

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРОФИЛИ АДГЕЗИИ И АДГЕЗИВНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОПАТОГЕННЫХ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*

М.В. Кузнецова, Ю.С. Гизатуллина

«Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал ПФИЦ УрО РАН, г. Пермь, Россия

Резюме. Цель работы — изучить распространенность генетических детерминант адгезии штаммов уропатогенной *E. coli* и оценить их связь с уровнем специфической и неспецифической адгезии. Объектами исследования стали бактериальные культуры *E. coli* ($n = 33$), выделенные от пациентов с инфекциями мочевыводящих путей. Принадлежность штаммов к филогенетической группе определяли с помощью Clermont quadruplex-ПЦР. Детекцию генов фимбриальных и афимбриальных адгезинов проводили методом ПЦР по конечной точке. Стандартными методами оценивали уровни специфической адгезии к эритроцитам, неспецифической адгезии к гидрофильной и гидрофобной поверхностям, а также биопленкообразующую способность штаммов. У исследуемых штаммов были детектированы гены адгезинов со следующими частотами: *fimH* — 75,76%, *flu* — 66,67%, *iha* — 39,40%, *papC* — 33,33%. С равной частотой — 18,18% — встречались *sfaDE*, *uraG*, *afa/draBC* и *yqi*, тогда как *eaeA* не обнаруживался вообще. Семь штаммов (21,21%) имели гены только фимбриальных адгезинов и три (9,09%) — только афимбриальных или белков наружной мембраны, у 21 (63,64%) штамма присутствовали одновременно гены обоих типов адгезинов. Среди 33 культур было обнаружено 23 индивидуальных адгезивных генотипа. В 45,45% случаев встречались четыре и более гена адгезии, при этом в 60% такие штаммы принадлежали к филогруппе B2. Расчет отношения шансов показал, что встречаемость генов адгезии *yqi* и *sfaDE* в *E. coli* филогруппы B2 была выше в 14 раз ($OR = 14,286$) по сравнению с другими филогруппами, в 10 раз чаще встречался ген *flu* ($OR = 10,000$). Не было обнаружено связи между наличием генов адгезии и уровнем специфической адгезии к эритроцитам, в то время как были получены достоверные отличия для неспецифической адгезии: *fimH*⁺, *papC*⁺ и *uraG*⁺ штаммы характеризовались более высоким уровнем прикрепления к стеклу. Показано, что фимбриальные адгезины в большей степени определяли бактериальную адгезию и биопленкообразование, чем афимбриальные. Тенденция к формированию более массивных биопленок на поверхности латексного катетера штаммами с положительным генетическим профилем была отмечена для всех носителей генов, участвующих в адгезии.

Ключевые слова: уропатогенные штаммы *Escherichia coli*, гены адгезинов, специфическая адгезия, неспецифическая адгезия, биопленки, филогруппа.

Адрес для переписки:

Кузнецова Марина Валентиновна
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13, «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал ПФИЦ УрО РАН.
Тел.: 8 912 983-78-35 (моб.).
E-mail: mar@iegm.ru

Contacts:

Marina V. Kuznetsova
614081, Russian Federation, Perm, Goleva str., 13,
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch
Russian Academy of Sciences.
Phone: +7 912 983-78-35 (mobile).
E-mail: mar@iegm.ru

Для цитирования:

Кузнецова М.В., Гизатуллина Ю.С. Генетические профили адгезии и адгезивная вариабельность уропатогенных штаммов *Escherichia coli* // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 3. С. 481–490.
doi: 10.15789/2220-7619-GAP-1413

Citation:

Kuznetsova M.V., Gizatullina J.S. Genetic adhesion profiles and adhesive variability of uropathogenic *Escherichia coli* strains // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 3, pp. 481–490. doi: 10.15789/2220-7619-GAP-1413

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 19-44-590014-п_а.

GENETIC ADHESION PROFILES AND ADHESIVE VARIABILITY OF UROPATHOGENIC *ESCHERICHIA COLI* STRAINS

Kuznetsova M.V., Gizatullina J.S.

"Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences", Perm, Russian Federation

Abstract. Our study was aimed at investigating prevalence of adhesion genetic determinants among uropathogenic *E. coli* strains and assessing their correlation with level of specific and non-specific adhesion. *E. coli* bacterial cultures (n = 33) isolated from patients with urinary tract infection were examined. A phylogenetic group of strains was detected by using Clermont quadriplex-PCR method. Detection of fimbrial and afimbrial adhesin genes was carried out with end-point PCR. Level of erythrocyte-specific, non-specific hydrophobic and hydrophilic adhesion as well as biofilm formation were estimated by using standard methods. Adhesin genes were detected with the following frequencies: *fimH* — 75.76%, *flu* — 66.67%, *iha* — 39.40%, *papC* — 33.33%. Each of the genes *sfaDE*, *upaG*, *afa/draBC* and *yqi* was found with frequency 18.18%, whereas *eaeA* was not detected. Seven strains (21.21%) carried solely fimbrial adhesin genes, three strains (9.09%) — afimbrial adhesin genes, and twenty-one strains (63.64%) had genes of both adhesin types. Twenty-three individual adhesion genotypes were found among thirty-three UPEC strains. A combination of at least four genes were detected in 45.45% strains, among which 60% belonged to phylogroup B2. Odds ratio for adhesin gene prevalence in B2 group was calculated. It was shown that in B2 group *yqi* and *sfaDE* genes were detected by 14-fold more frequently (OR = 14.286) than in other phylogroups, and *flu* gene was observed at 10-fold higher rate (OR = 10.000). No correlation between such genes and level of adhesion to erythrocytes was found, whereas *fimH*⁺, *papC*⁺ and *upaG*⁺ strains had higher level of non-specific hydrophilic adhesion. It was shown that fimbrial adhesins accounted for bacterial adhesion and biofilm formation stronger than afimbrial ones. Thicker biofilm tended to form on latex catheter surface for strains with positive genetic profile for adhesin gene carriers.

Key words: uropathogenic *Escherichia coli* strains, adhesins genes, specific adhesion, non-specific adhesion, biofilm, phylogroup.

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний в мире, которые широко встречаются как в амбулаторной, так и в стационарной практике [3, 26, 35]. В основе патогенеза ИМВП лежат взаимоотношения между макро- и микроорганизмом, характер которых зависит как от восприимчивости хозяина, так и от вирулентных свойств возбудителя. Штаммы уropathogenic *Escherichia coli* (УPEC) имеют ряд особенностей, обуславливающих повышенную адаптацию бактерий в мочевыделительном тракте: к ним относятся такие поверхностные структурные компоненты, как липополисахарид (ЛПС) клеточной стенки, полисахаридная капсула, белки наружной мембраны (ОМР), жгутики, пили, *curlI*-белки и нефимбриальные адгезины [15, 39]. Уropathogenic потенциал *E. coli* последовательно реализуется на следующих этапах инфекционного процесса: адгезии, колонизации, персистенции. Представление адгезивных молекул является, возможно, более важной детерминантой патогенности УPEC при развитии ИМВП, чем токсинообразование или другие факторы вирулентности. Адгезины позволяют бактериям связываться с клетками-мишенями в мочевыводящих путях и избегать быстрого вымывания с потоком мочи, кроме того, первичная адгезия способствует бактериальной инвазии в клетки хозяина [27].

Основными факторами адгезии уropathogenic *E. coli* являются супрамолекулярные нитчатые органеллы: фимбрии I типа, P- и S-фимбрии. Фимбрии I типа с помощью концевой белки *FimH* взаимодействуют с рецептором на уротелиальных клетках, опосредуя прикрепление бактерий, что в итоге приводит к развитию цистита из-за последующей бактериальной инвазии [2, 20]. На примере мышинной модели ИМВП было показано, что фимбрии I типа повышают выживаемость бактерий в мочевыводящих путях, способствуют инвазии и стимулируют воспаление слизистой оболочки [9]. P-фимбрии состоят из гетерополимерных волокон, включающих различные белковые субъединицы, кодируемые опероном *papA-K*. В настоящее время известно, что эти адгезивные органеллы являются критическими факторами вирулентности, которые обеспечивают распознавание патогеном тканей почки и прикрепление во время ИМВП [27]. S-фимбрии способствуют распространению бактерий в тканях хозяина и часто присутствуют у штаммов *E. coli*, которые вызывают сепсис, менингит и восходящие ИМВП, в том числе пиелонефрит. Кроме фимбриальных адгезинов среди УPEC широко распространены нефимбриальные — например, афимбриальный адгезин *Afa*, опосредующий маннозорезистентную гемагглютинацию и адгезию к уротелиальным клеткам [42]. Открытые в последнее десятилетие белки *UraV/C/H/G*, члены семейства аутопортальных адгезинов, проявляют родство к фибронектину и ламинину, обеспе-

чивая прилипание UPEC к эпителию мочевого пузыря. Кроме того, UraG участвует в создании биопленки на пластике, что способствует колонизации урологических катетеров [38]. В бактериальной адгезии значительную роль играют и белки наружной мембраны. Например, гомолог адгезина Irg участвует в колонизации мочевого пузыря и почек [17], а поверхностно локализованный антиген Ag43a вносит вклад в формирование биопленки [37]. Однако считается, что данные адгезины являются менее значимыми для развития ИМВП.

Несмотря на достаточно большое количество уже известных белков, обеспечивающих адгезию UPEC, исследования в данной области продолжаются. В 2009 году был открыт новый фимбриальный адгезин Yqi, участвующий в патогенезе системных инфекций птиц, вызванных *E. coli*. Дальнейшие исследования показали, что ген *yqi* может быть широко распространен среди уропатогенных штаммов, однако роль этого фактора адгезии до сих пор недостаточно изучена [7].

Считается, что принадлежность UPEC к определенной филогенетической группе также определяет их уропатогенный потенциал. Во многих исследованиях показано, что именно бактерии группы B2 или D имеют намного больше факторов вирулентности, в том числе и генов адгезии, чем представители других восьми распознаваемых филогрупп [13, 31, 32].

Цель данного исследования — изучить распространенность генетических детерминант адгезии штаммов уропатогенной *E. coli* и оценить их связь с уровнем специфической и неспецифической адгезии.

Материалы и методы

Штаммы. Объектами исследования стали бактериальные культуры *E. coli* (n = 33), выделенные от пациентов с ИМВП из стационаров и поликлиник г. Перми. Все изоляты были идентифицированы согласно приказу МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 в бактериологических лабораториях лечебных учреждений. Индивидуальность штаммов подтверждена методом генотипирования с использованием ERIC-ПЦР.

Определение филогенетической группы. Принадлежность штаммов к филогруппе определяли с помощью quadruplex-ПЦР, согласно Clermont O. и соавт. (2013).

Детекция генов адгезинов. Наличие генов *fimH* (пили 1 типа), *papC* (P-фимбрии), *sfaDE* (S-фимбрии), *yqi* (Yqi), *afa/draBC* (Afa/Dr адгезины), *upaG* (аутопереносчик), *flu* (поверхностный антиген Ag43a), *iha* (Irg) и *eaeA* (интимин) определяли с помощью ПЦР, используя праймеры (ООО «Синтол», Москва) и программы по рекомендациям исследователей (табл. 1). Амплификацию проводили на термоциклере DNA Engine Dyad

Таблица 1. Праймеры для детекции адгезинов

Table 1. Primers for adhesins detection

Фактор адгезии Adhesion factor	Ген Gene	Праймер Primer	Последовательность Sequence	Источник Reference
Фимбриальные адгезины/Fimbrial adhesins				
Фимбрии 1 типа Fimbria type 1	<i>fimH</i>	FimH1	5'-CAGCGATGATTTCCAGTTTGTGTG	[16]
		FimH2	5'-TGCGTACCAGCATTAGCAATGTCC	
P-фимбрии P-fimbria	<i>papC</i>	Pap1	5'-GACGGCTGTACTGCAGGGTGTGGCG	[23]
		Pap2	5'-ATATCCTTTCTGCAGGGATGCAATA	
S-фимбрии S-fimbria	<i>sfaDE</i>	sfa1	5'-CTCCGGAGAAGTGGGTGCATCTTAC	[23]
		sfa2	5'-CGGGGAGTAATTACAAACCTGGCA	
Yqi	<i>yqi</i>	IMT-P2512	5'-ATGCAATGGCAGTACCCTTC	[7]
		IMT-P2513	5'-CTGGTGGCAACATCAAATTG	
Афимбриальные адгезины/Afimbrial adhesins				
AFA/Dr	<i>afa/draBC</i>	Afa f	5'-GGCAGAGGGCCGGCAACAGGC	[19]
		Afa r	5'-CCCGTAACGCGCCAGCATCTC	
UraG	<i>upaG</i>	upaG-F	5'-GATAGGCAAGGACGCAAGA	[30]
		upaG-R	5'-GGTCGCAATATCCGTAGT	
Белки наружной мембраны/Outer membrane proteins				
Ag43a	<i>flu</i>	flu-F	5'-GGGTAAGCTGATAATGTCTG	[37]
		flu-R	5'-GTTGCTGACAGTGAGTGTGC	
Irg	<i>iha</i>	IHA-F	5'-CTGGCGGAGGCTCTGAGATCA	[12]
		IHA-R	5'-TCCTTAAGCTCCCGCGGCTGA	
Интимин Intimine	<i>eaeA</i>	eaeA-F	5'-GACCCGGCACAAGCATAAGC	[12]
		eaeA-R	5'-CCACCTGCAGCAACAAGAGG	

Таблица 2. Специфическая и неспецифическая адгезия UPEC с учетом генотипа

Table 2. Genotype-dependent specific and non-specific adhesion of UPEC strains

Группа штаммов Group of strains	Уровень специфической адгезии, ИАМ, % Level of specific adhesion, MAI, %	Уровень неспецифической адгезии, % Level of non-specific adhesion, %	
		Гидрофильная поверхность Hydrophilic surface	Гидрофобная поверхность Hydrophobic surface
		<i>fimH</i> ⁺ <i>fimH</i> ⁻	2,70 (2,25–3,75) 2,65 (2,21–3,05)
<i>papC</i> ⁺ <i>papC</i> ⁻	2,70 (2,10–3,90) 2,64 (2,26–3,46)	2,85 (2,56–6,64)* 1,72 (0,99–3,28)	10,06 (7,33–13,23)* 3,49 (1,68–8,81)
<i>sfaDE</i> ⁺ <i>sfaDE</i> ⁻	2,40 (2,00–2,69) 2,75 (2,26–3,85)	3,20 (2,31–7,78) 2,26 (1,17–3,28)	7,05 (1,51–11,49) 5,16 (1,93–9,33)
<i>yqi</i> ⁺ <i>yqi</i> ⁻	2,78 (2,29–3,55) 2,41 (2,21–3,70)	2,46 (1,90–2,62) 3,05 (1,16–3,65)	8,92 (6,75–11,32) 10,97 (1,55–8,98)
<i>afa/draBC</i> ⁺ <i>afa/draBC</i> ⁻	2,50 (2,28–3,02) 2,70 (2,08–3,75)	1,60 (1,48–1,74) 2,62 (2,44–4,16)	4,23 (2,13–6,28) 6,44 (10,04–10,48)
<i>upaG</i> ⁺ <i>upaG</i> ⁻	2,55 (2,31–3,64) 2,68 (2,20–3,65)	4,13 (0,80–7,20)* 2,28 (1,48–3,25)	5,36 (1,88–8,23) 5,58 (1,83–10,07)
<i>flu</i> ⁺ <i>flu</i> ⁻	2,60 (2,20–3,55) 2,93 (2,37–4,40)	2,46 (1,48–3,25) 2,40 (1,30–4,16)	6,76 (2,38–10,65) 3,26 (0,87–8,32)
<i>iha</i> ⁺ <i>iha</i> ⁻	2,64 (2,06–3,75) 2,70 (2,27–3,26)	1,66 (0,13–2,63) 2,82 (1,59–4,45)	6,65 (3,30–10,25) 4,27 (2,26–11,49)

Примечание. * — уровень достоверности p < 0,05 (M–W-test).

Note. * — statistical significance, p < 0.05 (M–W-test).

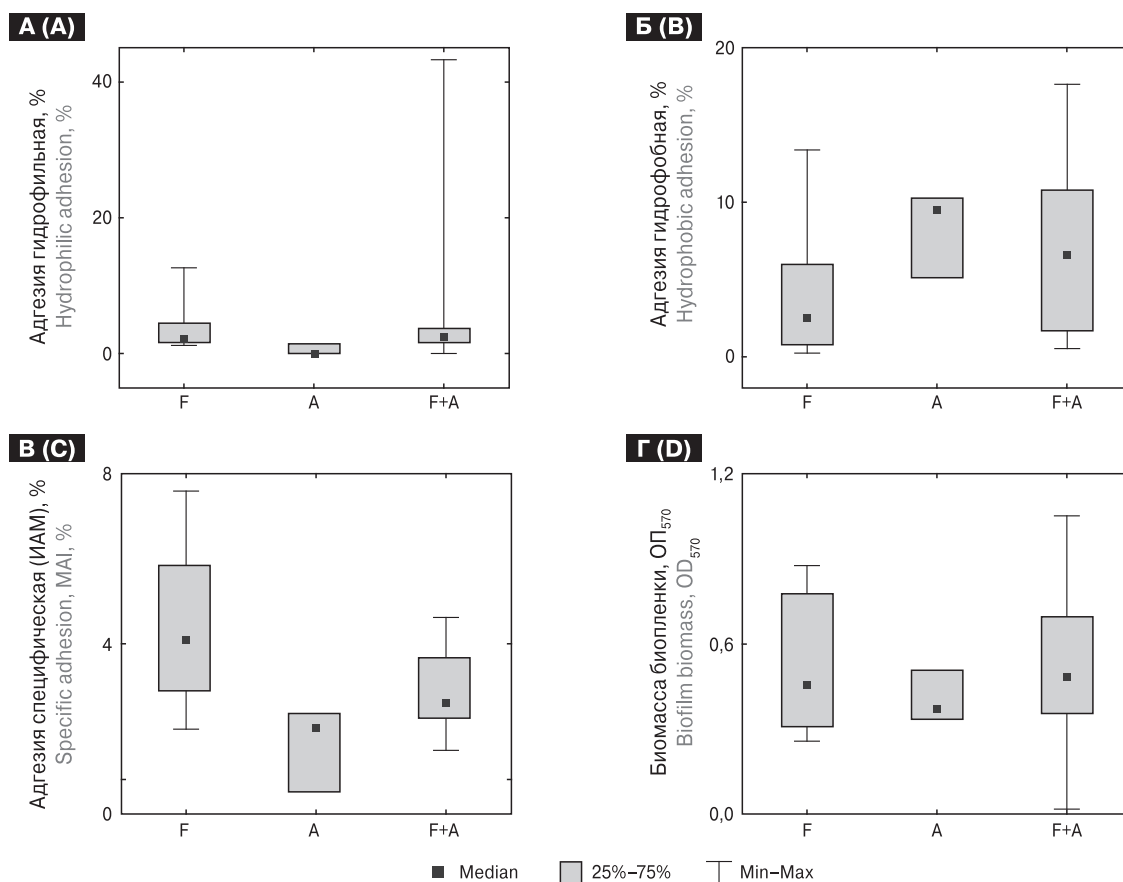


Рисунок 2. Уровни адгезии клеток UPEC к стеклу (А), полистиролу (Б), эритроцитам (В) и массивность биопленки (Г) в зависимости от присутствия генов фимбриальных (F) и афимбриальных (А) адгезинов или их комбинации (F+A)

Figure 2. Adhesion levels of UPEC cells to glass (A), polystyrene (B), erythrocytes (C), and biofilm biomass (D) related to fimbrial adhesin genes (F) and afimbrial adhesin genes (A) or fimbrial + afimbrial adhesin gene combination (F+A)

Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Визуализацию полос и документирование данных осуществляли с использованием системы гель-документации Gel-Doc XR (Bio-Rad, США).

Определение уровня неспецифической и специфической адгезии. Определение уровня неспецифической адгезии проводили в стеклянных пенициллиновых флаконах (гидрофильная поверхность) и в лунках полистиролового 96-луночного плоскодонного планшета (Медполимер, Россия) (гидрофобная поверхность) в течение 1 часа, согласно Ю.А. Николаеву [4]. Уровень специфической адгезии бактерий к эритроцитам человека (A0+) оценивали по методу Брилиса В.И. с соавт. [1]. Адгезивную активность бактерий оценивали с помощью индекса адгезии микроорганизма (ИАМ).

Анализ бактериальных биопленок. Биопленки формировали на катетере из латекса (катетер Фолея, 2-ходовой, Arxmed International BV, Нидерланды) в среде Луриа–Бертани (LB-среда; Sigma, США) в течение 24 часов. Биомассу биопленки оценивали согласно Merritt J.H. и соавт. [25] на планшетном ридере Tecan infinite M200 (Tecan, Швейцария) при длине волны 570 нм в ОЕ.

Статистика. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica (версия 10). Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1–Q3). Достоверность различий независимых выборок определяли с помощью критерия Манна–Уитни (M–W-test) при уровне достоверности $p < 0,05$. При сравнении качественных признаков для выявления статистически значимых различий определяли χ^2 (с поправкой Йейтса) или точный критерий Фишера (F-test). Для оценки значимости признака вычисляли отношение шансов (OR) с определением 95%-ного доверительного интервала.

Результаты

Распространенность генов адгезинов. У исследуемых штаммов самым часто детектируемым геном адгезина был универсальный для бактерий *E. coli* *fimH* (75,76%). Вторым по распространенности оказался ген *flu*, кодирующий поверхностный антиген Ag43a (66,67%). Ген *iha*, гомолог адгезина, был обнаружен у 39,40% штаммов. В 33,33% детектировали ген Р-фимбрий *papC*. С равной частотой — 18,18% — встречались ген S-фимбрий *sfaDE*, гены нефимбриальных адгезинов *upaG* и *afa/draBC*, а также ген *yqi*, кодирующий фимбриальный адгезин, ассоциированный с группой патогенных для птиц *E. coli* (АРЕС). Ген *eaeA*, обеспечивающий адгезию и инвазию штаммов энтеропатогенной (ЕРЕС) и энтерогеморрагической (ЕНЕС) *E. coli*, не был обнаружен ни в одном из штаммов.

Комбинации генов адгезинов. В результате анализа встречаемости генов адгезинов среди 33 штаммов были определены 23 индивидуальных адгезивных генотипа. В представленной выборке повторялись следующие комбинации генов: *fimH* ($n = 4$), *fimH+flu* ($n = 5$), *fimH+flu+iha+upaG* ($n = 2$) и *fimH+flu+iha+papC* ($n = 2$). В целом мновалентный адгезивный генотип обнаружен в 6 (18,18%) случаях, два гена в любой комбинации выявлены у 7 штаммов (21,21%), три — у 3 (9,09%). Множественные гены адгезии (4 и более) детектированы в 15 (45,45%) случаях, два штамма не имели ни одного гена. Семь штаммов (21,21%) имели гены только фимбриальных адгезинов и три (9,09%) — только афимбриальных или белков наружной мембраны, у 21 (63,64%) штамма присутствовали одновременно гены обоих типов адгезинов. Вариативность сочетаний разных детерминант адгезии представлена на рис. 1 (II обложка).

Связь наличия генов адгезинов с уровнями специфической и неспецифической адгезии и биопленкообразования. Не было обнаружено связи между наличием каких-либо генов адгезина (без учета других генов) или их комбинации и уровнем специфической адгезии штаммов (табл. 2). При этом были получены достоверные отличия в случае неспецифической адгезии: штаммы с профилем *fimH*⁺, *papC*⁺ и *upaG*⁺ имели более высокий уровень адгезии к стеклу (*papC*⁺ — и к полистиролу), чем штаммы без данных генов.

Интересно, что штаммы, несущие гены только фимбриальных адгезинов, в среднем имели

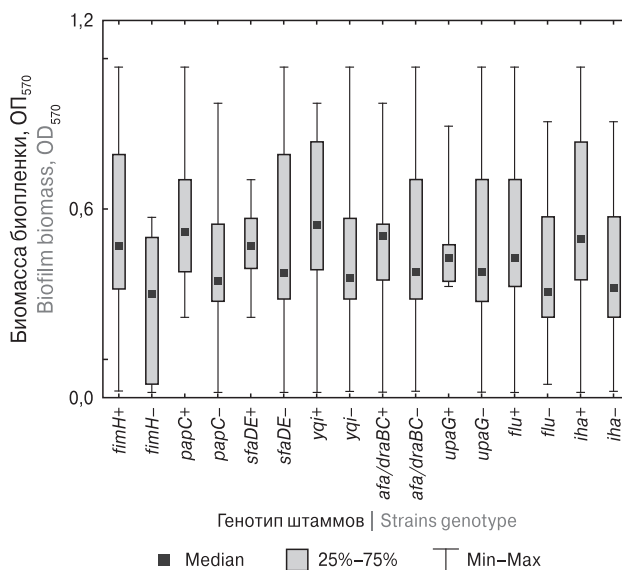


Рисунок 3. Биомасса биопленок штаммов UPEC с разными генотипами адгезии на поверхности латексного катетера

Figure 3. Genotype-specific biofilm biomass of UPEC strains on latex catheter surface

Таблица 3. Частота встречаемости представителей филогруппы B2 среди штаммов UPEC с разными генотипами

Table 3. Genotype-specific prevalence of B2 phylogroup members among UPEC strains

Группа Group	Адгезин-ассоциированные гены/Adhesion-associated genes							
	<i>fimH</i>	<i>papC</i>	<i>sfaDE</i>	<i>yqi</i>	<i>afa/draBC</i>	<i>upaG</i>	<i>flu</i>	<i>iha</i>
«+» генотип «+» genotype	36%	54,54%	83,33%*	83,33%*	66,67%	66,7%	50%*	53,85%
«-» генотип «-» genotype	37,5%	27,27%	25,93%	25,93%	29,63%	29,63%	9,09%	25%

Примечание. * — уровень достоверности $p < 0,05$ (F-test).

Note. * — statistical significance, $p < 0.05$ (F-test).

бóльшие показатели адгезии к стеклу и эритроцитам (рис. 2А, В), в то время как штаммы с генами только афимбриальных адгезинов — к полистиролу (рис. 2Б).

Адгезия клеток микроорганизма к поверхности является первоначальным этапом колонизации и биопленкообразования. Тенденция к формированию более массивных биопленок на поверхности латексного катетера штаммами с положительным генетическим профилем была отмечена для всех генов, участвующих в адгезии (рис. 3). Биопленкообразование в группе штаммов, несущих гены фимбриальных адгезинов, также было выше, чем в группе носителей генов афимбриальных адгезинов и белков наружной мембраны, при этом комбинация двух типов адгезинов давала UPEC некоторые преимущества в формировании биопленки (рис. 2Г).

Связь наличия генов адгезинов с филогенетической группой штаммов. Анализ связи филогруппы и факторов адгезии показал, что 60% штаммов, несущих 4 и более гена адгезинов, принадлежали к филогруппе B2. Преобладание группы B2 среди UPEC с положительным адгезивным профилем было характерно для всех представленных генов, за исключением универсального для *E. coli* фимбриального адгезина *fimH* (табл. 3). Важно отметить, что достоверно чаще с данной филогруппой был ассоциирован ген *yqi*, для которого описана роль в патогенезе системных инфекций птиц. Кроме того, B2 также была широко распространена среди штаммов, несущих детерминанту *sfaDE*, которая часто встречается у менингит- и сепсис-ассоциированных (NMES и SEPEC) штаммов *E. coli*.

Расчет отношения шансов показал, что встречаемость генов адгезии *yqi* и *sfaDE* у *E. coli* филогруппы B2 была выше в 14 раз (OR = 14,286), в 10 раз чаще встречался ген *flu* (OR = 10,000). Гены *afa/draBC* и *upaG* (OR = 4,750), *iha* (OR = 3,500) и *papC* (OR = 3,200) также детектировались у представителей данной группы с большей частотой. Кроме того, в группе B2 вероятность встретить 4 и более гена одновременно была в 7,5 раз (OR = 7,500) выше, чем в совокупности штаммов других групп.

Обсуждение

В последнее время появляется все больше данных, указывающих на то, что преимущественное связывание микроорганизма со специфичными субстратными молекулами определяется его принадлежностью к конкретному адгезивному фенотипу и обуславливает способность успешно колонизировать разные экологические ниши и вызывать патологический процесс. Адгезин FimH считается самым распространенным фактором адгезии среди UPEC. Проведенные ранее эпидемиологические исследования показали, что большинство штаммов-возбудителей ИМВП являются носителями детерминанты *fim*⁺, и именно FimH является принципиальным фактором уропатогенности *E. coli* [11, 36, 41]. Среди фимбриальных адгезинов также широко распространены Р-фимбрии, ответственные за адгезию при пиелонефрите, многие исследования показывают, что как минимум половина штаммов UPEC и не менее трети штаммов, выделенных при других нозологических формах ИМВП, несут ген *papC* [8, 11, 33]. S-фимбрии распознают лактозосодержащие рецепторы и экспрессируются преимущественно штаммами SEPEC и NMES, но могут встречаться и у UPEC [8, 42]. В большинстве работ, посвященных распространенности фимбриальных адгезин-ассоциированных генов среди уропатогенных штаммов, показано двукратное снижение частот встречаемости в ряду *fimH* > *papC* > *sfaDE*, что нашло подтверждение и в нашем исследовании: *fimH* (75,76%), *papC* (30,30%), *sfaDE* (18,18%). Следует отметить, что достаточно часто (18,18%) детектировался новый ген *yqi*, кодирующий фимбриальный адгезин Yqi, ассоциированный с группой APEC, являющийся ключевым фактором адгезии на начальных стадиях инфицирования легких птицы [7]. В настоящее время APEC относятся к категории внекишечных патогенных *E. coli* (ExPEC), куда входят также UPEC, NMES и SEPEC, что, в свою очередь, подтверждает зоонотический потенциал APEC либо указывает на генетическую пластичность UPEC.

Менее широко среди уропатогенных *E. coli* распространены гены афимбриальных адгезинов и белков наружной мембраны. Клинические и экспериментальные данные показывают, что штаммы с адгезинами Afa или Dr обладают свойствами, способствующими формированию хронической или рецидивирующей инфекции [22]. По данным литературы, встречаемость этих факторов среди UPEC достаточно сильно варьируется. Так, Zhao L. и соавт. детектировали *afa* только у 4% изолятов [42], у 11,30% штаммов данный ген был обнаружен в исследовании Spindola M.G. и соавт. [33], а Asadi S. и соавт. показали присутствие *afa* более чем в 50% случаев [8]. Белки семейства аутотранспортных адгезинов UraB/C/H/G не являются специфичными для уропатогенов, так как их гомологи обнаруживаются среди различных штаммов *E. coli*, однако входят в число детектируемых у UPEC [8]. В данной работе гены нефимбриальных адгезинов *afa/draBC* и *upaG* встречались с частотой 18,18%. Антиген 43а, представляющий собой белок наружной мембраны, кодируется геном *flu* и широко распространен среди штаммов *E. coli*, включая UPEC. Интересно, что он оказался на втором месте по встречаемости после FimH и в изучаемых нами штаммах. Также в представленном исследовании ген гомолога адгезина IrgA (*iha*), относящийся к факторам патогенности диареегенных *E. coli*, был обнаружен в 39,4% случаев. Несмотря на то, что ген *eaeA*, обеспечивающий адгезию и инвазию EPEC, не был детектирован ни в одном из штаммов нашей коллекции, ранее уже сообщалось, что у UPEC этот ген также может встречаться [1, 10].

Команда Melican K. (2011) обнаружила синергетические функции двух типов фимбрий, которые обеспечивают бактериальную колонизацию в динамических условиях *in vivo*. Было показано, что P-фимбрии способствуют первичной адгезии на клетках трубчатого эпителия, в то время как фимбрии I типа опосредуют колонизацию центра канальца через механизм, который включает межбактериальные связывания и формирование биопленки [24]. Результаты, полученные Szemiako K. и соавт. (2013), свидетельствуют, что комбинации генов, кодирующих два фактора адгезии, таких как *papC+afa/dra*, *papC+sfaD/sfaE* или *sfaD/sfaE+afa/dra*, *sfaD/sfaE+fim*, определяют большую вероятность транслокации штамма из мочевыводящих путей в кровоток [34]. Согласно данным Johnson R.J. и соавт. (2002), штамм можно считать ExPEC, если он содержит два или более из следующих генов вирулентности: *papC*, *sfaD/sfaE*, *afa/dra*, *iutA* (рецептор аэробактина) и *kpsM II* (синтез капсулы группы 2) [18]. В работе Bashir S. и соавт. (2012) отмечено, что в штаммах UPEC могут присутствовать до четырех ад-

гезин-ассоциированных генов [10]. Наши данные показывают возможность одновременного присутствия шести генов адгезинов. Интересен тот факт, что редко детектируемые гены всегда встречались в комбинации с некоторыми более распространенными генами, например, *afa/draBC+iha*, при этом *afa/draBC* не детектировался одновременно с *papC* или *upaG*, а ген *sfaDE* не обнаруживался вместе с *iha* или *afa/draBC*. В ранее проведенных исследованиях такие комбинации описаны только в единичных случаях [1, 10].

Оценка влияния наличия генов на способность закрепления клеток UPEC на разных поверхностях показала, что штаммы *fimH⁺*, *papC⁺* и *upaG⁺* имели более высокий уровень адгезии к стеклу (а *papC⁺* — еще и к полистиролу), чем штаммы без данных генов. Значительное влияние адгезина PapC на адгезию и биопленкообразование штаммов было показано ранее [14, 29]. Тенденция к формированию более массивных биопленок на поверхности латексного катетера штаммами с положительным генетическим профилем была отмечена для всех генов, участвующих в адгезии.

Наличие у микроорганизма нескольких генов не всегда проявляется в синергетическом действии. Например, в исследовании Ulett G.C. и соавт. (2007) было продемонстрировано, что в присутствии фимбрий I типа, которые предотвращают тесный контакт бактериальных клеток, влияние Ag43 на аутоагрегацию и образование биопленки уменьшалось [37]. Учитывая данный факт и многообразие комбинаций генов адгезинов в исследуемых UPEC, было достаточно сложно установить достоверные связи между наличием какого-либо гена и уровнем адгезии или биопленкообразования штаммов. Несмотря на это, тенденции к более эффективному закреплению в случае адгезии к эритроцитам, а также в случае неспецифической адгезии к стеклу прослеживаются у фимбриальных генов. Афимбриальные адгезины или белки наружной мембраны, напротив, в большей степени обуславливают неспецифическое связывание с гидрофобной поверхностью полистирола, что ранее было описано для аутотранспортного UraG [38] или поверхностного антигена Ag43а [37]. Интересно, что при формировании биопленки на катетере больше преимуществ имели штаммы, у которых были детектированы комбинации генов обоих типов адгезинов.

Следует отметить, что штаммы, несущие множественные детерминанты адгезии, чаще принадлежат к филогруппе B2, ассоциированной с высоким уровнем вирулентности UPEC. При этом внутри группы B2 все штаммы имеют не менее трех генов адгезии. Расчет отношения шансов показал, что гены изученных адгези-

нов намного чаще встречались в данной группе, за исключением *fimH* (OR = 0,938), кодирующего универсальные структуры для адгезии *E. coli*. Аналогичные данные были получены Yahiaoui M. и соавт. (2015), которые показали, что полирезистентные UPEC филогрупп В2 и D чаще обладали факторами вирулентности, участвующими в колонизации и длительном персистировании у людей. При этом фимбрии 1 типа (*fimH*) были «вездесущими» (97,1%), а Р-фимбрии (*papA* и *papGII*), S-фимбрии (*sfaDE*) и Afa/Dg присутствовали в основном у представителей филогруппы В2 [40]. В проведенном в Иране исследовании по изучению взаимосвязи между филогенетической группой штамма и присутствием маркеров вирулентности среди UPEC выявлена существенная связь между группой В2 и всеми изученными генами адгезии (*fimH*, *papC*, *papG*, *afa*, *sfa/foc*) [28]. В отличие от большинства сообщений о филогенетическом разнообразии UPEC, исследование Khairy R.M. и соавт. (2019) выявило, что наиболее распространенной была филогенетическая группа А, а группа В2 была второй по частоте встречаемости. Но в этом исследовании также делается вывод, что штаммы с комбинированными паттернами вирулентности из четырех или пяти генов, включая адгезин-ассоциированные детерминанты, принадлежали только к филогенетической группе В2 [21].

Заключение

Настоящее исследование свидетельствует о высокой распространенности адгезин-кодирующих генов в UPEC и подтверждает многочисленные данные о том, что эти структуры являются ключевыми факторами развития ИМВП. Множественные гены адгезии (4 и более) детектированы почти у половины культур,

при этом более чем в 60% штаммов присутствуют одновременно гены и фимбриальных, и афимбриальных адгезинов. Показано, что группа UPEC может быть высоко гетерогенной по адгезивному профилю: среди 33 штаммов были определены 23 индивидуальные комбинации изученных генов. В целом у штаммов — носителей генов фимбриальных адгезинов выявлены тенденции к более высокому уровню биопленкообразования и специфической и неспецифической адгезии к стеклу.

Механизмы колонизационной активности UPEC разнообразны и до конца не изучены, но, безусловно, особенности адгезии и биопленкообразования детерминируются целой группой факторов, каждый из которых принимает участие на конкретном этапе патогенеза ИМВП. Знания о молекулярных механизмах, обеспечивающих сайт-специфическое взаимодействие и проявление патогенных свойств бактерий в определенном локусе, а также об ответной реакции макроорганизма постоянно пополняются. Например, профили углеводов ткани хозяина и защитных молекул, таких как белок Тамма–Хорсфалла (Tamm–Horsfall protein), являются важными детерминантами FimH-опосредованной бактериальной адгезии. С другой стороны, возникающие в результате мутаций или горизонтального переноса варианты различных адгезинов могут расширять возможности микроорганизмов, в частности UPEC, в освоении новых экологических ниш. Остается открытым вопрос, связанный с обнаружением у штаммов UPEC адгезинов, считающихся специфичными для EPEC или APEC: происходит ли изменение факторов патогенности UPEC, обусловленное трансфером генетических детерминант между бактериями, или «не-UPEC» популяции бактерий колонизируют нетипичные для них биотопы?

Список литературы/References

1. Брилис В.И., Брилен Т.А., Ленцнер Х.П. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лабораторное дело. 1986. № 4. С. 210–212. [Brilis V.I., Brilen T.A., Lencner Ch.P. The methodology for studying the adhesive process of microorganisms. *Laboratornoe delo = Laboratory Science*, 1986, no. 4, pp. 210–212. (In Russ.)]
2. Бухарин О.В., Гриценко В.А., Вялкова А.А. Факторы уропатогенности бактерий: роль в патогенезе и значение в диагностике пиелонефрита // Нефрология и диализ. 2001. Т. 3, № 4. С. 469–475. [Bukharin O.V., Gritsenko V.A., Vyalkova A.A. Factors of uropathogenicity of bacteria: role in pathogenesis and importance in diagnosis of pyelonephritis. *Nefrologia i dializ = Nephrology and Dialysis*, 2001, vol. 3, no. 4, pp. 469–475. (In Russ.)].
3. Жабченко И.А. Уропатогенные штаммы *Escherichia coli*: особенности функционирования, факторы вирулентности, значение в клинической практике // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т. 16, № 2. С. 201–206. [Zhabchenko I.A. Uropathogenic stamms of *Escherichia coli*: features of functioning, factors of virulence, value in clinical practice. *Tavrisheskiy medico-biologicheskii vestnik = Tavricheskiy Medical-Biological Bulletin*, 2013, vol. 16, no. 2, pp. 201–206. (In Russ.)]
4. Николаев Ю.А. Регуляция адгезии у бактерий *Pseudomonas fluorescens* под влиянием дистантных межклеточных взаимодействий // Микробиология. 2000. Т. 69, № 3. С. 356–361. [Nikolaev U.A. Regulation of adhesion in bacteria *Pseudomonas fluorescens* under the influence of dissentative intercellular interactions. *Mikrobiologiya = Microbiology*, 2000, vol. 69, no. 3, pp. 356–361. (In Russ.)]
5. Abe C.M., Salvador F.A., Falsetti I.N., Vieira M.A.M., Blanco J., Blanco J.E. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) strains may carry virulence properties of diarrhoeagenic *E. coli*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2008, vol. 52, pp. 397–406. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00388.x

6. Allsopp L.P., Beloin C., Ulett G.C., Valle J., Totsika M., Sherlock O., Ghigo J.M., Schembri M.A. Molecular characterization of UpaB and UpaC, two new autotransporter proteins of uropathogenic *Escherichia coli* CFT073. *Infect. Immun.*, 2012, vol. 80, pp. 321–332. doi: 10.1128/IAI.05322-11
7. Antão E.M., Ewers C., Gürlebeck D., Preisinger R., Homeier T., Li G., Wieler L.H. Signature-tagged mutagenesis in a chicken infection model leads to the identification of a novel avian pathogenic *Escherichia coli* fimbrial adhesin. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 11: e7796. doi: 10.1371/journal.pone.0007796
8. Asadi S., Kargar M., Solhjo K., Najafi A., Ghorbani-Dalini S. The association of virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* with antibiotic resistance, Jundishapur. *J. Microbiol.*, 2014, vol. 7, no. 5: e9936. doi: 10.5812/jjm.9936
9. Bahrani-Mougeot F.K., Buckles E.L., Lockatell C.V., Hebel J.R., Johnson D.E., Tang C.M. Type 1 fimbriae and extracellular polysaccharides are preeminent uropathogenic *Escherichia coli* virulence determinants in the murine urinary tract. *Mol. Microbiol.*, 2002, vol. 45, no. 4, pp. 1079–1093. doi: 10.1046/j.1365-2958.2002.03078.x
10. Bashir S., Haque A., Sarwar Y., Ali A., Anwar M.I. Virulence profile of different phylogenetic groups of locally isolated community acquired uropathogenic *E. coli* from Faisalabad region of Pakistan. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.*, 2012, vol. 11: 23. doi: 10.1186/1476-0711-11-23
11. Chakraborty A., Adhikari P., Shenoy S., Saralaya V. Molecular characterization of uropathogenic *Escherichia coli* isolates at a tertiary care hospital in South India. *Ind. J. Med. Microbiol.*, 2017, vol. 35, pp. 305–310. doi: 10.4103/ijmm.IJMM_14_291
12. Chapman T.A., Wu X.Y., Barchia I., Bettelheim K.A., Driesen S., Trott D., Wilson M., Chin J.J. Comparison of virulence gene profiles of *Escherichia coli* strains isolated from healthy and diarrheic swine. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2006, vol. 72, no. 7, pp. 4782–4795. doi: 10.1128/AEM.02885-05
13. Dadi B.R., Abebe T., Zhang L., Mihret A., Abebe W., Amogne W. Distribution of virulence genes and phylogenetics of uropathogenic *Escherichia coli* among urinary tract infection patients in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 108. doi: 10.1186/s12879-020-4844-z
14. Fattahi S., Kafil H.S., Nahai M.R., Asgharzadeh M., Nori R., Aghazadeh M. Relationship of biofilm formation and different virulence genes in uropathogenic *Escherichia coli* isolates from Northwest Iran. *GMS Hyg. Infect. Control.*, 2015, vol. 10: doc11. doi: 10.3205/dgkh000254
15. 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, vol. 13, no. 5, pp. 269–284. doi: 10.1038/nrmicro3432
16. Guiral E., Bosch J., Vila J., Soto S.M. Prevalence of *Escherichia coli* among samples collected from the genital tract in pregnant and non-pregnant women: relationship with virulence. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2011, vol. 314, pp. 170–173. doi: 10.1111/j.1574-6968.2010.02160.x
17. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1991, vol. 4, no. 1, pp. 80–128. doi: 10.1128/cmr.4.1.80
18. Johnson J.R., Russo T.A. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC): the “other bad *E. coli*”. *J. Lab. Clin. Med.*, 2002, vol. 139, pp. 155–162. doi: 10.1067/mlc.2002.121550
19. Johnson J.R., Stell A.L. Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. *J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 181, no. 1, pp. 261–272. doi: 10.1086/315217
20. Jones B.W. Glial cells missing: a genetic switch that controls glial versus neuronal fate. *Cell*, 1995, vol. 82, no. 6, pp. 1013–1023. doi: 10.1016/0092-8674(95)90280-5
21. 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, vol. 14, no. 9: e0222441. doi: 10.1371/journal.pone.0222441
22. Le Bouguenec C. Adhesins and invasins of pathogenic *Escherichia coli*. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2005, vol. 295, no. 6–7, pp. 471–478. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.07.001
23. Le Bouguenec C., Archambaud M., Labigne A. Rapid and specific detection of the pap, afa, and sfa adhesin-encoding operons in uropathogenic *Escherichia coli* strains by polymerase chain reaction. *J. Clin. Microbiol.*, 1992, vol. 30, pp. 1189–1193.
24. Melican K., Sandoval R.M., Kader A., Josefsson L., Tanner G.A., Molitoris B.A., Richter-Dahlfors A. Uropathogenic *Escherichia coli* P and Type 1 fimbriae act in synergy in a living host to facilitate renal colonization leading to nephron obstruction. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7, no. 2: e1001298. doi: 10.1371/journal.ppat.1001298
25. Merritt J.H., Kadouri D.E., O’Toole G.A. Growing and analyzing static biofilm. *Curr. Protoc. Microbiol.*, 2005, chapter 1, unit 1: 1B.1. doi: 10.1002/9780471729259.mc01b01s00
26. Morales-Espinosa R., Hernandez-Castro R., Delgado G., Mendez J.L., Navarro A., Manjarrez A., Cravioto A. UPEC strain characterization isolated from Mexican patients with recurrent urinary infections. *J. Infect. Develop. Count.*, 2016, vol. 10, no. 4, pp. 317–328. doi: 10.3855/jidc.6652
27. Mulvey M.A. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol.*, 2002, vol. 4, no. 5, pp. 257–271. doi: 10.1046/j.1462-5822.2002.00193.x
28. 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, vol. 63, no. 3, pp. 335–343. doi: 10.1007/s12223-017-0570-3
29. Naves P., del Prado G., Huelves L., Gracia M., Ruiz V., Blanco J., Dahbi G., Blanco M., del Carmen Ponte M., Soriano F. Correlation between virulence factors and *in vitro* biofilm formation by *Escherichia coli* strains. *Microb. Pathog.*, 2008, vol. 45, no. 2, pp. 86–91. doi: 10.1016/j.micpath.2008.03.003
30. O’Hara R.W., Jenks P.J., Emery M., Upton M. Rapid detection of extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* multi-locus sequence type 127 using a specific PCR assay. *J. Med. Microbiol.*, 2018, vol. 68, no. 2, pp. 188–196. doi: 10.1099/jmm.0.000902
31. Rasha M.K., Ebtisam S.M., Hend M.A.G., Soha S.A. Phylogenetic classification and virulence genes profiles of uropathogenic *E. coli* and diarrhegenic *E. coli* strains isolated from community acquired infections. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 9: e0222441. doi: 10.1371/journal.pone.0222441

32. Sheikh A.F., Goodarzi H., Yadyad M.J., Amin S.A.M., Jomehzadeh N., Ranjbar R., Moradzadeh M., Azarpira S., Akhond M.R., Hashemzadeh M. Virulence-associated genes and drug susceptibility patterns of uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. *Infect. Drug Resist.*, 2019, vol. 12, pp. 2039–2047. doi: 10.2147/IDR.S199764
33. 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. *Veter. Quart.*, 2018, vol. 38, no. 1, pp. 79–87. doi: 10.1080/01652176.2018.1519321
34. Szemiako K., Krawczyk B., Samet A., Śledzińska A., Nowicki B., Nowicki S., Kur J. A subset of two adherence systems, acute pro-inflammatory pap genes and invasion coding *dra*, *fim* or *sfa*, increases the risk of *Escherichia coli* translocation to the bloodstream. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2013, vol. 32, pp. 1579–1582. doi: 10.1007/s10096-013-1913-x
35. Terlizzi M.E., Gribaudo G., Maffei M.E. Uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) infections: virulence factors, bladder responses, antibiotic, and non-antibiotic antimicrobial strategies. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8: 1566. doi: 10.3389/fmicb.2017.01566
36. Tiba M.R., Yano T., Leite Dda S. Genotypic characterization of virulence factors in *Escherichia coli* strains from patients with cystitis. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 2008, vol. 50, no. 5, pp. 255–260. doi: 10.1590/s0036-46652008000500001
37. Ulett G.C., Valle J., Beloin C., Sherlock O., Ghigo J.M., Schembri M.A. Functional analysis of antigen 43 in uropathogenic *Escherichia coli* reveals a role in long-term persistence in the urinary tract. *Infect. Immun.*, 2007, vol. 75, no. 7, pp. 3233–3244. doi: 10.1128/IAI.01952-06
38. 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, vol. 190, pp. 4147–4161. doi: 10.1128/JB.00122-08
39. Wiles T.J., Kulesus R.R., Mulvey M.A. Origins and virulence mechanisms of uropathogenic *Escherichia coli*. *Exp. Mol. Pathol.*, 2008, vol. 85, no. 1, pp. 11–19. doi: 10.1016/j.yexmp.2008.03.007
40. 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, vol. 21, pp. 516–526. doi: 10.1089/mdr.2015.0045
41. 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, vol. 47, no. 6, pp. 455–461. doi: 10.1016/j.jmii.2013.07.010
42. Zhao L., Gao S., Huan H., Xu X., Zhu X., Yang W., Gao Q., Lui 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, vol. 155, pp. 1634–1644. doi: 10.1099/mic.0.024869-0

Авторы:

Кузнецова М.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии и биотехнологии, «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал ПФИЦ УрО РАН, г. Пермь, Россия;

Гизатуллина Ю.С., аспирант лаборатории молекулярной микробиологии и биотехнологии, «Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» — филиал ПФИЦ УрО РАН, г. Пермь, Россия.

Authors:

Kuznetsova M.V., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Microbiology and Biotechnology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation;

Gizatullina J.S., PhD Student, Laboratory of Molecular Microbiology and Biotechnology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation.

Поступила в редакцию 16.03.2020
Принята к печати 21.05.2020

Received 16.03.2020
Accepted 21.05.2020

Иллюстрация к статье «Генетические профили адгезии и адгезивная вариабельность уропатогенных штаммов *Escherichia coli*» (авторы: М.В. Кузнецова, Ю.С. Гизатуллина) (с. 481–490)

Illustration for the article “Genetic adhesion profiles and adhesive variability of uropathogenic *Escherichia coli* strains” (authors: Kuznetsova M.V., Gizatullina J.S.) (pp. 481–490)

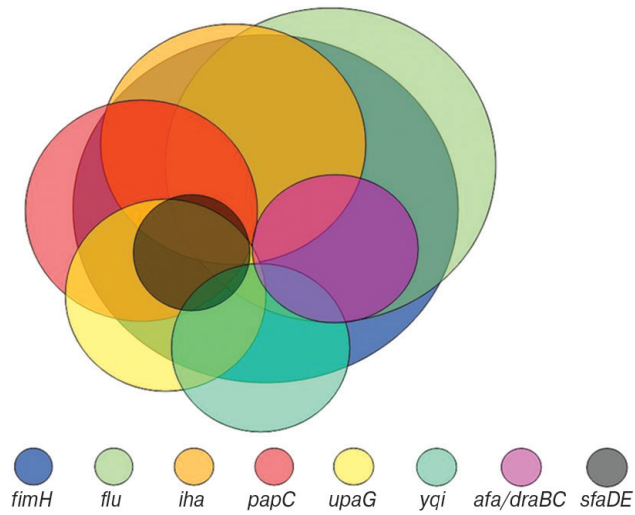


Рисунок 1. Варианты комбинаций генов адгезинов среди штаммов UPEC

Figure 1. Variants of adhesin gene combinations among UPEC strains