

1
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

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



БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН



КРАСНАЯ ПЛОЩАДЬ. БИТВА ЗА МОСКВУ
Бальтерманц Д.Н., 07.11.1941

2025

УЧРЕДИТЕЛЬ

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

© Коллектив авторов, 2025

УДК. 577.29

И.А. Здвижкова¹, Е.В. Иванова¹, М.В. Николенко²,
Д.С. Сивкова², Т.Х. Тимохина²

СТРУКТУРА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ ХЕЛАТОРОВ ЖЕЛЕЗА СРЕДИ КИШЕЧНЫХ ШТАММОВ ЭНТЕРОБАКТЕРИЙ, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ ЖИТЕЛЕЙ ОРЕНБУРГСКОЙ И ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТЕЙ

¹ Оренбургский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН), Оренбург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Россия

Цель. Анализ распределения генетических детерминант хелаторов железа (*clbBN* и *iucBC*) и их комбинаций у культур *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, изолированных от условно-здоровых жителей Оренбургской и Тюменской областей.

Материалы и методы. Объектами исследования послужили штаммы *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, изолированные из кишечника условно-здоровых жителей Оренбургской (n=184) и Тюменской областей (n=69). Выявление генетических детерминант хелаторов железа (*clbBN* и *iucBC*) осуществлялось с применением ранее разработанных праймеров к изучаемым генам методом мультиплекс-ПЦР.

Результаты. Анализ штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* на наличие детерминант *clbBN* и *iucBC* позволил установить широкую частоту встречаемости (40,0–82,0 %) штаммов носителей генов аэробактина и/или колибактина и особенности их распределения в популяции условно-патогенных энтеробактерий толстого кишечника у жителей обеих областей. Среди культур *E. coli*, выделенных от жителей Оренбургской области в 2,5-3 раза чаще отмечались штаммы с генами биосинтеза колибактина (*clbBN*) и их комбинации с генами биосинтеза аэробактина (*iucBC*), по сравнению с изолятами из Тюменской области. Напротив, в популяции штаммов *E. coli*, изолированных от жителей Тюменской области преобладали штаммы с генами *iucBC*. Среди штаммов *K. pneumoniae*, в обеих областях, в 25,0-43,0 % случаях регистрировались штаммы с комбинацией генов колибактина и аэробактина, в Тюменской области выявлялись изоляты с генами *iucBC* (15±5,6 %). Большинство штаммов *E. coli* с исследуемыми генетическими детерминантами относились по результатам филогенетического анализа к патотипическим группам В 2 и D.

Заключение. Были получены новые данные о широкой частоте встречаемости генов аэробактина и колибактина (40,0-82,0%) в популяции кишечных энтеробактерий, а также выявлены региональные особенности распределения генов *clbBN* и *iucBC* у штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*. Определение генетических детерминант железосвязывающих соединений у энтеробактерий имеет практическое значение для выявления культур в популяции условно-патогенных энтеробактерий с патогенным потенциалом.

Ключевые слова: энтеробактерии, генетические детерминанты, колибактин, аэробактин, ПЦР, региональные особенности.

I.A. Zdvizhkova¹, E.V. Ivanova¹, M.V. Nikolenko²,
D.S. Sivkova², T.Kh. Timokhina²

STRUCTURE OF DISTRIBUTION OF GENETIC DETERMINANTS OF IRON CHELATORS AMONG INTESTINAL ENTEROBACTERIA STRAINS ISOLATED FROM RESIDENTS OF THE ORENBURG AND TYUMEN REGIONS

¹ Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Institute of Cellular and Intracellular Symbiosis, UrB RAS), Orenburg, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Tyumen State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen, Russia

Aim. Analysis of the distribution of genetic determinants of iron chelators (*clbBN* and *iucBC*) and their combinations in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* cultures isolated from conditionally healthy residents of the Orenburg and Tyumen regions..

Materials and methods. The material for the study was *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from the intestines of conditionally healthy residents of the Orenburg (n=184) and Tyumen regions (n=69). The identification of genetic determinants of iron chelators *clbBN* and *iucBC* was carried out using previously developed primers to the genes under study using the multiplex PCR method.

Results. Analysis of *E. coli* and *K. pneumoniae* strains for the presence of *clbBN* and *iucBC* determinants allowed us to establish a high frequency of occurrence (40.0–82.0%) of strains carrying aerobactin and/or colibactin genes and the features of their distribution in the population of opportunistic enterobacteria of the human colon in residents of both regions. Among *E. coli* cultures isolated from residents of the Orenburg Region, strains with colibactin biosynthesis genes (*clbBN*) and their combinations with aerobactin biosynthesis genes (*iucBC*) were noted 2.5–3 times more often than isolates from the Tyumen Region. On the contrary, in the population of *E. coli* strains isolated from residents of the Tyumen region, strains with *iucBC* genes prevailed. Among the *K. pneumoniae* strains, in both regions, strains with a combination of colibactin and aerobactin genes were registered in 25.0–43.0% of cases; isolates with *iucBC* genes were detected in the Tyumen region (15±5.6%). Most of the *E. coli* strains with the studied genetic determinants belonged to the pathotypic group (B 2 and D) according to the results of phylogenetic analysis.

Conclusion. New data were obtained on the high frequency of occurrence of aerobactin and colibactin genes (40.0–82.0%) in the population of intestinal enterobacteria, and regional features of the distribution of *clbBN* and *iucBC* genes in *E. coli* and *K. pneumoniae* strains were revealed. Determination of genetic determinants of iron-binding compounds in enterobacteria is of practical importance for identifying cultures in the population of opportunistic enterobacteria with pathogenic potential.

Keywords: enterobacteria, genetic determinants, colibactin, aerobactin, PCR, regional features.

Введение

Микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* широко распространены в различных природных экотопах, но подавляющее большинство видов, прежде всего *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, приспособилось к обитанию в кишечнике млекопитающих, в том числе и кишечнике человека [1].

Однако при определенных условиях энтеробактерии способны проявлять свой патогенный потенциал, распространяться в различные ткани и системы организма человека, становясь причиной развития тяжёлых инфекций различной локализации [2]. Выявление штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* с патогенным потенциалом с использованием современных и эффективных методов диагностики является актуальным направлением исследований в биологии и медицине.

Одним из признаков патогенности микроорганизмов является способность культур продуцировать различные по химической структуре сидерофоры – низкомолекулярные органические соединения, которые обладают высокой степенью сродства к железу [3, 4]. Так, было показано, что потеря способности бактериальных клеток синтезировать сидерофоры коррелирует с потерей вирулентности у патогенов *Pseudomonas aeruginosa* [5] и *Vibrio anguillarum* [6]. Наличие связи секреции сидерофоров с вирулентностью бактерий определило внимание исследователей к пониманию биохимических и молекулярных механизмов поглощения железа патогенами в условиях инфекции [7, 8]. Вместе с тем, научный интерес представляет изучение данных факторов среди условно-патогенных микроорганизмов, колонизирующих слизистые оболочки организма человека и являющихся симбионтными бактериями хозяина.

Сидерофоры способны извлекать металл из комплексов с белками человека и формировать комплекс сидерофор-железо (обычно трехвалентное, Fe^{3+}), который транспортируется внутрь бактериальной клетки с помощью специфичных белковых рецепторов [9]. Установлено, что энтеробактерии способны секретировать 4 вида сидерофоров – энтеробактин, сальмохелин, иерсиниабактин и аэробактин. В работах Thomas A. Russo (2019, 2020) показано, что гипервирулентный вариант штамма *K. pneumoniae* (hvKp) может продуцировать четыре сидерофора (энтеробактин, сальмохелин, иерсиниабактин и аэробактин), но на аэробактин приходится более 90% продукции сидерофоров [10, 11]. Кроме того, продукция аэробактина микроорганизмами рассматривается как один из факторов, способствующий адгезии к эндотелию урогенитального тракта и развитию инфекций мочевыделительной системы человека [12].

Железосвязывающей способностью у энтеробактерий помимо сидерофоров обладает генотоксин – колибактин [13]. Гены, кодирующие синтез ко-

либактина, встречаются одновременно с детерминантами биосинтеза сидерофора – иерсиниабактина [14]. Кроме того, ограничение железа в среде способствует усилению синтеза колибактина, поскольку его синтез регулируется белком-регулятором поглощения железа (Fur) [15]. Последние данные свидетельствуют о том, что колонизация *E. coli*, продуцирующей колибактин в желудочно-кишечном тракте, может быть важным фактором, способствующим развитию опухолей желудочно-кишечного тракта [16].

Наличие у бактерий генов биосинтеза сидерофоров, которые часто входят в состав мобильных генетических элементов и способны к горизонтальному переносу, а также накопление в генах мутаций приводят к продукции одним и тем же видом бактерий разных сидерофоров, различающихся по структуре и свойствам. Известно, что адаптация микробных сообществ к меняющимся условиям окружающей среды (температура, влажность, питательный субстрат, pH, дефицит кислорода, железа и т.д.) является проявлением их способности изменяться в направлении, увеличивающем шансы на выживание в различных экологических условиях [17]. Тем самым, под влиянием множества факторов, в частности экологических и географических, возможно формирование генотипической и фенотипической гетерогенности в популяции микроорганизмов [18]. Учитывая пластичность генома микроорганизмов, представляет интерес изучения географических различий в распределении штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae* с генетическими детерминантами, кодирующих колибактин и аэробактин.

В связи с этим в работе был проведен анализ распределения генетических детерминант хелаторов железа (*clbBN* и *iucBC*) и их комбинаций у культур *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, изолированных из фекалий от условно-здоровых жителей Оренбургской и Тюменской областей.

Материалы и методы

Для анализа частоты встречаемости генов, кодирующих синтез колибактина и аэробактина, были использованы разработанные родоспецифичные праймеры к генам *clbBN* (краевые гены острова *pks*, кодирующего колибактин) и *iucBC* (ответственным за биосинтез аэробактина). Для разработки праймеров произведен поиск наиболее консервативных участков нуклеотидных последовательностей из базы данных «GenBank» («National Library of Medicine», США) и осуществлен подбор праймеров родоспецифичного диапазона для выявления генов биосинтеза хелаторов железа: колибактина и

аэробактина.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей изучаемых генов и предполагаемых продуктов их трансляции, выровненных по методу ClustalW [19], в виде дендрограмм, а также обработка полученных данных выполнены с применением пакета программного обеспечения «Lasergene 7.1» («DNASTAR, Inc.», США). Верификация специфичности полученных олигонуклеотидов производилась с помощью сервиса Standard Nucleotide BLAST («National Library of Medicine», США). В работе для определения железосвязывающих веществ использовали праймеры с последовательностями: U:5'-ACGGGAAATGCACAGAGGTCACT-3' и L:5'-TAGCGAACGCCGGGTAAACAC-3' с фрагментом 201 нуклеотидных пар – для определения гена *clbB*, кодирующих синтез колибактина и U:5'-GCCCCTGCACATCATCAATC-3' и L:5'-GCTACGCCATCGCTCCTAATAC-3' с длиной получаемых ампликонов 162 для определения гена колибактина *clbN*; U:5'-GTGGCCTGCATCTGCTGGTT-GGTG-3' и L:5'-GTGCGCTGCGTA-CGTGGCTCATTC-3' на фрагмент длиной 115 нуклеотидных пар – для определения гена биосинтеза аэробактина - *iucB*. U:5'-CGCTGGCTGAAACCGGATGAAAGT-3' и L:5'-ACCACCCGGAACAGTTGCGTAAGC-3' с длиной получаемых ампликонов 143 нуклеотидные пары – для *iucC* аэробактина.

В качестве положительных контролей использовали аннотированный геном штамма *E. coli* ICIS7, имеющего в генетическом аппарате гены колибактина и аэробактина, а также отрицательный контроль – штамм *E. coli* K-12, который не имел гены колибактина и аэробактина.

Объектами исследования послужили штаммы *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, изолированные из кишечника условно-здоровых жителей Оренбургской области (n=184) и Тюменской области (n=69). Фекалии от обследуемых лиц отбирали в одноразовые стерильные контейнеры. Навеску 1 г испражнений растирали в ступке с 9 мл стерильного изотонического раствора (рН 7,2). Далее методом серийных разведений получали ряд убывающих разведений с 10^2 до 10^{12} и проводили высеивание суспензии на питательную среду Эндо. Культивировали в термостате при 37°C в течение 24 часов. Биохимическую идентификацию бактерий проводили с помощью коммерческой тест-системы «ЭНТЕРОтест24» («LaChema», Чехия), а также с использованием видовой идентификации исследуемых культур по прямому белковому профилированию (с помощью масс-спектрометра «VITEK» MS (bioMérieux,

Франция). Филогенетический анализ штаммов *E. coli* проводили методом филогенетической группировки на основе триплексной ПЦР [16].

У каждого исследуемого штамма осуществлялось выделение матричной ДНК с использованием 0,1 мл смеси реагентов «ДНК-Экспресс» (НПФ «Литех», Россия) в термостате «Терцик МС-2» (ООО «ДНК-технология», Россия) в течение 20 минут при температуре 98°C. После чего производилось центрифугирование при 16100 g в течение 1/2 мин.

Реакционная смесь для ПЦР в объеме 15 мкл готовилась из набора праймеров и реагентов ООО «Синтол» в составе: 2 мкл 25 мМ раствора магния хлорида, 2 мкл 10-кратного ПЦР-буфера Б, 1,6 мкл 2,5 мМ раствора дезоксирибонуклеотидтрифосфатов, 0,5 мкл 10 мкМ смеси праймеров, 0,2 мкл 5 ед/мкл раствора Таq-полимеразы и 8,7 мкл деионизованной воды. Реакция проводилась в ДНК-амплификаторе «Терцик МС-2» в режиме ускоренного регулирования температуры в течение 30 циклов при температуре отжига $65,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$ для праймеров к генам колибактина и аэробактина.

Ампликоны, полученные в результате ПЦР, подвергались агарозному гель-электрофорезу. С этой целью 18 мкл раствора, содержащего амплифицированную ДНК, смешивали с 5 мкл 10-кратного буфера для внесения с бромфеноловым синим, и вносили в лунки 2,5% агарозного геля. Электрофорез проводился в ТВЕ-буфере однократной концентрации с 50 мкг/мл этидия бромида в качестве люминесцентного красителя при напряженности поля 11 в/см в течение 20 мин [12]. Визуализация результатов разделения нуклеиновых кислот проводилась на установке гель-документирования «Vilber Lourmat» (Франция) с использованием маркера молекулярных масс «100 bp».

Результаты проведенных исследований обработаны методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel и «STATISTICA 10.0», включая методы параметрического (t-критерий Стьюдента), непараметрического (U-критерий Манна-Уитни) анализов. Результаты исследований представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней. Статистически значимыми считали изменения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ распределения генетических детерминант хелаторов железа среди кишечных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, изолированных от жителей Оренбургской и Тюменской областей, показал, что данные детерминанты

присутствуют у штаммов энтеробактерий указанных видов в обеих областях, однако их процентное распределение различно (рис. 1).

В популяции фекальных штаммов *E. coli*, независимо от региона выделения, отмечаются все варианты комбинаций генов *clbBN* и *iucBC*. Однако распределение этих комбинаций различно среди культур, изолированных от жителей Оренбургской и Тюменской областей. Среди штаммов *E. coli* от жителей Оренбургской области преобладали культуры с генетическими детерминантами, кодирующими синтез колибактина ($40,0 \pm 7,21\%$). Штаммы с комбинацией генетических детерминант колибактина и аэробактина регистрировались в $24,0 \pm 4,3\%$ случаев. Штаммы с генами аэробактина и без изучаемых генетических детерминант встречались в равных количествах ($18,0 \pm 2,1$ и $18,0 \pm 4,6\%$), соответственно.

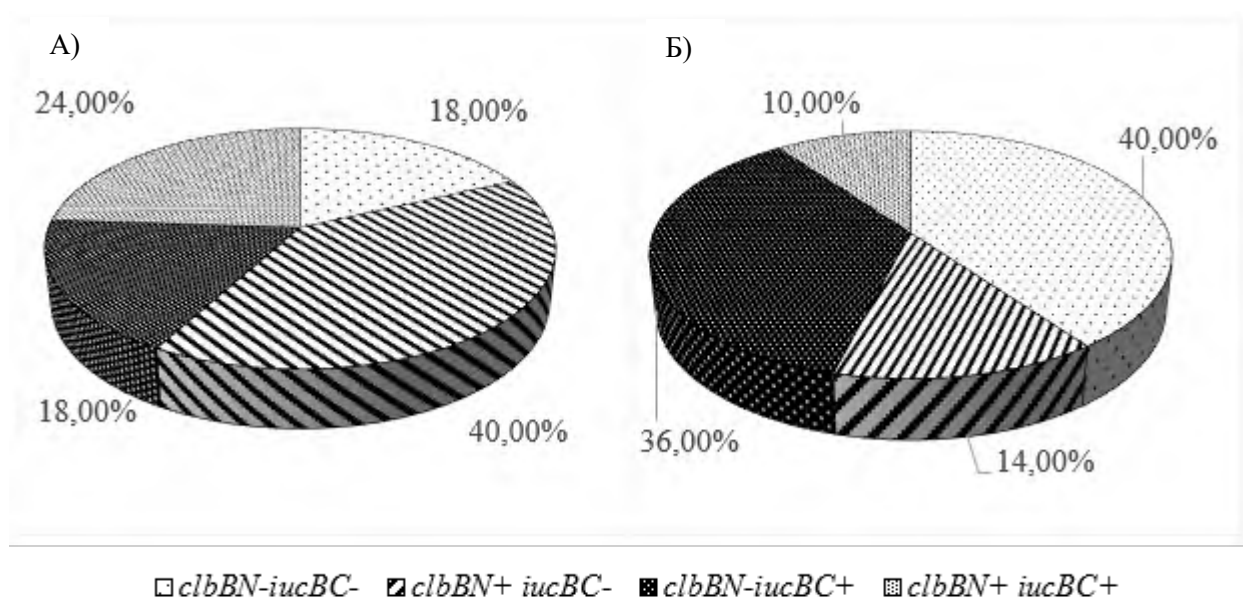


Рис. 1. Частота встречаемости и комбинаций генетических детерминант *clbBN* и *iucBC* у штаммов *E. coli*, выделенных из кишечника условно-здоровых лиц Оренбургской области (А) и Тюменской области (Б).

В Тюменской области среди штаммов *E. coli* обнаружено преобладание культур с генами аэробактина ($36,0 \pm 11,2\%$). Штаммы *E. coli* с генами колибактина обнаружены у $14,0 \pm 3,5\%$ культур, а их комбинация с аэробактином — у $10,0 \pm 1,2\%$ культур. Культуры без исследуемых генетических детерминант составляли $40,0 \pm 8,1\%$ от исследуемой популяции эшерихий.

Анализ распределения генетических детерминант, кодирующих синтез колибактина и аэробактина, в популяции кишечных штаммов *K. pneumoniae*

позволил установить, что в Оренбургской и Тюменской областях встречались культуры в 25,0-43,0% случаев с комбинацией генов *clbBN* и *iucBC* (рис. 2). Среди штаммов *K. pneumoniae*, изолированных от жителей Тюменской области, также обнаружены изоляты с генами аэробактина ($15,0 \pm 5,6\%$).

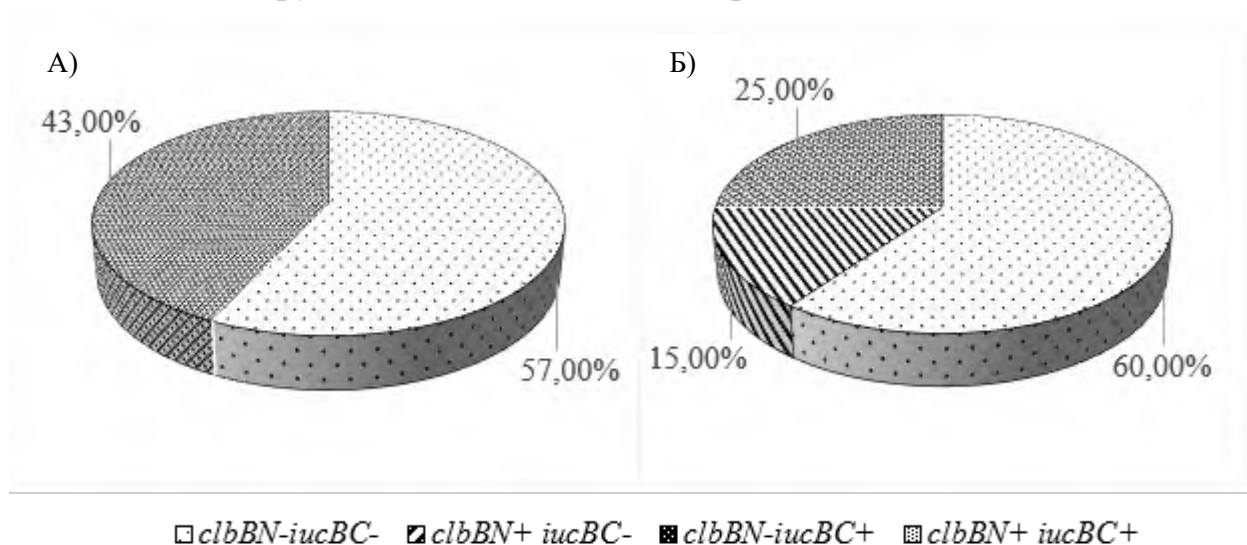


Рис. 2. Частота встречаемости и комбинаций генетических детерминант *clbBN* и *iucBC* у штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из кишечника условно-здоровых лиц Оренбургской области (А) и Тюменской области (Б).

Известно, что отличия по набору генов вирулентности, фенотипическим характеристикам и устойчивостью к антибиотикам у штаммов *E. coli* классифицируют по определению их филогенетических групп. Как правило, штаммы *E. coli* дифференцируют на патотипические (В2 и D) и комменсальные (А и В1) группы. В работе было изучено распределение исследуемых культур энтеробактерий с генетическими детерминантами *clbBN* и *iucBC* по данным группам [20]. Определение филогенетической принадлежности штаммов *E. coli* проводилось на основе выявления двух генов: *chuA* и *yjaA*, а также фрагмента ДНК TSPE4.C2 с помощью метода ПЦР (рис. 3).

В качестве положительного контроля использовался секвенированный штамм *E. coli* ICIS3, в геноме, которого обнаружены все исследуемые детерминанты. В качестве отрицательного контроля использовали штамм *E. coli* LEGM-18, не имеющего в геноме вышеперечисленных детерминант. Штамм *E. coli* ICIS7 являлся положительным контролем на наличие генов *chuA* и *yjaA*. По результатам детекции данных генов производили деление штаммов на основные группы: А, В 1, В 2 и D. Проведенный анализ позволил

установить, что в обеих областях большинство штаммов *E. coli* с генетическими детерминантами *clbBN* и *iucBC* относилось к патотипическим группам В 2 и D: в Оренбургской области – $65,25 \pm 3,6\%$ штаммов, в Тюменской области – $47,0 \pm 4,2\%$ штаммов. В Оренбургской области в структуре патотипических групп преобладали штаммы с генами, кодирующими синтез колибактина ($23,4 \pm 6,1\%$), а также с комбинацией генов колибактина и аэробактина ($26,6 \pm 6,5\%$). В Тюменской области большинство культур ($24,5 \pm 5,2\%$) несли ген *iucBC*. В структуре комменсальных групп А и В1 штаммов *E. coli* из обеих областей, как правило, не обладающими патогенными свойствами, преобладали штаммы без изучаемых детерминант.

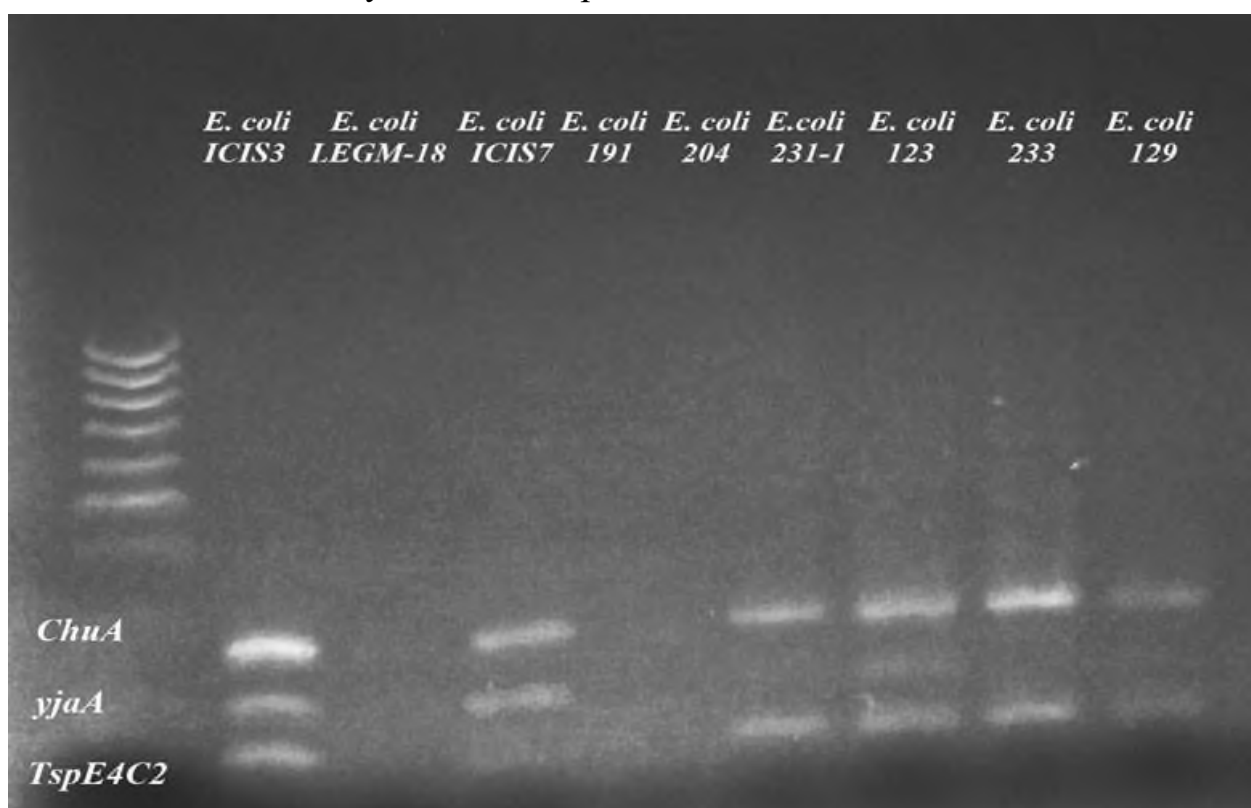


Рис. 3. Электрофореграмма ДНК штаммов *E. coli* по выявлению основных филогрупп (А, В 1, В 2 и D).

Таким образом, в результате анализа встречаемости генов железосвязывающих соединений были получены новые данные о широкой частоте встречаемости генов колибактина и аэробактина ($40,0-82,0\%$) в популяциях кишечных штаммов *E. coli* и *K. pneumoniae*, а также выявлены региональные особенности распределения генов *clbBN* и *iucBC* у энтеробактерий указанных видов. Среди культур *E. coli*, выделенных от жителей Оренбургской области, в 2,5-3 раза чаще отмечались штаммы с генами биосинтеза колибактина

(*clbBN*) и их комбинации с генами синтеза аэробактина (*iucBC*) по сравнению с изолятами из Тюменской области. Напротив, в популяции штаммов *E. coli*, изолированных от жителей Тюменской области преобладали штаммы с генами *iucBC*. В 59,2-70,9% случаев культуры *E. coli* с генами *clbBN* и *iucBC* в обоих регионах относились к патотипической филогенетической группе (B2 и D). Среди штаммов *K. pneumoniae*, изолированных от жителей обеих областей, в 40,0-43,0% случаях регистрировались штаммы с генами колибактина и его комбинации с аэробактином. В Оренбургской области, по сравнению с Тюменской областью, в два раза чаще регистрировались культуры клебсиелл с генетическими детерминантами колибактина, однако отсутствовали культуры с аэробактином.

Заключение

В настоящее время наблюдается неуклонный рост в популяции условно-патогенных энтеробактерий штаммов с выраженным патогенным и резистентным потенциалом, способных распространяться в различные ткани и системы организма человека, вызывая широкий спектр инфекций, включая инфекции мягких тканей, мочевыводящих путей, острое поражение лёгких, инфекции кровотока и сепсис, часто являясь причиной летального исхода заболеваний. Это связано с высокой частотой генетических изменений, таких как мутации и горизонтальный перенос генов, что позволяет бактериям быстро приспосабливаться к новым условиям обитания и приобретать новые свойства [18].

Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую распространенность генетических детерминант, кодирующих синтез колибактина и аэробактина, у энтеробактерий, выделенных из кишечника у жителей Оренбургской и Тюменской областей, а также иллюстрируют региональные особенности распределения данных генов в популяциях *E. coli* и *K. pneumoniae*. Наличие широкой частоты встречаемости генетических детерминант хелаторов железа у энтеробактерий связано с тем, что для роста и выживания большинства микроорганизмов в организме человека необходимы микроэлементы, среди которых важнейшим является железо [3, 4]. Кроме того, хелатирующие молекулы могут иметь решающее значение в формировании адаптивного потенциала энтеробактерий в организме хозяина и их распространении в микробной популяции [22].

Помимо этого установлено, что большинство штаммов *E. coli* с генети-

ческими детерминантами биосинтеза колибактина и аэробактина относятся к патотипической группе (B2 и D) независимо от региона, а также сохраняется тенденция преобладания штаммов с генами колибактина в Оренбургской области и с генами аэробактина в Тюменской области.

Поскольку Оренбургская и Тюменская области находятся в различных подзонах умеренного климатического пояса, можно предположить, что различное соотношение долей встречаемости анализируемых генетических детерминант может быть связано с отличиями климатических условий (в более широком смысле – экологических условий) в Оренбургской и Тюменской области. Известно, что факторы окружающей среды влияют на формирование гетерогенности штаммов в популяции микроорганизмов [18]. Однако влияние условий окружающей среды на формирование особенностей генетических линий штаммов энтеробактерий многофакторное и необходимы дальнейшие исследования для выяснения особенностей формирования геномов микроорганизмов в различных географических регионах.

Определение генетических детерминант железосвязывающих соединений у энтеробактерий имеет практическое значение для выявления культур в популяции условно-патогенных штаммов энтеробактерий с патогенным потенциалом, учитывая связь колибактина и аэробактина с развитием колоректального рака и инфекций мочевыделительной системы организма человека [23, 24]. Возможно, выявление генетических детерминант у штаммов энтеробактерий, кодирующих синтез колибактина и аэробактина, позволит в дальнейшем разработать критерии рисков возникновения ассоциированных с данными генами заболеваний у жителей в различных географических регионах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Поздеев О.К. Медицинская микробиология: учебное пособие для студ.мед.вузов / О. К. Поздеев, ред. В. И. Покровский. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 768с.
2. Сидоренко С.В. Микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae: клиническое значение и этиотропная терапия. Consilium Medicum. 2004. Т. 6 (1): 46-50.
3. Wang G., Zhao G, Chao X. et. al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of *Klebsiella pneumoniae* Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. Vol. 17: 62-78. doi: doi.org/10.3390/ijerph17176278
4. Cavas L., Kirkiz I. Characterization of siderophores from *Escherichia coli* strains through genome mining tools: an antiSMASH study. AMB Express. 2022. Vol. 12(1). doi: 10.1186/s13568-022-01421-x
5. Jeong G. J., Khan F., Tabassum N. [et al.]. Motility of *Acinetobacter baumannii*: regulatory systems and controlling strategies. Appl Microbiol Biotechnol. 2024. Vol. 3. doi: doi.org/10.1007/s00253-023-12975-6
6. Lages M. A., do Vale A., Lemos M. L. et al. Remodulation of bacterial transcriptome after

- acquisition of foreign DNA: the case of irp-HPI high-pathogenicity island in *Vibrio anguillarum*. *ASM Journals*. 2024. Vol. 9. № 1. doi: doi.org/10.1128/msphere.00596-23
7. Кузнецова Д.А., Рыкова В.А., Подладчиков О.Н. Сидерофоры бактерий: структура, функции и роль в патогенезе инфекций. *Проблемы особо опасных инфекций*, 2022. Т. 3: 14-22. doi: doi.org/10.21055/0370-1069-2022-3-14-22
8. Weigert M., Ross-Gillespie A., Leinweber A. Manipulating virulence factor availability can have complex consequences for infections. *Evol Appl*. 2016. Vol. 10: 91-101. doi: 10.1111/eva.12431
9. Russo T.A. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev*. 2019. Vol. 32 (3). doi: 10.1128/CMR.00001-19
10. Russo T.A. Aerobactin Synthesis Proteins as Antivirulence Targets in Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *ACS Infect Dis*. 2019. Vol. 5(7): 1052-1054. doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00117
11. Dadi B.R., Abebe T., Zhang L. et al. Distribution of virulence genes and phylogenetics of uropathogenic *Escherichia coli* among urinary tract infection patients in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2020. 7 (20). doi: 10.1186/s12879-020-4844-z
12. Nougayrède J-P., Homburg S., Taieb F. et al. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science*. 2006. Vol. 313: 848-851. doi: 10.1126/science.1127059
13. Wami H., Wallenstein A., Sauer D. Insights into evolution and coexistence of the colibactin- and yersiniabactin secondary metabolite determinants in enterobacterial populations. *Microbial genomics*. 2021. Vol. 7. doi:10.1099/mgen.0.000577
14. Wernke K.M., Xue M., Tirla A. et. al. Structure and bioactivity of colibactin. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2020. Vol. 30. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127280
15. Taoum C., Carrier G., Jarlier M. et al. Determination of biomarkers associated with neoadjuvant treatment response focusing on colibactin-producing *Escherichia coli* in patients with mid or low rectal cancer: a prospective clinical study protocol (MICARE). *BMJ Open*. 2022. 12: 615-627. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061527
16. McRose D.L., Seyedsayamdost M.R., Morel F.M.M. Multiple siderophores: bug or feature? *J. Biol. Inorg. Chem*. 2018. 23:983–93. doi: 10.1007/s00775-018-1617-x.
17. Thompson D., Higgins D.G., Gibson T.J. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res*. 1994. Vol. 22: 4673-4680. doi: 10.1093/nar/22.22.4673
18. Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Матосова Е.В., Ляпун И.Н. Фенотипическая пластичность бактерий как стратегия резистентности и объект современных антимикробных технологий (обзор). *Соврем. технол. мед.*. 2019. №2.
19. Mäklin T., Taira A., Arredondo-Alonso S. et. al. Biomedical research has implicated the bacterial metabolite colibactin as a causal risk factor for several cancer types, in particular, colorectal cancer. *The Lancet Microbe*. 2025. Vol. 6: 101-115. doi: doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.101015
20. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Appl Environ Microbiol*. 2000. Vol. 66: 4555-4558. doi: 10.1128/AEM.66.10.4555-4558.2000
21. Сужаева, Л. В., Макарова, М. А., Кафтырева, Л. А. филогенетические группы и гены вирулентности штаммов *escherichia coli*, выделенных из микробиоты кишечника детей. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. №4 : 251-257.
22. Бухарин О.В., Иванова Е.В., Здвижкова И.А., Перунова Н.Б. Анализ антибиотикорезистентности клинических изолятов *Escherichia coli* с генетическими детерминантами *clbBN* и *iucBC*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023. Т. 68. №8: 489-495. doi: doi.org/10.51620/0869-2084-2023-687-489-495
23. Martin P., Marcq I., Magistro G. [et al.]. Interplay between siderophores and colibactin genotoxin biosynthetic pathways in *Escherichia coli*. *PLoS Pathog*. 2013. Vol. 9. № 7. doi:

10.1371/journal.ppat.1003437

24. Liu, C., Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* (hypermucoviscous and aerobactin positive) infection over 6 years in the elderly in China: antimicrobial resistance patterns, molecular epidemiology and risk factor. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2019. Vol. 18. №1. doi:10.1186/s12941-018-0302-9

Поступила 21 марта 2025 г.

(Контактная информация: **Иванова Елена Валерьевна** – д.м.н., доцент, заведующая лабораторией инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000, ул. Пионерская, 11 г. Оренбург, Россия, e-mail: walerewna13@gmail.com, Тел. : +7 (919) 862 50 97; <https://orcid.org/0000-0002-4974-8947>

Здвижкова Ирина Александровна – научный сотрудник лаборатории инфекционной симбиологии Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН; адрес: 460000, ул. Пионерская, 11, г. Оренбург, Россия, e-mail: zdvizhkova.irina@gmail.com, Тел.: +7 (987) 786 18 49; <https://orcid.org/0000-0003-2185-2408>;

Николенко М.В. - доктор биологических наук, заведующая лабораторией микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологий ТГМУ, e-mail: nikolenkomv@tyumsmu.ru;

Сивкова Д.С. - младший научный сотрудник лаборатории микробиома, регенеративной медицины и клеточных технологий ТГМУ, e-mail: sivkovads@tyumsmu.ru;

Тимохина Т.Х. - доктор биологических наук, доцент, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующая кафедрой микробиологии ТГМУ, e-mail: tanklaeva52@mail.ru

REFERENCES

1. Pozdeev O.K. Medical microbiology: a textbook for students of medical universities / O. K. Pozdeev, ed. by V. I. Pokrovsky. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 768s.
2. Sidorenko S.V. Microorganisms of the Enterobacteriaceae family: clinical significance and etiotropic therapy. Medical consultation. 2004. Vol. 6 (1): 46-50.
3. Wang G., Zhao G., Chao H. and others . Characteristics of virulence, biofilm, and antibiotic resistance in *Klebsiella Pneumoniae*. *J. Environmental. Res. Public health.* 2020. Volume 17: 62-78. doi: doi.org/10.3390/ijerph17176278
4. Kavas L., Kirkiz I. Characterization of siderophores of *Escherichia coli* strains using genome analysis tools: an antiSMASH study. *AMB Express.* 2022. Volume 12(1). doi: [10.1186/s13568-022-01421-x](https://doi.org/10.1186/s13568-022-01421-x)
5. Jong J. J., Khan F., Tabassum N. [et al.]. Mobility of *Acinetobacter baumannii*: regulatory systems and control strategies. *The Microbiol Biotechnol.* 2024 application. Volume 3. doi: doi.org/10.1007/s00253-023-12975-6
6. Lages M. A., do Vale A., Lemos M. L. and others. Bacterial transcriptome remodeling after receiving foreign DNA: a case of an island of high pathogenicity of *irp*-HPI in *Vibrio anguillarum*. *ASM. 2024 magazines.* Volume 9. No. 1. doi: doi.org/10.1128/msphere.00596-23
7. Kuznetsova D.A., Rykova V.A., Podladchikova O.N. Bacterial siderophores: structure, functions and role in the pathogenesis of infections. *Problems of the Whole World*, 2022. Vol. 3: 14-22. doi: doi.org/10.21055/0370-1069-2022-3-14-22
8. Weigert M., Ross-Gillespie A., Leinweber A. Manipulation of the availability of virulence factors can have complex consequences for infections. *Evol Appl.* 2016. Volume 10: 91-101. doi: [10.1111/eva.12431](https://doi.org/10.1111/eva.12431)
9. Russo T.A. Hypervirulent pneumonia *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Microbiology, revision* 2019. Volume 32 (3). doi: [10.1128/CMR.00001-19](https://doi.org/10.1128/CMR.00001-19)
10. Russo T.A. Proteins of aerobactin synthesis as antiviral targets in hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Dis....candidate of medical sciences.* 2019. Vol. 5(7): 1052-1054. doi: [10.1021/acsinfecdis.9b00117](https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.9b00117)
11. Dadi B.R., Abebe T., Zhang L. et al. Distribution of virulence genes and phylogenetics of

- uropathogenic *E. coli* among patients with urinary tract infection in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC infected Dis.* 2020. 7 (20). doi: 10.1186/s12879-020-4844-z
12. Nugared J.P., Homburg S., Tayeb F. and others . *Escherichia coli* induces double-stranded DNA breaks in eukaryotic cells. *Science.* 2006. Volume 313: 848-851. doi: 10.1126/science.1127059
 13. Vami H., Wallenstein A., Sauer D. Understanding the evolution and coexistence of determinants of secondary metabolites of colibactin and yersiniabactin in populations of enterobacteria. *Microbial genomics.* 2021. Volume 7. doi:10.1099/mgen.0.000577
 14. Wernke K.M., Xue M., Tirla A. et al. The structure and biological activity of colibactin. *Bioorg. Medical. Chemical.. Summer 2020.* Volume 30. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127280
 15. Taum K., Carrier G., Jarlier M. et al. Identification of biomarkers associated with the response to neoadjuvant treatment, with an emphasis on colibactin-producing *E. coli* in patients with moderate or low levels of rectal cancer: protocol of a prospective clinical trial (MICARE). *BMJ Open.* 2022. 12: 615-627. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061527
 16. D. McRose L., Seyedsayamdost M. R., F. M. M. multiple pioverdina Morel: bug or feature? *J. Biol. Inorg. Chemistry.* 2018. 23:983-93. doi: 10.1007/s00775-018-1617-x.
 17. Thompson D., Higgins D.G., Gibson T.J. KLASTIC V.: increasing the sensitivity of progressive alignment of multiple sequences by weighing sequences, penalizing gaps in positions, and selecting a weight matrix. *Nucleic Acids,* 1994. Volume 22: 4673-4680. doi: 10.1093/nar/22.22.4673
 18. Andriukov B.G., Somova L.M., Matosova E.V., Lyapun I.N. Phenotypic plasticity of bacteria as a strategy of resistance and an object of modern antimicrobial technologies (review). *We'll lie. technol. med..* 2019. No. 2.
 19. Myaklin T., Tyra A., Arredondo-Alonso S. and others. Biomedical research has shown that the bacterial metabolite colibactin is a risk factor for several types of cancer, particularly colorectal cancer. *The Lancet microbe.* 2025. Volume 6: 101-115. doi: doi.org/10.1016/j.lanmic.2024.101015
 20. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E. A quick and simple definition of the phylogenetic group of *Escherichia coli*. *The Environmental Microbiol application.* 2000. Volume 66: 4555-4558. doi: 10.1128/AEM.66.10.4555-4558.2000
 21. Suzhaeva, L. V., Makarova, M. A., Kantyreva, L. A. Phylogenetic groups and genetic virulence stimuli of *escherichia coli* isolated from microbionts. *dae-tei's girlfriend. Clinical laboratory diagnostics.* 2020. No.4 : 251-257.
 22. Bukharin O.V., Ivanova E.V., Sdvizhkova I.A., Perunova N.B. Analysis of antibiotic resistance of *E. coli* with genetic determinants of *clbBN* and *iucBC*. *Clinical laboratory diagnostics.* 2023. Vol. 68. No.8: 489-495. doi: doi.org/10.51620/0869-2084-2023-687-489-495
 23. Martin P., Mark I., Magister G. [et al.]. Interaction between siderophores and colibactin genotoxin biosynthesis pathways in *Escherichia coli*. *PLoS Pathog.* 2013. Volume 9. No. 7. doi: 10.1371/journal.ppat.1003437
 24. Liu K., Guo J. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection (hypermuscular and aerobactin-positive) in the elderly in China for 6 years: patterns of antimicrobial resistance, molecular epidemiology and risk factors. *Ann Klin Antimicrobial Microbiol.* 2019. Vol. 18. No. 1. doi:10.1186/s12941-018-0302-9

Образец ссылки на статью:

Здвижкова И.А., Иванова Е.В., Николенко М.В., Сивкова Д.С., Тимохина Т.Х. Структура распределения генетических детерминант хелаторов железа среди кишечных штаммов энтеробактерий, изолированных от жителей оренбургской и тюменской областей. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН* 2025. 1: 15с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2025-1/Articles/ZIA-2025-1.pdf>). DOI: 10.24411/2304-9081-2025-11002.