

Эпидемиология, свойства и лабораторная диагностика энтеротоксигенных *Escherichia coli*

Н.Н.Карцев, Н.К.Фурсова

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии», Оболensk, Московская область, Российская Федерация

Энтеротоксигенные *Escherichia coli* (EPEC) являются одной из важных причин детской диареи, особенно в развивающихся странах, и диареи «путешественников». Патогенные свойства EPEC связаны с их способностью продуцировать термостабильный (ST) и/или термолabile (LT) энтеротоксины, а также нести факторы адгезии, способствующие прикреплению бактерий к клеткам кишечника и его колонизации. Энтеротоксигенные штаммы *E. coli* являются не только одним из ведущих возбудителей диарей у детей в развивающихся странах, но также причиной спорадических случаев и вспышек пищевых инфекций у взрослого населения развитых стран. В последние десятилетия в мире отмечается тенденция к изменению соотношения энтеротоксинов у данной группы патогенных эшерихий: уменьшение доли штаммов, продуцирующих ST-энтеротоксин, и увеличение доли штаммов, продуцирующих LT-энтеротоксин.

Ключевые слова: энтеротоксигенные *E. coli*, дегидратационная диарея, термостабильный и термолabile энтеротоксины

Для цитирования: Карцев Н.Н., Фурсова Н.К. Эпидемиология, свойства и лабораторная диагностика энтеротоксигенных *Escherichia coli*. Бактериология. 2018; 3(1): 45–49. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-1-45-49

Epidemiology, properties and laboratory diagnostics of enterotoxigenic *Escherichia coli*

N.N.Kartsev, N.K.Fursova

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Moscow Region, Russian Federation

Enterotoxigenic *Escherichia coli* (EPEC) is one of the important causes of childhood diarrhea, especially in developing countries, and diarrhea of «travelers». The pathogenic properties of EPECs are related to their ability to produce heat-stable (ST) and/or thermolabile (LT) enterotoxins, as well as to carry adhesion factors that promote bacteria attachment to colon cells and colonization. Enterotoxigenic *E. coli* strains are not only one of the leading pathogens of diarrhea in children in developing countries, but also a sporadic and foodborne outbreak in adults in developed countries. In recent decades, there has been a tendency in the world to change the ratio of enterotoxins in this group of pathogenic *Escherichia*: a decrease in the proportion of strains producing thermostable enterotoxin and an increase in the proportion of strains producing thermolabile enterotoxin.

Keywords: Enterotoxigenic *E. coli*, dehydration diarrhea, thermostable and thermolabile enterotoxins

For citation: Kartsev N.N., Fursova N.K. Epidemiology, properties and laboratory diagnostics of enterotoxigenic *Escherichia coli*. Bacteriology. 2018; 3(1): 45–49. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2018-1-45-49

Эпидемиология EPEC-инфекции

Энтеротоксигенные *E. coli* – кишечные патогены, способные вызвать холероподобную диарею у человека и животных. Среди всех патогенных кишечных палочек EPEC являются наиболее распространенными и зачастую недооцененными возбудителями диареи человека в разных странах мира: в год регистрируется более 650 млн случаев EPEC-

инфекций, среди которых 800 тыс. случаев заканчиваются смертью [1]. Каждый год в период с 2009 по 2012 гг. почти 700 000 детей младше пяти лет умирали от тяжелой дегидратационной диареи, в основном в развивающихся странах [2, 3]. Среди многих причин диарейных заболеваний энтеротоксигенная кишечная палочка и шигеллы являются двумя наиболее важными бактериальными патогенами [4]. EPEC

Для корреспонденции:

Карцев Николай Николаевич, научный сотрудник лаборатории антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский р-н, п. Оболensk, ФБУН ГНЦ ПМБ

Телефон: (4967) 36-0079

E-mail: kartsev@obolensk.org

Статья поступила 25.01.2018 г., принята к печати 30.03.2018 г.

For correspondence:

Nikolay N. Kartsev, researcher of antimicrobial agents lab., molecular microbiology department, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare

Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation

Phone: (4967) 36-0079

E-mail: kartsev@obolensk.org

The article was received 25.01.2018, accepted for publication 30.03.2018

также являются причиной диареи взрослых путешественников, прибывающих из развитых стран в развивающиеся, в том числе кишечных заболеваний в воинских контингентах сил Организации Объединенных Наций. Частота заболеваемости диареей среди путешественников, приезжающих в тропические и субтропические регионы, варьирует от 10 до 60%. Большой процент заболеваемости регистрируется в Латинской Америке, Африке и Индийском субконтиненте [5]. Установлена сезонность в заболеваемости ЕТЕС-ассоциированной диареей: уровень заболеваемости возрастает на 7% на каждый градус повышения температуры окружающей среды, что связывают с ростом и распространением бактерий, контаминирующих пищевые продукты и воду [6].

На протяжении последних десятилетий эпидемиологического надзора за кишечными заболеваниями в мире отмечается изменение относительного вклада штаммов-продуцентов термостабильного (ST) и термолабильного (LT) энтеротоксинов в этиологию ЕТЕС-инфекций. До последнего десятилетия большинство вспышек ЕТЕС были вызваны преимущественно штаммами-продуцентами ST. Затем наступил период, когда доли ST- и LT-продуцирующих штаммов приблизительно сравнялись (30–35%) [6]. Однако в последние годы повсеместно отмечается преимущественное распространение LT-продуцирующих ЕТЕС. Данный показатель различается в разных регионах мира и в популяциях населения: LT-продуцирующие штаммы в странах Латинской Америки и Карибского бассейна преобладают в популяциях путешественников (38%), а в странах Восточной Азии и Тихоокеанского региона – в популяциях непутешествующих людей (30%) [7].

Штаммы ЕТЕС, выделяемые от людей во всем мире, наиболее часто (60–70% штаммов) принадлежат к серогруппам O6, O8, O25, O78, O128 и O153. Остальные 30–40% охарактеризованных штаммов ЕТЕС принадлежали к большому числу других серогрупп [8]. В Российской Федерации описано выделение ЕТЕС, принадлежащих к серогруппе O148 [9], а также к серогруппам O75, O25, O6, O20, O15 и O115 [10].

Факторы патогенности ЕТЕС

Основными факторами патогенности ЕТЕС являются ST- и LT-энтеротоксины, вызывающие нарушение электролитного баланса в клетках кишечного эпителия инфицированного макроорганизма, приводящее к острой профузной диарее.

Термолабильный энтеротоксин по структурным и антигенным характеристикам подобен холерному токсину (СТ) и имеет аналогичный механизм действия [7]. LT – мультимерный белок с молекулярной массой 85,5 кДа, состоящий из одной ферментативной субъединицы L_A (28 кДа) и пентамера идентичных субъединиц L_B (11,5 кДа), ответственного за соединение с мишенью. Субъединицы L_A и L_B состоят из 240 и 130 аминокислот соответственно, из которых 18 и 21 аминокислот являются сигнальными последовательностями [11]. Пентамер неразрывно связывается с ганглиозидом GM1 на поверхности энтероцитов, что позволяет компоненту L_A активировать аденилатциклазу, расположенную на базолатеральной мембране поляризованных эпителиальных клеток кишечника. Это, в свою очередь, приводит к увеличению внутриклеточного уровня циклического аденозин

монофосфата (цАМФ), который стимулирует активную секрецию анионов хлора на поверхность клеток и ингибирует абсорбцию хлорида натрия на кончиках ворсинок, что является причиной обильной диареи секреторного типа [7]. Стимуляция активной секреции анионов Cl^- как результат повышения уровня цАМФ является классическим объяснением патогенетического действия LT- и СТ-энтеротоксинов. Показано, что данные токсины вызывают воспалительную реакцию в кишечнике, поскольку стимулируют продукцию провоспалительного цитокина – интерлейкина (IL 6) клетками кишечного эпителия [7].

Различают две разновидности LT-токсина: LT1 – продуцируемый штаммами, выделяемыми от человека, и LT2 – схожий с ним по строению и биологическим свойствам энтеротоксин, обнаруживаемый только у штаммов *E. coli*, выделенных от животных [12]. Установлено, что на секрецию LT-токсина штаммами ЕТЕС влияет pH среды. В кислой среде секреция токсина через внешнюю мембрану клетки подавляется, а в нейтральных и щелочных условиях – значительно увеличивается [13]. По-видимому, ЕТЕС используют градиент pH, имеющий место в пищеварительном тракте, для регуляции продукции термолабильного токсина. В кислой среде желудка наблюдается накопление LT в периплазматическом пространстве клетки, токсин начинает экскретироваться из периплазмы только тогда, когда бактерии попадают в щелочную среду тонкого кишечника и прикрепляются к эпителию [14].

Большинство генов *elt*, кодирующих LT1, расположены на больших конъюгативных или мобилизуемых плаزمиде, хотя описаны случаи, когда гены токсина LT1 расположены на хромосоме или профаге. Гены, кодирующие токсины LT2a и LT2b, расположены на хромосоме [11, 15]. В некоторых работах было показано, что *elt* гены фланкированы консервативными регионами, окруженными высоковариабельными последовательностями, являющимися частью IS-элементов, которые вовлечены в распространение *elt* оперонов среди плазмид [16].

Термостабильный энтеротоксин ST – низкомолекулярный мономерный белок, который вызывает в эукариотических клетках нарушение транспорта ионов железа, потерю электролитов и уменьшение абсорбции натрия с последующим выходом большого количества жидкости в просвет кишечника. Подобно термолабильному токсину, термостабильный токсин подразделяют на два класса: STa (ST1) и STb (ST2). В свою очередь, STa включает STp (свиной ST, ST1a) и STh (человеческий ST, ST1b) токсины, схожие по своей структуре и механизму действия. STa представлен небольшим пептидом, состоящим из 18–19 аминокислот (2 кДа). Рецептором для него является клеточная гуанилатциклаза типа C. Ее активация повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в эпителиальных клетках, что, в свою очередь, приводит к потере электролитов и нарушению абсорбции хлорида натрия, тем самым вызывая обильную секрецию жидкости в просвет кишечника [17]. STb является пептидом, состоящим из 48 аминокислот, имеющим молекулярную массу 5,1 кДа и относящимся к группе мембрано-повреждающих токсинов. Рецептор для STb в настоящее время не определен, но, в отличие от STa, данный токсин не влияет на уровень цГМФ, но стимулирует секрецию эпителиальными

ми клетками кишечника бикарбонатов, простагландина E2 и серотонина [7]. Термостабильный энтеротоксин STa кодируется транспозон-ассоциированным *estA* геном, локализованным на плаزمиде. Энтеротоксин STb кодируется геном *estB*, также расположенным на плазмиде [17].

Факторы адгезии и колонизации ETEC

Наиболее значимым вирулентным фактором штаммов ETEC является их способность к адгезии. Адгезия ETEC на эпителиальных клетках тонкого кишечника с последующей его колонизацией осуществляется за счет активности комплекса пилиарных и фимбриальных факторов группы CFA (антиген колонизации) и CS (поверхностный антиген *E. coli*). Более 90% штаммов ETEC, выделенных во всем мире с 1980-х гг., имели факторы адгезии и колонизации CF. К настоящему времени описано более 25 CF, различающихся по первичным аминокислотным последовательностям структурных субъединиц фимбрий. Наиболее охарактеризованными колонизационными факторами у ETEC являются CFA/I, CFA/II и CFA/IV, в состав которых входят поверхностные антигены CS1–CS6 [5]. Наиболее распространенными среди детектируемых факторов адгезии и колонизации являются CFA/I и (CS1–CS6), затем следуют CS7, CS14 и CS17 [18, 19]. Несмотря на важную роль CFs в патогенезе ETEC, в настоящее время они обнаруживаются только у 50–70% изолятов, выделенных в мире [20]. Показано, что гены факторов колонизации ETEC могут быть локализованы как в хромосоме, так и на плазмиде, в составе полицистронного оперона, кодирующего субъединицы фимбрий, шапероны и белки-usherы [21]. Сообщается, что штаммы ETEC, экспрессирующие антигены адгезии CFA/I, CS1, CS2 или CS3, способны более эффективно образовывать биопленки из-за высокой гидрофобности данных структур, по сравнению с изогенными штаммами, продуцирующими другие классы антигенов адгезии [22].

Антибиотикорезистентность среди ETEC: распространение и молекулярные механизмы

Для лечения кишечных патогенов, как правило, используют цефалоспорины III поколения и фторхинолоны. Развитие резистентности энтеробактерий к современным антибиотикам за счет наличия у них бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) вызывает большую обеспокоенность во многих странах. В течение последнего десятилетия БЛРС CTX-M-типа быстро распространились среди диареегенных штаммов *E. coli* и в настоящее время доминирующие гены *CTX-M-15* и *CTX-M-14* детектируются у эшерихий по всему миру [23]. Исследователи из многих стран мира детектируют в геномах энтеротоксигенных штаммов *E. coli* гены *bla_{CTX-M}* различных аллелей. К примеру, исследование, проведенное в Республике Корея, показало наличие семи штаммов ETEC – продуцентов БЛРС *CTX-M-12*, *CTX-M-14* и *CTX-M-15*, что составило менее 3,2% от общего числа изученных диареегенных эшерихий, отобранных в период с 2008 по 2011 гг. [24, 25].

Лабораторная диагностика энтеротоксигенных *E. coli*

Лабораторная диагностика ETEC основана на подтверждении продукции культурой *E. coli* LT-и/или ST-токсинов.

В качестве золотых стандартов для идентификации этих энтеротоксинов первоначально использовали биологические пробы на кроликах и мышах. Эти методы достаточно трудозатратны, требуют много времени и высокой квалификации при их выполнении [18]. В 1974 г. было обнаружено, что действие LT-энтеротоксина вызывает морфологические изменения на клеточных линиях Y1-надпочечника и яичника китайского хомячка, которые нейтрализуются введением антитоксина [26, 27]. Данные методики были применимы только для обнаружения LT-энтеротоксина и были малодоступны для большинства диагностических лабораторий, что затрудняло диагностику ETEC для врачей-клиницистов. Вскоре после этого для подтверждения продукции LT были разработаны фермент-связанный иммуносорбентный анализ, пассивная латекс-агглютинация, иммунопреципитация в агаре, которые оказались достаточно чувствительными и специфичными [28–30]. Развитие ПЦР произвело революцию в клинической диагностике патогенных микроорганизмов, данная методика впервые была использована для выявления штаммов ETEC в 1994 г. [31].

Помимо определения энтеротоксинов, для идентификации и характеристики штаммов ETEC применялось и серотипирование с помощью O-специфических агглютинирующих сывороток. Однако, как показано в исследованиях, проведенных в разных странах, клинические изоляты ETEC могут принадлежать к большому числу серотипов, что делает этот метод непригодным для определения патогруппы этих бактерий [32].

В настоящее время для лабораторной диагностики энтеротоксигенной инфекции в нашей стране применяются мультиплексные ПЦР тест-системы с гибридационно-флюоресцентной детекцией «АмплиСенс® Эшерихиозы-FL» (Интерлабсервис, Россия) [33]. Однако методов генодиагностики не всегда бывает достаточно для получения полной характеристики штаммов. Для фенотипического подтверждения продукции энтеротоксинов штаммами ETEC существуют латексные диагностикумы Oxoid VET-RPLA Toxin Detection Kit производства фирмы OXOID (Англия) для идентификации термолabileного и холерного энтеротоксинов в реакции пассивной латекс-агглютинации.

К сожалению, несмотря на наличие различных методов, до сих пор нет простых, доступных методов идентификации этих микроорганизмов в минимально оборудованных лабораториях. Таким образом, ETEC не входит в стандартную диагностику диареи во многих лабораториях.

Литература

1. Johnson TJ, Nolan LK. Pathogenomics of the virulence plasmids of *Escherichia coli*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2009 Dec;73(4):750-74. DOI: 10.1128/MMBR.00015-09
2. Gonzales L, Sjöling Å. The different ecological niches of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Environ Microbiol.* 2016 Mar;18(3):741-51. DOI: 10.1111/1462-2920.13106
3. United Nations Children's Fund. Committing to child survival: promise renewed progress report 2013. UNICEF; 2013. Available: http://www.unicef.org/lac/Committing_to_Child_Survival_APR_9_Sept_2013.pdf
4. Walker RI. An assessment of enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Shigella* vaccine candidates for infants and children. *Vaccine.* 2015 Feb 18;33(8):954-65. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.11.049

5. DuPont HL. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):187-96. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04028.x.
6. Paredes-Paredes M, Okhuysen PC, Flores J, Mohamed JA, Padda RS, Gonzalez-Estrada A, et al. Seasonality of Diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes in U.S. Students Acquiring Diarrhea in Mexico. *J Travel Med.* 2011 Mar-Apr;18(2):121-5. DOI: 10.1111/j.1708-8305.2010.00488.x
7. Jiang Z-D, Butzler J-P. The bacterial pathogens. In: *Travelers' diarrhea*. 2nd ed. BC Decker Inc.; 2008. pp. 6-17.
8. Wolf MK. Occurrence, distribution, and associations of O and H serogroups, colonization factor antigens, and toxins of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct;10(4):569-84.
9. Егорова СА, Макарова МА, Кафтырева ЛА. Этиологическая значимость условно-патогенных энтеробактерий при острых кишечных заболеваниях и дисбиотических состояниях кишечника. *Инфекция и иммунитет.* 2011; 1(2):181-4.
10. Гончар НВ, Партина ИВ, Ныркова ОИ, Драп АС. Антибиотико- и фагореиз-стентность клинических штаммов кишечной палочки у госпитализированных детей Санкт-Петербурга, больных эшерихиозами. *Антибиотики и химиотерапия.* 2014;59(9/10):38-43.
11. Imamura S, Kido N, Kato M, Kawase H, Miyama A, Tsuji T. A unique DNA sequence of human enterotoxigenic *Escherichia coli* enterotoxin encoded by chromosomal DNA. *FEMS Microbiol Lett.* 1997 Jan 15;146(2):241-5.
12. Smith HW, Halls S. Observations by the ligated intestinal segment and oral inoculation methods on *Escherichia coli* infections in pigs, calves, lambs and rabbits. *J Pathol Bacteriol.* 1967 Apr;93(2):499-529. DOI: 10.1002/path.1700930211
13. Gonzales L, Ali ZB, Nygren E, Wang Z, Karlsson S, Zhu B, et al. Alkaline pH is a signal for optimal production and secretion of the heat labile toxin, LT in enterotoxigenic *Escherichia coli* (EPEC). *PLoS One.* 2013 Sep 18;8(9):e74069. DOI: 10.1371/journal.pone.0074069.
14. Gonzales L, Sjöling Å. The different ecological niches of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Environ Microbiol.* 2016 Mar;18(3):741-51. DOI: 10.1111/1462-2920.13106.
15. Jobling MG, Holmes RK. Type II heat-labile enterotoxins from 50 diverse *Escherichia coli* isolates belong almost exclusively to the LT-IIc family and may be prophage encoded. *PLoS One.* 2012;7(1):e29898. DOI: 10.1371/journal.pone.0029898
16. Jobling MG, Holmes RK. Heat-Labile Enterotoxins. *EcoSal Plus.* 2006 Jan;2(1). DOI: 10.1128/ecosalplus.8.7.5
17. Sears CL, Kaper JB. Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. *Microbiol Rev.* 1996 Mar;60(1):167-215.
18. Qadri F, Svennerholm AM, Faruque AS, Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment and prevention. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Jul;18(3):465-83. DOI: 10.1128/CMR.18.3.465-483.2005
19. von Mentzer A, Connor TR, Wieler LH, Semmler T, Iguchi A, Thomson NR, et al. Identification of enterotoxigenic *Escherichia coli* (EPEC) clades with long-term global distribution. *Nat Genet.* 2014 Dec;46(12):1321-6. DOI: 10.1038/ng.3145
20. Shahrokhi N, Bouzari S, Jafari A. Comparison of virulence markers and antibiotic resistance in enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated ten years apart in Tehran. *J Infect Dev Ctries.* 2011 Apr 26;5(4):248-54.
21. Turner SM, Scott-Tucker A, Cooper LM, Henderson IR. Weapons of mass destruction: virulence factors of the global killer enterotoxigenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 2006 Oct;263(1):10-20. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00401.x
22. Liaqat I, Sakellaris H. Biofilm formation and binding specificities of CFA/I, CFA/II and CS2 adhesions of enterotoxigenic *Escherichia coli* and Cfae-R181A mutant. *Braz J Microbiol.* 2012 Jul;43(3):969-80. DOI: 10.1590/S1517-838220120003000018
23. Canton R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol.* 2012 Apr 2;3:110. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00110
24. Kim JS, Kim J, Kim SJ, Jeon SE, Oh KH, Cho SH, et al. Characterization of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing diarrheagenic *Escherichia coli* isolates in the Republic of Korea during 2008-2011. *J Microbiol Biotechnol.* 2014 Mar 28;24(3):421-6.
25. Koczura R, Mokracka J, Barczak A, Krysiak N, Kaznowski A. Association between the presence of class 1 integrons, virulence genes, and phylogenetic groups of *Escherichia coli* isolates from river water. *Microb Ecol.* 2013 Jan;65(1):84-90. DOI: 10.1007/s00248-012-0101-3
26. Donta SE, Smith DM. Stimulation of steriodogenesis in tissue culture by enterotoxigenic *Escherichia coli* and its neutralization by specific antiserum. *Infect Immun.* 1974 Mar;9(3):500-5.
27. Guerrant RL, Brunton LL, Schnaitman TC, Rebhun LI, Gilman AG. Cyclic adenosine monophosphate and alteration of Chinese hamster ovary cells morphology: a rapid, sensitive in vitro assay for the enterotoxins of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Infect Immun.* 1974 Aug;10(2):320-7.
28. Honda T, Akhtar Q, Glass RI, Kibriya AK. A simple assay to detect *Escherichia coli* producing heat labile enterotoxin: results of a field study of the Biken tests in Bangladesh. *Lancet.* 1981 Sep 19;2(8247):609-10.
29. Scotland SM, Floman RH, Rowe B. Evaluation of a reversed passive latex agglutination test for detection of *Escherichia coli* heat-labile toxin in culture supernatants. *J Clin Microbiol.* 1989 Feb;27(2):339-40.
30. Yolken, R.H. Enzyme-linked immunosorbant assay for detection of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *J Clin Microbiol.* 1977 Nov;6(5):439-44.
31. Schultsz C, Pool GJ, van Ketel R, de Wever B, Speelman P, Dankert J. Detection of enterotoxigenic *Escherichia coli* in stool samples by using nonradioactively labeled oligonucleotide DNA probes and PCR. *J Clin Microbiol.* 1994 Oct; 32(10):2393-7.
32. Ahren CM, Svennerholm AM. Synergistic protective effect of antibodies against *Escherichia coli* enterotoxin and colonization factor antigens. *Infect Immun.* 1982 Oct;38(1):74-9.
33. Горелов АВ, Бондарева АВ. Стартовая терапия эшерихиозов у детей. Лечение и профилактика. 2016;4(20):69-73.

References

1. Johnson TJ, Nolan LK. Pathogenomics of the virulence plasmids of *Escherichia coli*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2009 Dec;73(4):750-74. DOI: 10.1128/MMBR.00015-09
2. Gonzales L, Sjöling Å. The different ecological niches of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Environ Microbiol.* 2016 Mar;18(3):741-51. DOI: 10.1111/1462-2920.13106
3. United Nations Children's Fund. Committing to child survival: promise renewed progress report 2013. UNICEF; 2013. Available: http://www.unicef.org/lac/Committing_to_Child_Survival_APR_9_Sept_2013.pdf
4. Walker RI. An assessment of enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Shigella* vaccine candidates for infants and children. *Vaccine.* 2015 Feb 18;33(8):954-65. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.11.049
5. DuPont HL. Systematic review: the epidemiology and clinical features of travellers' diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009 Aug;30(3):187-96. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04028.x.
6. Paredes-Paredes M, Okhuysen PC, Flores J, Mohamed JA, Padda RS, Gonzalez-Estrada A, et al. Seasonality of Diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes in U.S. Students Acquiring Diarrhea in Mexico. *J Travel Med.* 2011 Mar-Apr;18(2):121-5. DOI: 10.1111/j.1708-8305.2010.00488.x
7. Jiang Z-D, Butzler J-P. The bacterial pathogens. In: *Travelers' diarrhea*. 2nd ed. BC Decker Inc.; 2008. pp. 6-17.
8. Wolf MK. Occurrence, distribution, and associations of O and H serogroups, colonization factor antigens, and toxins of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 1997 Oct;10(4):569-84.

9. Egorova SA, Makarova MA, Kaftyreva LA. Opportunistic enterobacteriaceae as the cause of the acute diarrhea and gut disbiosis. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011;1(2):181-4. (In Russian).
10. Gonchar NV, Partina IV, Nyrkova OI, Drap AC. Resistance of Clinical Strains of Pathogenic *E.coli* to Antibiotics and Bacteriophage in Hospitalized Children with Escherichiosis in St.Petersburg. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2014;59(9/10): 38-43. (In Russian).
11. Imamura S, Kido N, Kato M, Kawase H, Miyama A, Tsuji T. A unique DNA sequence of human enterotoxigenic *Escherichia coli* enterotoxin encoded by chromosomal DNA. *FEMS Microbiol Lett*. 1997 Jan 15;146(2):241-5.
12. Smith HW, Halls S. Observations by the ligated intestinal segment and oral inoculation methods on *Escherichia coli* infections in pigs, calves, lambs and rabbits. *J Pathol Bacteriol*. 1967 Apr;93(2):499-529. DOI: 10.1002/path.1700930211
13. Gonzales L, Ali ZB, Nygren E, Wang Z, Karlsson S, Zhu B, et al. Alkaline pH Is a signal for optimal production and secretion of the heat labile toxin, LT in enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC). *PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e74069. DOI: 10.1371/journal.pone.0074069.
14. Gonzales L, Sjöling Å. The different ecological niches of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Environ Microbiol*. 2016 Mar;18(3):741-51. DOI: 10.1111/1462-2920.13106.
15. Jobling MG, Holmes RK. Type II heat-labile enterotoxins from 50 diverse *Escherichia coli* isolates belong almost exclusively to the LT-IIc family and may be prophage encoded. *PLoS One*. 2012;7(1):e29898. DOI: 10.1371/journal.pone.0029898
16. Jobling MG, Holmes RK. Heat-Labile Enterotoxins. *EcoSal Plus*. 2006 Jan;2(1). DOI: 10.1128/ecosalplus.8.7.5
17. Sears CL, Kaper JB. Enteric bacterial toxins: mechanisms of action and linkage to intestinal secretion. *Microbiol Rev*. 1996 Mar;60(1):167-215.
18. Qadri F, Svennerholm AM, Faruque AS, Sack RB. Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jul;18(3):465-83. DOI: 10.1128/CMR.18.3.465-483.2005
19. von Mentzer A, Connor TR, Wieler LH, Semmler T, Iguchi A, Thomson NR, et al. Identification of enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) clades with long-term global distribution. *Nat Genet*. 2014 Dec;46(12):1321-6. DOI: 10.1038/ng.3145
20. Shahrokhi N, Bouzari S, Jafari A. Comparison of virulence markers and antibiotic resistance in enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated ten years apart in Tehran. *J Infect Dev Ctries*. 2011 Apr 26;5(4):248-54.
21. Turner SM, Scott-Tucker A, Cooper LM, Henderson IR. Weapons of mass destruction: virulence factors of the global killer enterotoxigenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett*. 2006 Oct;263(1):10-20. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2006.00401.x
22. Liaqat I, Sakellaris H. Biofilm formation and binding specificities of CFA/I, CFA/II and CS2 adhesions of enterotoxigenic *Escherichia coli* and Cfae-R181A mutant. *Braz J Microbiol*. 2012 Jul;43(3):969-80. DOI: 10.1590/S1517-838220120003000018
23. Canton R, González-Alba JM, Galán JC. CTX-M Enzymes: Origin and Diffusion. *Front Microbiol*. 2012 Apr 2;3:110. DOI: 10.3389/fmicb.2012.00110
24. Kim JS, Kim J, Kim SJ, Jeon SE, Oh KH, Cho SH, et al. Characterization of CTX-M-type extended-spectrum beta-lactamase-producing diarrheagenic *Escherichia coli* isolates in the Republic of Korea during 2008-2011. *J Microbiol Biotechnol*. 2014 Mar 28;24(3):421-6.
25. Koczura R, Mokracka J, Barczak A, Krysiak N, Kaznowski A. Association between the presence of class 1 integrons, virulence genes, and phylogenetic groups of *Escherichia coli* isolates from river water. *Microb Ecol*. 2013 Jan;65(1):84-90. DOI: 10.1007/s00248-012-0101-3
26. Donta SE, Smith DM. Stimulation of steriodogenesis in tissue culture by enterotoxigenic *Escherichia coli* and its neutralization by specific antiserum. *Infect Immun*. 1974 Mar;9(3):500-5.
27. Guerrant RL, Brunton LL, Schnaitman TC, Rebhun LI, Gilman AG. Cyclic adenosine monophosphate and alteration of Chinese hamster ovary cells morphology: a rapid, sensitive in vitro assay for the enterotoxins of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1974 Aug;10(2):320-7.
28. Honda T, Akhtar Q, Glass RI, Kibriya AK. A simple assay to detect *Escherichia coli* producing heat labile enterotoxin: results of a field study of the Biken tests in Bangladesh. *Lancet*. 1981 Sep 19;2(8247):609-10.
29. Scotland SM, Floman RH, Rowe B. Evaluation of a reversed passive latex agglutination test for detection of *Escherichia coli* heat-labile toxin in culture supernatants. *J Clin Microbiol*. 1989 Feb;27(2):339-40.
30. Yolken, R.H. Enzyme-linked immunosorbant assay for detection of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *J Clin Microbiol*. 1977 Nov;6(5):439-44.
31. Schultsz C, Pool GJ, van Ketel R, de Wever B, Speelman P, Dankert J. Detection of enterotoxigenic *Escherichia coli* in stool samples by using nonradioactively labeled oligonucleotide DNA probes and PCR. *J Clin Microbiol*. 1994 Oct; 32(10):2393-7.
32. Ahren CM, Svennerholm AM. Synergistic protective effect of antibodies against *Escherichia coli* enterotoxin and colonization factor antigens. *Infect Immun*. 1982 Oct;38(1):74-9.
33. Gorelov AV, Bondareva AV. The starting therapy of colibacillosis in children. *Disease Treatment and Prevention*. 2016;4(20):69-73. (In Russian).

Информация о соавторе:

Фурсова Надежда Константиновна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией антимикробных препаратов отдела молекулярной микробиологии ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора
 Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский р-н, п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ
 Телефон: (4967) 36-0079
 E-mail: fursova@obolensk.org

Information about co-author:

Nadezhda K. Fursova, PhD (Biol.), head of antimicrobial agents lab., molecular microbiology dep., State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare
 Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation
 Phone: (4967) 36-0079
 E-mail: fursova@obolensk.org