

УДК 616.9–036.22:579.842.16

DOI 10.17021/2020.15.4.57.66

© Е.Е. Круглов, М.А. Макарова,

Ю.В. Мякишева, А.В. Жестков, 2020

ФИЛОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ГРУППИРОВКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*, ИЗОЛИРОВАННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

Круглов Егор Евгеньевич, ассистент кафедры общей и молекулярной биологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171, тел.: 8-937-213-19-14, e-mail: krugegr@rambler.ru.

Макарова Мария Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории кишечных инфекций, ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Россия, 197101, г. Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, тел.: 8 (812) 233-20-92, e-mail: makmaria@mail.ru.

Мякишева Юлия Валерьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общей и молекулярной биологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, д. 171, тел.: +7 (846) 337-59-39, e-mail: krugegr@rambler.ru.

Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7 (846) 260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

Изучено состояние антибиотикорезистентности на фенотипическом уровне, рассмотрены молекулярно-генетические механизмы, обуславливающие устойчивость к антибиотикам бета-лактамазного ряда в филогенетических группах штаммов *Escherichia coli*. Практическая часть исследования предполагала накопление музея культур, состоящего из 87 штаммов *Escherichia coli*. Эти штаммы были выделены из биоптатов слизистой оболочки толстого кишечника 46 пациентов с язвенным колитом, находившихся на лечении или амбулаторном обследовании в 2016–2020 гг. в клиниках Самарского государственного медицинского университета. В соответствии с общепринятыми методиками была оценена активность спектра антибактериальных препаратов, представленных в Национальных клинических рекомендациях. С использованием методов полимеразной цепной реакции проведена индикация генов бета-лактамазы расширенного спектра, произведено разделение на филогенетические группы, описаны авторские программные и патентные решения.

Ключевые слова: *Escherichia coli*, детерминанты патогенности, антибиотикорезистентность, гены бета-лактамазы расширенного спектра, филогенетические группы, язвенный колит.

PHYLOGENETIC GROUPING AND GENETIC PREDICTORS OF BETA-LACTAMASE ACTIVITY OF ESCHERICHIA COLI STRAINS ISOLATED FROM ULCERATIVE COLITIS PATIENTS

Kruglov Egor E., Assistant, Samara State Medical University, 171 Artsybushevskaya St., Samara, 443001, Russia, tel.: 8-937-213-19-14., e-mail: krugegr@rambler.ru.

Makarova Mariya A., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Saint-Petersburg Pasteur Institute, 14 Mira, St. Petersburg, Russia, tel: 8 (812) 233-20-92, 197101, e-mail: makmaria@mail.ru.

Myakisheva Yuliya V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Samara State Medical University, 171 Artsybushevskaya St., Samara, 443001, Russia, tel: +7 (846) 337-59-39, e-mail: krugegr@rambler.ru.

Zhestkov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: avzhestkov2015@yandex.ru.

The state of antibiotic resistance at the phenotypic level has been studied, molecular genetic mechanisms leading to resistance to beta-lactam antibiotics in phylogenetic groups of *Escherichia coli* strains have been considered.

The practical part of the study involved the accumulation of a culture museum consisting of 87 strains of *Escherichia coli*. These strains were isolated from biopsies of the large intestine mucosa of 46 patients with ulcerative colitis who were under treatment or outpatient examination in 2016–2020 at the clinics of Samara State Medical University. According to conventional techniques, the activity of the spectrum of antibacterial drugs presented in the National Clinical Guidelines was evaluated. Using polymerase chain reaction methods, extended-spectrum beta-lactamase genes were indicated, phylogenetic groups were separated, author's software and patent solutions were described.

Key words: *Escherichia coli*, pathogenicity determinants, antibiotic resistance, extended-spectrum beta-lactamase genes, phylogenetic groups, ulcerative colitis.

Введение. Применение молекулярно-генетических методов при микробиологических исследованиях, расследовании эпидемических вспышек прочно вошло в практику лабораторной службы. Согласно современным данным популяции штаммов *Escherichia coli* подразделяются не только по антигенному составу, но и по филогенетическому родству, анализ которого позволяет судить о фенотипических свойствах. Анализ эволюционного сродства позволил подтвердить эпидемиологические гипотезы о приверженности определенного фило типа к локусу выделения, что было доказано в исследованиях O. Clermont с соавторами (2015) [10]. Исследователи показали применимость классификации по филогенетическим группам с разделением на подгруппы при поиске источника инфекции [8], изучении связи штаммов, циркулирующих в организме животных и человека [12], а также возможность прогноза биохимической активности штаммов [24, 25].

Современные исследования, направленные на изучение бактериальных патогенов, все чаще охватывают сферу неинфекционных заболеваний с неуточненной этиологией. Воспалительные заболевания кишечника (в частности их главные представители – язвенный колит и болезнь Крона) являются часто рецидивирующими заболеваниями, этиология и патогенез которых до конца не объяснены [7, 11, 14].

Опираясь на данные систематических обзоров, учитывающих более 260 исследовательских источников по всему миру, можно условно представить диапазон распространенности язвенного колита, который составляет от 2,4 до 298,5 случаев на 100 тысяч населения с тенденцией к росту заболеваемости [19, 25]. Язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание, поражающее дистальные отделы толстой кишки, возникающее в основном у молодых лиц в возрасте 15–30 лет, однако после 60 лет отмечается риск повышения уровня заболеваемости [19, 23]. Определенный интерес у ученых вызывает вопрос о роли микробиома человека в патогенезе данного заболевания. В литературе имеются противоречивые сведения об изменении качественного состава микробиоты, о чем свидетельствуют результаты 16S рПНК – метагеномного секвенирования [15, 28].

Исследователи говорят и о вероятной роли в поддержании воспалительного процесса при болезни Крона адгезивно-инвазивных штаммов *Escherichia coli* [13, 26]. Прослеживается взаимосвязь между активностью воспаления и преимущественным филогенетическим составом просветного микробиома, заключающаяся в преобладании штаммов В₁ и В₂ подгрупп, изолированных из биоптатов пациентов [11, 14].

Доля публикаций, отражающих этиологическую роль *Escherichia coli*, представлена в существенно меньшем количестве [5, 19, 27], однако имеются сведения об улучшении состоянии пациентов при применении терапевтического воздействия, направленного на эрадикацию данных штаммов [20, 21]. В исследованиях, посвященных изучению филогенетического состава штаммов *Escherichia coli*, отмечается преобладание штаммов В₂ и D филогенетических подгрупп, которые выделяли у пациентов с язвенным колитом [9, 12]. Отмечается, что штаммы А и В₁ выделяются реже, однако именно они ответственны за носительство антибиотикорезистентных свойств [6, 16].

Указанные факты подтверждают необходимость подробного изучения свойств отдельных представителей микробиоты человека. Детальное исследование региональных особенностей микробиоты, поиск штаммов с новыми свойствами позволят существенно дополнить имеющийся пул данных, обогатить эпидемиологические сведения, оказать помощь клиницистам в решении лечебно-профилактических задач.

Предпринята попытка охарактеризовать некоторые генетические свойства представителя семейства *Enterobacteriaceae* – штамма *Escherichia coli*, выделенного из биоптатов дна язв слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с язвенным колитом. Основные задачи, поставленные в исследовании, были решены посредством накопления музея культур *Escherichia coli*, изолированных со дна язвенного дефекта у пациентов с язвенным колитом, группировки штаммов по филогенетическому признаку, определения наличия фенотипической устойчивости к антибактериальным препаратам,

а также индикации генов, кодирующих ферменты – бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС, Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)).

Цель: охарактеризовать филогенетический состав, представленность механизмов резистентности с учетом активности на фенотипическом уровне к антибактериальным химиопрепаратам штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом, проживающих в Самарской области.

Материалы и методы исследования. Дизайн работы был утвержден на заседании комитета по биоэтике при ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 179 от 11.11.2016 г.). Исследование проводили на базе эндоскопического отделения, отделения госпитальной хирургии, микробиологического отдела клинко-диагностической лаборатории клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, лаборатории кишечных инфекций ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. При выявлении пациентов с язвенным колитом для учета состояния здоровья клинической группы использовали «Программу самоконтроля пациентов с нарушением функции ЖКТ» (Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2017663421 от 09.02.2018 г. – далее ПрЭВМ).

В проспективном исследовании приняли участие 46 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом «язвенный колит», средний возраст которых составил $44,2 \pm 12,6$ года. Все участвовавшие в работе пациенты подписали информированное согласие.

Период проведения исследования: с сентября 2016 г. по март 2020 г. Критерии включения: пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 72 лет включительно, подписавшие добровольное информированное согласие; отсутствие в лечении антицитокиновой терапии. Критерии исключения: возраст меньше 18 лет или больше 79 лет; наличие системной аутоиммунной патологии или онкологических заболеваний; психосоматические заболевания, препятствующие проведению исследования, беременность или кормление грудью, хронические специфические инфекции – туберкулез, ВИЧ-инфекция и др., отказ от сотрудничества и несоблюдение медицинских назначений.

Взятие биопсийного материала проводили в рамках стандартного эндоскопического исследования до начала лечения. Выделение микроорганизмов реализовали стандартными методами, идентификацию осуществляли с использованием MALDI-ToF масс-спектрометра («Bruker», Германия). Фенотипические биохимические свойства изучали при помощи ENTEROtest 24N («MIKROLATEST», «Erga Lachema», Чехия). Было изолировано 87 штаммов *Escherichia coli*. Принадлежность к филогенетическим группам определяли по генам: *chuA*, *yjaA*, *TspE4.C2* в 2 % агарозном геле с добавлением 6 мкл бромистого этидия с электрофоретической детекцией (использовались реагенты ЗАО «Евроген», Россия), методический подход выбран согласно методике О. Cletmont и соавторов (2000, 2013) [8, 9]. Спектр искомым генов, кодирующих наличие бета-лактамаз, определяли набором реагентов (ЗАО «Евроген», Россия). У штаммов определяли наличие генов, кодирующих бета-лактамазы классов: *CTX-M1*, *CTX-M2*, *CTX-M8*, *CTX-M9*, *CTX-M25*, *TEM*, *OXA*, *SHV*, а также плазмидопосредованные гены класса *AmpC* (*FOX*, *MIR-IT*, *ACT-1*, *ACC*, *DHA*, *CIT*, *MOX*). ДНК выделяли в соответствии с МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности», а также методике, описанной D. Iqanrou с соавторами (2015) [17]. Полимеразную цепную реакцию проводили в мультиплексном формате с последующей электрофоретической детекцией [9].

Чувствительность к антимикробным препаратам определяли диско-диффузионным методом на агаре Мюллера-Хинтона, инкубировали в термостате 24 часа при температуре $+37^{\circ}\text{C}$ в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2018 г., а также с руководством Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам «EUCAST 2018» (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)).

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2013 («Microsoft», США), а также Statistica 12.6 («StatSoft», Россия). Критической величиной уровня значимости считали 0,001. При расчете возраста пациентов применяли среднеквадратичное отклонение.

Для хранения, агрегации, статистической обработки данных, полученных в ходе настоящего исследования, был создан ряд программных продуктов. Полученные компьютерные приложения являются эргономичным инструментом при выполнении научно-исследовательской работы, а также

в повседневной практике врача-бактериолога в лаборатории. Программное обеспечение создано с учетом специфики комплексных исследований, в том числе использующих данные геномных разработок. Простота использования, возможность работы через любой интернет-браузер дает возможность сопрягать различные персональные места, а также результаты, получаемые в разных лабораториях, но относящихся к одному центру и требующих агрегации в одном месте. Приложения для персонального компьютера «Программа для сбора и хранения данных микробиологических анализов «Протеус 2016» (ПрЭВМ № 2016613887 от 11.04.2016 г.), Программа для сбора и обработки данных о результатах лабораторных анализов «Ауреус 2017» (ПрЭВМ № 2017662511 от 09.11.2017 г.), «Сборно-аналитическая система «Энтерус» (ПрЭВМ № 2019611524 от 29.01.2019 г.) являются доступным продуктом, позволяющим оперативно изменять набор параметров при введении, а также адаптировать систему фильтров, структурирующих данные.

Результаты исследования и их обсуждение. Выявлено, что 52,9 % штаммов *Escherichia coli* (46 из 87) обладали полирезистентными свойствами. Данное фенотипическое состояние микробиоты характеризуется отсутствием чувствительности к трем и более классам антимикробных химиопрепаратов. Динамика устойчивости была охарактеризована к 6 группам препаратов и 4 отдельным представителям, которые отмечены в таблице 1 под рубрикой «Другие антимикробные препараты».

Таблица 1

Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом, проживающих в Самарской области, n (%)

Название антимикробного препарата	Диаметр зоны ингибиции роста, мм			Количество антибиотика в диске, мкг	Чувствительные штаммы	Резистентные штаммы
	Чувствительные штаммы (S ≥)	Резистентные штаммы (R <)	Скрининг			
Пенициллины						
Ампициллин	14	14	–	10	23 (26,44 %)	64 (73,56 %)
Амоксициллин/клавуланат	19	19	–	20–10	56 (64,37 %)	31 (35,63 %)
Цефалоспорины						
Цефтазидим	22	19	–	30	63 (72,41 %)	24 (27,59 %)
Цефотаксим	20	17	–	5	59 (67,82 %)	28 (32,18 %)
Цефипим	27	24	–	30	59 (67,82 %)	28 (32,18 %)
Карбапенемы						
Меропенем	-	–	–	10	87 (100 %)	–
Фторхинолоны						
Ципрофлоксацин	25	22	–	5	63 (72,41 %)	24 (27,59 %)
Пефлоксацин	-	–	24	5	58 (66,67 %)	29 (33,33 %)
Тетрациклины						
Тетрациклин	19	19	–	30	17 (19,54 %)	70 (80,46 %)
Другие антимикробные препараты						
Хлорамфеникол	17	17	–	30	56 (64,37 %)	31 (35,63 %)
Нитрофурантоин	15	15	–	100	76 (87,36 %)	11 (12,64 %)
Триметоприм/сульфаметоксазол	14	11	–	25	44 (50,57 %)	43 (49,43 %)
Фосфомицин	24	24	–	200	68 (78,16 %)	19 (21,84 %)
Аминогликозиды						
Гентамицин	17	17	–	10	47 (54,02 %)	40 (45,98 %)
Тобрамицин	17	17	–	10	47 (54,02 %)	40 (45,98 %)
Амикацин	18	18	–	30	83 (95,40 %)	4 (4,60 %)

Примечание: Перечень тестируемых препаратов, критерии задержки зон роста приведены в соответствии с EUCAST версия 10.0 от 20.01.2020 г.; чувствительность к амоксициллину/клавуланату интерпретирована согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018-03)

За исключением амикацина и меропенема, у которых доля резистентных штаммов была минимальна (4,60 %) или отсутствовала вовсе, во всех других классах препаратов отмечали значительный уровень устойчивых штаммов, варьирующий от 12,64 до 78,16 %. В рамках исследования был проведен скрининг на чувствительность к пефлоксацину – фенотипический тест, отражающий тенденции

к развитию резистентности в классе фторхинолоны, определяющий возможные предпосылки к закреплению устойчивости к другим препаратам класса.

Наличие в эксперименте резистентности у трети исследованных штаммов к ципрофлоксацину свидетельствует о низкой эффективности данного антибиотика при назначении пациенту. Действующие клинические рекомендации по ведению пациентов с язвенным колитом предписывают возможность применения ципрофлоксацина для профилактики септических осложнений, что ставит вопрос о необходимости применения теста на чувствительность при использовании препаратов данной группы. Вопрос о необходимости проведения фенотипического тестирования на определение активности антибактериальных средств поднят в исследовании О.Е. Давыдовой с соавторами (2018) [1]. Учитывая значительный уровень резистентности к препаратам цефалоспоринов II, III и IV поколений, представленный в таблице 1, следует провести молекулярно-генетическую индикацию механизмов, циркулирующих в популяции штаммов *Escherichia coli*, находящихся в зоне язвенного дефекта.

Препараты группы цефалоспоринов и фторхинолонов включены в клинические рекомендации по лечению пациентов с язвенным колитом [2] и рекомендованы для лечения группы пациентов с течением средней и тяжелой степени. Возможность передачи генов, кодирующих факторы резистентности внутри популяций *Escherichia coli* требует поиска антибактериальных препаратов, к которым бактерии чувствительны на фенотипическом уровне и к которым отсутствуют гены антибиотикорезистентности в резистоме. Данная группа препаратов может быть включена в клинические формуляры в конкретной медицинской организации.

При анализе результатов молекулярно-генетического исследования генов, кодирующих белки, относящиеся к классу БЛРС, а также групп генов, определяющих филогенетическое происхождение была проведена группировка результатов, которая представлена в таблице 2.

Таблица 2

**Характеристика филогенетических групп
и потенциала бета-лактамазной активности штаммов *Escherichia coli*,
изолированных от пациентов с язвенным колитом, проживающих в Самарской области, n (%)**

Филогенетические подгруппы	Гены, кодирующие классы БЛРС					Всего штаммов
	OXA	TEM	SHV	CTX-M ₁	CTX-M ₉	
A ₀	1 (50 %)	–	1 (50 %)	–	–	(2,29 %)2
A ₁	4 (9,52 %)	15 (35,71 %)	14 (33,33 %)	1 (2,38 %)	–	42 (48,28 %)
B ₁	1 (9,10 %)	5 (45,45 %)	7 (63,64 %)	(9) (81,82 %)	–	11 (12,64 %)
B _{2,3}	1 (12,5 %)	–	–	–	–	8 (9,19 %)
D ₁	–	1 (33,33 %)	–	1 (33,33 %)	–	3 (3,45 %)
D ₂	6 (28,57 %)	4 (19,05 %)	(3) (14,29 %)	11 (52,38 %)	3 (14,29 %)	21 (24,14 %)
Общая частота встречаемости генов	13 (14,94 %)	25 (28,74 %)	25 (28,74 %)	22 (25,29 %)	3 (3,45 %)	87 (100 %)

Характеристика филогенетических групп включала в себя разделение пула штаммов на 4 основные группы, с выделением подгрупп. У штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом, не отмечалось наличия генов, кодирующих БЛРС класса AmpC, которые часто характеризуются как ведущий фактор развития устойчивости к антибактериальным препаратам [18, 22, 28].

Согласно сведениям таблицы 2, в реализации устойчивости к антибактериальным препаратам, содержащим в химической структуре β-лактаманное кольцо, доминируют гены bla_{TEM} и bla_{SHV}-лактамаз, продукты которых имеют предпосылки к ингибированию защищенных пенициллинов (амоксициллин/клавуланат) и фактически выражаются в фенотип у 35,63 % штаммов.

Резистом популяции дополнялся генами bla_{CTX-M1}, а также генами оксациллиназ – bla_{OXA}, в единичных экземплярах имелись детерминанты лактамаз класса bla_{CTX-M9}. Штаммы *Escherichia coli*, выделяемые из биоптатов слизистой оболочки толстой кишки, характеризуются как представители комменсального микробиома, однако распространенность механизмов устойчивости в некоторых подгруппах отмечена более чем у 50 % штаммов, что продемонстрировано в таблице 2.

Сопряжение филогенетической группы (подгруппы) и распространенности генов, регулирующих выработку ферментов БЛРС, показывает, что B-группа имела низкую представленность в популяции, однако наличие практически полного спектра изученных механизмов устойчивости было выявлено в B₁-подгруппе, наряду с отсутствием в B_{2,3}-подгруппе значимого содержания механизмов устойчивости. Опираясь на литературные сведения [17, 19], можно охарактеризовать данную группу как экстраинтестинальную. С характерным единичным случаем встречаемости механизма резистентности в B_{2,3}-подгруппе может совпадать и высокий уровень содержания факторов патогенности

в отношении мочевыделительной системы, что требует дополнительного исследования.

Самая многочисленная А-группа была представлена в основном штаммами А₁-подгруппы, которую можно описать как генетически полиморфную, содержащую эволюционно более ранние механизмы развития устойчивости – TEM, OXA, SHV на фоне отсутствия ферментов класса CTX-M. Это может характеризовать популяцию как комменсальную, а также часто встречающуюся с мобильным резистомом пищевого происхождения (мясные продукты) и госпитальной среды [3, 4, 12].

Реализация экспрессии генов устойчивости к антибактериальным препаратам в D-группе происходит в большей степени за счет D₂-подгруппы, которая преимущественно обладает внекишечными свойствами, однако и по отношению к тканям кишечника может проявлять метаболическую активность. Содержание более чем у половины штаммов *Escherichia coli* бета-лактамазы класса CTX-M₁ может свидетельствовать об активном нарастании в популяции механизмов резистентности и выходе штаммов данной подгруппы на лидирующие позиции в своей микробиологической группе.

Индикация механизмов развития устойчивости к антибиотикам бета-лактаманного ряда по филогенетическим группам (подгруппам), наряду с оценкой фенотипической активности, выявляет групповые особенности штаммов, позволяет прогнозировать активность по отношению к антибиотикам даже при наличии чувствительности *in vitro*. Совместное использование молекулярно-генетических и фенотипических тестов дает возможность доказательно корректировать эмпирическую терапию. Подтверждение потенциальных внекишечных свойств штаммов D₂, B_{2,3}-подгрупп, а также сродство штаммов А₁-подгруппы штаммов *Escherichia coli* к кишечному эпителию требует описания носительства генов, ответственных за утилизацию Fe²⁺-ионов. Выявление молекулярно-генетических детерминант, кодирующих белки адгезины и инвазины, предопределяет потенциал микроорганизма к поражению клеток мочевыделительной системы.

При использовании биопсийного материала для микробиологических исследований встает вопрос о необходимости доставки, сохранения и пробоподготовки согласно требованиям нормативной документации. Для удовлетворения всех необходимых параметров авторским коллективом была предложена полезная модель, выполненная в виде пластикового двухконтурного контейнера с завинчивающейся крышкой, позволяющего проводить этап гомогенизации непосредственно в транспортировочной таре, а также повышающего уровень условий сохранности материала и биологической безопасности при транспортировке и хранении (получен патент на полезную модель «Контейнер для транспортировки в изотермических условиях и гомогенизации биопсийного материала для микробиологических исследований» № 176704 RU от 25.01.2018 г.).

Результаты исследования штаммов, полученных непосредственно из участка, прилежащего к воспалительному дефекту – дну язвы, выделенных в рамках стандартного эндоскопического исследования, позволяют точнее охарактеризовать локус патологического процесса. Такое исследование на биоматериале и микробиоте пациентов, проживающих в Самарской области, проведено впервые. Оно позволяет наметить основные методические точки отсчета для дальнейшей работы по выявлению детерминант патогенности и слежению за геномными особенностями микробиоты по поводу развития лекарственной устойчивости.

Выводы.

1. Накопленная коллекция штаммов *Escherichia coli*, выделенных из язвенных дефектов слизистой оболочки толстого кишечника у пациентов с язвенным колитом, позволяет охарактеризовать филогенетический состав, фенотипическую активность по отношению к рекомендуемому спектру антибактериальных препаратов.

2. Генетический состав бета-лактамаз расширенного спектра, наблюдаемый у штаммов *Escherichia coli*, изолированных от пациентов с язвенным колитом, проживающих в Самарской области, характеризуется полиморфизмом и представлен преимущественно TEM, SHV и CTX-M₁ классами.

3. Устойчивость к антибактериальным препаратам у штаммов *Escherichia coli* в основном представлена в классах пенициллинов (амоксциллин/клавуланат – 35,63 %), цефалоспоринов – III (цефотаксим – 32,18 %, цефтазидим – 27,59 %) и IV (цефипим – 32,18 %) поколений, фторхинолонов (ципрофлоксацин – 27,59 %, пефлоксацин – 33,33 %).

4. Филогенетический состав имеет полиморфную картину и преимущественно представлен штаммами А₁-подгруппы, имеющей набор генов бета-лактамаз расширенного спектра и занимающей в структуре лидирующее место – 48,28 % штаммов. Определенного внимания требует D₂-подгруппа (24,14 % штаммов), имеющая полный набор изучаемых генов, кодирующих ферменты БЛРС классов OXA, TEM, SHV, а также подклассов CTX-M₁ и CTX-M₉.

5. При проведении лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с язвенным колитом биопсийный материал язвенного дефекта следует направлять в микробиологическую лабораторию для идентификации микроорганизмов, находящихся в зоне изъязвления, определения антибиотико-чувствительности облигатной микробиоты, имеющей возможность вовлечения в инфекционный процесс, а также для сохранения штаммов в случае необходимости индикации их механизмов резистентности.

Список литературы

1. Давыдова, О. Е. Тактика ведения пациентов с язвенным колитом с учетом микробиологического исследования биоптатов стенки толстой кишки / О. Е. Давыдова, П. С. Андреев, С. Е. Каторкин, А. В. Лямин, И. В. Киселева, С. А. Быстров, Л. А. Личман // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2018. – Т. 26, №1. – С. 59–69.
2. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых и больных язвенным колитом / В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, Д. И. Абдулганиева, Р. А. Абдулхаков, О. П. Алексеева, С. И. Ачкасов, А. Ю. Барановский, Е. А. Белоусова, О. В. Головенко, Е. Г. Григорьев, Н. В. Костенко, Т. Л. Лапина, И. В. Маев, А. И. Москалев, А. А. Низов, Н. Н. Николаева, М. Ф. Осипенко, В. В. Павленко, А. И. Парфенов, Е. А. Полуэктова, В. Г. Румянцев, В. М. Тимербулатов, А. С. Тертычный, А. В. Ткачев, А. С. Трухманов, А. Л. Халиф, Д. А. Хубезов, Е. Ю. Чашкова, О. С. Шифрин, О. Б. Щукина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 1. – С. 48–65.
3. Каторкин, С. Е. Комплексная характеристика клинических, патоморфологических, микробиологических особенностей язвенного колита / С. Е. Каторкин, А. В. Жестков, Г. Н. Суворова, Ю. В. Мякишева, А. В. Лямин, П. С. Андреев, О. Е. Давыдова // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 10. – С. 68–71.
4. Суворова, Г. Н. Гистологическая картина и микробный пейзаж при язвенном колите / Г. Н. Суворова, Ю. В. Мякишева, С. Е. Каторкин, П. С. Андреев, О. Е. Давыдова, А. В. Лямин, П. А. Сухачев // Вестник новых медицинских технологий – 2018. – Т. 25, № 4. – С. 170–175.
5. Barrios-Villa, E. Comparative genomics of a subset of Adherent/Invasive Escherichia coli strains isolated from individuals without inflammatory bowel disease / E. Barrios-Villa, C. F. Martínez de la Peña, P. Lozano-Zarain, M. A. Cevallos, C. Torres, A. G. Torres, R. D. C. Rocha-Gracia // Genomics. – Vol. 112, № 2 – 2020. – P. 1813–1820.
6. Bukato, O. Proteomic dataset : Profiling of membrane fraction of Escherichia coli isolated from Crohn's disease patients after adhesion and invasion experiments / O. Bukato, O. Pobeguts, D. Rakitina, J. Baikova, I. Butenko, A. Silantsev, G. Fisunov, V. Govorun // Data in Brief. – 2019. – Vol. 27. – Article 104417. doi: 10.1016/j.dib.2019.104417.
7. Chiu, C. C. Etiologies of community-onset urinary tract infections requiring hospitalization and antimicrobial susceptibilities of causative microorganisms / C. C. Chiu, T. C. Lin, R. X. Wu, Y. S. Yang, P. J. Hsiao, Y. Lee, J. C. Lin, F. Y. Chang // Journal of Microbiology, Immunology, and Infection. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 879–885. doi: 10.1016/j.jmii.2016.08.008.
8. Clermont, O. Rapid and simple determination of the Escherichia coli phylogenetic group / O. Clermont, S. Bonacorsi, E. Bingen // Applied and environmental microbiology. – 2000 – Vol. 66, № 10. – P. 4555–4558. doi: 10.1128/aem.66.10.4555-4558.2000.
9. Clermont, O. The Clermont Escherichia coli phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups / O. Clermont, J. K. Christenson, E. Denamur, D. M. Gordon // Environmental Microbiology Reports. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 58–65.
10. Clermont, O. Guide to the various phylogenetic classification schemes for Escherichia coli and the correspondence among schemes / O. Clermont, D. Gordon, E. Denamur // Microbiology. – 2015. – Vol. 161, № 5. – P. 980–988.
11. Costa, R. F. A. Characterization of mucosa-associated Escherichia coli strains isolated from Crohn's disease patients in Brazil / R. F. A. Costa, M. L. A. Ferrari, M. Bringer, A. Darfeuille-Michaud, F. S. Martins, N. Barnich // BMC Microbiology. – 2020. – Vol. 20 (1). – P. 178. doi: 10.1186/s12866-020-01856-x.
12. Coura, F. M. Phylogenetic Group Determination of Escherichia coli Isolated from Animals Samples / F. M. Coura, S. de Araújo Diniz, M. X. Silva, J. M. S. Mussi, S. M. Barbosa, A. P. Lage, M. B. Heinemann // The Scientific World Journal – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 258424, 4 pages. doi: 10.1155/2015/258424.
13. da Silva Santos, A. C. Escherichia coli from Crohn's disease patient displays virulence features of enteroinvasive (EIEC), enterohemorrhagic (EHEC), and enteroaggregative (EAEC) pathotypes / A. C. da Silva Santos, F. Gomes Romeiro, L. Yukie Sasaki, J. Rodrigues // Gut Pathog. – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 2. doi: 10.1186/s13099-015-0050-8.
14. De la Fuente, M. Escherichia coli isolates from inflammatory bowel diseases patients survive in macrophages and activate NLRP3 inflammasome / M. De la Fuente, L. Franchi, D. Araya, D. Diaz-Jimenez, M. Olivares, M. Alvarez-Lobos, D. Golenbock, M. J. Gonzalez, F. Lopez-Kostner, R. Quera, G. Nunez, R. Vidal, M. A. Hermoso // International journal of medical microbiology. – 2014. – Vol. 304, № 3–4. – P. 384–392. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.01.002.

15. Galazzo, G. Fecal microbiota dynamics and its relation with disease course in Crohn's disease / G. Galazzo, D. I. Tedjo, D. S. J. Wintjens, P. H. M. Savelkoul, Ad. A. M. Masclee, A. G. L. Bodelier, M. J. Pierik, D. M. A. E. Jonkers, J. Penders // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2019. – Vol. 13, № 10. – P. 1273–1282. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz049.
16. Glassner, K. L. The microbiome and inflammatory bowel disease / K. L. Glassner, B. P. Abraham, E. M. M. Quigley // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 145, № 1. – P. 16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
17. Iranpour, D. Phylogenetic groups of Escherichia coli strains from patients with urinary tract infection in Iran based on the new Clermont phylotyping method / D. Iranpour, M. Hassanpour, H. Ansari, S. Tajbakhsh, G. Khamisipour, A. Najafi // *Biomed Research International* – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 846219. doi: 10.1155/2015/846219.
18. Jameel, N. U. Multidrug resistant AmpC β -lactamase producing Escherichia coli isolated from a paediatric hospital / N. U. Jameel, H. Ejaz, A. Zafar, H. Amin // *Pakistan journal of medical sciences*. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 181–184. doi: 10.12669/pjms.301.4045.
19. Jensen, S. R. Distinct inflammatory and cytopathic characteristics of Escherichia coli isolates from inflammatory bowel disease patients / S. R. Jensen, H. C. Mirsepasi-Lauridsen, A. H. Thyssen, J. Brynskov, K. A. Kroghfelt, A. M. Petersen, A. E. Pedersen, S. Brix // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2015. – Vol. 305, № 8. – P. 925–936.
20. Lane, E. R. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights / E. R. Lane, T. L. Zisman, D. L. Suskind // *Journal of inflammation research* – 2017. – Vol. 2017, № 10. – P. 63–73.
21. Ledder, O. Antibiotics in inflammatory bowel diseases: do we know what we're doing / O. Ledder // *Translational pediatrics*. – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 42–55. doi: 10.21037/tp.2018.11.02.
22. Mir, R. A. Identification and Characterization of Cefotaxime Resistant Bacteria in Beef Cattle / R. A. Mir, T. A. Weppelmann, J. A. Johnson, D. Archer, J. G. Jr. Morris, K. C. Jeong // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 9. – e0163279. doi: 10.1371/journal.pone.0163279.
23. Molodecky, N. A. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review / N. A. Molodecky, I. S. Soon, D. M. Rabi, A. G. William, M. Ferris, G. Chernoff, E. I. Benchimol, R. Panaccione, S. Ghosh, H. W. Barkema, G. G. Kaplan // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142, № 1. – p. 46–54. e42.
24. Reid, C. J. Porcine commensal Escherichia coli: A reservoir for class 1 integrons associated with IS26 / C. J. Reid, E. R. Wyrsh, P. R. Chowdhury, T. Zingali, M. Liu, A. E. Darling, T. A. Chapman, S. P. Djordjevic // *Microbial genomics*. – 2017. – Vol. 3, № 12. – Article ID e000143. – 13 pages. doi:10.1099/mgen.0.000143.
25. Sarowska, J. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic Escherichia coli isolated from different sources: Recent reports / J. Sarowska, B. Futoma-Koloch, A. Jama-Kmieciak, M. Frej-Madrzak, M. Ksiazczyk, G. Bugla-Ploskonska, I. Choroszy-Krol // *Gut Pathogens*. – 2019. – Vol. 11, № 10. doi: 10.1186/s13099-019-0290-0
26. Sasaki, M. Invasive Escherichia coli are a feature of Crohn's disease / M. Sasaki, S. V. Sitaraman, B. A. Babbin, P. Gerner-Smidt, E. M. Ribot, N. Garrett, J. A. Alpern, A. Akyildiz, A. L. Theiss, A. Nusrat, J. A. Klapproth // *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. – 2007. – Vol. 87, № 10. – P. 1042–1054. doi: 10.1038/labinvest.3700661.
27. Theede, K. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis / K. Theede, S. Holck, P. Ibsen, T. Kallemose, I. Nordgaard-Lassen, A. M. Nielsen // *Inflammatory Bowel Diseases*. – 2016. – Vol. 22, № 5. – P. 1042–1048. doi: 10.1097/MIB.0000000000000736.
28. Tyakht, A. V. Rural and urban microbiota: To be or not to be? / A. V. Tyakht, D. G. Alexeev, A. S. Popenko, E. S. Kostryukova, V. M. Govorun // *Gut Microbes*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 351–356.

References

1. Davydova O. E., Andreev P. S., Katorkin S. E., Lyamin A. V., Kiseleva I. V., Bystrov S. A., Lichman L. A. Taktika vedeniya patsientov s yazvennym kolitom s uchetom mikrobiologicheskogo issledovaniya bioptatov stenki tolstoy kishki [Tactics of management of patients with ulcerative colitis, taking into account microbiological examination of biopsies of the colon wall]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova], 2018. vol. 26, no. 1. pp. 59–69.
2. Ivashkin V. T., Shelygin Y. A., Abdulganieva D. I., Abdulkhakov R. A., Alekseeva O. P., Achkasov S. I., Baranovskiy A. Yu., Belousova E. A., Golovenko O. V., Grigor'ev E. G., Kostenko N. V., Lapina T. L., Maev I. V., Moskalev A. I., Nizov A. A., Nikolaeva N. N., Osipenko M. F., Pavlenko V. V., Parfenov A. I., Poluektova E. A., Rumyantsev V. G., Timerbulatov V. M., Tertychnyy A. S., Tkachev A. V., Trukhmanov A. S., Khalif A. L., Khubezov D. A., Chashkova E. Yu., Shifrin O. S., Shchukina O. B. Rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i Assotsiatsii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu vzroslykh i bol'nykh yazvennym kolitom [Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adults and patients with ulcerative colitis]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2015, no. 1, pp. 48–65.

3. Katorkin S. E., Zhestkov A. V., Suvorova G. N., Myakisheva Yu. V., Lyamin A. V., Andreev P. S., Davydova O. E. Kompleksnaya kharakteristika klinicheskikh, patomorfologicheskikh, mikrobiologicheskikh osobennostey yazvennogo kolita [Complex characteristics of clinical, pathomorphological, microbiological features of ulcerative colitis]. *Voenno-meditsinskiy zhurnal [Military Medical Journal]*, 2019, vol. 340, no. 10, pp. 68–71.
4. Suvorova G. N., Myakisheva Yu. V., Katorkin S. E., Andreev P. S., Davydova O. E., Lyamin A. V., Sukhachev P. A. Gistologicheskaya kartina i mikrobnyy peyzazh pri yazvennom kolite [Histological picture and microbial landscape in ulcerative colitis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies]*, 2018, vol. 25, no. 4, pp. 170–175.
5. Barrios-Villa E., Martínez de la Peña C. F., Lozano-Zaraín P., Cevallos M. A., Torres C., Torres A. G., Rocha-Gracia R. D. C. Comparative genomics of a subset of Adherent/Invasive *Escherichia coli* strains isolated from individuals without inflammatory bowel disease. *Genomics*, 2020, vol. 112, no. 2, pp. 1813–1820.
6. Bukato O., Pobeguts O., Rakitina D., Baikova J., Butenko I., Silantyev A., Fisunov G., Govorun V. Proteomic dataset: Profiling of membrane fraction of *Escherichia coli* isolated from Crohn's disease patients after adhesion and invasion experiments. *Data in Brief*, 2019, vol. 27, Article 104417. doi: 10.1016/j.dib.2019.104417.
7. Chiu C. C., Lin T. C., Wu R. X., Yang Y. S., Hsiao P. J., Lee Y., Lin J. C., Chang F. Y. Etiologies of community-onset urinary tract infections requiring hospitalization and antimicrobial susceptibilities of causative microorganisms. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection*, 2017, vol. 50, no. 6, pp. 879–885. doi: 10.1016/j.jmii.2016.08.008.
8. Clermont O., Bonacorsi S., Bingen E. Rapid and simple determination of the *Escherichia coli* phylogenetic group. *Applied and environmental microbiology*, 2000, vol. 66, no. 10, pp. 4555–4558. doi: 10.1128/aem.66.10.4555-4558.2000.
9. Clermont O., Christenson J. K., Denamur E., Gordon D. M. The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups. *Environmental Microbiology Reports*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 58–65.
10. Clermont O., Gordon D., Denamur E. Guide to the various phylogenetic classification schemes for *Escherichia coli* and the correspondence among schemes. *Microbiology*, 2015, vol. 161, no. 5, pp. 980–988.
11. Costa R. F. A., Ferrari M. L. A., Bringer M., Darfeuille-Michaud A., Martins F. S., Barnich N. Characterization of mucosa-associated *Escherichia coli* strains isolated from Crohn's disease patients in Brazil. *BMC Microbiology*, 2020, vol. 20, no. 1, p. 178. doi: 10.1186/s12866-020-01856-x.
12. Coura F. M., de Araujo Diniz S., Silva M. X., Mussi J. M. S., Barbosa S. M., Lage A. P., Heinemann M. B. Phylogenetic Group Determination of *Escherichia coli* Isolated from Animals Samples. *The Scientific World Journal*, 2015, vol. 2015, Article ID 258424, 4 pages. doi: 10.1155/2015/258424.
13. da Silva Santos A. C., Gomes Romeiro F., Yukie Sasaki L., Rodrigues J. *Escherichia coli* from Crohn's disease patient displays virulence features of enteroinvasive (EIEC), enterohemorrhagic (EHEC), and enteroaggregative (EAEC) pathotypes. *Gut Pathog.*, 2015, vol. 7, no. 1, p. 2. doi: 10.1186/s13099-015-0050-8.
14. De la Fuente M., Franchi L., Araya D., Diaz-Jimenez D., Olivares M., Alvarez-Lobos M., Golenbock D., Gonzalez M. J., Lopez-Kostner F., Quera R., Nunez G., Vidal R., Hermoso M. A. *Escherichia coli* isolates from inflammatory bowel diseases patients survive in macrophages and activate NLRP3 inflammasome. *International journal of medical microbiology*, 2014, vol. 304, no. 3–4, pp. 384–392. doi: 10.1016/j.ijmm.2014.01.002.
15. Galazzo G., Tedjo D. I., Wintjens D. S. J., Savelkoul P. H. M., Masclee Ad. A. M., Bodelier A. G. L., Pierik M. J., Jonkers D. M. A. E., Penders J. Fecal microbiota dynamics and its relation with disease course in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2019, vol. 13, no. 10, pp. 1273–1282. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz049.
16. Glassner K. L., Abraham B. P., Quigley E. M. M. The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, vol. 145, no. 1, pp. 16–27. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
17. Iranpour D., Hassanpour M., Ansari H., Tajbakhsh S., Khamisipour G., Najafi A. Phylogenetic groups of *Escherichia coli* strains from patients with urinary tract infection in Iran based on the new Clermont phylotyping method. *Biomed Research International*, 2015, vol. 2015, Article ID 846219. doi: 10.1155/2015/846219.
18. Jameel N. U., Ejaz H., Zafar A., Amin H. Multidrug resistant AmpC β -lactamase producing *Escherichia coli* isolated from a paediatric hospital. *Pakistan journal of medical sciences*, 2014, vol. 30, no. 1, pp. 181–184. doi: 10.12669/pjms.301.4045.
19. Jensen S. R., Mirsepasi-Lauridsen H. C., Thysen A. H., Brynskov J., Krogfelt K. A., Petersen A. M., Pedersen A. E., Brix S. Distinct inflammatory and cytopathic characteristics of *Escherichia coli* isolates from inflammatory bowel disease patients. *International Journal of Medical Microbiology*, 2015, vol. 305, no. 8, pp. 925–936.
20. Lane E. R., Zisman T. L., Suskind D. L. The microbiota in inflammatory bowel disease: current and therapeutic insights. *Journal of inflammation research*, 2017, vol. 2017, no. 10, pp. 63–73.
21. Ledder, O. Antibiotics in inflammatory bowel diseases: do we know what we're doing. *Translational pediatrics*, 2019, vol. 8, no. 1, pp. 42–55. doi: 10.21037/tp.2018.11.02.
22. Mir R. A., Weppelmann T. A., Johnson J. A., Archer D., Morris J. G. Jr., Jeong K. C. Identification and Characterization of Cefotaxime Resistant Bacteria in Beef Cattle. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 9, p. e0163279. doi: 10.1371/journal.pone.0163279.

23. Molodecky N. A., Soon I. S., Rabi D. M., William A. G., Ferris M., Chernoff G., Benchimol E. I., Panaccione R., Ghosh S., Barkema H. W., Kaplan G. G. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 1, pp. 46–54. e42.
24. Reid, C. J., Wyrsh E. R., Chowdhury P. R., Zingali T., Liu M., Darling A. E., Chapman T. A., Djordjevic S. P. Porcine commensal *Escherichia coli*: A reservoir for class 1 integrons associated with IS26. *Microbial genomics*, 2017, vol. 3, no. 12, Article ID e000143, 13 pages. doi:10.1099/mgen.0.000143.
25. Sarowska J., Futoma-Koloch B., Jama-Kmiecik A., Frej-Madrzak M., Ksiaczzyk M., Bugla-Ploskonska G., Choroszy-Krol I. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: Recent reports. *Gut. Pathogens*, 2019, vol. 11, no. 10. doi: 10.1186/s13099-019-0290-0.
26. Sasaki M., Sitaraman S. V., Babbitt B. A., Gerner-Smidt P., Ribot E. M., Garrett N., Alpern J. A., Akyildiz A., Theiss A. L., Nusrat A., Klapproth J. A. Invasive *Escherichia coli* are a feature of Crohn's disease. *Laboratory investigation: a journal of technical methods and pathology*, 2007, vol. 87, no. 10, pp. 1042–1054. doi: 10.1038/labinvest.3700661.
27. Theede K., Holck S., Ibsen P., Kallemose T., Nordgaard-Lassen I., Nielsen A. M. Fecal Calprotectin Predicts Relapse and Histological Mucosal Healing in Ulcerative Colitis, *Inflammatory Bowel Diseases*, 2016, vol. 22, no. 5, pp. 1042–1048. doi: 10.1097/MIB.0000000000000736.
28. Tyakht A. V., Alexeev D. G., Popenko A. S., Kostryukova E. S., Govorun V. M. Rural and urban microbiota: To be or not to be? *Gut Microbes*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 351–356.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.61-018.2-007.17-07-053.2

DOI 10.17021/2020.15.4.66.72

© А.Н. Обухова, О.В. Халецкая, Е.Н. Вилкова, 2020

ЗНАЧЕНИЕ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В ДИАГНОСТИКЕ ОКСАЛАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Обухова Анна Николаевна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, тел.: (831) 465-66-72, e-mail: obukhovaanna@mail.ru.

Халецкая Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Россия, 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1, тел.: (831) 465-66-72, e-mail: ovh14@mail.ru.

Вилкова Елена Николаевна, врач-педиатр, ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Россия, 603081, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 76, тел.: (831) 465-60-93, e-mail: hnvilkova@gmail.com.

Обследовано 100 пациентов детского возраста от 2 до 9 лет с диагнозом «оксалатная нефропатия» (основная группа пациентов). Контрольную группу составили 100 детей указанного возраста с нормальной мочевой экскрецией оксалатов. У всех пациентов проанализированы фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани с целью определения характера и частоты ее проявлений в сравниваемых группах.

В результате исследования выявлено, что внешние признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани достоверно чаще встречаются у детей с гипероксалурией ($p = 0,002$). Установлены прямые корреляционные связи балла тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани с уровнем оксалурии ($r_{xy} = 0,545$; $p < 0,001$). Исходя из этого выявление фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей должно способствовать ранней диагностике нарушения оксалатного обмена и тем самым предотвращать прогрессирование обменных нарушений.

Ключевые слова: оксалатная нефропатия, гипероксалурия, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети.

SIGNIFICANCE OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE DIAGNOSIS OF OXALATE NEPHROPATHY IN CHILDREN