC, а также приведены исследования гибридных, UPEC/диареогенных, штаммов. Акцентируется внимание на том, что комплекс генов вирулентности, в том числе в составе островков патогенности, в большей степени характерен для представителей определенных филогенетических групп (B2 и D). Авторы приходят к заключению, что для лучшего понимания биологической основы ИМВП требуются новые знания о филогенезе, факторах вирулентности и персистенции UPEC, а также о паттернах хозяина, способствующих его восприимчивости к различным патотипам этих бактерий.

*Ключевые слова:* уропатогенные *Escherichia coli* (UPEC), филогенетические группы, факторы патогенности, патотипы.

---

---

*M.V. Kuznetsova, J.S. Gizatullina*

**PHYLOGENETIC DIVERSITY AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF UROPATHOGENIC *ESCHERICHIA COLI* STRAINS**

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, UB RAS – branch of PFRC UB RAS, Perm, Russia

A review of the literature available on the phylogenetic diversity and virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) is presented. The latter constitute up to 90% of the bacterial cultures in uncomplicated urinary tract infections (UTIs) in ambulatory patients and about 50% in people in hospital. An attempt has been made to analyze the role and frequency of occurrence of a number of factors that increase the adaptation of bacteria to the conditions of the urinary tract and determine their persistence and invasion. The diversity of data on the set and frequency of occurrence of pathogenicity factors among UPEC has confirmed the hypothesis that the presence of a single gene or even a cluster of genes encoding one virulence factor is not enough for bacteria to cause disease. The paper discusses the possibility of the existence of various UPEC pathotypes, as well as studies of hybrid, UPEC/diarrheagenic strains. Attention is drawn to the fact that the complex of virulence genes, including in the composition of pathogenicity islands, is more characteristic of representatives of certain phylogenetic groups (B2 and D). The authors conclude that, for a better understanding of the biological basis of UTI, new

knowledge is required on the phylogenesis, virulence and persistence factors of UPEC, as well as on host patterns that contribute to its susceptibility to various pathotypes of these bacteria.

*Key words:* uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC), phylogenetic groups, pathogenicity factors, pathotypes.

## **Введение**

*Escherichia coli* – представитель семейства Enterobacteriaceae, является одним из наиболее изученных видов микроорганизмов. Эти бактерии отличаются значительной внутривидовой гетерогенностью: среди штаммов *E. coli* встречаются как комменсалы, так и безусловные патогены, ответственные за широкий спектр кишечных заболеваний. Обитая в толстом кишечнике, как сапрофиты, они играют положительную роль: принимают участие в различных метаболических процессах, в том числе синтезе витаминов, а также обеспечивают колонизационную резистентность путем конкуренции за питательные вещества и рецепторы адгезии, и/или за счет продукции бактериоцинов [14, 49, 85]. При транслокации эшерихий, связанной с оперативными вмешательствами, либо с увеличением концентрации клеток и их последующей миграцией в мезентериальные лимфатические узлы и кровоток, происходит инфицирование паренхиматозных органов (печень, почки, селезенка, мозг, легкие) с развитием экстраинтестинальных инфекций [1, 3], причем у штаммов разных серологических/филогенетических групп имеется достаточно специфичная локализация, а также патогенетические особенности их персистенции в организме [41].

Диареегенные эшерихии (DEC) подразделяют на семь групп (патотипов): энтеротоксигенные (ETEC), энтероинвазивные (EIEC), энтеропатогенные (EPEC), энтерогеморрагические (EHEC), энтероаггративные (EAEC), диффузно-адгезивные (DAEC) и адгезивно-инвазивные (AIEC) *E. coli*. Среди экстраинтестинальных *E. coli* (ExPEC), вызывающих инфекционные заболевания за пределами кишечного тракта, выделяют сепсис-ассоциированные *E. coli* (SEPEC), менингит-ассоциированные (у новорожденных) *E. coli* (NMEC) и уропатогенные *E. coli* (UPEC), вызывающие инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) [9].

Каждый из перечисленных патотипов эшерихий существует и вызывает заболевание в определенном биотопе/системе, используя различные комбинации факторов вирулентности. Тканевой тропизм биологических вариантов *E. coli* связывают, в первую очередь, со способностью адгезинов избиратель-

но взаимодействовать с теми или иными тканевыми рецепторами. Знания о молекулярных механизмах, обеспечивающих сайт-специфическое взаимодействие и проявление патогенных свойств бактерий в определенном локусе, а также ответной реакции макроорганизма постоянно пополняются. Кроме того, активно изучаются эпидемические связи, проводятся перекрестные эксперименты с участием преимущественных хозяев, что способствует большему пониманию механизмов взаимодействия в системе «*E. coli*-хозяин» [41, 71, 80]. Если патотипы диареогенных *E. coli* верифицированы и подробно описаны, то для UPEC их еще только предстоит охарактеризовать. Последние составляют до 90% бактериальных культур при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей (ИМВП) у амбулаторных пациентов и около 50% у людей, находящихся на стационарном лечении [3, 30, 62, 83].

В данной публикации представлен краткий обзор данных о филогенетическом разнообразии и факторах вирулентности UPEC, а также обсуждаются работы, показывающие возможность существования различных патотипов данной группы *E. coli*.

**Филогенетическая классификация и разнообразие UPEC.** В конце 90-х годов XX века была предложена филогенетическая классификация *E. coli*, дискриминирующая эти бактерии на субвидовом уровне на основе эволюционных связей. При изучении коллекции ECOR (*E. coli* reference, Аризонский университет, США) R.K. Selander с соавт. (1987) и P.J. Herzer с соавт. (1990) использовали мультилокусный электрофорез ферментов (MLEE), что позволило классифицировать эшерихии на четыре основные группы, обозначенные как A, B1, B2 и D, а не верифицированные бактерии отнесли к неопределенной группе – U [41, 73]. В 1998 г. G. Lecoindre с соавт. показали, что группы A и B1 являются сестринскими группами, тогда как группа B2 – предковая линия, а ее представители чаще всего являются высоковирулентными экстраинтестинальными штаммами *E. coli*. Культуры различались по таким фенотипическим характеристикам, как способность ферментировать различные сахара, резистентность к антибиотикам и зависимость роста от температуры. Представители филогрупп A и B1 чаще имели меньший геном, чем бактерии, отнесенные к филогруппам B2 и D. Отличало последние и наличие различных комбинаций генов у их представителей, позволяющих штаммам вызывать внекишечные заболевания [45]. В начале 2000 г. O. Clermont с соавт. [20] разработали метод триплексной полимеразной цепной

реакции (triplex Clermont PCR), согласно которому определенные гены или фрагменты ДНК могут быть специфическими маркерами филогенетических групп (рис. 1-А). Эти маркеры: *chuA* – ген, связанный с транспортом гема у энтерогеморрагических эшерихий; *yjaA* – ген из генома штамма *E. coli* K-12 с неизвестной функцией; фрагмент ДНК, обозначенный как TSPE4.C2, который позже был идентифицирован как ген, кодирующий липазу/эстеразу [33]. Проведя ПЦР-анализ 230 изолятов *E. coli*, имеющих различное происхождение, группа O. Clermont обнаружила, что ген *chuA* присутствовал во всех штаммах, принадлежащих к группам В2 и D, и отсутствовал в штаммах из групп А и В1. Ген *yjaA* позволял отделять штаммы, принадлежащие к группе В2 (все штаммы имели ген), от штаммов группы D (ген отсутствовал в 100%). Фрагмент TSPE4.C2 детектировали у представителей филогруппы В1 (исключая 2 штамма), но не группы А [20]. Метод показал высокую корреляцию с другими эталонными методами, включая метод мультилокусного секвенирования-типирования (MLST) [33]. В последующие годы большое количество исследователей воспользовались этим инструментом для изучения биоразнообразия различных штаммов *E. coli* и показали, что среди штаммов, вызывающих внекишечные инфекции, преобладали В2 и D культуры, комменсалы же чаще принадлежали к филогруппам А и В1 [36, 67].

Впоследствии были предложены дополнительные филогенетические маркеры (quadriplex Clermont ПЦР), а количество филогрупп расширено до восьми распознаваемых, семь из которых принадлежат к *E. coli sensu stricto* (А, В1, В2, С, D, Е, F), а одна соответствует скрытой группе I и II (cryptic Clade I or II, изоляты этих групп нельзя отличить от *E. coli* с помощью традиционных биохимических тестов, и поэтому они называются «загадочными») (рис. 1-Б).

Чтобы избежать полиморфизмов в нуклеотидных последовательностях, в качестве дополнительного маркера был добавлен целевой ген *arpA*, который служил, во-первых, внутренним контролем качества ДНК (чтобы при ПЦР анализе из любой группы выделялся хотя бы один продукт), а во-вторых, включение в анализ этого гена *arpA* позволило выделить филогруппу F. Представители последней определялись ранее в триплексной ПЦР как D группа, поскольку *arpA* присутствует у всех штаммов, за исключением штаммов филогрупп В2 и F. Для идентификации культур групп С и Е были созданы две аллель-специфичные пары праймеров, в ПЦР анализе 234 штам-

мов *E. coli* методами quadruplex PCR и MLST совпали все результаты за исключением одного [21].

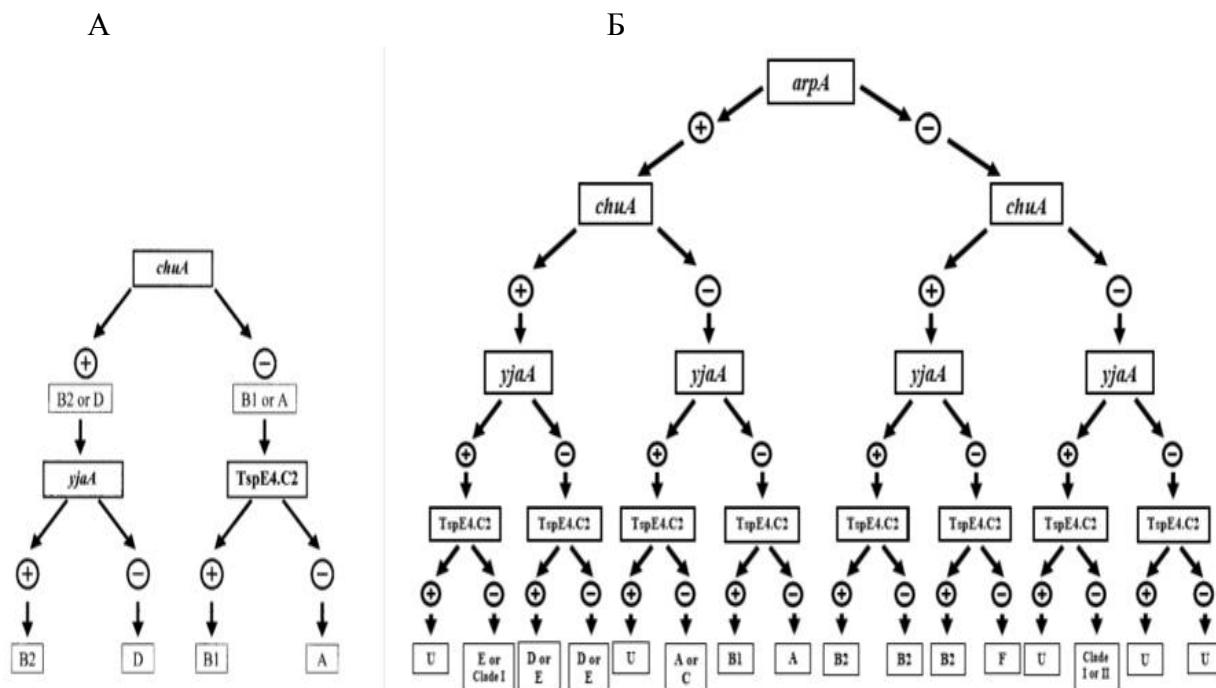


Рис. Дихотомическое древо определения филогенетической группы *E. coli* по результатам: А – triple PCR (амплификации генов *chuA* и *yjaA* и фрагмента ДНК TSPE4.C2) [20] и Б – quadruplex ПЦР (амплификации генов *chuA*, *yjaA*, *arpA* и фрагмента ДНК TSPE4.C) [21].

В 2017 г. группой С.М. Logue с коллегами был проведен сравнительный анализ двух методов определения филогенетических групп *E. coli*, предложенных О. Clermont с соавт. в 2000 и 2013 гг. [54]. Объектами исследования были 1996 штаммов *E. coli*, среди которых 84 классифицировались как NMES, 88 – HVEC (вагинальные штаммы человека), 696 принадлежали к UPEC, из них 176 были выделены у детей с ИМВП, 197 – фекальные эшерихии от здоровых людей, 452 – APES (птичьи патогенные *E. coli*), остальные выделены от здоровой птицы при убое. Большинство штаммов оказались в соответствующих группах, то есть в тех, где они были ранее определены. При этом 53,8% изолятов APES были реклассифицированы; для штаммов *E. coli*, изолированных от здоровых людей и при заболеваниях, этот показатель варьировал от 8 до 15%. Так, в группе UPEC были реклассифицированы 102 штамма, что составило 14,7%, при этом наибольшее число штаммов было перенесено из группы D в группу F (n=29), из А – в С (n=22) и из D – в В2 (n=19) [54].

Это исследование показало, что новая схема обеспечивает более точное и содержательное определение представителей ExPEC. Кроме того, оно позволило утвердиться во мнении, что штаммы некоторых филогрупп чаще более вирулентны, так как с учетом пересмотренных данных, выявлена тесная связь между филогенетической принадлежностью и встречаемостью в геноме островков патогенности.

*Филогенетическое разнообразие UPEC.* Метод quadriplex Clermont ПЦР показал высокий уровень точности при определении филогрупп в сравнении с MLST. Несмотря на то, что он обладает такими преимуществами, как невысокая цена и техническая простота, данных по филогенетическому разнообразию UPEC с учетом нового филогенетического анализа недостаточно, хотя реклассификация *E. coli*, изолированных из разных источников, идет довольно активно [77]. В большинстве исследований сообщается, что среди UPEC преимущественно встречаются представители филогруппы B2 [9, 64] или B2 и D [87]. Аналогичные результаты совсем недавно получены V.C. Cristea с соавт. (2019): UPEC штаммы (n=787), циркулирующие в Бухаресте (Румыния), принадлежали преимущественно к группе B2 [22].

В кросс-секционном исследовании пациентов с ИМВП, которые были приняты или госпитализированы в медицинские клиники Ирана, продемонстрировано, что среди UPEC могут встречаться штаммы всех филогрупп [43]. Преобладающими оставались *E. coli* филогенетической группы B2 (39,3%), затем по убыванию: бактерии филогрупп E (9,3%), C и Clade I (по 6,4%), B1 (5%), F и D (по 2,9%), A (0,7%), при этом 27,1% UPEC остались не идентифицированными. Еще одно исследование проведено в Пакистане, где изоляты UPEC были распределены следующим образом: B2 – 44,2%, F – 29,9%, B1 – 2,6%, A/C – 1,3%, Clade I/II – 9,1%, не идентифицированные – 12,9% [51]. Оба исследования включали штаммы, собранные как в урологических отделениях, так и в амбулатории, и в обоих доминировали *E. coli* филогруппы B2, но доли других представителей существенно различались.

Сравнительное исследование по филогенетическому распределению поликлинических и «госпитальных» изолятов UPEC в клиниках г. Перми выявило, что первая группа была более гетерогенной, тогда как в стационаре доминировали представители филогруппы B2 [4]. Расчет отношения шансов показал, что встречаемость данных бактерий в стационаре в 12 раз выше, чем в поликлинике (OR=12,6). Интересно, что *E. coli* филогруппы D и F (ранее их

относили к филогруппе D) были детектированы только в 16 случаях (7,6%), хотя это вторая по распространенности группа. Сравнение частоты встречаемости этих представителей между нозокомиальными и амбулаторными штаммами не выявило статистически значимой разницы. *E. coli* филогруппы E достоверно чаще встречались в поликлинике.

**Характеристика уропатогенного потенциала UPEC.** В основе патогенеза ИМВП лежат взаимоотношения между макро- и микроорганизмом, характер которых зависит не только от состояния иммунобиологической реактивности (восприимчивости) хозяина, но и биоагрессивного потенциала (уропатогенности) инфекционных агентов. Штаммы UPEC имеют ряд особенностей, обуславливающих повышенную адаптацию бактерий в мочеполовом тракте [30, 87]. К ним относятся поверхностные структурные компоненты, такие как липополисахарид (ЛПС), полисахаридная капсула, белки наружной мембраны (OMP) и везикулы, жгутики, пили, кёрли (curli), непilusные адгезины, а также секретируемые токсины и TopV-зависимые рецепторы поглощения железа, в том числе рецепторы сидерофоров. Уропатогенный потенциал бактерий последовательно реализуется на различных этапах инфекционного процесса: адгезии, колонизации, персистенции [59].

*Факторы адгезии.* Основными факторами адгезии являются супрамолекулярные нитчатые прикрепительные органеллы – пили или фимбрии. Обычными для UPEC являются пили 1 типа, P, S и F1C-фимбрии.

Пили 1 типа с помощью концевого белка FimH распознают маннозил-глицопротеиновый рецептор, присутствующий на уротелиальных клетках хозяина, опосредуя прикрепление бактерий, что в конечном итоге приводит к развитию цистита из-за последующей бактериальной инвазии [1, 47]. Адгезин FimH считается самым распространенным фактором вирулентности среди UPEC. Исследование штаммов, выделенных от детей с ИМВП и асимптоматической бактериурией, выявило присутствие гена FimH адгезина у всех уроизолятов [89]. M.R. Tiba с соавт. обнаружили *fimH* в 158 (97,5%) из 162 штаммов UPEC, выделенных от пациентов с циститом [79]. R.M. Khairy с соавт. детектировали данный ген у 69 (66,9%) из 103 изолятов [50]. При анализе генов факторов вирулентности A. Chakraborty с соавт. показали, что 90% штаммов обладали геном *fimH* [19]. Роль фимбрий 1-го типа в заболевании человека до сих пор не до конца понятна, поскольку они обнаруживаются как у патогенных, так и у комменсальных штаммов [26, 44].



P-фимбрии ответственны за адгезию к слизистой оболочке, а также за выработку цитокинов. P-фимбрии состоят из гетерополимерных волокон, включающих различные белковые субъединицы, кодируемые опероном *papA-K* [42]. Эти структуры с помощью белка *papG* распознают гликофинголипиды, несущие детерминанту Gal- $\alpha$ -(1-4)-Gal, в почечном эпителии [48]. Присоединение P-фимбрий к рецептору приводит к высвобождению церамида, который действует как агонист Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), участвующего в активации реакции иммунных клеток [29], что в свою очередь, приводит к развитию локального воспаления. Многие исследования показывают, что как минимум половина штаммов UPEC несут ген *papC*, ответственный за адгезию при пиелонефрите [12, 19, 75, 92], S. Fattahi с соавт. показали, что 90,4% изолятов имеют данный ген [28]. Реже встречаются гены *papE/F* и *papG*, а *papA* – менее чем у 20% штаммов [50, 78, 79].

S-пили относятся к маннозорезистентным и подразделяются на SfaI, SfaII, F1C-пили (Foc) и S/F1C-связанные пили (Sfr). S-пили распознают лактозосодержащие рецепторы и экспрессируются преимущественно штаммами сепсис-ассоциированных (sepsis-associated *E. coli*, SEPEC) и менингит-ассоциированных (neonatal meningitis-associated *E. coli*, NMEC) *E. coli*, но могут достаточно часто встречаться и у UPEC [12, 28, 50, 92]. F1C-пили (*foc*) связываются с остатками  $\beta$ -GalNac-1,4,4-Gal на гликолипидах эпителиальных клеток дистальных канальцев и клеток собирающих протоков почек, а также эндотелиальных клеток мочевого пузыря и почек [63].

Кроме фимбриальных адгезинов среди штаммов UPEC широко распространены нефимбриальные, например, афимбриальный адгезин Afa, выделенный из штаммов, вызывающих пиелонефрит, – маннозорезистентный белок, экспрессирующийся с гена *afa-1*, опосредует маннозорезистентную геммагглютинацию (mannose resistant hemagglutination – MRHA) и адгезию к уротелиальным клеткам [50]. Встречаемость данного фактора среди штаммов UPEC достаточно сильно варьирует, так L. Zhao с соавт. детектировали *afa* только у 4% изолятов [92], у 11,3% штаммов данный ген был обнаружен в исследовании M.G. Spindola с соавт. [75], а S. Asadi с соавт. показали присутствие гена *afa* у более чем 50% штаммов [12]. Адгезин TosA способствует патогенезу ИМВП, связываясь с рецепторами на поверхностях эпителиальных клеток хозяина верхних мочевыводящих путей [84]. Ген *tosA* в клинических штаммах UPEC считается потенциальным маркером вирулентности и

ассоциирован с высокой колонизацией уротелия. Другие адгезины, FdeC (белок бактериального иммуноглобулин-подобного домена) и Iha (*iha*), также участвуют в колонизации мочевого пузыря и почек [44]. Показано, что ген *fdeC* встречается у 92-100% изолятов уропатогенных *E. coli* [65]. Белки UraV/C/H/G, члены семейства аутотранспортерных адгезинов, проявляют сродство к фибронектину и ламинину, обеспечивая прилипание UPEC к эпителию мочевого пузыря. Кроме того, UraG участвует в создании биопленки на пластике, что способствует колонизации урологических катетеров [82]. В формировании биопленки также принимает участие поверхностно локализованный антиген Ag43a (*agn43(flu)*). Однако данные адгезины являются менее значимыми для развития ИМВП.

Кёрли (*curli*) – поверхностные выросты, которые выделяются клеткой как растворимые мономерные белки, кодируемые генами *crl* и *csg*, и обладают типичной структурой и физической характеристикой амилоидных фибрилл, которые, как известно, образуются при некоторых человеческих дегенеративных заболеваниях. Бактериальные амилоиды могут способствовать образованию биопленки, позволяющей бактериям долгое время сохраняться в организме [87].

Другими органеллами, которые обеспечивают адгезию и инвазивность некоторых штаммов UPEC и играют ключевую роль в динамике биопленок являются жгутики [32]. Исследования W.R. Schwan показали, что жгутики *E. coli* могут иметь важное значение для того, чтобы бактерии могли подняться из мочевого пузыря и вызвать инфекцию почек у людей [72].

Липополисахариды (ЛПС) – это молекулы с амфипатическими свойствами, состоящие из жирных кислот, связанных с олигосахаридным ядром, этот компонент также определяет способность UPEC колонизировать мочевой пузырь [48]. ЛПС обеспечивают устойчивость к гидрофобным антибиотикам, снижая эффективность терапии. Доказано, что гиперчувствительность к гидрофобным токсичным молекулам (такие как соли желчных кислот и некоторые антибиотики) возникает, когда количество ЛПС на поверхности клетки уменьшается [8].

Капсулы второй группы – полисахаридные структуры, покрывающие бактерию и защищающие ее от иммунной системы хозяина [91]. Определенные капсульные типы, например, K1 и K5, проявляют молекулярное сродство к тканевым компонентам, предотвращая «правильный» гуморальный иммун-

ный ответ инфицированного хозяина [6]. По данным L. Zhao с соавт., капсульный тип K1 (*kpsMT*) является самым распространенным (более 90% штаммов) среди UPEC [92], вторым по встречаемости является K2 (*kpsMTII*) [79].

Однажды связавшись, клетки UPEC могут быть вовлечены внутрь клетки хозяина посредством эндоцитоза [59]. Во внутриклеточной среде, которая защищает бактерии от эффекторов иммунитета макроорганизма, UPEC формируют скопления клеток, заключенных в полисахаридный матрикс [57]. Эти кластеры известны как внутриклеточные бактериальные сообщества (Intracellular bacterial communities, IBCs). По мере того, как UPEC размножаются (количество бактерий в IBC может легко достигать  $10^5$  колониеобразующих единиц на клетку) и кластер развивается, формируются новые субпопуляции, включая очень подвижные бактерии [11, 30]. Развитие подвижных бактерий приводит к разрыву клетки-хозяина и способствует распространению и колонизации окружающих тканей.

*Факторы вирулентности.* Важным патогенным фактором являются токсины, повреждающие клетки хозяина и нарушающие их метаболизм, что делает среду биотопа более благоприятной для *E. coli*. Наиболее изученным секретируемым фактором вирулентности уропатогенных *E. coli* является липопроtein, называемый  $\alpha$ -гемолизином – HlyA (*hlyA*), который относится к порообразующим токсинам, лизирующим эритроциты и ядросодержащие клетки [15, 27]. Считается, что непосредственно лизис эритроцитов не является значительным патологическим событием, в то время как высвобождение железосодержащих молекул гема может играть более важную роль для бактериальных клеток в патогенезе заболевания [86]. T.A. Russo с соавт. показали, что при низких концентрациях токсин может стимулировать апоптоз клеток-мишеней, в том числе нейтрофилов, T-лимфоцитов и почечных эпителиоцитов [69]. Способность HlyA вызывать деградацию паксиллина, а также других регуляторных и структурных компонентов цитоскелета, может не только способствовать отшелушиванию клеток мочевого пузыря, а также разрушению фагоцитов [24]. Однако исследования показывают, что данный токсин не является широко распространенным среди штаммов UPEC [15, 28, 78].

Цитотоксический некротизирующий фактор 1 (CNF1) препятствует полиморфно-ядерному фагоцитозу и вызывает апоптотическую гибель эпителиальных клеток мочевого пузыря [61]. Роль данного токсина в патогенезе ИМВП остается недостаточно ясной. Например, команда J.E. Michaud (2017)

в исследовании *in vivo* на мышинной модели с пиелонефритом показала, что наличие фактора CNF1 у штаммов UPEC не дает последним преимуществ в развитии восходящих ИМВП [60]. Однако в 2018 г. Н. Yang с соавт. также, используя модель мышей с пиелонефритом, показали, что CNF1 способствует увеличению количества нейтрофилов и титров бактерий в инфицированных тканях мочевого пузыря и почек, что приводит к сильному воспалению и повреждению тканей [89].

На основании анализа последовательности геномной ДНК модельных штаммов UPEC в хромосоме были определены 10 (реже – более) различных генов семейства секреции V типа или семейства аутопортёров (АТ), включающего подсемейство SPATE (serine proteases auto-transporter of Enterobacteriaceae), экспрессируемых различными патотипами *E. coli*. Интересно, что в непатогенных микроорганизмах не было обнаружено белков, принадлежащих к данному семейству. Наиболее значимым представителем подсемейства SPATE является секретруемый аутопортёрный токсин (Sat). D.M. Guyer с соавт. в эксперименте *in vivo* продемонстрировали, что Sat обладает мощными цитопатическими эффектами в отношении культивируемых клеток [37]. Однако в другом исследовании мутанта с делецией гена *sat* не было обнаружено снижения бактериальной нагрузки ни в мочевом пузыре, ни в почках [55]. Есть два других токсина, принадлежащих к семейству SPATE, которые обычно встречаются в UPEC: Pic (protease involved in colonization) и Vat (vacuolating autotransporter protein). Pic обладает муциназной активностью по отношению к O-связанным гликопротеинам (CD43, CD45). Pic-обработка нейтрофилов *in vitro* нарушала хемотаксис клеток, а также стимулировала окислительный взрыв [68]. Vat встречается более чем у половины изолятов *E. coli* при цистите и пиелонефрите, однако нет сообщений о значении Vat для UPEC в модельных системах *in vitro* или *in vivo*, роль данного белка в патогенезе остается не изученной.

Цитолетальный расширяющий токсин (CDT) также может быть рассмотрен как фактор вирулентности при ИМВП, вызванных кишечной палочкой. Токсин CDT, белок с ДНКазной активностью, кодируется тремя смежными или слегка перекрывающимися генами *cdtA*, *cdtB* и *cdtC*. Распространенность данного токсина недостаточно изучена, однако некоторые исследования показывают, что ген *cdt* встречается более чем у 90% изолятов UPEC [81].

Другие токсины, включая белок Tsp, энтеротоксин-1 (ShET-1) и уропа-

тогенный специфичный протеин (Usp), также рассматриваются как факторы вирулентности при развитии ИМВП [7].

Токсины UPEC, адгезины, ферменты и небелковые антигены, подобные ЛПС, не всегда выделяются в виде растворимых молекул, чаще они связаны с везикулами наружной мембраны, которые отпочковываются от поверхности грамотрицательных бактерий на всех стадиях роста. Формирование мембранных везикул считается «умным» способом защиты бактериальных токсинов и эффективной системой доставки их в клетку-хозяина [87].

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что метаболическая гибкость UPEC имеет решающее значение для их способности вызывать инфекции мочевыводящих путей. Выработка сидерофоров (железо-переносящие белки), определяющих способность бактериальных клеток к захвату железа, повышает жизнеспособность микроорганизмов внутри уретрального тракта. Для UPEC характерны три класса систем поглощения железа: сидерофоры, гемофоры (или системы связывания и поглощения гема) и системы прямого поглощения двухвалентного железа (FeII) (такие как поглощение цитрата железа). Основные сидерофоры UPEC включают энтеробактин и сальмохелин (катехолатные сидерофоры), иерсиниабактин (фенолятный сидерофор) и аэробактин (сидерофор смешанного типа). Поскольку энтеробактин обнаружен практически во всех штаммах *E. coli*, как комменсальных, так и патогенных, возникает вопрос, следует ли его рассматривать как фактор вирулентности. Сальмохелин, гликозилированное производное энтеробактина, был впервые обнаружен у *Salmonella* spp., кодируется генным кластером *iroBCDEN*, расположенным на плаزمиде вирулентности ColV или ColBM, а также на островках патогенности [16, 44]. Аэробактин (*aer*) также кодируется плазмидами вирулентности ColV и ColBM; его рецептор проявляет гораздо большую эффективность в захвате железа, чем энтеробактин [46]. Относительно недавно для UPEC был описан сидерофор другого типа, иерсиниабактин (*ybt*), который первоначально был обнаружен у *Yersinia pestis* [17, 31]. Изотопные исследования активности сидерофоров, а также исследования экспрессии их генов в моче у пациентов, страдающих бактериальной ИМВП подтверждают, что системы получения железа активируются во время инфекции, а активность сидерофоров повышена в UPEC по сравнению с комменсальными штаммами *E. coli* [38, 40].

По-видимому, отдельные гены или даже кластеры генов, кодирующих

один фактор вирулентности, не являются достаточными для того, чтобы штаммы UPEC могли вызвать ИМВП. Многие исследования показывают наличие в бактериях сразу нескольких факторов вирулентности, часто сильно коррелирующих между собой. L. Landraud с соавт. определили, что, когда ген *cnf1* встречался в штаммах UPEC, он всегда был связан с опероном *hlyCABD* [52]. M. Tabasi с соавт. детектировали множественные маркеры вирулентности (три и более) у 90,4% изолятов UPEC и обнаружили положительную связь *hlyA* с *papEF*, *sfa/foc*, *cnf1*, *iron* и *usp* у пациентов с циститом и пиелонефритом [78]. Положительная корреляция между геном *hlyA* и *iroN* также была показана в исследовании, в котором сообщалось, что продукция гемолизина является одним из альтернативных механизмов получения железа бактериями [17]. Группа R.R. Spurbeck показала, что присутствие четырех генов *ufcV*, *vat*, *fyuA* и *chuA*, определяет способность UPEC более эффективно колонизировать мочевой пузырь [76]. В исследовании P.D. Vigil с соавт. (2012) *tosA*-позитивные изоляты демонстрировали более высокую распространенность почти каждого гена вирулентности, схожая ситуация наблюдалась для гена *picU* [84]. Кроме того, некоторые данные свидетельствуют о том, что гены вирулентности могут находиться во взаимоисключающих отношениях, например, ген *hlyA* был отрицательно связан с генами *afa*, *aer*, *iuc* и *fliC*, в этом же исследовании показана отрицательная корреляция гена *fliC* с *papEF*, *hlyA*, *cnf1* и *usp* [78].

Таким образом, изучение не отдельных факторов вирулентности UPEC, но их синергетических или антагонистических взаимодействий позволит более широко раскрыть механизмы патогенеза ИМВП.

**Патоварианты UPEC: реальность или заблуждение.** Доказательства того, что штаммы *E. coli*, вызывающие ИМВП, могут выделяться в различные подпатотипы/патоварианты, были представлены группой S.F. Marrs в ряде работ [56]. В ранних исследованиях авторы сгруппировали 762 штамма UPEC по наличию десяти известных уропатогенных факторов и смогли дифференцировать UPEC от фекальной или периуретральной *E. coli* по ряду параметров. В последующем был проведен глубокий статистический анализ на основе распределения различных ассоциаций этих генов среди штаммов UPEC, и в общей сложности было выделено пять групп. Патоварианты 1 (*cnf1*, *hly*, *prsGJ96* – кодирует вариант Р-фимбрий), 2 (*cnf1*, *hly*, *sfa*), 3 (*aer*, *hly*, *papGAD/IA2*) и 4 (*aer*, *kpsMT*, *ompT*, *drb* - кодирует Dr-связывающие адге-

зины) встречаются в коллекции UPEC в два или более раз чаще, чем среди фекальной *E. coli*. Группы являются иерархическими – первый патовариант имеет приоритет над вторым, и так далее. Представители пятого патоварианта (*kpsMT*, *ompT*) составляли около 37% всех проанализированных штаммов и встречались чаще в фекальных культурах, чем в UPEC. Авторы предположили, что штаммы этой группы являются комбинацией различных патотипов (преимущественно UPEC/DEC).

Группа R.M. Vejborg (2011) поставила вопрос о возможных различиях между штаммами UPEC, вызывающих различные нозологические формы ИМВП. Используя метод сравнительной геномной гибридизации, они проверили геномные профили 45 штаммов, выделенных при уросепсисе, пиелонефрите, цистите и бессимптомной бактериурии. Выяснилось, что между генотипом штамма и заболеванием, которое он вызывал, связь была слабой. Было идентифицировано несколько генов, которые могли бы потенциально дифференцировать/маркировать штаммы, вызывающие отдельные заболевания уротракта. Отмечено два геномных островка, а именно островки патогенности (PAI)-CFT073-*serU* и PAI-CFT073-*pheU*, которые были в большей степени связаны с изолятами, выделенными при пиелонефрите и уросепсисе. Эти два PAI содержали гены, экспрессирующие факторы вирулентности, такие как Р-фимбрии и важный иммуномодулирующий белок TspC. Авторы заключили, что и уропатогенность, и адаптацию в уротракте нельзя связывать с каким-то конкретным набором генов [83].

Появление гибридных штаммов *E. coli*, несущих паттерны генов от различных патотипов (представители диареегенных *E. coli*, ExPEC и APEC могут иметь сходные филогруппы, серотипы и общие генетические детерминанты вирулентности), показывает, что существующей классификации патотипов *E. coli* может быть недостаточно. Спорадически появляются штаммы *E. coli* с гибридным энтероагрегативным/уропатогенным (EAEC/UPEC) генотипом, которые вызывают «вспышки» внекишечных инфекций [53]. Результаты, полученные R.M. Khairu с соавт. (2019), также показали тесную связь между DEC и UPEC, поэтому авторы высказали предположение, что некоторые диареегенные штаммы потенциально могут быть уропатогенами [50]. Существует альтернативное мнение: возможно, некоторые штаммы UPEC, приобрели свойства EAEC, и могут быть причиной кишечной инфекции [5]. В настоящее время большинство исследований по биоразнообразию эшерии-

хий направлены на сравнение филогенетических групп и генов вирулентности у штаммов различных патотипов, в том числе и у UPEC.

*Генетические детерминанты патогенности, ассоциированные с филогруппой.* В проведенном исследовании в Иране по изучению взаимосвязи между филогенетической группой штамма и присутствием маркеров вирулентности и островков патогенности (PAI) среди UPEC (n=140), показано, что самым распространенным геном был *fimH* (85%), затем *iucC* (61,4%), *papC* (38,6%), *hlyA* (22,1%), *cnf-1* (18,6%), *afa* (10,7%), *papG* и *neuC* (каждый 9,3%), *ibeA* (3,6%) и *sfa/foc* (0,7%). Наиболее распространенным маркером PAI среди штаммов UPEC был PAI IV536 (77,14%), в то время как маркеры PA III536 (13,57%), PAI III96 (12,86%) и PAI II536 (12,14%) встречались в меньшей степени. Выявлена существенная связь между филогенетической группой B2 и всеми изученными генами вирулентности/маркерами PAI [64].

М. Yahiaoui с соавт. (2015), протестировав 150 уникальных внебольничных уропатогенных полирезистентных изолятов, показали, что чаще всего они принадлежали к филогруппам B2+D (50%), тогда как к A+B1 – в 36% и F+C+Clade I – в 13% случаев. Авторы обнаружили, что изоляты B2 и D чаще обладали факторами колонизации, инвазии и персистенции. Фимбрии типа 1 (*fimH*) были вездесущими (97,1%), Р-фимбрии (*papA* и *papGII*) детектировали в 37,1% изолятов, принадлежащих к сиквенс-типам ST131, ST73, ST69 и ST12. В синергии с Р-фимбриальным адгезином, гены, экспрессирующие Hga (термостойкий агглютинин), F1C, AFA/Dr, и S-пили присутствовали с низкой частотой (25,7, 14,3, 14,3 и 5,7% соответственно), в основном у представителей филогруппы B2, но не связанных с сиквенс-типом ST131. Помимо *chuA*, почти все изоляты B2 и D (97,1%) имели гены, кодирующие азробактин и/или иерсиниабактин, тогда как сальмохелины и гены энтеробактина были менее частыми (34,3% и 25,7% соответственно). Гены *hlyA* и *cnf1* соответственно присутствовали в 34,3 и 31,4% изолятах, принадлежащих к филогруппе B2. Гены колибактина найдены у 28,6% B2-культур *E. coli*, не относящихся к сиквенс-типу ST131. Ауто транспортер серина, гены протеазы Vat и/или P1c так же были обнаружены в основном среди бактерий этой группы. Авторы заключают, что полирезистентные UPEC филогрупп B2 и D в большей степени обладали факторами вирулентности, играющими роль в колонизации, инвазии и длительном персистировании у людей [88].

О доминирующей роли среди UPEC представителей филогруппы B2



свидетельствует и исследование I. Ali с соавт. (2019), в котором 59% изолятов UPEC принадлежали к филогенетической группе B2, реже встречались представители филогрупп D (28%), B1 (8%) и A (5%). Кроме того, различные факторы вирулентности были обнаружены в следующих количествах: *fimH* (100%), *iutA* (55%), *feoB* (49%), *papC* (48%), *papGII* (45%), *kpsMTII* (26%), *papEF* (24%), *fyuA* (24%), *usp* (14%), *papA* (13%), *sfa/foc* (13%), *hlyA* (12%), *afa* (10%), *cdtB* (7%), *papGI* (4%), *papGIII* (4%), *kpsMTIII* (3%) и *bmaE2* (1%) [9].

В отличие от большинства сообщений о филогенетическом разнообразии UPEC, исследование R.M. Khairy с соавт. (2019) выявило, что наиболее распространенной была филогенетическая группа A, далее по частоте встречаемости следовала группа B2. Детекция генов вирулентности показала, что 89,3% штаммов UPEC несут, по меньшей мере, один из генов уропатогенности, 49,5% штаммов – два или более гена, причем ген *fimH* был наиболее распространенным (66,9%). Всего в геноме штаммов UPEC были идентифицированы двадцать различных генов вирулентности. При этом штаммы с комбинированными паттернами вирулентности из четырех или пяти генов принадлежали только к филогенетической группе B2. Авторы считают, что бактерии группы A могут быть как комменсалами, так и патогенами, и вызывать как кишечные, так и внекишечные заболевания [50].

### **Заключение**

До выявления специфических факторов вирулентности условно-патогенные и патогенные штаммы *E. coli* классифицировались, главным образом, на основе серологической идентификации O (липополисахарид) и H (жгутик) антигенов. Для изучения биоразнообразия *E. coli* на современном этапе активно применяются сравнительные исследования как фенотипических признаков, так и генетических маркеров, которые могут участвовать в дискриминации различных патотипов этих бактерий.

Эволюционные и эпидемиологические связи UPEC отличаются от таковых у DEC и других ExPEC и/или комменсальных штаммов. Кроме того, первые имеют ряд особенностей и характеристик, которые повышают их адаптацию к условиям мочевыводящего тракта: UPEC лучше приспособлены к размножению в мочевом пузыре, оперативно экспрессируя комплекс генов вирулентности, характерных для представителей определенных филогенетических групп (B2 и D).

Эволюционное влияние на встречаемость ассоциированных с виру-

лентностью генов среди *E. coli* широко обсуждается научным сообществом. При этом сторонники так называемой «теории распространенности» («prevalence theory») утверждают, что распространенность штаммов с островками патогенности увеличивает вероятность инфекции, в то время как другие ученые полагают, что эти островки обеспечивают избирательное преимущество при инфекции вне кишечника при транслокации этих бактерий («special pathogenicity theory»).

Учитывая, что представители UPEC, ExPEC и DEC могут иметь сходные филогруппы, серотипы и общие генетические детерминанты вирулентности, разобраться в этом вопросе еще только предстоит. Сегодня почти однозначно признано, что присутствия отдельных генов или даже кластеров генов, ответственных за уропатогенность, недостаточно, чтобы бактерии могли вызвать активный инфекционный процесс в уротракте. По оценкам большинства исследователей, необходимы дополнительные «не уринарные» факторы вирулентности, в том числе для обеспечения специфического взаимодействия с хозяином, которое в совокупности и может привести к заболеванию.

Для лучшего понимания биологической основы ИМВП требуются новые знания о филогенезе, факторах вирулентности и персистенции UPEC, а также о паттернах хозяина, способствующих его восприимчивости к различным патотипам этих бактерий.

(Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 19-44-590014-р\_а)

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В., Гриценко В.А., Вялкова А.А. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита. Нефрология и диализ. 2001. 3(4): 469-475.
2. Инфекции и воспаления в урологии / Под ред. П.В. Глыбочко, М.И. Коган, Ю.Л. Набока. Медфорум-Альфа: Москва, 2019. 880 с.
3. Жабченко И.А. Уропатогенные штаммы *Escherichia coli*: особенности функционирования, факторы вирулентности, значение в клинической практике. Таврический медицинко-биологический вестник. 2013. 16(2): 201-206.
4. Кузнецова М.В., Проворова С.В., Кубарев О.Г., Юдин Д.С., Каримова Н.В., Баяндина Н.В., Теплякова М.А., Демаков В.А. Сравнительная характеристика штаммов уропатогенной *Escherichia coli*, выделенных в условиях поликлиники и стационара. Урология. 2018. 6: 37-44. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.6.37-44>
5. Abe C.M., Salvador F.A., Falsetti I.N., Vieira M.A., Blanco J., Blanco J.E., Blanco M., Machado A.M., Elias W.P., Hernandez R.T., Gomes T.A. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) strains may carry virulence properties of diarrhoeagenic *E. coli*. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2008. 52: 397-406.
6. Abed N.E., Kaabi B., Smaali M.I., Chabbouh M., Habibi K., Mejri M., Marzouki M.N., Ahmed S.B.H. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of thymus capitata essential oil with its preservative effect against *Listeria monocytogenes* inoculated

- in minced beef meat. *Evid. Complemen. Alter. Med.* 2014. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/152487>
7. Agarwal J., Srivastava S., Singh M. Pathogenomics of uropathogenic *Escherichia coli*. *Ind. J. Med. Microbiol.* 2012. 30(2): 141. doi: 10.4103/0255-0857.96657
  8. Aguiniga L.M., Yaggie R.E., Schaeffer A.J., Klumpp D.J. Lipopolysaccharide domains modulate urovirulence. *Infect. Immun.* 2016. 84: 3131-3140. doi: 10.1128/IAI.00315-16
  9. Ali I., Rifaqat Z., Ahmed I., Tariq F., Graham S.E., Salzman E., Foxman B., Dasti J.I. Phylogeny, sequence-typing and virulence profile of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) strains from Pakistan. *BMC Infect. Dis.* 2019. 19: 620. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4258-y>
  10. Allocati N., Masulli M., Alexeyev M.F., Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2013. 10: 6235-6254. doi: 10.3390/ijerph10126235.
  11. Anderson G.G., Palermo J.J., Schilling J.D., Roth R., Heuser J., Hultgren S.J. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science.* 2003. 301: 105-107.
  12. Asadi S., Kargar M., Solhjoo K., Najafi A., Ghorbani-Dalini S. The Association of virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* with antibiotic resistance, Jundishapur. *J. Microbiol.* 2014. 7(5). doi: 10.5812/jjm.9936
  13. Bashir S., Haque A., Sarwar Y., Ali A., Irfan M.A. Virulence profile of different phylogenetic groups of locally isolated community acquired uropathogenic *E. coli* from Faisalabad region of Pakistan. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2012. 11. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-23>
  14. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014. 157: 121-141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
  15. Bhakdi S., Mackman N., Nicaud J.M., Holland I.B. *Escherichia coli* hemolysin may damage target cell membranes by generating transmembrane pores. *Infect. Immun.* 1986. 152(1): 63-69.
  16. Bister B., Bischoff D., Nicholson G.J., Valdebenito M., Schneider K., Winkelmann G., Hantke K., Süssmuth R.D. The structure of salmochelins: C-glucosylated enterobactins of *Salmonella enterica*. *Biometals.* 2004. 17: 471-481.
  17. Caza M., Kronstad J.W. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013. 3: 80. doi: 10.3389/fcimb.2013.00080
  18. Caza M., Lépine F., Dozois C.M. Secretion, but not overall synthesis, of catecholate siderophores contributes to virulence of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 2011. 80: 266-282. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07570.x
  19. Chakraborty A., Adhikari P., Shenoy S., Saralaya V. Molecular characterisation of uropathogenic *Escherichia coli* isolates at a tertiary care hospital in South India. *Indian. J. Med. Microbiol.* 2017. 35: 305-310. doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_14\_291
  20. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000. 10: 4555-4558. doi: 10.1128/AEM.66.10.4555-4558.2000
  21. Clermont O., Christenson J.K., Denamur E., Gordon D.M. The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylogroups. *Environ. Microbiol. Rep.* 2013. 1: 58-61. doi: 10.1111/1758-2229.12019
  22. Cristea V.C., Gheorghe I., Barbu I.C., Popa L.I., Ispas B., Grigore G.A., Bucatariu I., Popa G.L., Angelescu M., Velican A., Marutescu L., Popa M., Chifiriuc M.C., Popa I.M. Snapshot of phylogenetic groups, virulence, and resistance markers in *Escherichia coli* uropathogenic strains isolated from outpatients with urinary tract infections in Bucharest, Romania. *Biomed. Res. Int.* 2019. 2019. doi: 10.1155/2019/5712371
  23. Cunningham P.N., Wang Y., Guo R., He G., Quigg R.J. Role of Toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure. *J. Immunol.* 2004. 172(4): 2629-2635.

24. Dhakal B.K., Mulvey M.A. The UPEC pore forming toxin  $\alpha$ -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion. *Inflam. Surv. Path. Cell Host Microbe*. 2012.19(11): 58-69. doi: 10.1016/j.chom.2011.12.003
25. Dobrindt U., Blum-Oehler G., Hartsch T., Gottschalk G., Ron E.Z., Fünfstück R., Hacker J. S-fimbria-encoding determinant *sfaI* isl on pathogenicity island III536 of uropathogenic *Escherichia coli* strain 536. *Infect. Immun.* 2001. 69(7): 4248-4256. doi: 10.1128/IAI.69.7.4248-4256.2001
26. Duguid J.P., Old D. Adhesive properties of Enterobacteriaceae. In *Bacterial Adherence, Receptors and Recognition*, E. Beachey, Ed., pp. 185-217, Chapman & Hall, London, UK, 1980.
27. Eberspacher B., Hugo F., Bhakdi S. Quantitative study of the binding and hemolytic efficiency of *Escherichia coli* hemolysin. *Infect. Immun.* 1989. 57(3): 983-988.
28. Fattahi S., Aghazadeh M., Nahaei M.R., Asgharzadeh M., Kafil H.S. Comparison of virulence factors *fimA*, *papC*, and *hly* among uropathogenic *Escherichia coli* isolates producing and nonproducing extended spectrum beta-lactamases. *Ann. Trop. Med. Public. Health*. 2017. 10: 404-408. doi: 10.4103/1755-6783.208732
29. Fischer H., Ellström P., Ekström K., Gustafsson L., Gustafsson M., Svanborg C. Ceramide as a TLR4 agonist; a putative signalling intermediate between sphingolipid receptors for microbial ligands and TLR4. *Cell Microbiol.* 2007. 9(5): 1239-1251.
30. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015. 13(5): 269-284. doi: 10.1038/nrmicro3432
31. Garénaux A., Caza M., Dozois C.M. The Ins and Outs of siderophore mediated iron uptake by extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Vet. Microbiol.* 2011. 153: 89-98. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.05.023
32. Girón J.A., Torres A.G., Freer E., Kaper J.B. The flagella of enteropathogenic *Escherichia coli* mediate adherence to epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 2002. 44(2): 361-79.
33. Gordon D.M., Clermont O., Tolley H., Denamur E. Assigning *Escherichia coli* strains to phylogenetic groups: multi-locus sequence typing. 2008. 10(10): 2484-2496. doi: 10.1111/j.1462-2920.2008.01669.x
34. Goyal M., Singh S., Sibinga E.M.S., Gould N.F., Seymour A.R., Sharma R., Berger Z., Sleicher D., Maron D.D., Shihab H.M., Ranasinghe P.D., Linn S., Saha S., Bass E.B., Haythornthwaite J.A. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2014. 174(3): 357-368. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13018
35. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. Urological infections. *European Guidelines*. 2011. 115 pp.
36. Guyer D.M., Henderson I.R., Nataro J.P., Mobley H.L. Identification of Sat, an autotransporter toxin produced by uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 2000. 38: 53-66.
37. Guyer D.M., Radulovic S., Jones F.E., Mobley H.L. Sat, the secreted autotransporter toxin of uropathogenic *Escherichia coli*, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells. *Infect. Immun.* 2002. 70(8): 4539-4546.
38. Hagan E.C., Lloyd A.L., Rasko D.A., Faerber G.J., Mobley H.L. *Escherichia coli* global gene expression in urine from women with urinary tract infection. *PLoS Pathog.* 2010. 6(11). doi: 10.1371/journal.ppat.1001187
39. Hagberg L., Jodal U., Korhonen T.K. Adhesion, hemagglutination, and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Infect. Immun.* 1981. 31(2): 564-570.
40. Henderson J.P., Crowley J.R., Pinkner J.S., Walker J.N., Tsukayama P., Stamm W.E., Hooton T.M., Hultgren S.J. Quantitative metabolomics reveals an epigenetic blueprint for iron acquisition in uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS Pathog.* 2009. 5(2). doi: 10.1371/journal.ppat.1000305
41. Herzer P.J., Inouye S., Inouye M., Whittam T.S. Phylogenetic distribution of branched

- RNA-linked multicopy single-stranded DNA among natural isolates of *Escherichia coli*. J. Bacteriol. 1990. 172: 6175-6181. doi: 10.1128/jb.172.11.6175-6181.1990
42. Hull R.A., Gill R.E., Hsu P. Construction and expression of recombinant plasmids encoding type 1 or D-mannose-resistant pili from a urinary tract infection *Escherichia coli* isolate. Infect. Immun. 1981. 33(3): 933-938.
  43. Iranpour D., Hassanpour M., Ansari H., Tajbakhsh S., Khamisipour G., Najafi A. Phylogenetic groups of *Escherichia coli* strains from patients with urinary tract infection in Iran based on the new Clermont phylotyping method. Biomed. Res. Int. 2015. 846219. doi: 10.1155/2015/846219
  44. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin. Microbiol. Rev. 1991. 4(1): 80-128.
  45. Johnson J.R., Delavari P., Kuskowski M., Stell A.L. Phylogenetic distribution of extraintestinal virulence-associated traits in *Escherichia coli*. J. Infect. Dis. 2001. 183: 78-88. doi: 10.1086/317656.
  46. Johnson T.J., Siek K.E., Johnson S.J., Nolan L.K. DNA sequence of a ColV plasmid and prevalence of selected plasmid-encoded virulence genes among avian *Escherichia coli* strains. J. Bacteriol. 2006. 188: 745-758.
  47. Jones B.W., Fetter R.D., Tear G., Goodman C.S. Glial cells missing: a genetic switch that controls glial versus neuronal fate. Cell. 1995. 82(6): 1013-1023.
  48. Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L.T. Pathogenic *Escherichia coli*. Nature Rev. Microbiol. 2004. 2: 123-140.
  49. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. Nature. 2011. 474: 327-336. doi: 10.1038/nature10213
  50. Khairy R.M., Mohamed E.S., Abdel Ghany H.M., Abdelrahim S.S. Phylogenetic classification and virulence genes profiles of uropathogenic *E. coli* and diarrhegenic *E. coli* strains isolated from community acquired infections. PLoS One. 2019. 12(9). doi: 10.1371/journal.pone.0222441
  51. Kumar N., Nahid F., Zahra R. Association of virulence factors, phylogenetic groups and antimicrobial resistance markers in *Escherichia coli* from Badin city, Pakistan. J. Chemother. 2017. 29(1): 8-13. doi: 10.1080/1120009X.2016.1154682
  52. Landraud L., Gibert M., Popoff M.R., Boquet P., Gauthier M. Expression of *cnf1* by *Escherichia coli* J96 involves a large upstream DNA region including the *hlyCABD* operon, and is regulated by the RfaH protein. Mol. Microbiol. 2003. 47: 1653-1667.
  53. Lara F.B., Nery D.R., de Oliveira P.M., Araujo M.L., Carvalho F.R., Messias-Silva L.C., Ferreira L.B., Faria-Junior C., Pereira A.L. Virulence markers and phylogenetic analysis of *Escherichia coli* strains with hybrid EAEC/UPEC. Genotypes recovered from sporadic cases of extraintestinal infections. Front. Microbiol. 2017. 8: 146. doi: 10.3389/fmicb.2017.00146. eCollection 2017
  54. Logue C.M., Wannemuehler Y., Nicholson B.A., Doetkott C., Barbieri N.L., Nolan L.K. Comparative analysis of phylogenetic assignment of human and avian ExPEC and fecal commensal *Escherichia coli* using the (previous and revised) Clermont phylogenetic typing methods and its impact on avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) classification. Front. Microbiol. 2017. 8: 283. doi: 10.3389/fmicb.2017.00283
  55. Maroncle N.M., Sivick K.E., Brady R., Stokes F.E., Mobley H.L. Protease activity, secretion, cell entry, cytotoxicity, and cellular targets of secreted autotransporter toxin of uropathogenic *Escherichia coli*. Infect. Immun. 2006. 74: 6124-6134.
  56. Marrs C.F., Zhang L., Tallman P., Manning S., Somsel P., Raz R., Colodner R., Jantunen, M.E., Siitonen S., Saxen H., Foxman B. Variations in 10 putative virulence genes among urinary, faecal and peri-urethral *Escherichia coli*. J. Med. Microbiol. 2002. 51: 138-142. doi: 10.1099/0022-1317-51-2-138
  57. Martinez J.J., Hultgren S.J. Requirement of Rho-family GTPases in the invasion of type 1-

- piliated uropathogenic *Escherichia coli*. Cell Microbiol. 2002. 4: 19-28.
58. Martinez J.J., Mulvey M.A., Schilling J.D., Pinkner J.S, Hultgren S.J. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. Embo. J. 2000. 19: 2803-2812.
  59. Martinez J.L., Fajardo A., Garmendia L., Hernandez A., Linares J.F., Martínez- Solano L., Sánchez M. A global view of antibiotic resistance. FEMS Microbiol. Rev. 2009. 33(1): 44-65.
  60. Michaud J.E., Kim K.S., Harty W., Kasprinski M., Wang M. Cytotoxic necrotizing factor-1 (CNF1) does not promote *E. coli* infection in a murine model of ascending pyelonephritis. BMC Microbiol. 2017. 17: 127. doi: 10.1186/s12866-017-1036-0
  61. Mills M., Meysick K.C., O'Brien A.D. Cytotoxic necrotizing factor type 1 of uropathogenic *Escherichia coli* kills cultured human uroepithelial 5637 cells by an apoptotic mechanism. Infect. Immun. 2000. 68(10): 5869-5880.
  62. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D., Conti A., Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. Int. J. Gen. Med. 2011. 4: 333-343. doi: 10.2147/IJGM.S11767
  63. Mulvey M.A. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. Cell Microbiol. 2002. 4: 257-271.
  64. Najafi A., Hasanpour M., Askary A., Aziemzadeh M., Hashemi N. Distribution of pathogenicity island markers and virulence factors in new phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* isolates. Folia Microbiol. 2017. 63(3): 335-343. doi: 10.1007/s12223-017-0570-3
  65. Nesta B., Spraggon G., Alteri C., Moriel D.G., Rosini R., Veggi D., Smith S., Bertoldi I., Pastorello I., Ferlenghi I., Fontana M.R., Frankel G., Mobley H.L.T., Rappuoli R., Pizza M., Serino L., Soriani M. FdeC, a novel broadly conserved *Escherichia coli* adhesin eliciting protection against urinary tract infections. Infect. Immun. 2012. 3(2). doi: 10.1128/mBio.00010-12
  66. Pratt L.A., Kolter R. Genetic analysis of *Escherichia coli* biofilm formation: roles of flagella, motility, chemotaxis and type I pili. Mol. Microbiol. 1998. 30(2): 285-293.
  67. Rodriguez-Siek K.E., Giddings C.W., Doetkott C., Johnson T.J., Nolan L.K. Characterizing the APEC pathotype. Vet. Res. 2005. 36: 241-256. doi: 10.1051/vetres:2004057
  68. Ruiz-Perez F., Wahid R., Faherty C.S., Kolappaswamy K., Rodriguez L., Santiago A., Murphy E., Cross A., Sztein M.B., Nataro J.P. Serine protease autotransporters from *Shigella flexneri* and pathogenic *Escherichia coli* target a broad range of leukocyte glycoproteins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011; 108: 12881-12886. doi: 10.1073/pnas.1101006108
  69. Russo T.A., Davidson B.A., Genagon S.A., Warholc N.M., MacDonald U., Pawlicki P.D., Beanan J.M., Olson R., Holm B.A., Knight P.R. *E. coli* virulence factor hemolysin induces neutrophil apoptosis and necrosis/lysis in vitro and necrosis/lysis and lung injury in a rat pneumonia model. Am. J. Physiol. 2005. 289(2): L207-L216.
  70. Salvador F.A., Falsetti I.N., Vieira M.A., Blanco J., Blanco J.E., Blanco M., Machado A.M., Elias W.P., Hernandez R.T., Gomes T.A. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) strains may carry virulence properties of diarrhoeagenic *E. coli*. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2008. 52(3): 397-406. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00388.x
  71. Sanchez-Villamil J., Tapia-Pastrana G., Navarro-Garcia F. Pathogenic lifestyles of *E. coli* pathotypes in a standardized epithelial cell model influence inflammatory signaling pathways and cytokines secretion. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2016. 6: 120. doi: 10.3389/fcimb.2016.00120
  72. Schwan W.R. Flagella allow uropathogenic *Escherichia coli* ascension into murine kidneys. Int. J. Med. Microbiol. 2008. 298(5-6): 441-447.
  73. Selander R.K., Caugant D.A., Whittam T.S. (1987). Genetic structure and variation in natural populations of *Escherichia coli*, in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*: Cellular and Molecular Biology, eds F. C. Neidhardt, J. L. Ingraham, K. B. Low, B. Mahasanik, M. Schaechter, and H. E. Umbarger (Washington, DC: ASM Press), 1625-1648.
  74. Skjøl-Rasmussen L., Ejrnæs K., Lundgren B., Frimodt-Møller N. Virulence factors and phy-

- logenetic grouping of *Escherichia coli* isolates from patients with bacteraemia of urinary tract origin relate to sex and hospital-vs. community-acquired origin. *Int. J. Med. Microbiol.* 2012. 302(3): 129-134. doi: 10.1016/j.ijmm.2012.03.002
75. Spindola M.G., Cunha M.P.V., Moreno L.Z., Amigo C.R., Silva A.P.S., Parra B.M., Poor A.P., de Oliveira C.H., Perez B.P., Knöbl T., Moreno A.M. Genetic diversity, virulence genotype and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from sows. *Vet. Quart.* 2018. 38(1): 79-87. doi: 10.1080/01652176.2018.1519321
  76. Spurbeck R.R., Dinh P.C., Walk S.T., Stapleton A.E., Hooton T.M., Nolan L.K., Kim K.S., Johnson J.R., Mobley H.L.T. Isolates that carry *vat*, *fyuA*, *chuA*, and *yfcV* efficiently colonize the urinary tract. *Infect. Immun.* 2012. 80(12): 4115-4122. doi: 10.1128/IAI.00752-12*Escherichia coli*
  77. Starcic Erjavec M., Predojevic L., Žgur-Bertok D. Commentary: comparative analysis of phylogenetic assignment of human and avian ExPEC and fecal commensal *Escherichia coli* using the (previous and revised) Clermont phylogenetic typing methods and its impact on avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) classification. *Front. Microbiol.* 2017. 8: 1904. doi: 10.3389/fmicb.2017.01904
  78. Tabasi M., Karam M.R., Habibi M., Mostafavi E., Bouzari S. Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* isolated from patients with acute cystitis, pyelonephritis and asymptomatic bacteriuria. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016. 10(12). 10.7860/JCDR/2016/21379.9009
  79. Tiba M.R. Yano T., Leite D.S. Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2008. 50(5): 255-260.
  80. Tivendale K.A., Logue C.M., Kariyawasam S., Jordan D., Hussein A., Li G.W., Wan-nemuehler Y., Nolan L.K. Avian-pathogenic *Escherichia coli* strains are similar to neonatal meningitis *E. coli* strains and are able to cause meningitis in the rat model of human disease. *Inf. Imm.* 2010. 78(8): 3412-3419. doi: 10.1128/IAI.00347-10
  81. Tóth I., Héroult F., Beutin L., Oswald E. Production of cytolethal distending toxins by pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from human and animal sources: establishment of the existence of a new *cdt* variant (type IV). *J. Clin. Microbiol.* 2003. 41(9): 4285-4291.
  82. Valle J., Mabbett A.N., Ulett G.C., Toledo-Arana A., Wecker K., Totsika M., Schembri M.A., Ghigo J.M., Beloin C. UpaG, a new member of the trimeric autotransporter family of adhesins in uropathogenic *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 2008. 190: 4147-4161.
  83. Vejborg R.M., Hancock V., Schembri M.A., Klemm P. Comparative genomics of *Escherichia coli* strains causing urinary tract infections. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. 77: 3268-3278. doi: 10.1128/AEM.02970-10
  84. Vigil P.D., Wiles T.J., Engstrom M.D., Prasov L., Mulvey M.A., Mobley H.L.T. The repeat-in-toxin family member *TosA* mediates adherence of uropathogenic *Escherichia coli* and survival during bacteremia. *Infect. Immun.* 2012. 80: 493-505. doi: 10.1128/IAI.05713-11
  85. Walter J., Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu. Rev. Microbiol.* 2011. 65: 411-429. 1 doi:0.1146/annurev-micro-090110-102830 [
  86. Welch R.A. Uropathogenic *Escherichia coli*-associated exotoxins. *Microbiol. Spectr.* 2016. 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0011-2012
  87. Wiles T.J., Kulesus R.R., Mulvey M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp. Mol. Pathol.* 2008. 85(1): 11-19. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.03.007
  88. Yahiaoui M., Robin F., Bakour R., Hamidi M., Bonnet R., Messai Y. Antibiotic resistance, virulence, and genetic background of community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* from Algeria. *Microb. Drug Resist.* 2015. 21: 516-526. doi: 10.1089/mdr.2015.0045.
  89. Yang H., Li Q., Wang C., Wang J., Lv J., Wang L., Zhang Z., Yao Z., Wang Q. Cytotoxic necrotizing factor 1 downregulates CD36 transcription in macrophages to induce inflammation during acute urinary tract infections. *Front. Immunol.* 2018. 31(9). doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01987>

90. Yun K.W., Kim H.Y., Park H.K., Kim W., Lim I.S. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2014. 47(6): 455-461. doi: 10.1016/j.jmii.2013.07.010
91. Zhang K., Wang M., Tamayo A.T., Shacham S., Kauffman M., Lee J., Zhang L., Ou Z., Li C., Sun L., Ford R.J., Pham L.V. Novel selective inhibitors of nuclear export CRM1 antagonists for therapy in mantle cell lymphoma. *Exp. Hematol.* 2013. 41(1): 67-78. doi: 10.1016/j.exphem.2012.09.002
92. Zhao L., Gao S., Huan H., Xu X., Zhu X., Yang W., Gao Q., Liu X. Comparison of virulence factors and expression of specific genes between uropathogenic *Escherichia coli* and avian pathogenic *E. coli* in a murine urinary tract infection model and a chicken challenge model. *Microbiol.* 2009. 155: 1634-1644. doi: 10.1099/mic.0.024869-0

Поступила 29.09.2019

(Контактная информация: **Кузнецова Марина Валентиновна** – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии и биотехнологии «ИЭГМ УрО РАН» – филиал ПФИЦ УрО РАН; адрес: Россия, 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13; моб. тел. 8-912-983-78-35; e-mail: mar@iegm.ru;

**Гизатуллина Юлия Сагитовна** – аспирант 1 курса ПФИЦ УрО РАН; инженер лаборатории молекулярной микробиологии и биотехнологии «ИЭГМ УрО РАН» – филиал ПФИЦ УрО РАН; адрес: Россия, 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13; моб. тел. 8-965-574-30-17; e-mail: gizatullina.julia@yandex.ru)

---

---

## LITERATURA

1. Bucharin O.V., Gritsenko V.A., Vyalkova A.A. Factors of uropathogenicity of bacteria: role in pathogenesis and importance in the diagnosis of pyelo-nephritis. *Nefrologiya i dializ.* 2001. 3(4): 469-475.
2. Glybochko P.V., Kogan M.I., Naboka Yu.L. Infections and inflammations in urology. *Medforum-Alfa: Moskva.* 2019. 880 pp.
3. Zhabchenko I.A. Uropathogenic strains of *Escherichia coli*: features of functioning, virulence factors, significance in clinical practice. *Tavrisheskii medico-biologicheskii vestnik.* 2013. 16(2): 201-206.
4. Kuznetsova M.V., Provorova S.V., Kubarev O.G., Yudin D.S., Karimova N.V., Bayandina N.V., Teplyzkova M.A., Demakov V.A. Comparative characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated in a clinic and hospital. *Urology.* 2018. 6: 37-44. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.6.37-44>
5. Abe C.M., Salvador F.A., Falsetti I.N., Vieira M.A., Blanco J., Blanco J.E., Blanco M., Machado A.M., Elias W.P., Hernandez R.T., Gomes T.A. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) strains may carry virulence properties of diarrhoeagenic *E. coli*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2008. 52: 397-406.
6. Abed N.E., Kaabi B., Smaali M.I., Chabbouh M., Habibi K., Mejri M., Marzouki M.N., Ahmed S.B.H. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of thymus capitata essential oil with its preservative effect against *Listeria monocytogenes* inoculated in minced beef meat. *Evid. Complemen. Alter. Med.* 2014. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/152487>
7. Agarwal J., Srivastava S., Singh M. Pathogenomics of uropathogenic *Escherichia coli*. *Ind. J. Med. Microbiol.* 2012. 30(2): 141. doi: 10.4103/0255-0857.96657
8. Aguiniga L.M., Yaggie R.E., Schaeffer A.J., Klumpp D.J. Lipopolysaccharide domains modulate urovirulence. *Infect. Immun.* 2016. 84: 3131-3140. doi: 10.1128/IAI.00315-16
9. Ali I., Rafaque Z., Ahmed I., Tariq F., Graham S.E., Salzman E., Foxman B., Dasti J.I. Phylogeny, sequence-typing and virulence profile of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) strains from Pakistan. *BMC Infect. Dis.* 2019. 19: 620. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879->



- 019-4258-y
10. Allocati N., Masulli M., Alexeyev M.F., Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: An Overview. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2013. 10: 6235-6254. doi: 10.3390/ijerph10126235.
  11. Anderson G.G., Palermo J.J., Schilling J.D., Roth R., Heuser J., Hultgren S.J. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. *Science*. 2003. 301: 105-107.
  12. Asadi S., Kargar M., Solhjoo K., Najafi A., Ghorbani-Dalini S. The Association of virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* with antibiotic resistance, Jundishapur. *J. Microbiol.* 2014. 7(5). doi: 10.5812/jjm.9936
  13. Bashir S., Haque A., Sarwar Y., Al i A., Irfan M.A. Virulence profile of different phylogenetic groups of locally isolated community acquired uropathogenic *E. coli* from Faisalabad region of Pakistan. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2012. 11. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-23>
  14. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014. 157: 121-141. doi: 10.1016/j.cell.2014.03.011
  15. Bhakdi S., Mackman N., Nicaud J.M., Holland I.B. *Escherichia coli* hemolysin may damage target cell membranes by generating transmembrane pores. *Infect. Immun.* 1986. 152(1): 63-69.
  16. Bister B., Bischoff D., Nicholson G.J., Valdebenito M., Schneider K., Winkelmann G., Hantke K., Süßmuth R.D. The structure of salmochelins: C-glucosylated enterobactins of *Salmonella enterica*. *Biomol.* 2004. 17: 471-481.
  17. Caza M., Kronstad J.W. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013. 3: 80. doi: 10.3389/fcimb.2013.00080
  18. Caza M., Lépine F., Dozois C.M. Secretion, but not overall synthesis, of catecholate siderophores contributes to virulence of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 2011. 80: 266-282. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07570.x
  19. Chakraborty A., Adhikari P., Shenoy S., Saralaya V. Molecular characterisation of uropathogenic *Escherichia coli* isolates at a tertiary care hospital in South India. *Indian. J. Med. Microbiol.* 2017. 35: 305-310. doi: 10.4103/ijmm.IJMM\_14\_291
  20. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000. 10: 4555-4558. doi: 10.1128/AEM.66.10.4555-4558.2000
  21. Clermont O., Christenson J.K., Denamur E., Gordon D.M. The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylogroups. *Environ. Microbiol. Rep.* 2013. 1: 58-61. doi: 10.1111/1758-2229.12019
  22. Cristea V.C., Gheorghe I., Barbu I.C., Popa L.I., Ispas B., Grigore G.A., Bucatariu I., Popa G.L., Angelescu M., Velican A., Marutescu L., Popa M., Chifiriuc M.C., Popa I.M. Snapshot of phylogenetic groups, virulence, and resistance markers in *Escherichia coli* uropathogenic strains isolated from outpatients with urinary tract infections in Bucharest, Romania. *Biomed. Res. Int.* 2019. 2019. doi: 10.1155/2019/5712371
  23. Cunningham P.N., Wang Y., Guo R., He G., Quigg R.J. Role of Toll-like receptor 4 in endotoxin-induced acute renal failure. *J. Immunol.* 2004. 172(4): 2629-2635.
  24. Dhakal B.K., Mulvey M.A. The UPEC pore forming toxin  $\alpha$ -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion. *Inflam. Surv. Path. Cell Host Microbe.* 2012. 19(11): 58-69. doi: 10.1016/j.chom.2011.12.003
  25. Dobrindt U., Blum-Oehler G., Hartsch T., Gottschalk G., Ron E.Z., Fünfstück R., Hacker J. S-fimbria-encoding determinant *sfaI* is on pathogenicity island III536 of uropathogenic *Escherichia coli* strain 536. *Infect. Immun.* 2001. 69(7): 4248-4256. doi: 10.1128/IAI.69.7.4248-4256.2001
  26. Duguid J.P., Old D. Adhesive properties of Enterobacteriaceae. In *Bacterial Adherence, Receptors and Recognition*, E. Beachey, Ed., pp. 185-217, Chapman & Hall, London, UK,

- 1980.
27. Eberspacher B., Hugo F., Bhakdi S. Quantitative study of the binding and hemolytic efficiency of *Escherichia coli* hemolysin. *Infect. Immun.* 1989. 57(3): 983-988.
  28. Fattahi S., Aghazadeh M., Nahaei M.R., Asgharzadeh M., Kafil H.S. Comparison of virulence factors *fimA*, *papC*, and *hly* among uropathogenic *Escherichia coli* isolates producing and nonproducing extended spectrum beta-lactamases. *Ann. Trop. Med. Public. Health.* 2017. 10: 404-408. doi: 10.4103/1755-6783.208732
  29. Fischer H., Ellström P., Ekström K., Gustafsson L., Gustafsson M., Svanborg C. Ceramide as a TLR4 agonist; a putative signalling intermediate between sphingolipid receptors for microbial ligands and TLR4. *Cell Microbiol.* 2007. 9(5): 1239-1251.
  30. Flores-Mireles A.L., Walker J.N., Caparon M., Hultgren S.J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015. 13(5): 269-284. doi: 10.1038/nrmicro3432
  31. Garénaux A., Caza M., Dozois C.M. The Ins and Outs of siderophore mediated iron uptake by extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Vet. Microbiol.* 2011. 153: 89-98. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.05.023
  32. Girón J.A., Torres A.G., Freer E., Kaper J.B. The flagella of enteropathogenic *Escherichia coli* mediate adherence to epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 2002. 44(2): 361-79.
  33. Gordon D.M., Clermont O., Tolley H., Denamur E. Assigning *Escherichia coli* strains to phylogenetic groups: multi-locus sequence typing. 2008. 10(10): 2484-2496. doi: 10.1111/j.1462-2920.2008.01669.x
  34. Goyal M., Singh S., Sibinga E.M.S., Gould N.F., Seymour A.R., Sharma R., Berger Z., Sleicher D., Maron D.D., Shihab H.M., Ranasinghe P.D., Linn S., Saha S., Bass E.B., Haythornthwaite J.A. Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern. Med.* 2014. 174(3): 357-368. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.13018
  35. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Naber K.G., Pickard R.S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. Urological infections. *European Guidelines.* 2011. 115 pp.
  36. Guyer D.M., Henderson I.R., Nataro J.P., Mobley H.L. Identification of Sat, an autotransporter toxin produced by uropathogenic *Escherichia coli*. *Mol. Microbiol.* 2000. 38: 53-66.
  37. Guyer D.M., Radulovic S., Jones F.E., Mobley H.L. Sat, the secreted autotransporter toxin of uropathogenic *Escherichia coli*, is a vacuolating cytotoxin for bladder and kidney epithelial cells. *Infect. Immun.* 2002. 70(8): 4539-4546.
  38. Hagan E.C., Lloyd A.L., Rasko D.A., Faerber G.J., Mobley H.L. *Escherichia coli* global gene expression in urine from women with urinary tract infection. *PLoS Pathog.* 2010. 6(11). doi: 10.1371/journal.ppat.1001187
  39. Hagberg L., Jodal U., Korhonen T.K. Adhesion, hemagglutination, and virulence of *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Infect. Immun.* 1981. 31(2): 564-570.
  40. Henderson J.P., Crowley J.R., Pinkner J.S., Walker J.N., Tsukayama P., Stamm W.E., Hooton T.M., Hultgren S.J. Quantitative metabolomics reveals an epigenetic blueprint for iron acquisition in uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS Pathog.* 2009. 5(2). doi: 10.1371/journal.ppat.1000305
  41. Herzer P.J., Inouye S., Inouye M., Whittam T.S. Phylogenetic distribution of branched RNA-linked multicopy single-stranded DNA among natural isolates of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1990. 172: 6175-6181. doi: 10.1128/jb.172.11.6175-6181.1990
  42. Hull R.A., Gill R.E., Hsu P. Construction and expression of recombinant plasmids encoding type 1 or D-mannose-resistant pili from a urinary tract infection *Escherichia coli* isolate. *Infect. Immun.* 1981. 33(3): 933-938.
  43. Iranpour D., Hassanpour M., Ansari H., Tajbakhsh S., Khamisipour G., Najafi A. Phylogenetic groups of *Escherichia coli* strains from patients with urinary tract infection in Iran based on the new Clermont phylotyping method. *Biomed. Res. Int.* 2015. 846219. doi: 10.1155/2015/846219

44. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 1991. 4(1): 80-128.
45. Johnson J.R., Delavari P., Kuskowski M., Stell A.L. Phylogenetic distribution of extraintestinal virulence-associated traits in *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 2001. 183: 78-88. doi: 10.1086/317656.
46. Johnson T.J., Siek K.E., Johnson S.J., Nolan L.K. DNA sequence of a ColV plasmid and prevalence of selected plasmid-encoded virulence genes among avian *Escherichia coli* strains. *J. Bacteriol.* 2006. 188: 745-758.
47. Jones B.W., Fetter R.D., Tear G., Goodman C.S. Glial cells missing: a genetic switch that controls glial versus neuronal fate. *Cell.* 1995. 82(6): 1013-1023.
48. Kaper J.B., Nataro J.P., Mobley H.L.T. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Rev. Microbiol.* 2004. 2: 123-140.
49. Kau A.L., Ahern P.P., Griffin N.W., Goodman A.L., Gordon J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011. 474: 327-336. doi: 10.1038/nature10213
50. Khairy R.M., Mohamed E.S., Abdel Ghany H.M., Abdelrahim S.S. Phylogenic classification and virulence genes profiles of uropathogenic *E. coli* and diarrhegenic *E. coli* strains isolated from community acquired infections. *PLoS One.* 2019. 12(9). doi: 10.1371/journal.pone.0222441
51. Kumar N., Nahid F., Zahra R. Association of virulence factors, phylogenetic groups and antimicrobial resistance markers in *Escherichia coli* from Badin city, Pakistan. *J. Chemother.* 2017. 29(1): 8-13. doi: 10.1080/1120009X.2016.1154682
52. Landraud L., Gibert M., Popoff M.R., Boquet P., Gauthier M. Expression of *cnf1* by *Escherichia coli* J96 involves a large upstream DNA region including the *hlyCABD* operon, and is regulated by the RfaH protein. *Mol. Microbiol.* 2003. 47: 1653-1667.
53. Lara F.B., Nery D.R., de Oliveira P.M., Araujo M.L., Carvalho F.R., Messias-Silva L.C., Ferreira L.B., Faria-Junior C., Pereira A.L. Virulence markers and phylogenetic analysis of *Escherichia coli* strains with hybrid EAEC/UPEC. Genotypes recovered from sporadic cases of extraintestinal infections. *Front. Microbiol.* 2017. 8: 146. doi: 10.3389/fmicb.2017.00146. eCollection 2017
54. Logue C.M., Wannemuehler Y., Nicholson B.A., Doetkott C., Barbieri N.L., Nolan L.K. Comparative analysis of phylogenetic assignment of human and avian ExPEC and fecal commensal *Escherichia coli* using the (previous and revised) Clermont phylogenetic typing methods and its impact on avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) classification. *Front. Microbiol.* 2017. 8: 283. doi: 10.3389/fmicb.2017.00283
55. Maroncle N.M., Sivick K.E., Brady R., Stokes F.E., Mobley H.L. Protease activity, secretion, cell entry, cytotoxicity, and cellular targets of secreted autotransporter toxin of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 2006. 74: 6124-6134.
56. Marrs C.F., Zhang L., Tallman P., Manning S., Somsel P., Raz R., Colodner R., Jantunen, M.E., Siitonen S., Saxen H., Foxman B. Variations in 10 putative virulence genes among urinary, faecal and peri-urethral *Escherichia coli*. *J. Med. Microbiol.* 2002. 51: 138-142. doi: 10.1099/0022-1317-51-2-138
57. Martinez J.J., Hultgren S.J. Requirement of Rho-family GTPases in the invasion of type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol.* 2002. 4: 19-28.
58. Martinez J.J., Mulvey M.A., Schilling J.D., Pinkner J.S., Hultgren S.J. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. *Embo. J.* 2000. 19: 2803-2812.
59. Martinez J.L., Fajardo A., Garmendia L., Hernandez A., Linares J.F., Martínez- Solano L., Sánchez M. A global view of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 2009. 33(1): 44-65.
60. Michaud J.E., Kim K.S., Harty W., Kasprinski M., Wang M. Cytotoxic necrotizing factor-1 (CNF1) does not promote *E. coli* infection in a murine model of ascending pyelonephritis. *BMC Microbiol.* 2017. 17: 127. doi: 10.1186/s12866-017-1036-0
61. Mills M., Meysick K.C., O'Brien A.D. Cytotoxic necrotizing factor type 1 of uropathogenic

- Escherichia coli* kills cultured human uroepithelial 5637 cells by an apoptotic mechanism. Infect. Immun. 2000. 68(10): 5869-5880.
62. Minardi D., d'Anzeo G., Cantoro D., Conti A., Muzzonigro G. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options. Int. J. Gen. Med. 2011. 4: 333-343. doi: 10.2147/IJGM.S11767
  63. Mulvey M.A. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. Cell Microbiol. 2002. 4: 257-271.
  64. Najafi A., Hasanpour M., Askary A., Aziemzadeh M., Hashemi N. Distribution of pathogenicity island markers and virulence factors in new phylogenetic groups of uropathogenic *Escherichia coli* isolates. Folia Microbiol. 2017. 63(3): 335-343. doi: 10.1007/s12223-017-0570-3
  65. Nesta B., Spraggon G., Alteri C., Moriel D.G., Rosini R., Veggi D., Smith S., Bertoldi I., Pastorello I., Ferlenghi I., Fontana M.R., Frankel G., Mobley H.L.T., Rappuoli R., Pizza M., Serino L., Soriani M. FdeC, a novel broadly conserved *Escherichia coli* adhesin eliciting protection against urinary tract infections. Infect. Immun. 2012. 3(2). doi: 10.1128/mBio.00010-12
  66. Pratt L.A., Kolter R. Genetic analysis of *Escherichia coli* biofilm formation: roles of flagella, motility, chemotaxis and type I pili. Mol. Microbiol. 1998. 30(2): 285-293.
  67. Rodriguez-Siek K.E., Giddings C.W., Doetkott C., Johnson T.J., Nolan L.K. Characterizing the APEC pathotype. Vet. Res. 2005. 36: 241-256. doi: 10.1051/vetres:2004057
  68. Ruiz-Perez F., Wahid R., Faherty C.S., Kolappaswamy K., Rodriguez L., Santiago A., Murphy E., Cross A., Szein M.B., Nataro J.P. Serine protease autotransporters from *Shigella flexneri* and pathogenic *Escherichia coli* target a broad range of leukocyte glycoproteins. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. 108: 12881-12886. doi: 10.1073/pnas.1101006108
  69. Russo T.A., Davidson B.A., Genagon S.A., Warholc N.M., MacDonald U., Pawlicki P.D., Beanan J.M., Olson R., Holm B.A., Knight P.R. *E. coli* virulence factor hemolysin induces neutrophil apoptosis and necrosis/lysis in vitro and necrosis/lysis and lung injury in a rat pneumonia model. Am. J. Physiol. 2005. 289(2): L207-L216.
  70. Salvador F.A., Falsetti I.N., Vieira M.A., Blanco J., Blanco J.E., Blanco M., Machado A.M., Elias W.P., Hernandez R.T., Gomes T.A. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) strains may carry virulence properties of diarrhoeagenic *E. coli*. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2008. 52(3): 397-406. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00388.x
  71. Sanchez-Villamil J., Tapia-Pastrana G., Navarro-Garcia F. Pathogenic lifestyles of *E. coli* pathotypes in a standardized epithelial cell model influence inflammatory signaling pathways and cytokines secretion. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2016. 6: 120. doi: 10.3389/fcimb.2016.00120
  72. Schwan W.R. Flagella allow uropathogenic *Escherichia coli* ascension into murine kidneys. Int. J. Med. Microbiol. 2008. 298(5-6): 441-447.
  73. Selander R.K., Caugant D.A., Whittam T.S. (1987). Genetic structure and variation in natural populations of *Escherichia coli*, in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*: Cellular and Molecular Biology, eds F. C. Neidhardt, J. L. Ingraham, K. B. Low, B. Mahasanik, M. Schaechter, and H. E. Umbarger (Washington, DC: ASM Press), 1625-1648.
  74. Skjõt-Rasmussen L., Ejrnæs K., Lundgren B., Frimodt-Møller N. Virulence factors and phylogenetic grouping of *Escherichia coli* isolates from patients with bacteraemia of urinary tract origin relate to sex and hospital- vs. community-acquired origin. Int. J. Med. Microbiol. 2012. 302(3):129-134. doi: 10.1016/j.ijmm.2012.03.002
  75. Spindola M.G., Cunha M.P.V., Moreno L.Z., Amigo C.R., Silva A.P.S., Parra B.M., Poor A.P., de Oliveira C.H., Perez B.P., Knöbl T., Moreno A.M. Genetic diversity, virulence genotype and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from sows. Vet. Quart. 2018. 38(1): 79-87. doi: 10.1080/01652176.2018.1519321
  76. Spurbeck R.R., Dinh P.C., Walk S.T., Stapleton A.E., Hooton T.M., Nolan L.K., Kim K.S., Johnson J.R., Mobley H.L.T. Isolates that carry *vat*, *fyuA*, *chuA*, and *yfcV* efficiently colo-

- nize the urinary tract. *Infect. Immun.* 2012. 80(12): 4115-4122. doi: 10.1128/IAI.00752-12*Escherichia coli*
77. Starcic Erjavec M., Predojevic L., Žgur-Bertok D. Commentary: comparative analysis of phylogenetic assignment of human and avian ExPEC and fecal commensal *Escherichia coli* using the (previous and revised) Clermont phylogenetic typing methods and its impact on avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) classification. *Front. Microbiol.* 2017. 8: 1904. doi: 10.3389/fmicb.2017.01904
  78. Tabasi M., Karam M.R., Habibi M., Mostafavi E., Bouzari S. Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* isolated from patients with acute cystitis, pyelonephritis and asymptomatic bacteriuria. *J. Clin. Diagn. Res.* 2016. 10(12). 10.7860/JCDR/2016/21379.9009
  79. Tiba M.R., Yano T., Leite D.S. Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.* 2008. 50(5): 255-260.
  80. Tivendale K.A., Logue C.M., Kariyawasam S., Jordan D., Hussein A., Li G.W., Wan-nemuehler Y., Nolan L.K. Avian-pathogenic *Escherichia coli* strains are similar to neonatal meningitis *E. coli* strains and are able to cause meningitis in the rat model of human disease. *Inf. Imm.* 2010. 78(8): 3412-3419. doi: 10.1128/IAI.00347-10
  81. Tóth I., Héroult F., Beutin L., Oswald E. Production of cytolethal distending toxins by pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from human and animal sources: establishment of the existence of a new cdt variant (type IV). *J. Clin. Microbiol.* 2003. 41(9): 4285-4291.
  82. Valle J., Mabbett A.N., Ulett G.C., Toledo-Arana A., Wecker K., Totsika M., Schembri M.A., Ghigo J.M., Beloin C. UpaG, a new member of the trimeric autotransporter family of adhesins in uropathogenic *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 2008. 190: 4147-4161.
  83. Vejborg R.M., Hancock V., Schembri M.A., Klemm P. Comparative genomics of *Escherichia coli* strains causing urinary tract infections. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. 77: 3268-3278. doi: 10.1128/AEM.02970-10
  84. Vigil P.D., Wiles T.J., Engstrom M.D., Prasov L., Mulvey M.A., Mobley H.L.T. The repeat-in-toxin family member TosA mediates adherence of uropathogenic *Escherichia coli* and survival during bacteremia. *Infect. Immun.* 2012. 80: 493-505. doi: 10.1128/IAI.05713-11
  85. Walter J., Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes. *Annu. Rev. Microbiol.* 2011. 65: 411-429. 1 doi:0.1146/annurev-micro-090110-102830
  86. Welch R.A. Uropathogenic *Escherichia coli*-associated exotoxins. *Microbiol. Spectr.* 2016. 4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0011-2012
  87. Wiles T.J., Kulesus R.R., Mulvey M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp. Mol. Pathol.* 2008. 85(1): 11-19. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.03.007
  88. Yahiaoui M., Robin F., Bakour R., Hamidi M., Bonnet R., Messai Y. Antibiotic resistance, virulence, and genetic background of community-acquired uropathogenic *Escherichia coli* from Algeria. *Microb. Drug Resist.* 2015. 21: 516-526. doi: 10.1089/mdr.2015.0045.
  89. Yang H., Li Q., Wang C., Wang J., Lv J., Wang L., Zhang Z., Yao Z., Wang Q. Cytotoxic necrotizing factor 1 downregulates CD36 transcription in macrophages to induce inflammation during acute urinary tract infections. *Front. Immunol.* 2018. 31(9). doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01987>
  90. Yun K.W., Kim H.Y., Park H.K., Kim W., Lim I.S. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* of urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in children. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2014. 47(6): 455-461. doi: 10.1016/j.jmii.2013.07.010
  91. Zhang K., Wang M., Tamayo A.T., Shacham S., Kauffman M., Lee J., Zhang L., Ou Z., Li C., Sun L., Ford R.J., Pham L.V. Novel selective inhibitors of nuclear export CRM1 antagonists for therapy in mantle cell lymphoma. *Exp. Hematol.* 2013. 41(1): 67-78. doi: 10.1016/j.exphem.2012.09.002
  92. Zhao L., Gao S., Huan H., Xu X., Zhu X., Yang W., Gao Q., Liu X. Comparison of virulence factors and expression of specific genes between uropathogenic *Escherichia coli* and

avian pathogenic *E. coli* in a murine urinary tract infection model and a chicken challenge model. Microbiol. 2009. 155: 1634-1644. doi: 10.1099/mic.0.024869-0

**Образец ссылки на статью:**

Кузнецова М.В., Гизатуллина Ю.С. Филогенетическое разнообразие и биологические свойства уропатогенных штаммов *Escherichia coli*. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. 3. 23с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2019-3/Articles/MVK-2019-3.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2019-13024