

2
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>

БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

Оренбургская область
Гора Змеиная
Вельмовский П.В.



2023

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Коллектив авторов, 2023

УДК 579.842.11+579.64

М.В. Кузнецова¹, Ю.С. Поспелова², В.С. Михайловская¹

СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫЕ ЖИВОТНЫЕ И ПТИЦА – РЕЗЕРВУАР ПАТОГЕННЫХ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ПАТОГЕННЫХ *ESCHERICHIA COLI*, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ УГРОЗУ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА

¹ «Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» – филиал ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия

² ООО «Централизованная клинико-диагностическая лаборатория», Пермь, Россия

Колибактериоз является основной инфекционной патологией по количеству случаев заболеваемости и летальности сельскохозяйственных животных и птицы, несмотря на широкое использование современных антибиотиков и вакцин. Многочисленные исследования показали, что природные популяции *E. coli* могут представлять опасность для здоровья людей. Животные признаны основным резервуаром диареогенных *E. coli* (DEC), но вопрос, являются ли они источником патогенных для человека экстраинтестинальных *E. coli* (ExPEC), все еще остается открытым. Внутривидовая гетерогенность *E. coli* опосредована возможностью горизонтального переноса генетических детерминант, ассоциированных с вирулентностью и антибиотикостойчивостью, и отражает высокую степень генетической пластичности и адаптивности бактерий в меняющихся условиях среды обитания возбудителя. В результате появляются гибридные и гетеропатогенные представители, сочетающие комбинации генов, характерные для разных патотипов эшерихий. Наряду с этим, формируется субпопуляция штаммов *E. coli* с фенотипом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). В статье представлены обобщенные результаты изучения биологических свойств и распространенности генетических детерминант патогенности и антибиотикорезистентности штаммов *E. coli*, выделенных от здоровых и больных сельскохозяйственных животных, полученные ранее в ходе выполнения научных проектов. Результаты наших исследований расширяют представления о механизмах адаптации бактерий в окружающей среде и будут способствовать большему пониманию механизмов внутривидового разнообразия *E. coli*. Для практической ветеринарной медицины полученные данные могут служить эпидемиологическим инструментом в планировании и реализации методов профилактики и контроля эшерихиозов сельскохозяйственных животных.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, сельскохозяйственные животные, колибактериоз, ассоциированные с вирулентностью и антибиотикостойчивостью гены, гетеропатогенные и гибридные патотипы.

Kuznetsova M.V.¹, Pospelova J.S.², Mihailovskaya V.S.¹

FARM ANIMALS AND POULTRY ARE A RESERVOIR OF PATHOGENIC AND POTENTIALLY PATHOGENIC *ESCHERICHIA COLI* THAT POSE A THREAT TO HUMAN HEALTH

¹ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Perm, Russia

² Centralized Clinical Diagnostic Laboratory LLC, Perm, Russia

Colibacillosis is the main infectious disease in terms of the number of cases of morbidity and mortality of farm animals and poultry, despite the widespread use of modern antibiotics and vaccines. Numerous studies have shown that environmental populations of *E. coli* can pose a danger to human health. Farm animals are the main reservoir of diarrheagenic *E. coli* (DEC), but

the question of whether animals are the source of human extraintestinal pathogenic *E. coli* (ExPEC) is still open. The intraspecies heterogeneity of *E. coli* is due to the horizontal transfer of virulence-associated and antibiotic resistance genes, and reflects the high genetic plasticity and adaptability of bacteria in changing environmental conditions. As a result, hybrid- and heteropathogenic strains combining genes of different pathotypes appear. Along with this, multidrug-resistant *E. coli* appear. This article presents the previously obtained results of studying the biological properties, prevalence virulence-associated and antibiotic resistance genes of *E. coli* strains isolated from healthy and sick farm animals. The results of our research expand the knowledge about the mechanisms of bacterial adaptation in the environment and will contribute to a greater understanding of the intraspecies diversity of *E. coli*. For veterinary medicine, the obtained data can be an epidemiological tool for the prevention and control of colibacillosis of farm animals.

Key words: *Escherichia coli*, farm animals, colibacillosis, virulence-associated genes, antibiotic-resistance genes, hybrid- and hetero-pathogenic strains.

Введение

Существует большое разнообразие инфекций, которые могут возникать у человека вследствие контакта с зараженными животными или употребления инфицированной сельскохозяйственной продукции. Каждый год возбудителями зоонозных заболеваний поражаются около 2,5 миллиардов человек, из которых 2,7 миллиона случаев заканчиваются смертельным исходом. Предполагается, что более 75% новых болезней животных имеют зоонозный потенциал [34]. Некоторые из возбудителей таких заболеваний, возникающих в биологически небезопасных агропромышленных комплексах, становятся эпидемически опасными. Так, COVID-19 (SARS-CoV-2), высокопатогенный «птичий грипп» (HPAI A (H5N1)), ближневосточный респираторный синдром (MERS-CoV) – самые яркие примеры новых зоонозных инфекций вирусной этиологии. У большей части из них доказано или предполагается участие сельскохозяйственных животных в передаче возбудителя инфекции [40].

Сельскохозяйственные животные и птица могут быть носителем и многих патогенных для человека возбудителей бактериальных инфекций. Колибактериоз и сальмонеллез являются наиболее распространенными болезнями животных, передающимися человеку. Колибактериоз, на долю которого приходится до 30% всех острых кишечных инфекций человека, и, в первую очередь, детей [16, 21, 22], является основной инфекционной патологией по количеству случаев заболеваемости и летальности животных, несмотря на широкое использование современных антибиотиков и вакцин. Заболевание протекает остро и характеризуется интоксикацией, массивной диареей, приводящей к обезвоживанию организма и нарушению работы сердечно-сосудистой

и центральной нервной систем [31]. Согласно многочисленным исследованиям, распространенность колибактериоза колеблется в широких пределах, от 5,4 до 100%, а связанная с ним смертность телят, по приблизительным оценкам, составляет около 20% [11]. У сельскохозяйственной птицы наиболее частая форма колибактериоза характеризуется респираторной формой заболевания (аэросаккулитом), за которой следует генерализованная инфекция (перикардит и сепсис) [33]. Колибактериоз составляет от 30% до 80% всех инфекций сельскохозяйственной птицы, а вспышки инфекции на птицеводческих предприятиях являются причиной смертности поголовья до 30% [2, 31, 36].

История рода *Escherichia* ведет свое начало с 1885 г., когда молодой мюнхенский педиатр Т. Эшерих, применяя разработанные Р. Кохом новые методы, выделил в кишечном содержимом новорожденных бактерии, встречающиеся практически во всех пробах. Он назвал их *Bacterium coli commune* (лат. кишечная палочка, присутствующая у всех). С 1937 г. бактерии под таксоном *E. coli* вошли в состав семейства *Enterobacteriaceae*. Кроме него в род *Escherichia* на сегодняшний день входят виды: *Escherichia marmotae*, *Escherichia albertii*, *Escherichia fergusonii* и представители различных групп – Clades I-V (рис. 1) [42]. Изоляты последних нельзя отличить от *E. coli* с помощью традиционных биохимических тестов, и поэтому они называются «загадочными».

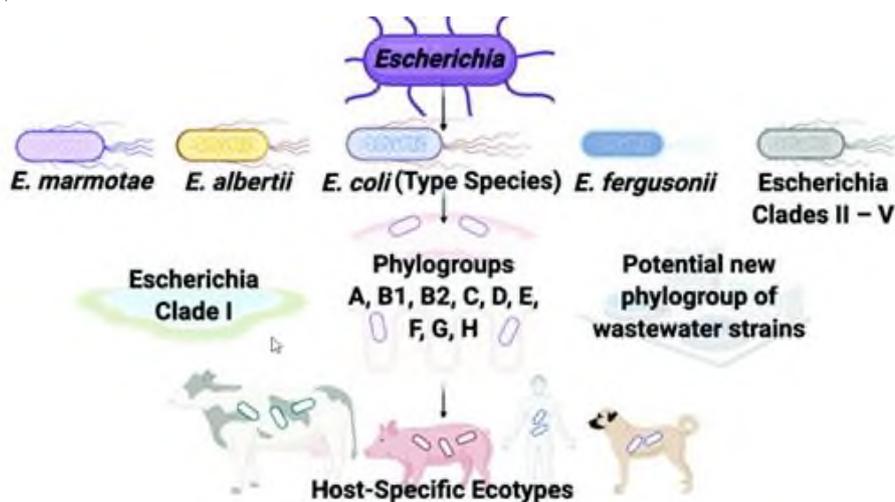


Рис. 1. Таксономическая и филогенетическая структура рода *Escherichia* и типового вида *E. coli* [42].

В конце 90-х гг. была предложена филогенетическая классификация *E. coli*, дифференцирующая эти бактерии на субвидовом уровне на основе эволюционных связей. На сегодняшний день количество филогрупп расширено

до восьми распознаваемых, семь из которых принадлежат к *E. coli sensu stricto* (A, B1, B2, C, D, E, F), а одна соответствует скрытой группе I. Например, известно, что среди внекишечных штаммов преобладают B2 и D. Именно у представителей этих групп, в сравнении с другими филогруппами, найдено большинство генов вирулентности.

В соответствие с экологической и патогенетической значимостью бактерий выделяют патогенные, условно-патогенные и комменсальные *E. coli* [19]. Безусловные патогены – диареегенные эшерихии (DEC), подразделяют на семь патотипов: энтеропатогенные *E. coli* (EPEC), энтеротоксигенные *E. coli* (ETEC), энтероинвазивные *E. coli* (EIEC), энтерогеморрагические *E. coli*, включающие шигатоксин-продуцирующие *E. coli* (EHEC/STEC), энтероаггративные *E. coli* (EAEC/EAgEC), диффузно-адгезивные/диффузно-адгерентные *E. coli* (DAEC) и адгерентно-инвазивные *E. coli* (AIEC) [20] (рис. 2).

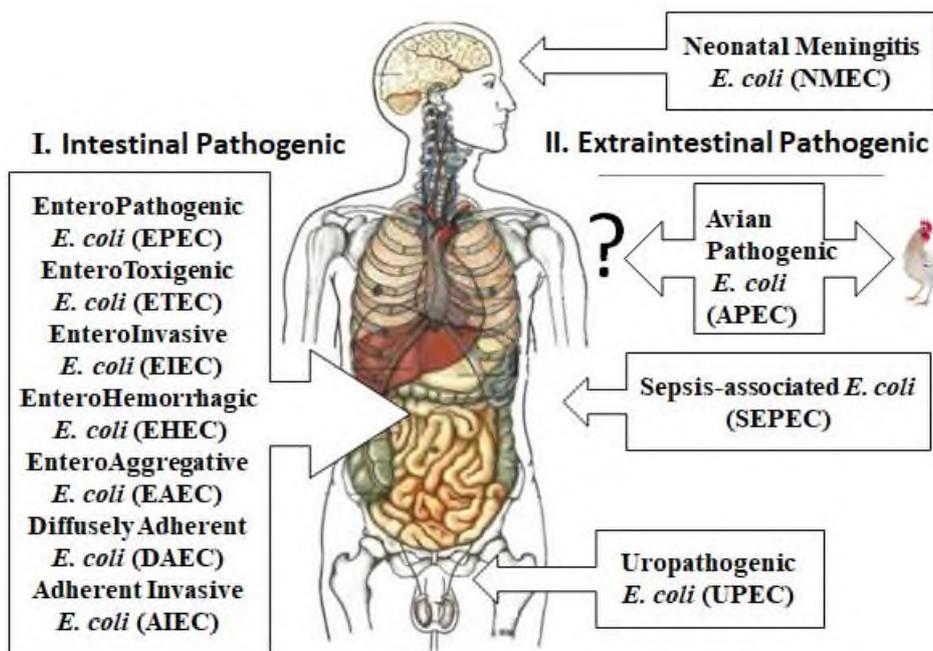


Рис. 2. Патотипы *E. coli* [по 20].

Экстраинтестинальные *E. coli* (ExPEC), вызывающие инфекционные заболевания за пределами кишечного тракта, подразделяются на уропатогенные *E. coli* (UPEC), вызывающие инфекции мочевыводящих путей, сепсис-ассоциированные (SEPEC), менингит-ассоциированные у новорожденных *E. coli* (NMEC) и штаммы *E. coli*, патогенные для птиц (APEC).

Многочисленные исследования показали, что природные популяции *E. coli* могут представлять опасность для здоровья людей [12, 27, 32]. С одной стороны, выявлена возможность трансмиссии штаммов через продукты пита-

ния, в том числе, молоко, мясо птицы и крупного рогатого скота [7, 41], с другой – обнаруженное наличие у представителей DEC и ExPEC, выделенных от человека и животных, сходных филогрупп, серотипов и генетических детерминант патогенности позволяет предположить, что животные штаммы могут быть резервуаром генов вирулентности, а также включать возбудителей зоонозных инфекций [29, 38].

Геном эшерихий отличается высокой гетерогенностью, что опосредовано возможностью горизонтального переноса генетических детерминант, ассоциированных с вирулентностью и антибиотикоустойчивостью. В результате появляются гибридные и гетеропатогенные представители, сочетающие комбинации генов, характерные для разных патотипов эшерихий, а также обладающие фенотипом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) [25, 35]. Так, в 2011 г. в Германии, а затем в других странах Европы была зафиксирована вспышка пищевого отравления, вызванная гетеропатогенным штаммом *Escherichia coli* O104:H4 с редкой комбинацией вирулентных генов, полученных, по-видимому, в результате их горизонтального переноса [13]. Генетические детерминанты этого штамма оказались характерными для двух разных групп диареогенных эшерихий – шигатоксин-продуцирующих *E. coli* (STEC) и энтероаггративных *E. coli* (EAEC), и, кроме того, он характеризовался резистентностью к бета-лактамам за счет продукции бета-лактамаз, а также был устойчив к аминогликозидам. Штамм представлял новый высокопатогенный вариант, так как ранее серотип *E. coli* O104, не вызывал вспышек заболевания. Исследования Mageiros L. et al. (2021) показали, что штаммы патотипа APPEC, возникают из повсеместно распространенных комменсальных кишечных бактерий, в том числе, за счет горизонтального переноса экспрессирующих факторы патогенности генов, позволяя дивергентным клоном вызывать инфекцию птицы [26].

В настоящее время наблюдается рост числа инфекций, вызванных устойчивыми к антибиотикам бактериями, что является одной из основных проблем общественного здравоохранения. Особую значимость имеет резистентность микроорганизмов к антимикробным агентам класса цефалоспоринов, так как эта группа препаратов входит в составленный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) список антибиотиков, критически важных для медицины [10]. Большое внимание уделяется вопросам возникновения и распространения устойчивости бактерий к антибиотикам в местах их обита-

ниях, ассоциированных с сельскохозяйственной или промышленной деятельностью человека, ввиду многих практически важных аспектов этой проблемы, включая безопасность пищевых продуктов [9, 30]. В разных странах проводятся масштабные исследования, посвящённые выявлению у бактерий устойчивости к антибиотикам в организме сельскохозяйственных животных и птиц, а также в продуктах питания, получаемых на сельскохозяйственных фермах, где используются антибиотики. Выявлено, что среди изолятов *E. coli*, циркулирующих на российских предприятиях птицеводства и животноводства, более половины имеют множественную резистентность [3]. Многократно показана связь между применением антибиотиков для лечения или улучшения состояния сельскохозяйственных животных и обнаружением устойчивых микроорганизмов в условиях агропромышленных комплексов – в организме животного, пищевой продукции или окружающей среде [28, 37]. Выход антибиотикоустойчивых штаммов бактерий в окружающую среду через отходы животного происхождения еще больше увеличивает «резервуар сопротивления», существующий в микробиоме природных биотопов [17, 18, 39]. В связи с вышесказанным, направление исследований по распространению антибиотикоустойчивости среди бактерий закономерно перешло к изучению микроорганизмов, попадающих в природные биотопы из различных источников, в том числе сельскохозяйственных. Цель наших исследований – дать биологическую характеристику штаммов *E. coli*, циркулирующих в популяции здоровых и больных сельскохозяйственных животных с оценкой встречаемости детерминант вирулентности и антибиотикоустойчивости.

Патогенный потенциал и распространенность детерминант устойчивости к антибактериальным агентам штаммов *E. coli*, циркулирующих в популяции здоровых сельскохозяйственных животных (ранее данные представлены в [6]). Известно, что здоровые животные могут являться источником микроорганизмов с высоким вирулентным потенциалом, обусловленным присутствием генов патогенности, кодирующих адгезины, токсины, факторы устойчивости к системам защиты макроорганизма, а также белки систем поглощения железа. Скрининг генов, ассоциированных с вирулентностью, методом ПЦР у штаммов *E. coli*, выделенных из фекалий здоровых животных (крупный рогатый скот, куры, перепела, кролики, свиньи) частных фермерских хозяйств и предприятий промышленного животноводства Пермского края, показал, что геномы 68 (94,4%) из 72 штаммов, выде-

ленных от здоровых сельскохозяйственных животных, содержали более одного гена, ассоциированного с вирулентностью. Практически у всех штаммов (90,3%) был детектирован хотя бы один ген, кодирующий адгезин, у 2,8% – хотя бы один ген, кодирующий токсин, и 59,7% культур содержали какой-либо ген общей патогенности (кодирующий фактор устойчивости к системам защиты макроорганизма). Анализ комбинаций генов, ассоциированных с вирулентностью, показал сравнительную гомогенность их распределения в популяции здоровых животных. Одновременное присутствие генов токсинов, адгезинов и белков защиты, опосредующее наибольший патогенный потенциал, было выявлено у 28 (38,9%) культур (рис. 3). Вероятность обнаружить среди штаммов, у которых детектирован ген(ы) токсинов, два и более дополнительных гена, связанного с вирулентностью, была статистически выше, чем среди штаммов, у которых не было детектировано генов токсинов (F -test; $p < 0,01$).

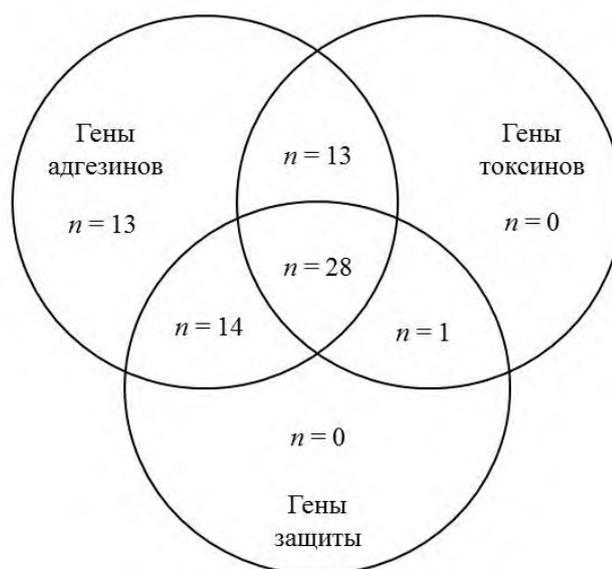


Рис. 3. Комбинации генов адгезинов, токсинов, общей патогенности (защиты) в штаммах коллекции *E. coli*, выделенных от здоровых сельскохозяйственных животных, n – число штаммов *E. coli*, содержащих соответствующие гены или их комбинации.

Гены, связанные с адгезией, были обнаружены у всех штаммов. Ген *fimH*, кодирующий адгезин фимбрий 1 типа, был самым распространенным (88,9%). Вторым по встречаемости оказался ген афимбриального адгезина *afa/draBC* (45,8%). Детерминанты, кодирующие S-фимбрии, были обнаружены в 20,8% случаях. Ген *rapC* детектировали у 13,9% культур, *flu* – у 22,2%, *iha* не был выявлен. Большинство штаммов (82,4%) содержали гены двух и

более типов адгезинов. У части изученных изолятов *E. coli* выявлены гены гемолизинов *hlyA* (12,5%) и *hlyF* (27,8%), энтероаггративного энтеротоксина *east1* (23,6%), термостабильного токсина *est1* (6,9%). У небольшого количества исследуемых культур были детектированы гены шига-подобного токсина первого типа *stx1* (1,4%) и второго типа *stx2* (6,9%), обладающие цитотоксическим и энтеротоксическим эффектом. Гена цитотоксического некротического фактора 1 *cnf1* обнаружено не было (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости генов токсинов среди штаммов *E. coli*, выделенных от здоровых животных

Источник	Всего изученных	Частота встречаемости <i>tox</i> -генов, n (%)						
		<i>stx1</i>	<i>stx2</i>	<i>hlyA</i>	<i>hlyF</i>	<i>cnf1</i>	<i>east1</i>	<i>est1</i>
Крупный рогатый скот	49 (100%)	1 (2,0)	3 (6,1)	9 (18,4)	15 (30,6)	0 (0)	12 (24,5)	5 (10,2)
Птицы	16 (100%)	0 (0)	2 (12,5)	0 (0)	5 (31,3)	0 (0)	5 (31,3)	0 (0)
Все животные	72 (100%)	1 (1,4)	5 (6,9)	9 (12,5)	20 (27,8)	0 (0)	17 (23,6)	5 (6,9)

Все штаммы, в геноме которых были детектированы гены токсинов, содержали какой-либо дополнительный ген патогенности: *iroN*, *iss*, *kpsMIII*, *usp*, *ompT*. Ген синтеза капсулы *kpsMIII* был обнаружен у 15,3% штаммов. В 9,7% случаев детектировали ген *iss*, определяющий повышенную выживаемость в сыворотке. Ген белка OmpT, расщепляющий чужеродный пептидный материал (в том числе противомикробные пептиды макроорганизма), выявили в 22,2% случаев. Дополнительно у 18,1% штаммов был детектирован ген катехолатного сидерофора *iroN*. Известно, что синтез бактериями железохелатирующих соединений обеспечивает способность клеток к захвату железа, что дает микроорганизмам преимущество при колонизации макроорганизма [23]. Следует отметить, что среди штаммов, полученных от здоровых сельскохозяйственных животных, гены, ассоциированные с вирулентностью, чаще и в наиболее разнообразных комбинациях (включая гены шига-подобных токсинов) встречались у *E. coli*, изолированных от крупного рогатого скота.

На основании обнаруженных генов патогенности были определены «классические», гетеропатогенные и гибридные штаммы. Среди культур, изолированных от здоровых животных, выявлено шесть STEC-штаммов, в том числе один гетеропатогенный штамм, содержащий одновременно гены-маркеры патотипов STEC и ETEC. Результаты подтверждают тот факт, что

сельскохозяйственные животные представляют резервуар STEC-штаммов, которые могут стать причиной как вспышек на сельскохозяйственных предприятиях, так и пищевых отравлений [7]. Следует отметить, что были обнаружены гибридные патотипы ExPEC/STEC и ExPEC/ETEC, однако их встречаемость составила не более 4,1%. Тем не менее, обнаружение таких штаммов вызывает опасения, поскольку они могут вызвать тяжелые инфекционные заболевания как у сельскохозяйственных животных, так и людей. Один штамм принадлежал к патотипу UPEC, поскольку содержал ген *usp*, а также гены *hlyA*, *papC*, *sfaDE*, *afa/draBC*, часто ассоциированные с уропатогенными культурами.

Учитывая вышесказанное, далее представляло интерес оценить распространенность антибиотикоустойчивости и трех генов бета-лактамаз различных типов в субпопуляциях *E. coli*, выделенных от здоровых животных. Среди исследованных штаммов к ампициллину были устойчивы 59,7% культур, тетрациклину – 48,6%, хлорамфениколу – 16,7%, цефоперазону, цефтриаксону, азтреонаму – 13,9%, цефепиму – 12,5%, норфлоксацину и ципрофлоксацину – 8,3%, левофлоксацину – 6,9%, гентамицину – 2,8%, все штаммы были чувствительны к меропенему и амикацину. Фенотипом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) обладали 32,7% культур, так как были устойчивы к антибиотикам трех и более групп. Специфическая амплификация к *bla*_{TEM} выявлена у 59,7% штаммов, к *bla*_{SHV} – у 4,2%, к *bla*_{CTX-M} – у 11,1%. Культуры с фенотипом МЛУ обладали высоким патогенным потенциалом, поскольку чаще содержали более пяти генов, ассоциированных с вирулентностью. Эшерихии, выделенные от коров, демонстрировали более высокий диареогенный потенциал, а *E. coli*, изолированные от телят, чаще содержали гены, ассоциированные с патотипом ExPEC. Последние в целом проявляли большую устойчивость к антимикробным агентам, чем *E. coli*, изолированные от взрослых животных.

Филогенетическая характеристика, зоонозный потенциал и антибиотикоустойчивость *E. coli*, патогенных для птиц (ранее данные представлены в [8, 24]). Поскольку с расширением птицеводства будет увеличиваться угроза распространения колибактериоза сельскохозяйственной птицы, существует острая необходимость в мониторинге птичьих патогенных *E. coli*, изучении генетического разнообразия последних и выявлении штаммов потенциально-патогенных для человека. Определение генов, ассоциированных

с вирулентностью, может быть полезным в комплексной оценке эпидемической и эпизоотической значимости штаммов АРЕС.

Мы проанализировали культуры *E. coli* (n=28), выделенные из органов цыплят-бройлеров с системной коли-инфекцией, выращиваемых на птицефабриках Пермского края. Среди штаммов детектированы представители семи распознаваемых филогрупп (рис. 4).

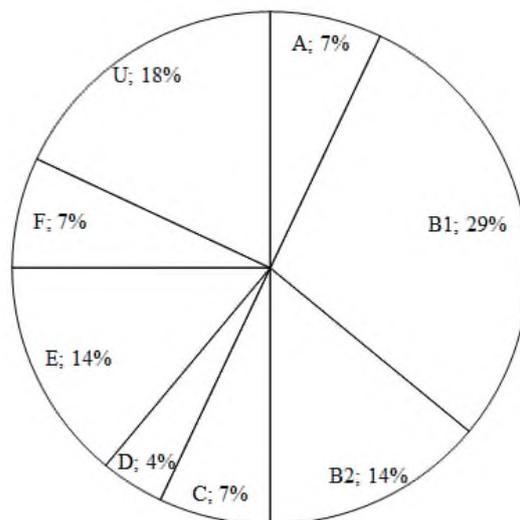


Рис. 4. Доли представителей различных филогрупп среди штаммов АРЕС.

Чаще всего определялась группа В1 – 8 (28,6%) штаммов, вторыми по распространенности были группы В2 и Е – по 4 (14,3%) штамма, А, С и F – по 2 (7,1%) штамма, D – 1 (3,6%) штамм. Известно, что комменсальные изоляты относятся к группам А или В1, а ExPEC в основном происходят из филогрупп В2 или D. Кроме того гены, связанные с вирулентностью ExPEC (в первую очередь, ассоциированы с SEPEC) представлены в штаммах *E. coli* филогруппы Е [15], а гены, связанные с плазмидами ColV/BM (например, *hlyF*, *mig-14-like*, *ompT*, *iutA* и *tsh*), встречались почти в 65% случаев у штаммов филогруппы F [43]. Учитывая, что почти 40% исследованных нами культур принадлежали к филогруппам (В2, D, Е и F), можно предположить, что гены, ассоциированные с вирулентностью ExPEC, будут широко распространены в данной выборке.

Как и следовало ожидать, гены общей патогенности (*fimH*, *kpsMTII*, *ompT*, *iroN*) в выборке АРЕС встречались достаточно часто: в 92,8% случаев штаммы несли ген *fimH*, кодирующий фимбриальный адгезин, 82,1% – имели ген *kpsMTII*, ассоциированный с капсулой, 78,6% – ген *ompT* и 67,9% – ген *iroN*. Среди генов вирулентности, наиболее часто характеризующих патотип АРЕС, самым распространённым был ген специфического птичьего гемоли-

зина *hlyF* (82,1%). Гены специфического птичьего адгезина *yqi*, *iss*, обеспечивающего выживаемость штамма в сыворотке крови, *iutA*, кодирующего рецептор аэробактина, несли 60,7, 57,1 и 35,7% штаммов соответственно. Обращает внимание, что в представленной выборке АРЕС гены диреегенных патотипов встречались часто. Так, гены термостабильных энтеротоксинов *estI/II* были детектированы у 42,9 и 82,1% штаммов, соответственно, термолабильный энтеротоксин (*eltI*) был найден у 14,3%, а больше половины штаммов (60,8%) несли ген энтероаггрегативного термостабильного энтеротоксина (*eastI*). Сравнение штаммов двух групп, выделенных от здоровых и больных птиц, показало, что большинство генов патогенности обнаруживались в популяции штаммов от птиц с признаками колибактериоза (рис. 5).

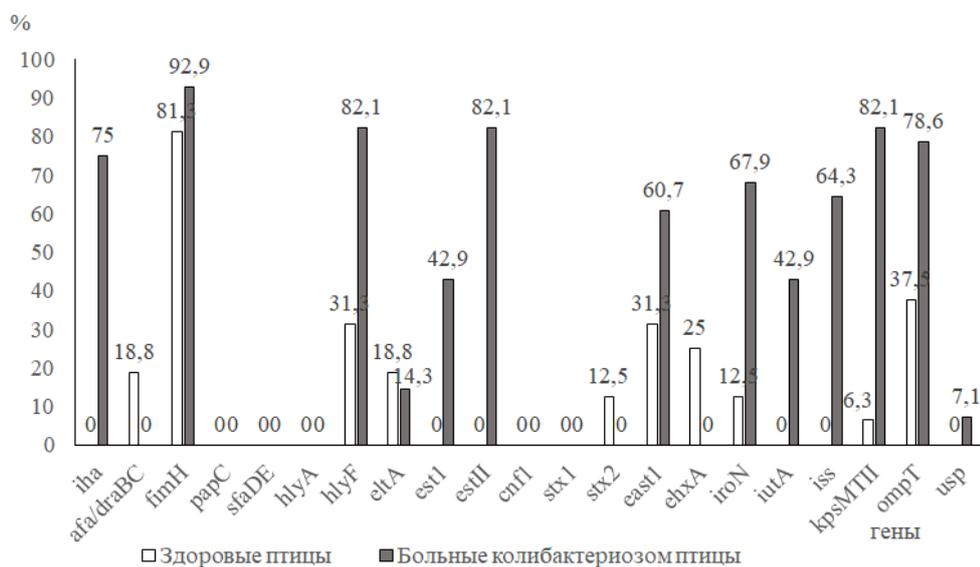


Рис. 5. Распространенности генов патогенности среди *E. coli*, изолированных от здоровых и больных птиц.

Для большинства штаммов АРЕС детектирована устойчивость к ампициллину (82,1%), а к цефтриаксону нечувствительными оказались 15 (53,6%) культур. Устойчивость к аминогликозидам варьировала от 10,8% к амикацину до 46,4% к гентамицину. Уровень резистентности к фторхинолонам, напротив, сходен для цiproфлоксацина (50,0%) и левофлоксацина (46,5%). При сравнении антибиотикочувствительности штаммов АРЕС с группой *E. coli*, выделенных от здоровых птиц, оказалось, что, большее представительство резистентных культур было в группе больных птиц (за исключением амикацина); достоверная разница выявлена для ампициллина, гентамицина, цiproфлоксацина и левофлоксацина. Отмечена высокая устойчивость культур, циркулирующих в популяции здоровых птиц, к тетрациклину. Устойчивость к

бета-лактамам у штаммов АРЕС была опосредована продукцией бета-лактамаз, в том числе бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС). Специфическая амплификация к гену *bla*_{TEM} выявлена у 20 (71,4%) штаммов, вторым по частоте встречаемости оказался *bla*_{CTX-M} (n=15; 53,6%) и только в одном случае определен *bla*_{SHV}. Тогда как в группе *E. coli* от здоровых птиц гены *bla*_{TEM} выявлены только у 5 (31,3%) штаммов, остальные гены, кодирующие бета-лактамазы, не были детектированы.

Таблица 2. Устойчивость к антибиотикам среди штаммов *E. coli*, выделенных от здоровых и больных птиц

Группы антибиотиков	Антимикробный агент	Устойчивые штаммы, %	
		Здоровые птицы (n=16)	Больные колибактериозом птицы (n=28)
Пенициллины	Ампициллин	37,5	82,1*
Цефалоспорины	Цефтриаксон	12,5	53,6
Аминогликозиды	Гентамицин	6,3	46,4*
	Амикацин	12,5	10,8
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	6,3	50,0*
	Левофлоксацин	12,5	46,5*
Тетрациклины	Тетрациклин	56,3	78,6

Примечание: разница между выборками достоверна, *F*-test: $p < 0,05$.

Таким образом, наши исследования показали, что большинство штаммов *E. coli*, выделенных при системном колибактериозе птиц, характеризовалось как патогенные для птиц и человека: в их геноме присутствовали одновременно гены вирулентности, характерные для нескольких патотипов, в том числе, диареогенных эшерихий, опасных для человека. Штаммы представляли разнообразные субпатотипы АРЕС с преобладанием гибридных патотипов АРЕС/DEC. Культуры были устойчивы к большому числу антибиотиков, а более половины изолятов имели фенотип МЛУ. Изученные штаммы продуцировали бета-лактамазы TEM и CTX-M типа, большинство из которых ассоциировано с интегронами 1 класса. Они определенно обладают высоким зоонозным потенциалом и могут выступать как в качестве источника генов вирулентности и антибиотикоустойчивости для других патотипов *E. coli*, так и сами являться этиологическими агентами инфекций человека, что переводит проблему циркуляции эшерихий на сельскохозяйственных предприятиях на медицинский уровень.

Способ оценки патотипа и эпидемической/эпизоотической значи-

мости штаммов *E. coli*, выделенных в условиях агропромышленного комплекса. Принимая во внимание, что среди эшерихий млекопитающих и птиц встречаются как комменсальные, условно-патогенные представители, так и безусловные кишечные патогены, в настоящее время существует необходимость дифференцировки большого числа штаммов *E. coli*, изолируемых от сельскохозяйственных животных при диарейном симптомокомплексе, мастите у коров и генерализованном колибактериозе (например, колисептицемии с поражением сердца, печени и других органов у птицы, крупного рогатого скота). Учитывая разнообразие биологических характеристик, широкий набор факторов вирулентности и детерминант антибиотикоустойчивости штаммов, имеющих сельскохозяйственное происхождение, их комплексная, экспрессная оценка необходима для контроля над эпидемической и эпизоотической ситуацией на предприятии. Предложены научно-обоснованные программы совершенствования эпизоотологического мониторинга, которые успешно и эффективно применяются ветеринарными службами в соответствующих регионах, но, чаще всего, они основаны на традиционных микробиологических методах. Фенотипические методы имеют ограниченную способность для типирования *E. coli* как по биологическим свойствам (невозможностью оценить все «критически» важные свойства), так и по признаку резистентности к антибактериальным препаратам, что не позволяет составить целостного представления о патогенном и эпидемическом потенциале циркулирующих *E. coli*. Патогенность штаммов оценивается также по серогруппе выделенного возбудителя, то есть учитываются только диареогенные культуры *E. coli*, однако возбудителями спорадических случаев и вспышек заболеваний могут являться и представители «нетипичных» серотипов шигатоксинпродуцирующих *E. coli*. Кроме того, серологическая идентификация эшерихий в реакции агглютинации трудоемкая, дорогостоящая и требует наличия более 180 сывороток для типирования O-антигена, а также более 50 – для типирования H-антигена.

На сегодняшний день активно применяется метод ПЦР для детекции генов, кодирующих шига-подобные токсины *E. coli* [4], аэробактин, гемолизин, колибактин и энтеротоксин, как факторов, способствующих возникновению и развитию инфекционных заболеваний [1]. Тем не менее, в мониторинге патогенных *E. coli* выявление только гена шига-подобного токсина или генов, в большей степени ассоциированных с экстраинтестинальной *E. coli*, яв-

ляется недостаточным, так как будут упущены другие диареегенные патотипы эшерихий, а также антибиотикоустойчивые культуры с плазмидной локализацией генов. Нами предложен «Способ оценки патотипа и эпидемической/эпизоотической значимости штаммов *Escherichia coli*, выделенных в условиях сельскохозяйственного предприятия» [5], согласно которому культуры *E. coli*, изолированные от больных и/или павших сельскохозяйственных животных, а также из подстилки, кормов, поильных систем, абиотических поверхностей доильного оборудования, дополнительно подвергают молекулярно-генетическому анализу для обнаружения генов, определяющих диареегенные (*iha*, *stx1/2*, *estII* гены адгезина, шига-подобного токсина и термостабильного энтеротоксина b – характеризующие патотипы ЕНЕС/ЕТЕС) и экстраинтестинальные группы эшерихий (*hlyF*⁺, *colV*⁺ гены птичьего гемолизина, маркер плазмиды ColV – характеризующие патотип АРЕС; *usp*⁺, *papGII/III*⁺ гены уропатогенного специфического белка, пиелонефрит- и цистит-ассоциированных вариантов пилей – характеризующие патотип UРЕС), а также их эпидемическую и эпизоотическую значимость (*iss*⁺, *bla_{CTX-M}*⁺ гены фактора выживаемости в сыворотке и СТХ тип бета-лактамазы, соответственно). После исследования составляется генетический профиль культуры и на основании присутствия соответствующих генов, определяется ее группа (DEC или ExРЕС) и патотип (ЕНЕС/ЕТЕС, АРЕС или UРЕС), а также делается вывод об эпидемической и эпизоотической значимости выделенного штамма.

Заключение.

Подход ВОЗ в борьбе с зоонозами основан на концепции «Одно здоровье для всех», которая акцентирует внимание на взаимосвязи между здоровьем человека и животных. Это предполагает изучение зоонозов, в том числе этиологии и распространения антибиотикоустойчивых этиопатогенов, совместными усилиями специалистов различного профиля для достижения оптимального здоровья людей, животных и безопасности окружающей среды [14, 34].

Исследования, проведенные нами в рамках научных проектов, позволили получить данные о биологических свойствах штаммов *E. coli*, циркулирующих в условиях агропромышленных комплексов Пермского края, дать их фено- и генотипическую характеристику, что существенно расширяет представления о механизмах адаптации бактерий в антропогенно измененной среде. Ранее в России исследования по встречаемости гибридных и гетеропатогенных штаммов *E. coli*, циркулирующих среди здоровых животных сельско-

хозяйственных предприятий, не проводились. Выявлена широкая распространенность представителей групп диареогенной *E. coli* (DEC), в том числе, продуцирующих шига-подобные токсины *E. coli* (STEC), а также внекишечной патогенной *E. coli* (ExPEC), которые могут стать причиной острых кишечных инфекций и гнойно-септических заболеваний человека соответственно. Обнаружены гибридные и гетеропатогенные экочакры, сочетающие гены, ассоциированные с разными патотипами *E. coli*.

На наш взгляд, особого внимания заслуживает такой интересный факт, как высокая распространенность гетерогенных ExPEC в популяции фекальных изолятов крупного рогатого скота и гибридных ExPEC/DEC среди штаммов *E. coli*, выделенных при системном колибактериозе сельскохозяйственной птицы. Кроме того, показано, что штаммы *E. coli*, резистентные хотя бы к одному агенту из бета-лактамов, несут гены и/или комбинации генов бета-лактамаз семейств TEM, SHV и CTX-M.

На основании полученных данных нами предложен способ оценки патотипа и эпидемической/эпизоотической значимости штаммов *E. coli*, выделенных в условиях сельскохозяйственного предприятия (от различных сельскохозяйственных животных и/или из смывов с абиотических поверхностей, водных источников, кормов), позволяющий осуществлять контроль распространения патогенных и цефалоспориноустойчивых полевых культур *E. coli*.

(Исследования выполнены при финансовой поддержке Правительства Пермского края в рамках научных проектов С-26/792 и С-26/541, а также государственного задания НИ-ОКТР АААА-А19-119112290009-1 / This research was funded by the Government of Perm Krai, grant number No. С-26/792 and С-26/541, as well as State assignment АААА-А19-119112290009-1)

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрющенко С.В., Здвижкова И.А., Перунова Н.Б., Бухарин О.В., Котова Е.В., Степанова Т.Ф., Катаева Л.В. Система мониторинга патогенного потенциала энтеробактерий методом полимеразной цепной реакции. Патент РФ №2662930 от 31.07.2018.
2. Джалилиди Г.А., Пономаренко Ю.Ю., Лозаберидзе А.Е. Анализ эпизоотического состояния птицеводства в Российской Федерации. Ветеринария Кубани. 2014. 2:25-27.
3. Забровская А.В. Эпизоотологический анализ распространения антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных болезней сельскохозяйственных животных в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: автореферат дисс. ...доктора ветеринарных наук: 06.02.02. СПб, 2019. 41 с.
4. Кремлева А., Скоморина Ю., Белоусов В., Варенцова А., Полосенко О., Шепелин А. Оценка распространенности патогенных эшерихий в кормах на территории РФ в 2014-2018 годах. Комбикорма. 2020. 3:68-70.
5. Кузнецова М.В., Поспелова Ю.С., Артамонова О.А., Starčič Egrjavec M. Способ оценки патотипа и эпидемической/эпизоотической значимости штаммов *Escherichia coli*, выделенных в условиях сельскохозяйственного предприятия. Патент РФ №2779827 от

- 13.09.22.
6. Михайловская В.С., Ремезовская Н.Б., Жданова И.Н., Starčič Erjavec M., Кузнецова М.В. Патогенный потенциал интестинальных штаммов *Escherichia coli*, выделенных от здоровых коров и телят в хозяйствах Пермского края. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2022. 26(5): 486-494.
 7. Онищенко Г.Г. и [др.] Молекулярно-генетическая характеристика шига-токсинпродуцирующих *Escherichia coli*, выделенных при вспышке пищевой инфекции в Санкт-Петербурге в 2013 году. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. 1: 70-81.
 8. Пospelова Ю.С., Starčič Erjavec M., Кузнецова М.В. Возбудители колибактериоза сельскохозяйственной птицы – носители генов, ассоциированных с вирулентностью экстраинтестинальных и кишечных *Escherichia coli* // Сельскохозяйственная биология. 2022. 57(2): 356-370.
 9. 3rd Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment. ARAE. Tour-Vinci, 13 June 2009; 118.
 10. Antibiotics in animal farming. Public health and animal welfare. <https://www.ciwf.org.uk/media/3758863/Antibiotics-in-Animal-Farming-Public-Healthand-Animal-Welfare>.
 11. Bashahun G.M., Amina A. Colibacillosis in calves: a review of literature. Journal of Animal Science and Veterinary Medicine. 2017. 2(3): 62-71.
 12. Bélanger L., Garenaux A., Harel J., Boulianne M., Nadeau E., Dozois C.M. *Escherichia coli* from animal reservoirs as a potential source of human extraintestinal pathogenic *E. coli*. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2011. 62: 1-10.
 13. Bielaszewska M., Mellmann A., Zhang W., Köck R., Fruth A., Bauwens A., Peters G., Karch H. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. Lancet Infect. Dis. 2011. 11(9): 671-676.
 14. Centers for Disease Control and Prevention One Health Office. One Health Zoonotic Disease Prioritization Workshop overview. 2016. <https://www.cdc.gov/onehealth/pdfs/zo-onotic-disease-prioritization-workshop.pdf>
 15. Clermont O., Condamine B., Dion S., Gordon D.M., Denamur E. The E phylogroup of *Escherichia coli* is highly diverse and mimics the whole *E. coli* species population structure. Environ Microbiol. 2021. 23(11): 7139-7151.
 16. Das R., Palit P., Haque M.A., Mahfuz M., Faruque A.S.G., Ahmed Tᄁ Site specific incidence rate of genomic subtypes of enteropathogenic *Escherichia coli* and association with enteric inflammation and child growth. Sci. Rep. 2022. 12. 5724.
 17. D'Costa V.M., McGrann K.M., Hughes D.W., Wright G.D. Sampling the antibiotic resistance. Science. 2006. 311(5759): 374-377.
 18. Economou V., Gousia P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. Infection and Drug Resistance. 2015. 8: 49-61.
 19. Foster-Nyarko E., Pallen M.J. The microbial ecology of *Escherichia coli* in the vertebrate gut. FEMS Microbiol. Rev. 2022. 46(3): fuac008.
 20. Gomes T.A.T., Elias W.P., Scaletsky I.C.A., Guth B.E.C., Rodrigues J.F., Piazza R.M.F. Ferreira L.C.S., Martinez M.B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Brazilian J. Microbiol. 2016. 47: 3-30.
 21. Haghi F., Zeighami H., Hajiahmadi F., Khoshvaght H., Bayat M. Frequency and antimicrobial resistance of diarrhoeagenic *Escherichia coli* from young children in Iran. J Med Microbiol. 2014. 63(3): 427-432.
 22. Kotloff K.L., Nataro J.P., Blackwelder W.C., Nasrin D., Farag T.H., Panchalingam S., Wu Y., Sow S.O., Sur D., Breiman R.F., Faruque A.S., Zaidi A.K., Saha D., Alonso P.L., Tamboura B., Sanogo D., Onwuchekwa U., Manna B., Ramamurthy T., Kanungo S., Ochieng J.B., Omore R., Oundo J.O., Hossain A., Das S.K., Ahmed S., Qureshi S., Quadri F., Adegbola

- R.A., Antonio M., Hossain M.J., Akinsola A., Mandomando I., Nhampossa T., Acácio S., Biswas K., O'Reilly C.E., Mintz E.D., Berkeley L.Y., Muhsen K., Sommerfelt H., Robins-Browne R.M., Levine M.M. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): A prospective, case-control study. *Lancet*. 2013. 382(9888): 209-222.
23. Kramer J., Özkaya Ö., Kümmerli R. Bacterial siderophores in community and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020. 18: 152-163.
 24. Kuznetsova M.V., Gizatullina J.S., Nesterova L.Yu., Starčič Erjavec M. *Escherichia coli* isolated from cases of colibacillosis in Russian poultry farms (Perm Krai): Sensitivity to antibiotics and bacteriocins. *Microorganisms*. 2020. T.8(5): 741.
 25. Lv C., Shang J., Zhang W., Sun B., Li M., Guo C., Zhou N., Guo X., Huang S., Zhu Y. Dynamic antimicrobial resistant patterns of *Escherichia coli* from healthy poultry and swine over 10 years in Chongming Island, Shanghai. *Infect. Dis. Poverty*. 2022. 11: 98.
 26. Mageiros L., Méric G., Bayliss S.C. et al. Genome evolution and the emergence of pathogenicity in avian *Escherichia coli*. *Nature Communication*. 2021. 12(1): 765.
 27. Manges A.R. *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat. *Clin Microbiol. Infect.* 2016. 22: 122-129.
 28. Moniri R., Dastehgoli K. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* isolated from healthy broilers with previous exposure to fluoroquinolones: Is there a link? *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2005. 17(2): 69-74.
 29. Mora A., Viso S., López C., Alonso M.P., García-Garrote F., Dabhi G., Mamani R., Herrera A., Marzoa J., Blanco M., Blanco J.E., Moulin-Schouleur M., Schouleur C., Blanco J. Poultry as reservoir for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* O45:K1:H7-B2-ST95 in humans. *Veterinary Microbiology*. 2013. 167(3-4): 506-512.
 30. Muloi D.M., Hassell J.M., Wee B.A. et al. Genomic epidemiology of *Escherichia coli*: antimicrobial resistance through a One Health lens in sympatric humans, livestock and peridomestic wildlife in Nairobi, Kenya. *BMC Med.* 2022. 20. 471.
 31. Nolan L.K., Barnes H.J., Vaillancourt J.P., Abdul-Aziz T., Logue C.M. Colibacillosis. In Swayne D.E., Glisson J.R., McDougald L.R., Nolan L.K., Suarez D.L., Nair V. (ed), *Diseases of Poultry*. 2013. 13th ed. Iowa State Press, Iowa.
 32. Oporto B., Ocejó M., Alkorta M., Marimón T., Montes M., Hurtado A. Zoonotic approach to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: integrated analysis of virulence and antimicrobial resistance in ruminants and humans. *Epidemiology and Infection*. 2019. 147.
 33. Panth Y. Colibacillosis in poultry: A review. *Journal of Agriculture and Natural Resources*. 2019. 2(1): 301-311.
 34. Salyer S.J., Silver R., Simone K., Barton Behravesh C. Prioritizing Zoonoses for Global Health Capacity Building-Themes from One Health Zoonotic Disease Workshops in 7 Countries, 2014-2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2017. 23(13): S55-64.
 35. Santos A.C.M., Santos F.F., Silva R.M., Gomes T.A.T. Diversity of hybrid- and heteropathogenic *Escherichia coli* and their potential implication in more severe diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. 10: 339.
 36. Solà-Ginés M., Cameron-Veas K., Badiola I., Dolz R., Majó N., Dahbi G., Viso S., Mora A., Blanco J., Piedra-Carrasco N., González-López J.J., Migura-García L. Diversity of Multi-Drug Resistant Avian Pathogenic *Escherichia coli* (APEC) Causing Outbreaks of Colibacillosis in Broilers during 2012 in Spain. *PLoS One*. 2015. 10(11): e0143191.
 37. Sørum H., Sunde M. Resistance to antibiotic in the normal flora of animals. *Vet Res.* 2001. 32(3-4): 227-241.
 38. Tivendale K.A., Logue C.M., Kariyawasam S., Jordan D., Hussein A., Li G., Wannemuehler Y., Nolan L.K. Avian-pathogenic *Escherichia coli* strains are similar to neonatal meningitis *E. coli* strains and are able to cause meningitis in the rat model of human disease. *Infection and Immunity*. 2010. 78(8): 3412-3419.
 39. Tomasz A. Weapons of microbial drug resistance abound in soil flora. *Science*. 2006.

- 311(5759): 342-343.
40. Tomori O., Oluwayelu D.O. Domestic Animals as Potential Reservoirs of Zoonotic Viral Diseases Annual Review of Animal Biosciences. 2023. 11: 33-55.
 41. Vincent C., Boerlin P., Daignault D., Dozois C.M., Dutil L., Galanakis C., Reid-Smith R.J., Tellier P.P., Tellis P.A., Ziebell K., Manges A.R. Food Reservoir for *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infections Caroline. Emerging Infectious Diseases. 2010. 16(1): 88-95.
 42. Yu D., Banting G., Neumann N.F. A review of the taxonomy, genetics, and biology of the genus *Escherichia* and the type species *Escherichia coli*. Can. J. Microbiol. 2021. 67(8): 553-571.
 43. Zhuge X., Zhou Z., Jiang M., Wang Z., Sun Y., Tang F., Xue F., Ren J., Dai J. Chicken-source *Escherichia coli* within phylogroup F shares virulence genotypes and is closely related to extraintestinal pathogenic *E. coli* causing human infections. Transbound. Emerg. Dis. 2021. 68(2): 880-895.

Поступила 24 июня 2023 г.

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

Поспелова Юлия Сагитовна – кандидат биологических наук, врач ООО «Централизованная клинично-диагностическая лаборатория»; адрес: Россия, 614025, г. Пермь, ул. Серпуховская, 4а; моб. тел. 8-965-574-30-17; e-mail: gizatullina.julia@yandex.ru;

Михайловская Вероника Сергеевна – инженер лаборатории молекулярной биотехнологии «ИЭГМ УрО РАН» – филиала ПФИЦ УрО РАН; адрес: Россия, 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13; моб. тел. 8-904-844-85-69; e-mail: veranikamihailovskaja@yandex.ru)

REFERENCES

1. Andryushchenko S.V., Zdvizhkova I.A., Perunova N.B., Bukharin O.V., Kotova E.V., Stepanova T.F., Kataeva L.V. "System of monitoring of pathogenic potential of enterobacteria by polymerase chain reaction". Patent RU 2662930. Registration date: 31.07.2018.
2. Dzailidi G.A., Ponomarenko U.U., Losaberidze A.E. Analiz epizooticheskogo sostoyaiya pticevodstva v Rossiiskoy Federacii [Analysis of the epizootic state of poultry farming in the Russian Federation]. Veterinariya Kubani. In Russian. 2014. 2:25-
3. Zabrovskaya A.V. Epizootological analysis of the spread of antibiotic-resistant strains of pathogens of infectious diseases of farm animals in the North-West Federal District of the Russian Federation: abstract of thesis Doctor of Veterinary Sciences: 06.02.02 / SPb, 2019. 41p.
4. Kremleva A., Skomorina Yu., Belousov V., Varentsova A., Polosenko O., Shepelin A. Assessment of the prevalence of pathogenic *Escherichia* in feed in the territory of the Russian Federation in 2014-2018. Compound feed. 2020. 3:68-70.
5. Kuznetsova M.V., Starčič Erjavec M., Pospelova J.S., Artamonova O.A., Starčič Erjavec M. "Method for evaluating the prototype and epidemic/epizootic significance of *Escherichia coli* strains isolated in an agricultural enterprise". Patent RU 2779827. Registration date: 13.09.2022.
6. Mihailovskaya V.S., Remezovskaya N.B., Zhdanova I.N., Starčič Erjavec M., Kuznetsova M.V. Virulence potential of faecal *Escherichia coli* strains isolated from healthy cows and calves on farms in Perm Krai. Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2022. 26(5): 486-494.
7. Onishchenko G.G., Dyatlov I.A., Svetoch E.A., Volozhantsev N.V., Bannov V.A., Kartsev N.N., Borzenkov V.N., Fursova N.K., Shemyakin I.G., Bogun A.G., Kislichkina A.A., Popova A.V., Myakinina V.P., Teimurazov M.G., Polosenko O.V., Kaftyreva L.A., Makarova

- MA, Matveeva ZN, Grechaninova TA, Grigor'eva NS, Kicha EV, Zabalueva G.V., Kutasova T.B., Korzhaev Y.N., Bashketova N.S., Bushmanova O.N., Stalevskaya A.V., Tchinjeria I.G., Zhebrun F.B. Molecular-genetic characterization of shiga-toxin producing *Escherichia coli* isolated during a food-borne outbreak in St. Petersburg in 2013. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2015. 1:70-81.
8. Pospelova J.S., Starčić Erjavec M., Kuznetsova M.V. The causative agents of colibacillosis in poultry: carriers of genes associated with extraintestinal and intestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Agricultural Biology [In Russ]*. 2022. 57(2):356-370.
 9. 3rd Symposium on Antimicrobial Resistance in Animals and the Environment. ARAE. Tour-Vinci, 13 June 2009; 118.
 10. Antibiotics in animal farming. Public health and animal welfare. <https://www.ciwf.org.uk/media/3758863/Antibiotics-in-Animal-Farming-Public-Healthand-Animal-Welfare>.
 11. Bashahun G.M., Amina A. Colibacillosis in calves: a review of literature. *Journal of Animal Science and Veterinary Medicine*. 2017. 2(3):62-71.
 12. Bélanger L., Garenaux A., Harel J., Boulianne M., Nadeau E., Dozois C.M. *Escherichia coli* from animal reservoirs as a potential source of human extraintestinal pathogenic *E. coli*. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2011. 62:1-10.
 13. Bielaszewska M., Mellmann A., Zhang W., Köck R., Fruth A., Bauwens A., Peters G., Karch H. Characterisation of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, 2011: a microbiological study. *Lancet Infect. Dis.* 2011. 11(9):671-676.
 14. Centers for Disease Control and Prevention One Health Office. One Health Zoonotic Disease Prioritization Workshop overview. 2016. <https://www.cdc.gov/onehealth/pdfs/zoonotic-disease-prioritization-workshop.pdf>
 15. Clermont O., Condamine B., Dion S., Gordon D.M., Denamur E. The E phylogroup of *Escherichia coli* is highly diverse and mimics the whole *E. coli* species population structure. *Environ Microbiol.* 2021. 23(11):7139-7151.
 16. Das R., Palit P., Haque M.A., Mahfuz M., Faruque A.S.G., Ahmed Tᄁ Site specific incidence rate of genomic subtypes of enteropathogenic *Escherichia coli* and association with enteric inflammation and child growth. *Sci. Rep.* 2022. 12. 5724.
 17. D'Costa V.M., McGrann K.M., Hughes D.W., Wright G.D. Sampling the antibiotic resistome. *Science*. 2006. 311(5759):374-377.
 18. Economou V., Gousia P. Agriculture and food animals as a source of antimicrobial-resistant bacteria. *Infection and Drug Resistance*. 2015. 8:49-61.
 19. Foster-Nyarko E., Pallen M.J. The microbial ecology of *Escherichia coli* in the vertebrate gut. *FEMS Microbiol. Rev.* 2022. 46(3):fuac008.
 20. Gomes T.A.T., Elias W.P., Scaletsky I.C.A., Guth B.E.C., Rodrigues J.F., Piazza R.M.F. Ferreira L.C.S., Martinez M.B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Brazilian J. Microbiol.* 2016. 47:3-30.
 21. Haghi F., Zeighami H., Hajiahmadi F., Khoshvaght H., Bayat M. Frequency and antimicrobial resistance of diarrhoeagenic *Escherichia coli* from young children in Iran. *J Med Microbiol.* 2014. 63(3):427-432.
 22. Kotloff K.L., Nataro J.P., Blackwelder W.C., Nasrin D., Farag T.H., Panchalingam S., Wu Y., Sow S.O., Sur D., Breiman R.F., Faruque A.S., Zaidi A.K., Saha D., Alonso P.L., Tamboura B., Sanogo D., Onwuchekwa U., Manna B., Ramamurthy T., Kanungo S., Ochieng J.B., Omore R., Oundo J.O., Hossain A., Das S.K., Ahmed S., Qureshi S., Quadri F., Adegbola R.A., Antonio M., Hossain M.J., Akinsola A., Mandomando I., Nhampossa T., Acácio S., Biswas K., O'Reilly C.E., Mintz E.D., Berkeley L.Y., Muhsen K., Sommerfelt H., Robins-Browne R.M., Levine M.M. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): A prospective, case-control study. *Lancet*. 2013. 382(9888), 209-222.

23. Kramer J., Özkaya Ö., Kümmerli R. Bacterial siderophores in community and host interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2020. 18:152-163.
24. Kuznetsova M.V., Gizatullina J.S., Nesterova L.Yu., Starčić Erjavec M. *Escherichia coli* isolated from cases of colibacillosis in Russian poultry farms (Perm Krai): Sensitivity to antibiotics and bacteriocins. *Microorganisms.* 2020. T.8(5):741.
25. Lv C., Shang J., Zhang W., Sun B., Li M., Guo C., Zhou N., Guo X., Huang S., Zhu Y. Dynamic antimicrobial resistant patterns of *Escherichia coli* from healthy poultry and swine over 10 years in Chongming Island, Shanghai. *Infect. Dis. Poverty.* 2022. 11:98.
26. Mageiros L., Méric G., Bayliss S.C. et al. Genome evolution and the emergence of pathogenicity in avian *Escherichia coli*. *Nature Communication.* 2021. 12(1):765.
27. Manges A.R. *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat. *Clin Microbiol. Infect.* 2016. 22:122-129.
28. Moniri R., Dastehgoli K. Fluoroquinoloneresistant *Escherichia coli* isolated from healthy broilers with previous exposure to fluoroquinolones: Is there a link? *Microbial Ecology in Health and Disease.* 2005. 17(2):69-74.
29. Mora A., Viso S., López C., Alonso M.P., García-Garrote F., Dabhi G., Mamani R., Herrera A., Marzoa J., Blanco M., Blanco J.E., Moulin-Schouleur M., Schouler C., Blanco J. Poultry as reservoir for extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* O45:K1:H7-B2-ST95 in humans. *Veterinary Microbiology.* 2013. 167(3-4):506-512.
30. Muloi D.M., Hassell J.M., Wee B.A. et al. Genomic epidemiology of *Escherichia coli*: antimicrobial resistance through a One Health lens in sympatric humans, livestock and peridomestic wildlife in Nairobi, Kenya. *BMC Med.* 2022. 20. 471.
31. Nolan L.K., Barnes H.J., Vaillancourt J.P., Abdul-Aziz T., Logue C.M. Colibacillosis. In Swayne D.E., Glisson J.R., McDougald L.R., Nolan L.K., Suarez D.L., Nair V. (ed), *Diseases of Poultry.* 2013. 13th ed. Iowa State Press, Iowa.
32. Oporto B., Oejo M., Alkorta M., Marimón T., Montes M., Hurtado A. Zoonotic approach to Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: integrated analysis of virulence and antimicrobial resistance in ruminants and humans. *Epidemiology and Infection.* 2019. 147.
33. Panth Y. Colibacillosis in poultry: A review. *Journal of Agriculture and Natural Resources.* 2019. 2(1):301-311.
34. Salyer S.J., Silver R., Simone K., Barton Behraves C. Prioritizing Zoonoses for Global Health Capacity Building-Themes from One Health Zoonotic Disease Workshops in 7 Countries, 2014-2016. *Emerg. Infect. Dis.* 2017. 23(13):S55-64.
35. Santos A.C.M., Santos F.F., Silva R.M., Gomes T.A.T. Diversity of hybrid- and heteropathogenic *Escherichia coli* and their potential implication in more severe diseases. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020. 10:339.
36. Solà-Ginés M., Cameron-Veas K., Badiola I., Dolz R., Majó N., Dahbi G., Viso S., Mora A., Blanco J., Piedra-Carrasco N., González-López J.J., Migura-Garcia L. Diversity of Multi-Drug Resistant Avian Pathogenic *Escherichia coli* (APEC) Causing Outbreaks of Colibacillosis in Broilers during 2012 in Spain. *PLoS One.* 2015. 10(11):e0143191.
37. Sørum H., Sunde M. Resistance to antibiotic in the normal flora of animals. *Vet Res.* 2001. 32(3-4): 227-241.
38. Tivendale K.A., Logue C.M., Kariyawasam S., Jordan D., Hussein A., Li G., Wannemuehler Y., Nolan L.K. Avian-pathogenic *Escherichia coli* strains are similar to neonatal meningitis *E. coli* strains and are able to cause meningitis in the rat model of human disease. *Infection and Immunity.* 2010. 78(8): 3412-3419.
39. Tomasz A. Weapons of microbial drug resistance abound in soil flora. *Science.* 2006. 311(5759):342-343.
40. Tomori O., Oluwayelu D.O. Domestic Animals as Potential Reservoirs of Zoonotic Viral Diseases Annual Review of Animal Biosciences. 2023. 11: 33-55.
41. Vincent C., Boerlin P., Daignault D., Dozois C.M., Dutil L., Galanakis C., Reid-Smith R.J., Tellier P.P., Tellis P.A., Ziebell K., Manges A.R. Food Reservoir for *Escherichia coli* Caus-

- ing Urinary Tract Infections Caroline. *Emerg. Infect. Dis.* 2010. 16(1): 88-95.
42. Yu D., Banting G., Neumann N.F. A review of the taxonomy, genetics, and biology of the genus *Escherichia* and the type species *Escherichia coli*. *Can. J. Microbiol.* 2021. 67(8): 553-571.
43. Zhuge X., Zhou Z., Jiang M., Wang Z., Sun Y., Tang F., Xue F., Ren J., Dai J. Chicken-source *Escherichia coli* within phylogroup F shares virulence genotypes and is closely related to extraintestinal pathogenic *E. coli* causing human infections. *Transbound. Emerg. Dis.* 2021. 68(2):880-895.

Образец ссылки на статью:

Кузнецова М.В., Поспелова Ю.С., Михайловская В.С. Сельскохозяйственные животные и птица – резервуар патогенных и потенциально патогенных *Escherichia coli*, представляющих угрозу для здоровья человека. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2023. 2. 21 с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2023-2/Articles/KMV-2023-2.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2023-12001