

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Поспелова Ю.С.¹, Каримова Н.В.¹, Кузнецова М.В.²

ВИРУЛЕНТНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ ПРИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ И ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ВЗРОСЛЫХ

¹ООО «Централизованная клиничко-диагностическая лаборатория», 614025, Пермь, Россия;

²«Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиал ПФИЦ УрО РАН, 614081, Пермь, Россия

Разнообразие факторов вирулентности делает представителей патотипа уропатогенной *Escherichia coli* (UPEC) чрезвычайно гетерогенными с точки зрения патогенного потенциала и эпидемиологической значимости. Цель исследования - изучить распространенность детерминант вирулентности у штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей, во внутрибольничных ($n=76$) и внебольничных ($n=33$) условиях, оценить связь патогенного потенциала с филогруппой и антибиотикочувствительностью. Методом ПЦР штаммы проанализированы на присутствие 15 генов патогенности, кодирующих адгезины, инвазины, белки наружной мембраны (*fimH*, *papC*, *sfaDE*, *afa/draBC*, *ibeA*, *yqi*, *upaG*, *flu*, *iha*, *ompT*), токсины (*cnf1*, *hlyA*, *usp*) и факторы устойчивости к системам защиты организма (*kpsMTII*, *iroN*). Ряд генов, ассоциированных с вирулентностью (*fimH*, *papC*, *flu*, *iha*, *kpsMTII*), широко распространены в обеих группах UPEC, а множественные гены вирулентности (5 и более) несли 55,3% нозокомиальных и 45,5% штаммов из амбулаторий. Среди нозокомиальных культур чаще, чем в культурах от пациентов с внебольничными инфекциями, встречались гены *yqi*, *ibeA*, *usp*. Нозокомиальные культуры в 78,9% случаев принадлежали к филогруппе B2, а «поликлинические» – только в 36,4%. Не было различий между двумя группами по частоте встречаемости продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). У нозокомиальных «циркулирующих» UPEC чаще, чем в группе «индивидуальных», детектировали гены *fimH*, *afa/DraBC*, *usp*, *cnf1*, обнаруживались штаммы, продуцирующие БЛРС, а принадлежность к филогруппе B2 была 100%. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 80% штаммов были носителями множественных генов вирулентности и продуцировали БЛРС. По сравнению с отделениями хирургии и терапии в отделениях ОРИТ штаммы с генотипом *usp⁺*, *yqi⁺*, *iha⁺* обнаруживались чаще.

Ключевые слова: уропатогенная *Escherichia coli* (UPEC); нозокомиальная и внегоспитальная инфекции; гены, ассоциированные с вирулентностью; филогруппа B2; бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС)

Для цитирования: Поспелова Ю.С., Каримова Н.В., Кузнецова М.В. Вирулентный потенциал штаммов *Escherichia coli*, выделенных при нозокомиальных и внебольничных инфекциях мочевыводящих путей у взрослых. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (9): 468-477.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-9-468-477>

Для корреспонденции: Кузнецова Марина Валентиновна, д-р мед. наук, доцент, вед. науч. сотр. лаборатории молекулярной биотехнологии; e-mail: mar@iegm.ru, mar19719@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания №124020500028-4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 09.06.2024
Принята к печати 26.06.2024
Опубликовано 00.09.2024

Pospelova J.S.¹, Karimova N.V.¹, Kuznetsova M.V.²

VIRULENCE POTENTIAL OF *ESCHERICHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM NOSOCOMIAL AND COMMUNITY HOSPITAL URINARY TRACT INFECTIONS IN ADULTS

¹Centralized Clinical Diagnostic Laboratory LLC, Perm, Russia

²Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

*Because of the diversity of virulence factors members of the uropathogenic *E. coli* (UPEC) pathotype are extremely heterogeneous in terms of pathogenic potential and epidemiological significance. The purpose of the study was to investigate the prevalence of virulence determinants of *E. coli* strains isolated from patients with urinary tract infections in nosocomial ($n=76$) and community-acquired ($n=33$) conditions and to assess the relationship of pathogenic potential with phylogroup and antibiotic sensitivity. We used PCR to check if the bacteria had 15 virulent genes. These genes code adhesins, invasins and outer membrane proteins (*fimH*, *papC*, *sfaDE*, *afa/draBC*, *ibeA*, *yqi*, *upaG*, *flu*, *iha*, *ompT*), toxins (*cnf1*, *hlyA*, *usp*) and factors of resistance to macroorganism defence systems (*kpsMTII*, *iroN*). Several virulent-associated genes (*fimH*, *papC*, *flu*, *iha*, *kpsMTII*) were prevalent in both UPEC groups*

and multiple virulent genes (5 or more) were found in 55.3% of nosocomial and 45.5% of outpatient strains. However, the *yqi*, *ibeA* and *usp* genes were found more often among nosocomial cultures than in cultures from patients with community-acquired infections. Nosocomial cultures in 78.9% of cases belonged to phylogroup B2 but "out hospital" cultures only in 36.4%. Interestingly, there were no differences between the two groups of cultures in the incidence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producers. In the group of nosocomial "circulating" UPECs more often than in the "individual" group genes *fimH*, *afa/DraBC*, *usp* and *cnf1* were detected also "circulating" strains more often were producers ESBLs and in 100% were members of phylogroup B2. In intensive care units (ICU) 80% of strains carried multiple virulence genes and produced ESBLs. In the ICU departments strains with the *usp+*, *yqi+* and *iha+* genotypes were detected more often compared to the departments of surgery and therapy.

Key words: uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC); nosocomial and community-acquired infections, genes associated with virulence, phylogroup B2, extended spectrum beta-lactamases (ESBLs)

For citation: Pospelova J.S., Karimova N.V., Kuznetsova M.V. Virulence potential of *Escherichia coli* strains isolated from nosocomial and community hospital urinary tract infections in adults. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (9): 468-477 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-9-468-477>

For correspondence: Kuznetsova M.V., Dr. Sci. Med., Lead researcher of the laboratory of molecular biotechnology of the Institute of Ecology and Genetic of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences; e-mail: mar@iegm.ru, mar19719@yandex.ru

Information about authors:

Pospelova J.S., <https://orcid.org/0000-0001-9625-1151>;

Kuznetsova M.V., <https://orcid.org/0000-0003-2448-4823>.

Acknowledgment. This work was fulfilled under the State assignment №124020500028-4.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 09.06.2024

Accepted 26.06.2024

Published 00.09.2024

Уропатогенные штаммы *Escherichia coli* (UPEC) являются причиной практически 50% внутрибольничных и до 90% внебольничных инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) [1]. Согласно современной классификации, UPEC относят к группе экстраинтестинальных *E. coli* (ExPEC), способных вызывать заболевания вне кишечного тракта. Они часто представлены в кишечной микрофлоре многих здоровых людей, где сосуществуют с комменсальными *E. coli* [2]. При определенных условиях UPEC, обладающие различными факторами, которые патогенетически значимы в мочевыделительных путях, становятся причиной ИМВП. Специфические адгезины, токсины, сидерофоры, защитные полисахаридные капсулы, инвазины, белки, способствующие устойчивости к сыворотке крови, опосредуют у штаммов UPEC транслокацию, прикрепление, колонизацию и инвазию в биотопах хозяина [3]. Разнообразие факторов вирулентности делает представителей патотипа UPEC чрезвычайно гетерогенными с точки зрения патогенного потенциала, который реализуется при развитии инфекционного процесса.

ИМВП различаются по локализации (инфекции верхних и нижних мочевых путей), клинической картине (от бессимптомных и легких до тяжелых форм) длительности и течению заболевания (от острых до хронических), что обусловлено различными причинами, связанными как с биологическими особенностями возбудителя, так и с состоянием организма и условиями возникновения инфекции. В стационарах хирургического профиля иммунокомпрометированным пациентам выполняют инвазивные процедуры, катетеризацию мочевого пузыря, что способствует развитию урологических осложнений, в том числе, вызванных внутрибольничными полирезистентными штаммами. Одной из основных причин этого является формирование микробных биопленок на клетках эндотелия или поверхностях инородных тел (катетеры, камни). Существует мнение, что пациенты стационаров чаще

подвергаются риску развития инфекционного процесса штаммами *E. coli*, которые не относятся к «типичным» UPEC по филогенетической принадлежности и набору факторов патогенности [1]. Большинство амбулаторных пациентов имеют неосложненные нозологические формы ИМВП, вызванные эшерихиями с выраженным уропатогенным потенциалом [4, 5]. В последние годы количество нечувствительных к антимикробным препаратам (АМП), в том числе, к цефалоспорином, штаммов *E. coli*, опосредующих внебольничные ИМВП, увеличилось [5 - 7]. При этом лечение пациентов с внебольничными заболеваниями мочевыводящих путей в большинстве случаев проводится эмпирически и не включает выделение возбудителя из мочи для определения антибиотикочувствительности или получения детальной молекулярной характеристики изолята.

Устойчивость к основным группам АМП, высокая частота горизонтального переноса генов вирулентности и антибиотикоустойчивости, наличие природных резервуаров (животные, птицы), возможность циркуляции штаммов *E. coli*, в первую очередь, в нозокомиальных условиях определяют их эпидемическую значимость. Для эффективной профилактики и контроля внутрибольничных и внебольничных ИМВП, вызванных *E. coli*, важно знать популяционную структуру возбудителя и понимать причины ее изменений. Ранее нами изучены филогенетическое разнообразие и фенотипические свойства UPEC, выделенных при ИМВП у пациентов различных медицинских организаций. Показано, что нозокомиальные и внегоспитальные изоляты существенно различались по частоте встречаемости представителей различных филогрупп. Гемолитическая и биопленкообразующая способности штаммов UPEC сходны в двух группах, и в той или иной степени биопленки формировали более 60% культур филогруппы B2, но у пациентов стационара гемолитические *E. coli* филогруппы B2 встречались достоверно чаще, чем в поликлинике. Отмечено снижение чувствитель-

ности к ципрофлоксацину и бета-лактамам АМП у UPEC, изолированных вне стационара, что характеризует сближение их фенотипа резистентности с нозокомиальными культурами.

Цель исследования – изучить распространенность детерминант вирулентности у штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов с внутрибольничными и внебольничными инфекциями мочевыводящих путей, оценить связь патогенного потенциала с филогруппой и антибиотикочувствительностью.

Материал и методы. Объектами изучения служили клинические штаммы *E. coli* ($n=76$), изолированные из материала (моча, катетеры) пациентов с ИМВП, находившихся на стационарном (9 медицинских организаций, 13 отделений) лечении в г. Перми в 2017 г., культуры ($n=33$), выделенные из мочи пациентов, проходивших лечение в амбулаторных условиях (3 медицинских организации) за тот же период [8]. Для оценки распространенности детерминант вирулентности среди нозокомиальных культур анализировали все штам-

мы с индивидуальным генотипом ($n=63$), и по одному представителю каждой геномгруппы ($n=13$) «циркулирующих» UPEC, определенных в гер-ПЦР.

Штаммы *E. coli* проанализированы методом ПЦР по конечной точке на присутствие пятнадцати генов патогенности, кодирующих адгезины, инвазины, белки наружной мембраны (*fimH*, *papC*, *sfaDE*, *afa/draBC*, *ibeA*, *yqi*, *upaG*, *flu*, *iha*, *ompT*), токсины (*cnf1*, *hlyA*, *usp*), факторы устойчивости к системам защиты организма (*kpsMTII*, *iroN*). Детекцию генов вирулентности проводили с использованием праймеров и режимов амплификации, согласно рекомендациям авторов (табл. 1). Амплификацию ДНК выполняли с реагентами производства ООО «Синтол» (Россия) на термоциклере DNA Engine Dyad (Bio-Rad, США) в 25 мкл реакционной смеси. Олигонуклеотидные праймеры синтезированы ООО «Синтол» (Россия). Визуализацию полос и документирование данных осуществляли с помощью системы гель-документации Gel-Doc XR («Bio-Rad», США).

Таблица 1

Праймеры для детекции ряда генов в штаммах *E. coli*

Ген	Праймер	Нуклеотидная последовательность	п.н.	Источник
<i>fimH</i>	FimH1	CAGCGATGATTTCCAGTTTGTGTG	461	Guiral <i>et al.</i> , 2011
	FimH2	TGCGTACCAGCATTAGCAATGTCC		
<i>papC</i>	Pap1	GTGGCAGTATGAGTAATGACCGTTA	200	Yamamoto <i>et al.</i> , 1995
	Pap2	ATATCCTTTCTGCAGGGATGCAATA		
<i>sfaDE</i>	SFA-1	CTCCGGAGAACTGGGTGCATCTTAC	410	
	SFA-2	CGGAGGAGTAATTACAAACCTGGCA		
<i>afa/draBC</i>	afa/draBC-f	GCCAGAGGGCCGGCAACAGGC	592	Johnson, Stell, 2000
	afa/draBC-r	CCGTAACGCGCCAGCATCTC		
<i>ibeA</i>	lbe10_f	AGGCAGGTGTGCGCCGCGTAC	170	Johnson, Stell, 2000
	lbeA_r	TGGTGCTCCGGCAAACCATGC		
<i>yqi</i>	IMT-P2512	ATGCAATGGCAGTACCCTTC	400	Antão <i>et al.</i> , 2009
	IMT-P2513	CTGGTGGCAACATCAAATTG		
<i>upaG</i>	upaG-F	GATAGGCAAGGACGCAAGA	1218	O'Hara <i>et al.</i> , 2019
	upaG-R	GGTCGCAATATCCGTAGT		
<i>flu</i>	flu-F	GGGTAAAGCTGATAATGTCTG	508	Ulett <i>et al.</i> , 2007
	flu-R	GTTGCTGACAGTGAGTGTGC		
<i>iha</i>	IHA-F	CTGGCGGAGGCTCTGAGATCA	827	Chapman <i>et al.</i> , 2006
	IHA-R	TCCTTAAGCTCCCGCGGCTGA		
<i>ompT</i>	ompT-F	TCATCCCAGGAGCCTCCCTCACTACTAT	496	Subedi <i>et al.</i> , 2018
	ompT-R	TAGCGTTTGCTGCACTGGCTTCTGATAC		
<i>cnf1</i>	CNF1-1	CTGACTTGCCGTGGTTTAGTCCG	1295	Kuhar <i>et al.</i> , 1998
	CNF1-2	TACACTATTGACATGCTGCCCGGA		
<i>hlyA</i>	hlyA1	GTCTGCAAAGCAATCCGCTGCAAATAAA	561	Kerényi <i>et al.</i> , 1998
	hlyA2	CTGTGTCCACGAGTTGGTTGATTA G		
<i>usp</i>	USPdeg1	ATGCTACTGTTTCCGGGTAGTSTGT	1017	Nakano <i>et al.</i> , 2001
	USPdeg2	CATCRTGTAGTCKGGGSGTAACAAT		
<i>kpsMTII</i>	kpsMT_IIf	GCGCATTTGCTGATACTGTTG	270	Johnson, Stell, 2000
	kpsMT_IIr	CATCCAGACGATAAGCATGAGCA		
<i>iroN</i>	iroN f	AAGTCAAAGCAGGGGTTGCCCG	925	Johnson, Stell, 2000
	iroN r	GACGCCGACATTAAGACGCAG		

Биологические свойства – филогенетическую принадлежность, чувствительность к АМП и присутствие генов, кодирующих наиболее распространённые типы бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), опреде-

ляли ранее.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных пакетов компьютерных программ Microsoft Office XP Excel и STATISTICA 10.

Для выявления статистически значимых различий использовали χ^2 (с поправкой Йейтса) или точный критерий Фишера (*F*-test). Различия между группами данных считали достоверными при $p < 0,05$. Для оценки значимости признака вычисляли отношение шансов (OR) с определением 95% доверительного интервала.

Результаты. Распространенность генов вирулентности среди *E. coli*, выделенных от пациентов стационара и поликлиники. В группе нозокомиальных штаммов среди генов, кодирующих структуры, обеспечивающие адгезию бактерий на клетках уротелия, самым распространенным оказался ген фимбриального адгезина FimH, считающийся универсальным для всех групп *E. coli*, – 90,7% (табл. 2). Вторым по распространенности (60,5%) был ген *flu*, кодирующий поверхностный антиген Ag43a, обеспечивающий адгезию бактериальных клеток и играющий роль в формировании биопленки. У 39,4% изученных культур обнаружен ген *yqi*, кодирующий фимбриальный адгезин, ассоциированный с группой *E. coli*, патогенных для птиц (АРЕС). С одинаковой частотой (32,8%) встречались гены *ibeA* и *iha*, кодирующие белки-инвазины и более характерные для группы кишечных патогенных *E. coli*. Треть штаммов (30,2%) – носители Р-фимбрий (*papC*), являющихся критическими факторами вирулентности, обеспечивающими распознавание возбудителем тканей почки и прикрепление к ним в начале инфекционного процесса. Ген S-фимбрий (*sfaDE*), способствующих распространению бактерий в тканях хозяина, определен у 23,7% штаммов, 19,7% имели ген белка наружной мембраны с протеазной активностью *ompT*. Белок UраG (*uraG*), член семейства адгезинов, проявляющих родство к фибронектину и

ламинину, обеспечивающий прилипание UPEC к эпителию мочевого пузыря и участвующий в создании биопленки на искусственных материалах, определен у 14,5% штаммов, и только 7,9% имели ген афимбриального адгезина *afa/draBC*, опосредующего маннозрезистентную гемагглютинацию и адгезию к уротелиальным клеткам. Более половины штаммов (64,5%) имели ген, ответственный за формирование капсулы II типа (*kpsMTII*). Ген *usp*, кодирующий уроспецифический протеин с функцией колицина, выявили у 44,7% штаммов. Цитотоксический некротический фактор (*cnfI*) обнаружен у 21,1%, а 18,4% культур несли ген альфа-гемолизина (*hlyA*). Ген *iroN* из группы генов системы захвата и переноса железа детектирован у 38,1% штаммов. Множественные гены вирулентности (5 и более одновременно) несли 55,3% нозокомиальных UPEC, 1-4 гена определены у 42,1% и всего 2,6% штаммов не имели ни одного гена.

В группе штаммов, изолированных от пациентов амбулаторий, самой распространенной детерминантой адгезии был *fimH* (75,8%), следующими по частоте встречаемости оказались гены *flu* (66,7%), *iha* (39,4%), *papC* (33,3%), *sfaDE*, *afa/draBC*, *uraG*, *yqi* (по 18,2%), *ibeA* (3,0%). Из генов, косвенно обеспечивающих прикрепление бактериальных клеток на биотических и абиотических поверхностях, *kpsMTII* встречался в 64,5% штаммов, *ompT* – в 15,0%. Среди детерминант, определяющих токсическое воздействие на эукариотические клетки, чаще всего обнаруживался ген *iroN* (27,3%), далее – *cnfI* и *hlyA* (21,2%), *usp* (3,0%). Множественные гены вирулентности несли 45,5% штаммов, 1-4 гена – 48,5% и 6,1% (2 штамма) не имели ни одного гена.

Таблица 2

Факторы вирулентности *E. coli*, выделенных от пациентов стационара и поликлиники

Ген/признак	Госпитальные, %	Внегоспитальные, %	Уровень значимости, <i>p</i>
<i>fimH</i>	90,7	75,8	0,065
<i>papC</i>	30,2	33,3	0,458
<i>sfaDE</i>	23,7	18,2	0,312
<i>afa/draBC</i>	7,9	18,2	0,159
<i>ibeA</i>	32,8	3,0	<0,001
<i>yqi</i>	39,4	18,2	0,045
<i>uraG</i>	14,5	18,2	0,785
<i>flu</i>	60,5	66,7	0,364
<i>iha</i>	32,8	39,4	0,396
<i>ompT</i>	19,7	15,0	0,391
<i>cnfI</i>	21,1	21,2	0,543
<i>hlyA</i>	18,4	21,2	0,476
<i>usp</i>	44,7	3,0	<0,001
<i>kpsMTII</i>	64,5	48,5	0,118
<i>iroN</i>	38,1	27,3	0,195
5 и более генов	55,3	45,5	0,346
Фенотип БЛРС	26,3	33,3	0,456
Филогруппа B2	78,9	36,4	0,021

Примечание. Достоверность различий двух независимых выборок определяли с помощью критерия χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Сравнение вирулентного потенциала штаммов *E. coli*, выделенных от пациентов стационара

и поликлиники. Сравнение в группах качественного состава генов, обеспечивающих адгезию бактери-

альных клеток на поверхности уротелия, показало, что среди нозокомиальных штаммов чаще, чем среди второй группы, встречаются гены *yqi* ($p=0,045$) и *ibeA* ($p=0,00045$) (табл. 2). Из других детерминант вирулентности среди нозокомиальных эшерихий значительно чаще выявляли ген *usp* ($p<0,001$). В отношении количества генов, одновременно детектированных у одного штамма, нозокомиальные UPEC существенно не отличались частотой обнаружения 5 и более генов (55,3%) по сравнению со штаммами, выделенными от пациентов поликлиник (45,5%). Нозокомиальные культуры в 78,9% случаев принадлежали к филогруппе B2, «поликлинические» – только в 36,4% ($p=0,021$). Между двумя группами не было различий по распространенности

БЛРС-продуцирующих штаммов.

Связь генов вирулентности с филогруппой *E. coli*. Анализ факторов вирулентности, связанных с адгезией бактерий, показал, что частота встречаемости генов *fimH* и *yqi* статистически достоверно отличалась у нозокомиальных штаммов, принадлежащих к филогенетической группе B2, подобная связь определена для гена *usp* (табл. 3). Нозокомиальные штаммы UPEC, принадлежащие к филогруппе B2, являлись БЛРС-продуцентами в 28,3% случаев, штаммы других филогрупп – в 18,7%. Множественные гены вирулентности несли 60,0% представителей B2, при этом только 37,5% UPEC других групп имели такой же уровень вирулентности.

Таблица 3

Факторы вирулентности *E. coli* филогруппы B2, выделенных от пациентов стационара и поликлиники

Ген/ признак	Госпитальные (n=76)			Внегоспитальные (n=33)		
	B2, %	не B2, %	Уровень значимости, p	B2, % (n=12)	не B2, % (n=21)	Уровень значимости, p
<i>fimH</i>	93,3	81,3	0,036	75,0	76,2	1,0
<i>papC</i>	31,7	25,0	0,763	50,0	23,8	0,119
<i>sfaDE</i>	28,3	6,3	0,097	41,7	4,8	0,016
<i>afa/draBC</i>	10,0	0	0,332	33,3	9,5	0,142
<i>ibeA</i>	26,7	56,3	0,158	8,3	0	0,363
<i>yqi</i>	46,7	12,5	0,019	41,7	4,8	0,016
<i>uraG</i>	13,3	18,8	0,690	33,3	9,5	0,159
<i>flu</i>	61,7	56,3	0,776	91,7	52,4	0,027
<i>iha</i>	36,7	18,8	0,076	58,3	28,6	0,142
<i>ompT</i>	20,0	18,8	0,332	8,3	19,0	0,630
<i>usp</i>	51,7	18,8	0,023	8,3	0	0,363
<i>cnfI</i>	25,0	6,3	0,167	41,7	9,5	0,071
<i>hlyA</i>	20,0	12,5	0,720	41,7	9,5	0,071
<i>kpsMTIII</i>	65,0	62,5	1,0	50,0	47,6	0,818
<i>iroN</i>	38,3	37,5	1,0	41,7	19,0	0,230
5 и более генов	60,0	37,5	0,185	75	27,3	0,021
Фенотип БЛРС	28,3	18,8	0,335	41,7	33,3	0,701

Примечание. Достоверность различий двух независимых выборок определяли с помощью χ^2 , χ^2 с поправкой Йейтса или точного критерия Фишера (*F*-test). Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

В группе культур, изолированных при внебольничных ИМВП, частота встречаемости генов *sfaDE*, *yqi*, *flu* статистически достоверно выше у штаммов, принадлежащих к филогенетической группе B2, чем у представителей других филогрупп. В целом внегоспитальные UPEC филогруппы B2 несли множественные гены вирулентности в 75% случаев, представители других филогрупп – только в 27,3%. Связи между принадлежностью штамма к филогруппе B2 и продукцией БЛРС не обнаружено.

Сравнение вирулентного потенциала «индивидуальных» и «циркулирующих» нозокомиальных штаммов UPEC. Ранее на основании генотипирования нами показано, что большинство изолятов, выделенных от пациентов стационаров, имели уникальный генетический профиль (обозначены как «индивидуальные»), то есть с большой долей вероятности были эндогенного происхождения, а доля культур, попавших в одну из геномогрупп («циркулирующие»), составила 30%. Выявлено, что «циркулирующие» (возможно, го-

спитальные) культуры практически все принадлежали к филогруппе B2 и чаще продуцировали БЛРС, чем «индивидуальные» штаммы. В данном исследовании мы оценили распространенность генов, ассоциированных с вирулентностью, и сравнили их встречаемость в двух подгруппах нозокомиальных культур (рис. 1).

Встречаемость изучаемых генов в двух группах штаммов представлена на рис. 2. Среди генов адгезинов достоверно чаще в группе «циркулирующих» UPEC встречались *fimH* ($p=0,001$), *afa/DraBC* ($p=0,050$). Из генов, отвечающих за синтез токсинов, чаще обнаруживали *usp* ($p=0,019$) и *cnfI* ($p=0,047$). Ген *uraG* детектировали только в группе «индивидуальных» культур. Среди «циркулирующих» штаммов значительно чаще выявляли продуценты БЛРС, они в 100% являлись представителями группы B2. Среди них чаще (38,5% против 7,9% у «индивидуальных» культур) встречались продуценты БЛРС, несущие множественные гены вирулентности (5 и более) ($p=0,011$).

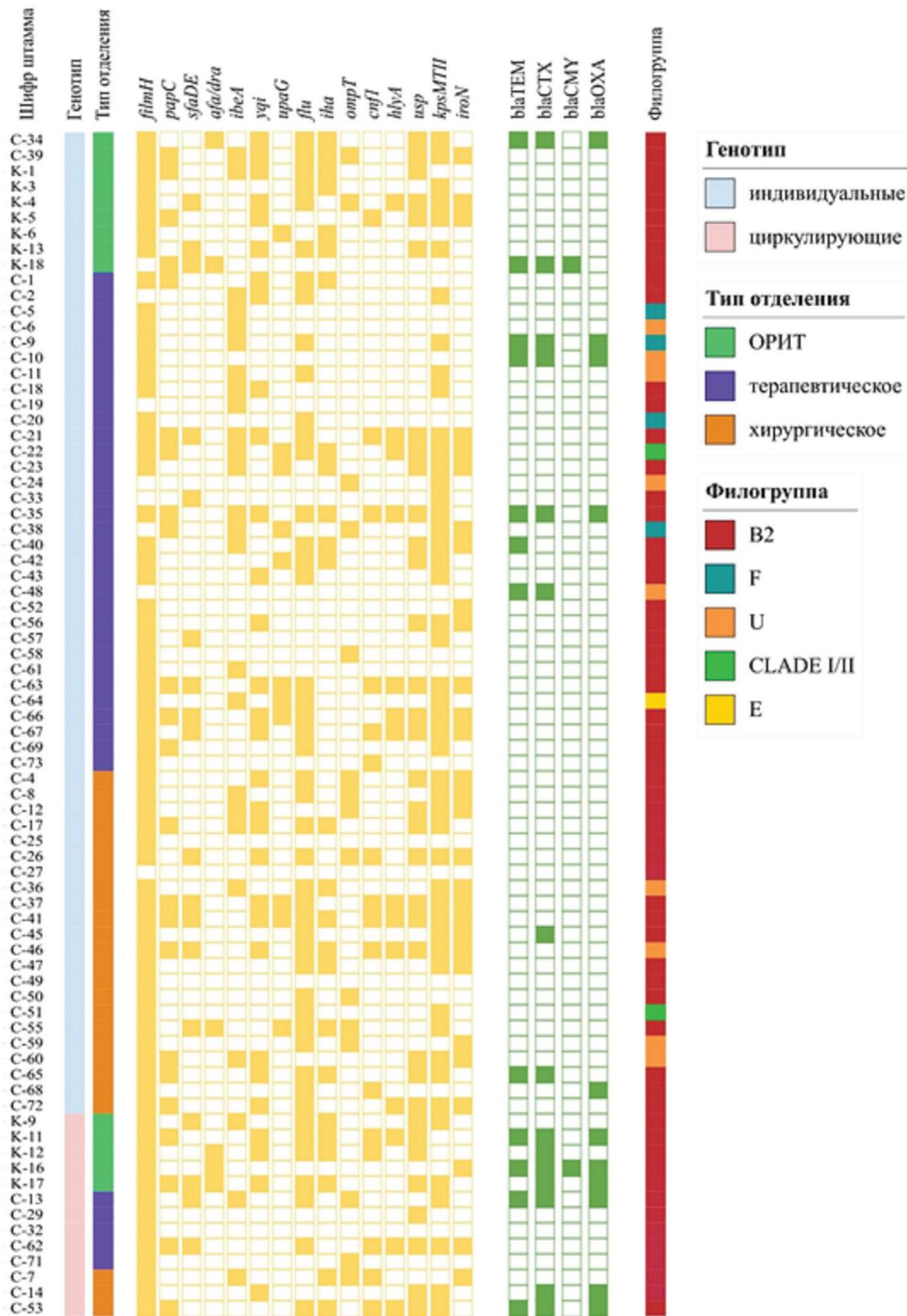


Рис. 1. Генотипическая характеристика нозокомиальных штаммов *E. coli* и их распределение с учетом генотипа, профиля отделения и филогруппы. 1 столбец: шифр штамма с учетом материала выделения, где: С – моча, стационар, К – катетер, стационар; 2 столбец: «индивидуальные», изоляты с уникальным генетическим профилем, «циркулирующие» – штаммы близкородственных групп; 3 столбец: тип отделения, где ОРИТ – отделения реанимации и интенсивной терапии ($n=5$), терапевтическое – терапевтические отделения ($n=11$), хирургическое – отделения общей хирургии, урологические, гинекологическое, отделение диализа ($n=7$); 4-18 столбцы: гены, ассоциированные с вирулентностью, где желтый квадрат указывает на присутствие гена; 19-22 столбцы: гены бета-лактамаз, где зеленый квадрат указывает на присутствие гена; 23 столбец: филогруппа, определенная согласно quadruplex Clermont PCR. Графическое изображение было создано с использованием программы Interactive Tree Of Life (iTOL); версия 1.0 [9].

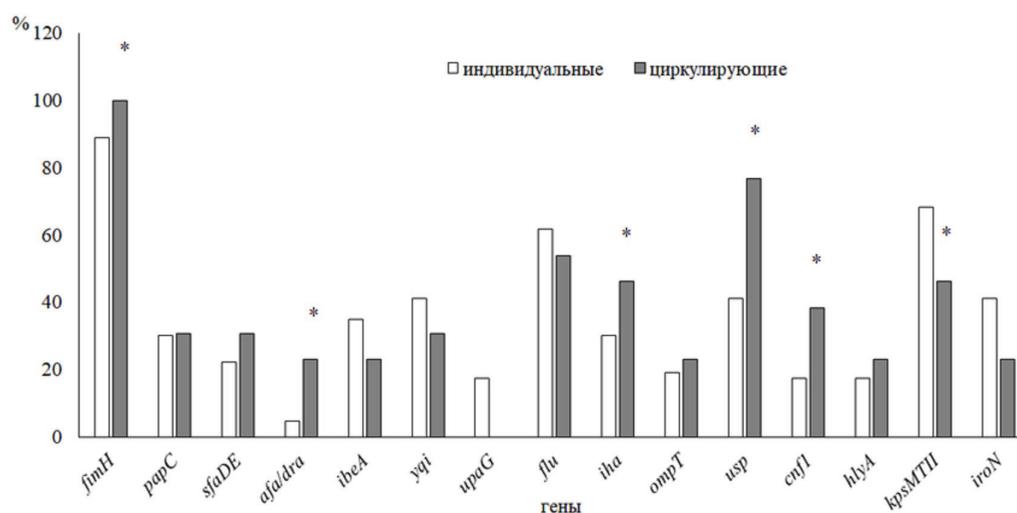


Рис. 2. Частота встречаемости носителей генов вирулентности среди нозокомиальных штаммов УРЕС. * – различия были статистически значимыми.

Обсуждение. ИМВП являются одними из наиболее распространенных бактериальных инфекций человека. Появление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) среди *E. coli* – доминантного этиопатогена ИМВП, стало проблемой здравоохранения во всем мире. В связи с этим активно изучают механизмы антибиотикоустойчивости, филогенетическое разнообразие и факторы вирулентности возбудителей, циркулирующих на определенной территории, с учетом типа медицинской организации, нозологической формы ИМВП, гендерных и возрастных параметров пациентов. Существенные различия в популяционной структуре УРЕС, в первую очередь, обусловлены источником/происхождением штаммов. Появились исследования, указывающие на то, что и госпитальные, и внегоспитальные штаммы *E. coli* обладают большим генетическим разнообразием в отношении детерминант вирулентности, включая различные патотипы ExPEC или диареогенные культуры, и принадлежности к филогруппе [4, 10]. Данный факт определяет целесообразность сравнительного изучения эшерихий, вызывающих заболевания в условиях стационара, либо вне его, в том числе, для улучшения качества лечения пациентов обеих групп [11]. В настоящем исследовании мы оценили встречаемость генов, ассоциированных с вирулентностью, их корреляцию с филогруппой и продукцией БЛРС среди штаммов *E. coli* (индивидуальных геномовариантов), связанных с внутрибольничными и внебольничными ИМВП у взрослых.

Среди представленной выборки нозокомиальных штаммов наиболее распространенными генами адгезинов оказались *fimH* (90,7%), *flu* (60,5%), токсинообразования - *usp* (44,7%), персистенции - *kpsMIII* (64,5%). В исследовании [12] получены сходные данные: у УРЕС, выделенных из мочи пациентов крупного стационара г. Саратова, преобладали гены *fimH* (99,0%), *ompT* (76,5%), *kpsMIII* (69,6%), *usp* (58,8%), *iha* (57,8%). Фимбрии 1 типа являются универсальными прикрепительными структурами бактерий *E. coli* и с высокой ча-

стотой определяются у штаммов разных групп, в связи с чем они часто используются при скрининге для эпидемиологического типирования УРЕС [13]. Капсульный белок, участвующий в формировании биопленки (*kpsMIII*), действует как фактор защиты от фагоцитоза и фактор персистенции, что объясняет его большую представленность среди уринарных штаммов, в том числе и при нозокомиальных инфекциях [14]. Уропатогенный специфический белок *E. coli* (*Usp*) является генотоксином, активным в отношении клеток млекопитающих, и ассоциирован со штаммами, провоцирующими простатит, пиелонефрит, бактериемию [15]. Выявлено, что он широко распространен среди штаммов, выделенных при рецидивирующей неосложненной инфекции нижних мочевых путей [16]. Наличие в геноме *usp* увеличивало инфекционность *E. coli* при моделировании инфекции мочевыводящих путей у мышей [17]. Поверхностный антиген Ag43a (*agn43(flu)*) принимает участие в формировании биопленки, однако данный адгезин является менее значимым для развития ИМВП. Интересным представляется тот факт, что среди изученных нами нозокомиальных штаммов значительная часть (почти 40%) являлись носителями гена *yqi*. Адгезин ExPEC I, кодируемый данным геном, в настоящее время недостаточно подробно охарактеризован, но показано, что делеция гена *yqi* ведёт к снижению способности колонизации штаммом как *in vitro*, так и *in vivo* [18].

Во многих исследованиях сообщается о расширении генетического разнообразия штаммов *E. coli*, выделенных при внебольничных ИМВП, обладающих одновременно высокой вирулентностью и МЛУ. Обнаружен широкий спектр генов вирулентности среди внегоспитальных штаммов УРЕС: *fimH*, *papG*, *sfaS*, *focG*, *afa/draBC*, *csgA*, *iroN*, *fyuA*, *iutA*, *ompT*, *traT*, *hlyA*, *cnf1*, *usp*, *kpsMIII* [5]. При этом 45% культур имели МЛУ. Основными генами БЛРС были *bla*_{TEM} и *bla*_{CTX-M}. Показано наличие в общей сложности 29 генов, кодирующих белки, связанные с различными функциями в патогене-

незе UPEC, изолированных от пациентов, проходящих амбулаторное лечение, при этом только 9,8% штаммов классифицированы как БЛРС-продуцирующие *E. coli*, большинство (72,7%) несли ген *bla*_{CTX-M-15} [19]. Проведенное нами исследование демонстрирует большое разнообразие генов вирулентности, как из группы адгезинов, так и других факторов вирулентности, среди штаммов внегоспитальных UPEC. Почти половина (45,4%) изученных культур - носители множественных генов вирулентности (5 и более), 33,3% - продуценты БЛРС. Основными генами ферментов резистентности были *bla*_{CTX-M} и *bla*_{TEM}.

При сравнении госпитальных и внегоспитальных UPEC выявлено, что у штаммов обеих групп самыми распространенными оказались гены адгезинов *fimH*, который является универсальным для вида *E. coli*, и *flu*, что может быть объяснено его основной функцией – аутоагрегацией бактериальных клеток. Экспрессия гена *flu* ведёт к формированию бактериальных комплексов/кластеров на поверхности уротелия, что способствует развитию прикрепленных сообществ, персистенции возбудителя и хронизации инфекции. С практически равной частотой в группах встречались гены *papC* (~30%), *iha* (33-39%), *upaG* (15-18%). У нозокомиальных штаммов чаще, чем у внегоспитальных определялись гены *ibeA*, *yqi*, *usp*. Среди последних не выявлено статистически значимого преобладания ни одного из исследованных генов. Обнаружено, что *papAH* чаще связан с внебольничными случаями ИМВП, *kpsMIII* и *hlyD* - с нозокомиальной инфекцией [14]. Проанализировав встречаемость генов вирулентности среди госпитальных и внегоспитальных изолятов UPEC, выявили, что *kpsMIII* чаще обнаруживались среди последних [20]. Отмечен более высокий вирулентный потенциал у изолятов, выделенных во внебольничных условиях, однако, в нашем исследовании, нозокомиальные штаммы выступают как «более агрессивные».

О высоком вирулентном потенциале нозокомиальных штаммов исследуемой выборки свидетельствует большая доля представителей филогруппы B2. С данной филогруппой связаны многие факторы вирулентности, а также устойчивость к АМП [21, 22, 23]. Уропатогенные *E. coli* филогруппы B2 характеризовались статистически достоверно более высокой частотой встречаемости семи (*pap*, *iha*, *kpsMT*, *ompT*, *hlyA*, *usp*, *vat*) из шестнадцати исследованных генов, отвечающих за вирулентность возбудителя [12]. Ранее мы показали, что в поликлинике встречались представители всех восьми распознаваемых филогрупп, семь из которых принадлежат к *E. coli sensu stricto* (A, B1, B2, C, D, E, F), а одна соответствует скрытой группе I (cryptic clade I), тогда как в стационаре доминировали представители филогруппы B2 [8]. В данном исследовании выявлена связь между принадлежностью нозокомиальных штаммов к филогруппе B2 и присутствием генов *fimH*, *yqi*, *usp*. Представители филогруппы B2 чаще были носителями множественных генов вирулентности и продуцентами БЛРС, что может свидетельствовать о наибольшей значимости этой филогруппы в развитии различных ИМВП. Для поликлинических изолятов обнаружена связь принадлежности к филогруппе B2 и наличия генов *sfaDE*, *flu*, *yqi*. По-видимому, белок ИМТ (*yqi*) обладает повышенным тропизмом к уротелию и

играет существенную роль в развитии ИМВП [24], несмотря на то что изначально его описывали как белок АРЕС.

В проведенном ранее исследовании мы определили «индивидуальные» и «циркулирующие» группы нозокомиальных штаммов, и показали, что последние в 100% случаев являются представителями филогруппы B2 и чаще несут гены БЛРС [25]. Интересным представлялось сравнить распространенность генов вирулентности не только среди внегоспитальных и госпитальных культур, но и среди штаммов, предположительно, обуславливающих экзогенную и эндогенную внутрибольничную инфекцию. «Циркулирующие» UPEC формируются в условиях постоянного давления факторов внешней среды и, вероятно, быстрее наращивают резистентный потенциал по сравнению со штаммами, вызывающими случаи внебольничных ИМВП. Действительно, высокая частота встречаемости гена *afa/draBC* среди «циркулирующих» штаммов подтверждает более высокий уровень вирулентного потенциала последних. В экспериментах по оценке роли Dr-фимбрий в патогенезе внекишечной патогенной *E. coli* показано, что *E. coli* с Dr-фимбриями длительно персистировали в ткани почек и вызывали выраженный тубулоинтерстициальный нефрит, тогда как мутант *E. coli* без Dr-фимбрий постепенно элиминировал из почечной ткани, а интенсивность патологического процесса снижалась [26]. Среди «циркулирующих» штаммов нами отмечен более высокий процент встречаемости генов токсинов *usp*, *cnfI*. Многочисленные клинические исследования подтверждают высокую распространенность *cnfI*, кодирующего цитотоксический некротизирующий фактор 1 (CNF1), в штаммах UPEC, принадлежащих к группе ExPEC. Ген *cnfI* сопряжен с островом патогенности (PAI) II, который содержит опероны, кодирующие альфа-гемолизин (HlyA) и Р-пили (*pap*, включая *PapGII*), связанные с пиелонефритом [27]. В нашем исследовании все внегоспитальные штаммы *cnfI* несли гены *hlyA* и *papC* и были связаны преимущественно с филогруппой B2. CNF1 относится к бактериальным токсинам, активирующим Rho GTPases, он блокирует фагоцитарную способность макрофагов и ингибирует апоптоз [28, 29]. В экспериментах на мышинной модели инфекции мочевыводящих путей – пиелонефрите, показано, что наличие фактора CNF1 у штаммов UPEC не дает последним преимуществ в развитии восходящих ИМВП. CNF1 способствует увеличению количества нейтрофилов и бактерий в инфицированных тканях мочевого пузыря и почек, что опосредует последующее развитие воспаления и повреждение тканей [30]. На модели крыс острого простатита также показано, что UPEC, экспрессирующие CNF1, вызывают обширное выраженное воспаление предстательной железы в дополнение к более выраженной клеточной инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами, чем соответствующий изогенный мутант [31].

Наши данные в основном совпадают с результатами исследований других авторов о вирулентном потенциале UPEC, тем не менее, есть некоторые отличия. Мы полагаем, что это связано с различными подходами при формировании коллекций культур. В нашем случае исследовались все штаммы от пациентов стационаров, независимо от анамнеза по уроинфекции. Учитывая

высокую долю нозокомиальных штаммов с индивидуальным генотипом, можно предположить, что в эту группу вошли штаммы - представители комменсальной кишечной микробиоты самого пациента, персистирующие в организме, в том числе и в уринарном биотопе, то есть возбудители внебольничных ИМВП. С другой стороны, с большой долей вероятности возбудителями экзогенной урологической инфекции в стационаре являются госпитальные штаммы, патогенный потенциал которых может различаться.

Заключение. ИМВП широко распространены в амбулаторной и в госпитальной практике. В основе патогенеза заболеваний лежат взаимоотношения между макро- и микроорганизмом, характер которых зависит как от состояния иммунной реактивности (восприимчивости) хозяина, так и вирулентного потенциала (уропатогенности) инфекционных агентов. Несмотря на значительное представительство уропатогенных бактерий, основными возбудителями ИМВП остаются *E. coli*, разнообразие биологических свойств которых позволяет успешно колонизировать мочеполовой тракт пациентов. Большинство госпитальных и внегоспитальных UPEC характеризуются как носители множественных детерминант вирулентности, ассоциированных с адгезией и токсинообразованием. Среди нозокомиальных штаммов чаще, чем в культурах от пациентов с внебольничными инфекциями, обнаружены гены *uqi*, *ibeA*, *usp*. Нозокомиальные культуры в 78,9% случаев принадлежат к филогруппе B2, внегоспитальные - только в 36,4%. Между двумя группами отсутствуют различия по частоте встречаемости БЛРС-продуцирующих штаммов. В группе нозокомиальных «циркулирующих» UPEC чаще, чем в группе «индивидуальных», детектируют гены *fimH*, *afa/DraBC*, *usp*, *cnf1*, встречаются продуценты БЛРС, они в 100% являются представителями филогруппы B2. Полученные данные расширяют знания о популяционной структуре UPEC, вызывающих внебольничные и госпитальные ИМВП.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 1, 2, 4, 6, 7, 9-11, 13-24, 26-31 СМ. REFERENCES)

3. 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): 469-75.
5. Слукин П.В., Асташкин Е.И., Асланян Е.М., Ершова М.Г., Поletaeva Е.Д., Светоч Э.А. и др. Характеристика вирулентных штаммов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с урологической инфекцией. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2021; 98: 671-84.
8. Кузнецова М.В., Проворова С.В., Кубарев О.Г., Юдин Д.С., Каримова Н.В., Баяндина Н.В. и др. Сравнительная характеристика штаммов уропатогенной *Escherichia coli*, выделенных в условиях поликлиники и стационара. *Урология*. 2018; 6: 37-44.
12. Казанцев А.В., Осина Н.А., Глинская Т.О., Кошелева О.Н., Максимов Ю.В., Девдариани З.Л. и др. Факторы вирулентности и филогенетическая характеристика уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, выделенных на территории г. Саратова. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 4: 56-60.
25. Кузнецова М.В., Гизатуллина Ю.С. Характеристика уропатогенных изолятов *Escherichia coli*, выделенных в условиях стационара. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66(4): 248-56. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-4-248-256.

REFERENCES

1. Radera S., Srivastava S., Agarwal J. Virulence genotyping and multi-drug resistance pattern of *Escherichia coli* isolated from community-acquired and hospital-acquired urinary tract infections. *Cureus*. 2022; 14(9): e29404. DOI:10.7759/cureus.29404.
2. Johnson J.R., Russo T.A. Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic (uropathogenic) *Escherichia coli*. *Int. J. Med. Microbiol.* 2005; 295(6-7): 383-404. DOI: 10.1016/j.ijmm.2005.07.005.
3. Bukharin O.V., Gritsenko V.A., Vyalkova A.A. Factors of uropathogenicity of bacteria: role in pathogenesis and significance in the diagnosis of pyelonephritis. *Nefrologiya i dializ*. 2001; 3(4): 469-75. (in Russian)
4. Toval F., Köhler C.D., Vogel U., Wagenlehner F., Mellmann A., Fruth A. et al. Characterization of *Escherichia coli* isolates from hospital inpatients or outpatients with urinary tract infection. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(2): 407-18. DOI: 10.1128/JCM.02069-13.
5. Slukin P.V., Astashkin E.I., Aslanyan E.M., Ershova M.G., Poletaeva E.D., Svetoch E.A. et al. Characteristics of virulent strains of *Escherichia coli* isolated from patients with urological infection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2021; 98: 671-84. DOI: 10.36233/0372-9311-134. (in Russian)
6. Gonçalves L.F., de Oliveira Martins-Júnior P., de Melo A.B.F., da Silva R.C.R.M., de Paulo Martins V., Pitondo-Silva A., de Campos T.A. Multidrug resistance dissemination by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* causing community-acquired urinary tract infection in the Central-Western Region, Brazil. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2016; 6: 1-4. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.02.003.
7. Ballesteros-Monreal M.G., Mendez-Pfeiffer P., Barrios-Villa E., Arenas-Hernández M.M.P., Enciso-Martínez Y., Sepúlveda-Moreno C.O. et al. Uropathogenic *Escherichia coli* in Mexico, an Overview of Virulence and Resistance Determinants: Systematic Review and Meta-analysis. *Arch. Med. Res.* 2023; 54(3): 247-60. DOI: 10.1016/j.arcmed.2023.01.001.
8. Kuznetsova M.V., Provorova S.V., Kubarev O.G., Yudin D.C., Karimova N.V., Bayandina N.V. et al. Comparative characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated in a clinic and hospital. *Urologiya*. 2018; 6: 37-44. DOI: 10.18565/urology.2018.6.37-44. (in Russian)
9. Ciccarelli F.D., Doerks T., von Mering C., Creevey C.J., Snel B., Bork P. Toward automatic reconstruction of a highly resolved tree of life. *Science*. 2006; 311(5765):1283-7. DOI: 10.1126/science.1123061.
10. Yousefpour M., Rezatofghi S.E., Ardakani M.R. Detection and characterization of hybrid uropathogenic *Escherichia coli* strains among *E. coli* isolates causing community-acquired urinary tract infection. *J. Med. Microbiol.* 2023; 72(2). DOI: 10.1099/jmm.0.001660.
11. Whelan S., Lucey B., Finn K. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC)-associated urinary tract infections: the molecular basis for challenges to effective treatment. *Microorganisms*. 2023; 11(9): 2169. DOI: 10.3390/microorganisms11092169.
12. Kazantsev A.V., Osina N.A., Glinkaya T.O., Kosheleva O.N., Maksimov Yu.V., Devdariani Z.L. et al. Virulence factors and phylogenetic characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated in the city of Saratov. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2019; 4: 56-60. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-4-56-60. (in Russian)
13. Dias R.C., Moreira B.M., Riley L.W. Use of *fimH* single-nucleotide polymorphisms for strain typing of clinical isolates of *Escherichia coli* for epidemiologic investigation. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48(2): 483-8. DOI: 10.1128/JCM.01858-09.
14. Skjot-Rasmussen L., Ejrnæs K., Lundgren B., Hammerum A.M., 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): 129-34. DOI: 10.1016/j.ijmm.2012.03.002.
15. Nipič D., Podlessek Z., Budič M., Črnigoj M., Žgur-Bertok D. *Escherichia coli* – uropathogenic-specific protein, Usp, is a bacteriocin-like genotoxin. *J. Infect. Dis.* 2013; 208(10):1545-52. DOI: 10.1093/infdis/jit480.

16. Naboka Y.L., Mavzyutov A.R., Kogan M.I., Gudima I.A., Dzhalaoniya K.T., Ivanov S.N., Naber K.G. The gene profile of *Enterobacteriaceae* virulence factors in relation to bacteriuria levels between the acute episodes of recurrent uncomplicated lower urinary tract infection. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2021; 19(8):1061-6. DOI: 10.1080/14787210.2021.1866986.
17. Yamamoto S., Nakano M., Terai A., Yuri K., Nakata K., Nair G.B. et al. The presence of the virulence island containing the *usp* gene in uropathogenic *Escherichia coli* is associated with urinary tract infection in an experimental mouse model. *J. Urol.* 2001; 165(4): 1347-51.
18. Antão E.M., Wieler L.H., Ewers C. Adhesive threads of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Gut Pathog.* 2009; 1(1): 1-22. DOI: 10.1186/1757-4749-1-22.
19. Tanabe R.H.S., Dias R.C.B., Orsi H., de Lira D.R.P., Vieira M.A., dos Santos L.F. et al. Haracterization of uropathogenic *Escherichia coli* reveals hybrid isolates of uropathogenic and diarrheagenic (UPEC/DEC) *E. coli*. *Microorganisms*. 2022; 10(3): 645. DOI: 10.3390/microorganisms10030645.
20. De Souza G.M., Neto E.R.D.S., da Silva A.M., Iacia M.V.M.S., Rodrigues M.V.P., Cataneli Pereira V. et al. Comparative study of genetic diversity, virulence genotype, biofilm formation and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from nosocomial and community acquired urinary tract infections. *Infect. Drug Resist.* 2019; 12: 3595-3606. DOI: 10.2147/IDR.S228612.
21. Lavigne J.P., Bruyère F., Bernard L., Combescure C., Ronco E., Lanotte P. et al. Resistance and virulence potential of uropathogenic *Escherichia coli* strains isolated from patients hospitalized in urology departments: a French prospective multicentre study. *J. Med. Microbiol.* 2016; 65(6): 530-7. DOI: 10.1099/jmm.0.000247.
22. 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): 335-43. DOI: 10.1007/s12223-017-0570-3.
23. Sheikh A.F., Goodarzi H., Yadyad M.J., Aslani S., Amin M., Jomehzadeh N. et al. Virulence-associated genes and drug susceptibility patterns of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. *Infect. Drug Resist.* 2019; 12: 2039-47. DOI: 10.2147/IDR.S199764.
24. Qin X., Hu F., Wu S., Ye X., Zhu D., Zhang Y. et al. Comparison of adhesin genes and antimicrobial susceptibilities between uropathogenic and intestinal commensal *Escherichia coli* strains. *PLoS One.* 2013; 8(4): e61169. DOI: 10.1371/journal.pone.0061169.
25. Kuznetsova M.V., Gizatullina Yu.S. Characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* isolates isolated in a hospital setting. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2021; 66(4): 248-56. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-4-248-256. (in Russian)
26. Goluszko P., Moseley S.L., Truong L.D., Kaul A., Williford J.R., Selvarangan R. et al. Development of experimental model of chronic pyelonephritis with *Escherichia coli* O75:K5:H-bearing Dr fimbriae: mutation in the dra region prevented tubulointerstitial nephritis. *J. Clin Invest.* 1997; 99(7): 1662-72. DOI: 10.1172/JCI119329.
27. Blum G., Falbo V., Caprioli A., Hacker J. Gene clusters encoding the cytotoxic necrotizing factor type 1, Prs-fimbriae and alpha-hemolysin form the pathogenicity island II of the uropathogenic *Escherichia coli* strain J96. *FEMS Microbiol Lett.* 1995; 126(2): 189-95. DOI:10.1111/j.1574-6968.1995.tb07415.x.
28. Flatau G., Lemichez E., Gauthier M., Chardin P., Paris S., Fiorentini C. et al. Toxin-induced activation of the G protein p21 Rho by deamidation of glutamine. *Nature.* 1997; 387(6634): 729-33. DOI:10.1038/42743.
29. Tsoumts Meda L.L., Landraud L., Petracchini S., Descorps-Declere S., Perthame E., Nahori M.-A. et al. The *cnf1* gene is associated with an expanding *Escherichia coli* ST131 H30Rx/C2 subclade and confers a competitive advantage for gut colonization. *Gut Microbes.* 2022; 14(1): 1. DOI: 10.1080/19490976.2022.2121577.
30. Rippere-Lampe K.E., Lang M., Ceri H., Olson M., Lockman H.A., O'Brien A.D. Cytotoxic necrotizing factor type 1-positive *Escherichia coli* causes increased inflammation and tissue damage to the prostate in a rat prostatitis model. *Infect. Immun.* 2001; 69(10): 6515-9. DOI: 10.1128/IAI.69.10.6515-6519.2001.
31. Rippere-Lampe K.E., O'Brien A.D., Conran R., Lockman H.A. Mutation of the gene encoding cytotoxic necrotizing factor type 1 (*cnf1*) attenuates the virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 2001; 69(6): 3954-64. DOI: 10.1128/IAI.69.6.3954-3964.2001.