

МИКРОБИОЛОГИЯ

© МАКАРОВА М.А., КАФТЫРЕВА Л.А., 2020

Макарова М.А.^{1,2}, Кафтырева Л.А.^{1,2}

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ШТАММОВ ЭНТЕРОАГГРЕГАТИВНЫХ *ESCHERICHIA COLI*

¹ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора, 197101, Санкт-Петербург, Россия;
²ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава РФ, 191015, Санкт-Петербург, Россия

Изучены 74 штамма *E. coli*, выделенных из проб испражнений (60) и мочи (14) пациентов, обследованных по клиническим показаниям. Молекулярные методы включали: ПЦР с электрофоретической детекцией генов, ассоциированных с диареегенными *E. coli* патогруппы EAges (aggR, aaf, aap, aatA, pet, ast, aai) и ExPEC патогруппы UPEC (pap, sfa, afa, kpsMT II, iutA, hlyA, cnf), MLST типирование, полногеномное секвенирование. Штаммы, выделенные из проб испражнений, значимо чаще (88,3%, $p < 0,05$) относились к типичным EAges^{aggR+} по сравнению с атипичными EAges^{aggR-}. В штаммах, выделенных из проб мочи, значимые различия между типичными EAges^{aggR+} и атипичными EAges^{aggR-} не выявлены ($p > 0,05$). Гены, ассоциированные с ExPEC, присутствовали во всех штаммах, выделенных из проб мочи и в 45 штаммах (75%), выделенных из проб испражнений. Копроизоляты принадлежали к 10 серогруппам и 13 сероварам: O3:H2, O11:H10, O16:H48, O51:H30, O55:H21, O73:H18, O73:H33, O86:H2, O86:H10, O92:H33, O140:H2, O159:H10. Два штамма имели уникальные нуклеотидные последовательности генов, кодирующих O-антигены, которые отсутствовали в базе данных SerotypeFinder. 80% популяции российских EAges, выделенных из испражнений и мочи, характеризовались энтероаггративным/уропатогенным генотипом (EAges/UPEC). Большая часть штаммов, выделенных из мочи, относились к вирулентному клону высокого риска эпидемического распространения ST 38, ассоциированному с гибридными штаммами UPEC / EAges.

Ключевые слова: *E. coli*; EAges; UPEC; гены вирулентности; гетеропатогенность.

Для цитирования: Макарова М.А., Кафтырева Л.А. Генетическое разнообразие штаммов энтероаггративных *Escherichia coli*. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (11): 707-711.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-11-707-711>

Makarova M.A.^{1,2}, Kaftyreva L.A.^{1,2}

GENETIC DIVERSITY OF ENTEROAGGREGATIVE *ESCHERICHIA COLI*

¹Saint-Petersburg Pasteur Institute, 197101, Saint-Petersburg, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, the medical microbiology department, 191015, Saint-Petersburg, Russia

Studied 74 *E. coli* strains isolated from stool samples (60) and urine samples (14) of patients examined for clinical indications. Molecular methods included: PCR with electrophoretic detection of genes associated with diarrheal *E. coli* pathogroup EAges (aggR, aaf, aap, aatA, pet, ast, aai) and ExPEC pathogroup UPEC (pap, sfa, afa, kpsMT II, iutA, hlyA, cnf), MLST typing, whole genome sequencing. Strains isolated from stool samples were significantly more likely (88.3%, $p > 0.05$) to be typical EAges^{aggR+} compared to atypical EAges^{aggR-}. Strains isolated from urine samples, significant differences between typical and atypical EAges were not detected ($p > 0.05$). Genes associated with ExPEC were present in all strains isolated from urine samples and in 45 strains (75%) isolated from stool samples. Coproisolates belonged to 10 serogroups and 13 serovars: O3:H2, O11:H10, O16:H48, O51:H30, O55:H21, O73:H18, O73:H33, O86:H2, O86:H10, O92:H33, O140:H2, O159:H10. Two strains had unique nucleotide sequences of genes encoding O-antigens that were missing from the SerotypeFinder database. 80% of EAges isolated from feces and urine was characterized by an enteroaggregative/uropathogenic genotype (EAges/UPEC). Most of the strains isolated from urine belonged to the virulent clone of high-risk epidemic spread ST 38 associated with hybrid strains of UPEC / EAges.

Key words: *E. coli*; EAges; UPEC; virulence genes; heteropathogenicity.

For citation: Makarova M.A., Kaftyreva L.A. Genetic diversity of enteroaggregative *Escherichia coli*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2020; 65(11): 707-711 (in Russ.).
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-11-707-711>

For correspondence: Kaftyreva L.A., PhD, chief of laboratory enteric infections; e-mail: kaffidia@mail.ru

Information about authors:

Makarova Mariia A., <https://orcid.org/0000-0002-7589-0234>

Kaftyreva Lidiya A., <https://orcid.org/0000-0003-0989-1404>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 04.10.2020
Accepted 27.10.2020

Введение. Энтероаггративные *Escherichia coli* (EAgEC) представляют новую патогруппу возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ), поражающей детей и взрослых во всех странах. В США показатели заболеваемости, обусловленные EAgEC у детей раннего возраста выше, чем при кампилобактериозах и сальмонеллезах [1]. Исследования, проведенные в странах Северной и Южной Америки, Персидского залива, Азии, Африки, Восточной Европы и России показали, что EAgEC чаще, чем другие бактериальные патогены являются причиной диарей у детей [2 – 7]. Проспективные эпидемиологические исследования выявили статистически значимую связь EAgEC с диарейми: острыми, продолжительными, хроническими, ВИЧ-инфицированных и путешественников [8, 9]. Симптомы заболеваний включают водянистую диарею часто с патологическими примесями (слизь и кровь), тенезмы, тошноту, рвоту, субфебрильную температуру. Острая диарея, которая может купироваться быстро, без назначения лечебных препаратов, является обычной патологией. У некоторых пациентов в зависимости от иммунного статуса, и генетической предрасположенности может развиваться затяжная (упорная) диарея продолжительностью более 14 дней [1, 10, 11].

EAgEC впервые были описаны в 1987 г. при изучении адгезивных свойств штаммов *E. coli*, выделенных от чилийских детей [12]. Штаммы характеризовались специфическим феноменом агрегационной адгезии (АА) к эпителиальным клеткам HEp-2 в виде «сложенной кирпичной кладки». Обнаружение феномена АА *in vitro* является золотым стандартом детекции штаммов этой патогруппы, однако, этот метод требует условий для работы с культурой клеток, поэтому его использование ограничивается исследовательскими и референтными лабораториями; феномен АА может встречаться у штаммов других патогрупп диареогенных *E. coli* (DEC), таких как атипичные – энтеропатогенные *E. coli* (ЕРЕС).

Результатом активного и постоянного внутривидового обмена генетической информацией является естественное появление штаммов, обладающих наборами факторов вирулентности, характерных для конкретных патогрупп и патотипов *E. coli*. Ярким примером является гибридная группа энтероаггративных *E. coli*, продуцирующих шигаподобный токсин (ST) – EAgEC /STEC, вызвавшая крупную вспышку эшерихиоза (возбудитель *E. coli* O104:H4) в Германии в 2011 г [1,13]. В последние годы появились данные о EAgEC как возбудителях инфекций внекишечной локализации (ЕхРЕС): мочевыводящих путей (ИМП), уросепсиса и менингита новорожденных [1,14, 15].

Цель исследования – определить этиологическую значимость штаммов энтероаггративных *E. coli*, как возбудителей диарейных и внекишечных заболеваний, с позиций современных критериев оценки патогенного потенциала.

Материал и методы. Изучены 74 штамма *E. coli*, выделенные из проб испражнений (60) и проб мочи (14) госпитализированных пациентов с ОКИ и ИМП. Молекулярные методы включали ПЦР с электрофоретической детекцией генов, ассоциированных с DEC патогруппы EAgEC (*aggR*, *aaf*, *aap*, *aatA*, *pet*, *ast*, *aai*) и ЕхРЕС патогруппы уропатогенных *E. coli* – UPEC (*pap*, *sfa*, *afa*, *kpsMT II*, *iutA*, *hlyA*, *cnf*). Синтез ПЦР-праймеров выполнен ЗАО «Евроген», Россия. Мультилокусное секвенирование типирование (MLST) штаммов, выделен-

ных из проб мочи, проводили в соответствии с международными стандартами базы данных MLST University of Warwick (MarkAchtmanDatabase, <http://mlst.warwick.ac.uk/mlst/dbs/Ecoli/>). Полногеномное секвенирование 24 штаммов, выделенных из проб испражнений выполняли на платформе MiSeq (Illumina). Поиск генетических детерминант, характеризующих O- и H- антигены проводили с использованием онлайн сервиса SerotypeFinder 1.1 веб сайта Центра геномной эпидемиологии (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/>). Статистическую обработку результатов проводили с использованием оценки различий средних величин (точный критерий Фишера). Статистически значимыми считали различия при доверительном интервале 95% ($p < 0,05$).

Результаты. Все штаммы EAgEC типично росли на питательных средах, независимо от биологического материала, из которого они были выделены. Ферментировали глюкозу, маннит, мальтозу, рамнозу, сорбит, были положительными в тесте с β-галактозидазой, декарбоксилировали лизин и не декарбоксилировали аргинин. Практически все штаммы были подвижные (91,9%), к биохимически активному варианту *E. coli* относились (95,9%). Идентифицировать O – антиген в реакции агглютинации с отечественными ОК- сыворотками установить не удалось.

Детекция генов, ассоциированных с факторами вирулентности DEC патогруппы EAgEC: *aggR* – активатор транскрипции, необходимый для экспрессии фимбрий, *aaf* – агрегативно-адгезивные фимбрии, *aap* – секреторный белок дисперзин, *aatA* – эффлюксный белок, *pet* – плазмидокодируемый термолабильный токсин, *ast* – термолабильный токсин EAgEC (EAST), *aai* – активатор системы секреции IV типа. Штаммы патогруппы EAgEC по наличию/отсутствию гена *aggR* делятся на типичные t-EAgEC^{*aggR*+} (содержат ген *aggR*) и атипичные a – EAgEC^{*aggR*-} (ген *aggR* отсутствует) [1]. Результаты изучения генов вирулентности штаммов EAgEC представлены в таблице 1.

К t-EAgEC^{*aggR*+} (содержали ген *aggR*) значимо чаще 53 (88,3%, $p < 0,05$), относились штаммы, выделенные из проб испражнений пациентов с диарейным синдромом по сравнению с a – EAgEC^{*aggR*-} (ген *aggR* отсутствует). В штаммах, выделенных из проб мочи, значимые различия между t-EAgEC^{*aggR*+} и a – EAgEC^{*aggR*-} не выявлены ($p > 0,05$).

Гены *aaf*, *aap*, *ast*, кодирующие агрегативно-адгезивные фимбрии, секреторный белок дисперзин и термолабильный токсин EAgEC (EAST), без значимых различий присутствовали в штаммах, выделенных из проб испражнений и мочи ($p > 0,05$). Гены *aatA* и *aai*, кодирующие эффлюксный белок и активатор системы секреции IV типа, были выявлены только в штаммах EAgEC, выделенных из проб испражнений, их находки составляли 48,3 и 13,3% соответственно. Ген *pet*, ответственный за продукцию термолабильного токсина, обнаружен не был.

Детекция генов, ассоциированных с факторами вирулентности ЕхРЕС (UPEC): *pap* (структурная субъединица пиелонефрит-ассоциированных пилей), *sfa* (S-фимбрии), *afa* (афимбриальные адгезины), *kpsMT II* (синтез капсульных антигенов K1, K5 и K12), *iutA* (рецептор аэробактерина), *hlyA* (α-гемолизин) и *cnf* (цитонекротический фактор) [16,17].

Гены, ассоциированные с ЕхРЕС, присутствовали во всех штаммах, выделенных из проб мочи и в 45

Молекулярно-генетическая характеристика штаммов EAgEC

Гены вирулентности	Выделенные из						Всего EAgEC (n=74)		
	испражнений (n=60)			мочи (n=14)			абс	%	95%ДИ
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95%ДИ			
EAgEC									
<i>aggR</i>	53	88,3	77,4-95,2	9	64,3	35,1-87,2	62	83,8	73,4-91,3
<i>aaf</i>	52	86,7	75,4-94,1	8	57,1	28,9-82,3	60	81,1	70,3-89,3
<i>aap</i>	39	65,0	51,6-76,9	8	57,1	28,9-82,3	47	63,5	51,5-74,4
<i>aatA</i>	29	48,3	35,2-61,6	0	0	0-23,2	29	39,2	28,0-51,2
<i>ast</i>	19	31,7	20,3-45,0	4	28,6	8,4-58,1	23	31,1	20,8-42,9
<i>aai</i>	8	13,3	5,9-24,6	0	0	0-23,2	8	10,8	4,8-20,2
ExPEC									
<i>pap</i>	15	25,0	14,7-37,9	9	64,3	35,1-87,2	24	32,4	22,0-44,3
<i>sfa</i>	4	6,7	1,9-16,2	14	100	76,8-100	18	24,3	15,1-35,7
<i>afa</i>	2	3,3	0,4-11,5	2	14,3	1,8-42,8	4	5,4	1,5-13,3
<i>kpsMT II</i>	4	6,7	1,9-16,2	3	21,4	4,7-50,8	7	9,5	3,9-18,5
<i>iutA</i>	9	15,0	7,1-26,6	12	85,7	57,2-98,2	21	28,4	18,5-40,1
<i>hlyA</i>	21	35,0	23,1-48,4	9	64,3	35,1-87,2	30	40,5	29,3-52,6
<i>cnf</i>	5	8,3	2,8-18,4	5	35,7	12,8-64,9	10	13,5	6,7-23,5

штаммах (75%), выделенных из проб испражнений. Гены, кодирующие пиелонефрит-ассоциированные пили (*pap*), афимбриальные адгезины (*afa*), синтез капсулы (*kpsMT II*), α -гемолизина (*hlyA*) и цитонекротического фактора (*cnf*) без значимых различий присутствовали в штаммах, выделенных из проб испражнений и мочи ($p > 0,05$). Статистически значимо ($p < 0,05$) в штаммах EAgEC, выделенных из проб мочи, присутствовали два гена *iutA* (85,7%) и *sfa* (100%), ответственные за синтез аэробактина и S-фимбрий, по сравнению с копроизолятами (15,0 и 6,7% соответственно).

По суммарным данным в 74 штаммах EAgEC присутствовали от одного (*aaf*) до шести генов вирулентности DEC. В таблице 2 представлены индивидуальные генотипы вирулентности штаммов t – EAgEC и a – EAgEC, выделенных из проб различных биологических материалов. По сочетанию генов, кодирующих факторы вирулентности, популяция штаммов EAgEC (t – EAgEC + a – EAgEC) характеризовалась 15 генотипами, все из которых встречались в штаммах, выделенных из проб испражнений пациентов с ОКИ.

Штаммы, выделенные из проб мочи, характеризовались шестью генотипами вирулентности. Гетерогенность вирулентности была более выражена среди штаммов t – EAgEC (11 генотипов) по сравнению с a – EAgEC (4 генотипа).

Антигенная характеристика штаммов EAgEC. Анализ геномов 24 штаммов EAgEC на платформе SerotypeFinder 2.0 (<https://cge.cbs.dtu.dk/services/SerotypeFinder/>) онлайн-ресурса «Center for Genomic Epidemiology» показал, что штаммы по идентичности нуклеотидных последовательностей геномов, кодирующих синтез O-антигенов и H-антигенов, принадлежали к 10 серогруппам и 13 сероварам: O3:H2, O11:H10, O16:H48, O51:H30, O55:H21, O73:H18, O73:H33, O86:H2, O86:H10, O92:H33, O140:H2, O159:H10. Два штамма имели уникальные нуклеотидные последовательности генов, кодирующих O-антигены, которые отличались от 186 известных O-антигенов, включенных в базу данных SerotypeFinder.

Выявление эпидемически значимого высоковирулентного гибридного клона UPEC/ EAgEC ST38. Анализ результатов MLST типирования показал, что 11 из 14 штаммов EAgEC, выделенных из проб мочи, принадлежали к международному клону высокого риска эпидемического распространения ST 38, имели гены возбудителей ИМП и ОКИ.

Обсуждение. Патогенные *E. coli* идентичные по культурально-ферментативным свойствам, характеризуются вариативностью генетических детерминант, кодирующих ключевые факторы вирулентности, определяющие полиморфизм клинических проявлений заболеваний.

EAgEC впервые описанные в 1987 г., в настоящее время признаны основными возбудителями острых диарей детей и взрослых практически во всех странах, способных к широкому эпидемическому распространению [2, 3, 12]. Общеизвестно, что EAgEC-инфекция относится к антропонозам, резервуаром и источником инфекции является человек, с фекально-оральным механизмом передачи, который чаще реализуется пищевым и водным путями. Нет достоверных данных о том, что животные могут быть источником инфекции [1]. Известно, что *E. coli* вызывают широкий спектр внекишечных заболеваний, в том числе мочевыводящих путей (уропатогенные *E. coli*), менингиты новорожденных (менингеальные *E. coli*), сепсис (септицемические *E. coli*). Являются ведущим возбудителем инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), входят в число 12 видов бактерий с критическим уровнем резистентности [18].

Традиционный культуральный метод, основанный на морфологических, биохимических и серологических свойствах характеризует внутривидовую фенотипическую неоднородность выделенных штаммов *E. coli*. Этиологическая значимость разных клинических форм заболеваний, обусловленных *E. coli*, определяется наличием генов вирулентности возбудителя. Молекулярно-генетические методы исследования обеспечивают достоверную идентификацию «классических» и гибридных патогрупп, антигенную характеристику воз-

Распределение генов вирулентности в штаммах EAgEC, выделенных из проб различных биоматериалов

Гены вирулентности	Испражнения (n = 60)		Моча (n = 14)		p
	абс (%)	95% ДИ	абс (%)	95% ДИ	
t-EAgEC					
2 гена вирулентности	14 (23,3)	13,4-36,0	6 (42,9)	17,7-71,1	>0,05
<i>aggR+astA</i>	2 (3,3)	0,4-11,5	2 (14,3)	1,8-42,8	>0,05
<i>aggR+aaf</i>	5 (8,3)	2,8-18,4	0 (0)	0-23,2	>0,05
<i>aggR+aap</i>	7 (11,7)	4,8-22,6	4 (28,6)	8,4-58,1	>0,05
3 гена вирулентности	14 (23,3)	13,4-36,0	3 (21,4)	4,7-50,8	>0,05
<i>aggR+aaf+astA</i>	5 (8,3)	2,8-18,4	0 (0)	0-23,2	>0,05
<i>aggR+aaf+aap</i>	6 (10,0)	3,8-20,5	3 (21,4)	4,7-50,8	>0,05
<i>aggR+aaf+aat</i>	3 (5,0)	1,0-13,9	0 (0)	0-23,2	>0,05
4 гена вирулентности	15 (25,0)	14,7-37,9	0 (0)	0-23,2	>0,05
<i>aggR+aaf+aap+aat</i>	15 (25,0)	14,7-37,9	0 (0)	0-23,2	>0,05
5 генов вирулентности	5 (8,3)	2,8-18,4	0 (0)	0-23,2	>0,05
<i>aggR+aaf+aap+aat+aai</i>	1 (1,7)	0-8,9	0 (0)	0-23,2	>0,05
<i>aggR+aaf+aap+aat+astA</i>	2 (3,3)	0,4-11,5	0 (0)	0-23,2	>0,05
<i>aggR+aaf+aap+astA+aai</i>	2 (3,3)	0,4-11,5	0 (0)	0-23,2	>0,05
6 генов вирулентности	5 (8,3)	2,8-18,4	0 (0)	0-23,2	>0,05
<i>aggR+aaf+aap+aat+astA+aai</i>	5 (8,3)	2,8-18,4	0 (0)	0-23,2	>0,05
a-EAgEC					
1 ген вирулентности	2 (3,3)	0,4-11,5	1 (7,1)	0,2-33,9	>0,05
<i>aaf</i>	2 (3,3)	0,4-11,5	1 (7,1)	0,2-33,9	>0,05
2 гена вирулентности	4 (6,7)	1,9-16,2	4 (28,6)	8,4-58,1	>0,05
<i>aaf+astA</i>	3 (5,0)	1,0-13,9	3 (21,4)	4,7-50,8	>0,05
<i>aaf+aat</i>	1 (1,7)	0-8,9	1 (7,1)	0,2-33,9	>0,05
4 гена вирулентности	1 (1,7)	0-8,9	0 (0)	0-23,2	>0,05
<i>aaf+aap+astA+aai</i>	1 (1,7)	0-8,9	0 (0)	0-23,2	>0,05

будителя, снижая ошибки интерпретации результатов культурального метода диагностики. Анализ научной литературы показал, что популяция EAgEC, характеризуется генетической пластичностью и вариабельностью генов вирулентности, что приводит к появлению новых гибридных патогрупп (EAgEC/STEC) и штаммов с геропатогенным потенциалом – энтероагрегативным/уропатогенным генотипом (EAgEC/UPEC) [19].

Выводы.

1. У 75% EAgEC, выделенных из проб испражнений пациентов с диарейным синдромом выявлены гены вирулентности EхPEC, что имеет важное прогностическое значение развития ИМП.

2. 80% популяции российских EAgEC, выделенных из испражнений и мочи, характеризовались энтероагрегативным/уропатогенным генотипом (EAgEC/UPEC).

3. Два штамма EAgEC имели уникальные нуклеотидные последовательности генов, кодирующих 186 известных O – антигенов, включенных в базу данных SerotypeFinder.

4. 78,6% штаммов, выделенных из мочи, относились к известному вирулентному клону высокого риска эпидемического распространения ST 38, ассоциированному с гибридными штаммам UPEC / EAgEC [18].

5. В международном банке данных GenBank депонированы нуклеотидные последовательности гена *aat* – регулятора генов вирулентности двух штаммов EAgEC (номера доступа MG564312, MG564313).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (1-3, 8-10, 12-17, 19 см. REFERENCES)

- Бондарева А.В., Горелов А.В., Подколзин А.Т., Николаева Т.А. Роль патогенных эшерихий в этиологической структуре острых кишечных инфекций у детей на современном этапе. *Инфекционные болезни.* 2012; 10 (1): 61.
- Макарова М.А., Сузаева Л.В., Кафтырева Л.А. Дети раннего возраста с дисбиозом кишечника как носители энтероагрегативных *Escherichia coli*. *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии.* 2017;4: 54-8.
- Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шипулин Г.А., Кузьмина В.Н., Браславская С.И., Малев В.В. и др. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы. *Инфекционные болезни.* 2004;2 (4): 85-91.
- Соколова Е.Д., Галтаева А.М., Замурий О.Ю., Дидиченко О.В., Моколова Ю.В., Муратова В.А. и др. Полимеразная цепная реакция в диагностике острых кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре: возможности и проблемы. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6 (3): 225-31.
- Червинец В. М., Червинец Ю. В., Михайлова Е. С., Самоукина А. М., Беляева Е.А., Миронов А.Ю. Микробиоценоз кишечника и иммунный статус у детей младшего школьного возраста // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2013;1:49-51.
- ВОЗ. Список бактерий, для борьбы с которыми требуется создание новых антибиотиков [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-witch-new-antibiotics-are-urgently-needed>.

REFERENCES

1. Jensen B. H., Olsen K. E. P., Struve C., Krogfelt K. A., Petersen A. M. Epidemiology and clinical manifestations of enteroaggregative *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014; 27: 614–30. Available at: doi: 10.1128/CMR.00112-13.
2. Gomes T.A.T., Elias W. P., Scaletsky I. C.A., Guth B. E.C., Rodrigues J. F., Piazza R. M.F. et al. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Brazilian J. Microbiol.* 2016; 47: 3–30. Available at: doi:10.1016/j.bjm.2016.10.015.
3. Gomez-Duarte O. Acute diarrheal disease caused by enteropathogenic *Escherichia coli* in Colombia. *Rev. Chil. Infectol.* 2014; 31(5):577-86. Available at: doi: 10.4067/S0716-10182014000500010.
4. Bondareva A.V., Gorelov A.V., Podkolzin A.T., Nikolaeva T.A., Бондарева А.В. The role of pathogenic *Escherichia* in the etiological structure of acute intestinal infections in children at the present stage. *Infektsionnye bolezni.* 2012;10 (1): 61. (in Russian)
5. Makarova M.A., Suzhaeva L.V., Kaftyreva L.A. Young children with intestinal dysbiosis as carriers of enteroaggregative *Escherichia coli*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2017;4: 54-8. (in Russian)
6. Podkolzin A.T., Mukhina A.A., Shipulin G.A., Kuzmina V.N., Braslavskaya S.I., Malev V.V. et al. Study of the etiology of acute intestinal infections in children hospitalized in infectious diseases departments of Moscow hospitals. *Infektsionnye bolezni.* 2004; 2 (4): 85-91. (in Russian)
7. Sokolova E.D., Galtaeva A.M., Zamuriy O.Yu., Didichenko O.V., Mokolova Yu.V., Muratova V.A. et al. Polymerase chain reaction in the diagnosis of acute intestinal infections in the children's infectious diseases hospital: opportunities and problems. *Infektsiya i immunitet.* 2016; 6 (3): 225-31. (in Russian)
8. Huang D.B., Nataro J.P., DuPont H.L. Enteroaggregative *Escherichia coli* is a cause of acute diarrheal illness: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 556–63. Available at: doi: 10.1086/505869.
9. Pabalan N., Singian E., Jarjanazi H., Steiner TS Enteroaggregative *Escherichia coli* and acute diarrhea in children: a meta-analysis of South Asian populations. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32: 597–607. Available at: 10.1007/s10096-012-1779-3.
10. Lima I.F.N., Boisen N., Quetz J.S., Havt A., Carvalho E., Soares A.M. et al. Prevalence of enteroaggregative *Escherichia coli* and its virulence-related genes in a case-control study among children from north-eastern Brazil. *Med. Microbiol.* 2013; 62: 683-93. Available at: doi:10.1099/jmm.0.054262-0.
11. Chervinets V. M., Chervinets Yu. V., Mikhailova E. S., Samoukina A. M., Belyaeva E. A., Mironov A. Yu. The intestinal microbiota and immune status in children of primary school age. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2013. – No. 1.: 49-51. (in Russian)
12. Nataro J.P., Kaper J.B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.* 1998; 11 (1):142 – 201. Available at: doi: 10.1128/CMR.11.1.142
13. Mariani-Kurkdjian P., Bingen E. *Escherichia coli* 0104:H4: a hybrid pathogen. *Arch. Pediatr.* 2012; 3: 97–100. Available at: doi: 10.1016/S0929-693X(12)71281-2.
14. Herzog K., Engeler Dusel J., Hugentobler M. Diarrheagenic enteroaggregative *Escherichia coli* causing urinary tract infection and bacteremia leading to sepsis. *Infect.* 2014; 42: 441–444. Available at: 10.1007/s15010-013-0569-x.
15. Nazemi A., Mirinargasi M., Merikhi N., Sharifi S.H. Distribution of pathogenic genes *aatA*, *aap*, *aggR*, among uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and their linkage with *stbA* gene. *Indian J Microbiol.* 2011;51:355–358. Available at: doi:10.1007/s12088-011-0175-5.
16. Etefia E.U, Ben S.A. Virulence markers, phylogenetic evolution, and molecular techniques of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Nat Sci Med.* 2020;3:13-22. Available at:<http://www.jnsmonline.org/text.asp?2020/3/1/13/269240>.
17. Sarowska J., Futoma-Koloch B., Jama-Kmieciak A., Frej-Madrzak M., Ksiazczyk M., Bugla-Ploskonska G. et al. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut Pathog.* 2019; 11:10. Available at: doi:10.1186/s13099-019-0290-0.
18. WHO published list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. News Release 27.02.2017. Available at: <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
19. Chattaway M. A., Jenkins C., Ciesielczuk H., Day M., DoNascimento V., Day M. et al. Evidence of evolving extraintestinal enteroaggregative *Escherichia coli* ST38 clone. *Emerging infectious diseases.* 2014; 20(11): 1935–7. <https://doi.org/10.3201/eid2011.131845>.

Поступила 04.10.20

Принята к печати 27.10.20