

# Детекция генов вирулентности некоторых представителей порядка *Flavobacteriales*, выделенных от пациентов с муковисцидозом

К.В.Зубова<sup>1</sup>, В.А.Кузнецова<sup>1</sup>, М.В.Каневский<sup>1</sup>, О.В.Кондратенко<sup>2</sup>, Е.В.Глинская<sup>1</sup>, Д.М.Голубев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского», Саратов, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Российская Федерация

В последние годы увеличилась частота встречаемости возбудителей, ранее относившихся к сапрофитной флоре, в респираторном тракте больных муковисцидозом. Целью исследования являлась детекция некоторых генов вирулентности родов *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* и *Empedobacter*, выделенных от пациентов с муковисцидозом из разных регионов Российской Федерации. Задачей исследования являлось обнаружение генов нейраминидазы, гиалуронидазы, коллагеназы, эластазы, фосфолипазы, уреазы и гемолизина у изучаемых бактерий. Использованы 17 штаммов бактерий, относящихся к видам *Chryseobacterium arthrosphaerae*, *Chryseobacterium gleum*, *Elizabethkingia meningoseptica*, *Elizabethkingia anopheles* и *Empedobacter falsenii*. ДНК выделяли при помощи готовой реакционной смеси 5X ScreenMix (ЗАО «Евроген»), предназначенной для проведения полимеразной цепной реакции с последующим обнаружением продуктов амплификации методом горизонтального гель-электрофореза. Установлено, что штаммы родов *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia*, *Empedobacter* являются носителями большого числа генов вирулентности, могут проявлять патогенные свойства и участвовать в хроническом инфекционном процессе респираторного тракта больных муковисцидозом.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, гены вирулентности, *Flavobacteriales*

**Для цитирования:** Зубова К.В., Кузнецова В.А., Каневский М.В., Кондратенко О.В., Глинская Е.В., Голубев Д.М. Детекция генов вирулентности некоторых представителей порядка *Flavobacteriales*, выделенных от пациентов с муковисцидозом. Бактериология. 2024; 9(1): 52–57. DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-52-57

## Analysis of virulence genes of some representatives of the order *Flavobacteriales* isolated from patients with cystic fibrosis

K.V.Zubova<sup>1</sup>, V.A.Kuznetsova<sup>1</sup>, M.V.Kanevsky<sup>1</sup>, O.V.Kondratenko<sup>2</sup>, E.V.Glinskaya<sup>1</sup>, D.M.Golubev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.G.Chernyshevsky Saratov National Research State University, Saratov, Russian Federation;

<sup>2</sup>Samara State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Samara, Russian Federation

In recent years, the frequency of occurrence of pathogens previously related to saprophytic flora in the respiratory tract of patients with cystic fibrosis has increased. The study was aimed at detection of some virulence genes responsible for the expression of enzymes involved in the colonization and persistence of certain bacterial species of the genera *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* and *Empedobacter* isolated from patients with cystic fibrosis from different regions of the Russian Federation. The objective of the research was to detect the gene of sialidase, hyaluronidase, collagenase, elastase, phospholipase, urease and hemolysin in the studied bacteria and to conclude about the ability of bacteria to participate in the infectious process. 17 strains of bacteria belonging to the genera *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* and *Empedobacter* were used. DNA was isolated using a ready-made reaction mixture 5X ScreenMix (CJSC "Eurogen"), designed for PCR with subsequent analysis on gel electrophoresis. Strains of the genera *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia*, *Empedobacter* are carriers of a large number of virulence genes, can be pathogens and participate in the chronic infectious process of the respiratory tract of patients with cystic fibrosis.

**Key words:** cystic fibrosis, virulence genes, *Flavobacteriales*

**For citation:** Zubova K.V., Kuznetsova V.A., Kanevsky M.V., Kondratenko O.V., Glinskaya E.V., Golubev D.M. Analysis of virulence genes of some representatives of the order *Flavobacteriales* isolated from patients with cystic fibrosis. Bacteriology. 2024; 9(1): 52–57. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2024-1-52-57

### Для корреспонденции:

Зубова Ксения Валерьевна, аспирант кафедры микробиологии и физиологии растений ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского»

Адрес: 410012, Саратов, ул. Астраханская, 83

Статья поступила 10.02.2023, принята к печати 29.03.2024

### For correspondence:

Ksenia V. Zubova, postgraduate student of the Department of Microbiology and Plant Physiology, N.G.Chernyshevsky Saratov National Research State University

Address: 83 Astrakhanskaya str., Saratov, 410012, Russian Federation

The article was received 10.02.2023, accepted for publication 29.03.2024

Одним из самых распространенных генетических заболеваний является муковисцидоз (МВ) [1]. Он характеризуется рядом полиорганных нарушений, в т.ч. нарушениями мукоцилиарного клиренса, связанного с мутацией гена CFTR, что влечет за собой хроническое обсеменение дыхательных путей бактериями, грибами и вирусами. Это является главной причиной смертности среди пациентов [2].

В последние годы увеличилась частота встречаемости возбудителей, ранее относившихся к сапрофитной флоре, в респираторном тракте больных МВ. Особенно усиливается роль представителей порядка *Flavobacteriales*, которые относятся к группе неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов [3]. Среди данного порядка особый интерес вызывают близкородственные бактерии родов *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* и *Empedobacter*.

Эта группа бактерий характеризуется устойчивостью к физико-химическим факторам окружающей среды [4], наличием природной резистентности ко многим антимикробным препаратам [5], а также способностью вызывать серьезные заболевания у людей с хроническими инфекциями и иммунодефицитными состояниями [6, 7].

Несмотря на участвовавшие случаи инфекций, вызванных бактериями данных родов, их факторы вирулентности недостаточно изучены, нет систематизированных данных об их роли в инфекционном процессе и особенностях клинических проявлений.

В микробиологии все факторы вирулентности бактерий разделяют на 4 группы, каждая из которых ответственна за определенные свойства микроорганизмов [8, 9]. В одну из групп входят токсины и токсические продукты, разделенные на подгруппы в соответствии с механизмом действия, которые способны вызвать патологические изменения в органах и тканях макроорганизма [10]. Бактериальные экзоферменты и экзотоксины, такие как гиалуронидаза, коллагеназа и фосфолипаза, способны разрушать внеклеточный матрикс, а также плазматическую мембрану эукариот с помощью гидролиза или за счет формирования пор [11] и нарушения

транспортов ионов через плазмолемму [12–15]. Фермент уреазы способствует выживаемости за счет повышения pH окружающей среды и повреждения эпителиальных клеток [16, 17]. Лецитиназа может вызывать гемолиз и разрушение мембран, что приводит к лизису клеток [18, 19].

**Целью исследования** являлась детекция некоторых генов вирулентности родов *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* и *Empedobacter*, выделенных от пациентов с МВ из разных регионов Российской Федерации.

Задачей исследования было обнаружение генов нейраминидазы, гиалуронидазы, коллагеназы, эластазы, фосфолипазы, уреазы и гемолизина у изучаемых бактерий.

## Материалы и методы

Были исследованы 17 штаммов бактерий, относящихся к родам *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* и *Empedobacter*, выделенных от пациентов с МВ из разных регионов Российской Федерации. Микроорганизмы выделены из респираторного тракта пациентов. Сбор и транспортировку респираторных образцов от пациентов с МВ осуществляли в соответствии с методикой, изложенной в «Руководстве по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом» [20]. Биологический материал был собран самими пациентами или при помощи среднего медицинского персонала. Респираторные образцы были представлены свободно отделяемой мокротой и мазками со слизистой глубоких отделов задней стенки глотки. Первичный посев осуществляли на поверхности чашек Петри с 5%-м кровяным агаром с использованием техники посева «штрихом» с последующим инкубированием в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч [20]. Бактерии идентифицировали с помощью времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией MALDI-TOF MS (Bruker Daltonics, США) с использованием прибора Microflex и программного обеспечения MALDI Biotyper 3 RTC (Bruker Daltonics, Германия). Масс-

Таблица 1. Характеристика генов и праймеров, применяемых в исследовании  
 Table 1. Characteristics of the genes and primers used in the study

Ген, кодирующий синтез фермента / The gene encoding enzyme synthesis	Название фермента / The name of the enzyme	Прямой/обратный праймер / Forward/Reverse Primer	Молекулярный вес / Molecular weight
<i>f2z28_rs08635</i>	Нейроминидаза / <i>Neurominidase</i>	GAACATGTACCGCCTTCCCA AGAGGCATTGAGTTCCACCG	945
<i>bstab16_rs23140</i>	Гиалуронидаза / <i>Hyaluronidase</i>	AGCAATGAGCGTAAAACGCAA TTCCGTGCCCTAACTCATGT	985
<i>e5165_rs04885</i>	Коллагеназа / <i>Collagenase</i>	ATCGAACTCATGTCTCCGGC TGCCGATCCTGGAATATCGC	954
<i>lasB</i>	Эластаза / <i>Elastase</i>	AGCAATGAGCGTAAAACGCAA TTCCGTGCCCTAACTCATGT	985
<i>ureC</i>	Уреаза / <i>Urease</i>	TTGGCGGTGGTAAAACCGTA CTTCCCATCGCCTGAGAGTC	976
<i>bbd35-rs01550</i>	Гемолизин / <i>Hemolysin</i>	AGCCCGCAATTTCAATCG ATTCCCTCTGTACCCCGAA	927
<i>bbd35_rs12855</i>	Фосфолипаза / <i>Phospholipase</i>	AGATCCGGTAAGCGGAGAGA GGCCCGAATACTTCCAGTC	987

Таблица 2. Количество штаммов с положительным результатом (абс./%)  
 Table 2. Number of strains with a positive result (abs./%)

Ген/Кодируемый фермент / The gene/Encoded enzyme	Виды бактерий / Bacterial species				
	<i>C. arthrosphaerae</i>	<i>C. gleum</i>	<i>E. meningoseptica</i>	<i>E. anopheles</i>	<i>E. falsenii</i>
e5165_rs04885 / Коллагеназа / Collagenase	5/100	3/100	3/100	3/100	3/100
lasB / Эластаза / Elastase	3/60	3/100	2/67	2/67	1/33
f2z28_rs08635 / Нейраминидаза / Sialidase	2/40	1/33	1/33	1/33	1/33
bstab16_rs23140 / Гиалуронидаза / Hyaluronidase	1/20	1/33	1/33	2/67	3/100
ureC / Уреаза	3/60	3/100	1/33	2/67	1/33
bbd35-rs01550 / Гемолизин / Hemolysin	4/80	3/100	1/33	2/67	3/100
bbd35_rs12855 / Фосфолипаза / Phospholipase	3/60	3/100	2/67	2/67	1/33

спектрометрию проводили согласно протоколу, предложенному производителем. При идентификации было обнаружено 5 штаммов бактерии *Chryseobacterium arthrosphaerae*, 3 штамма *Chryseobacterium gleum*, 3 штамма *Elizabethkingia meningoseptica*, 3 штамма *Elizabethkingia anopheles* и 3 штамма *Empedobacter falsenii*. После идентификации микроорганизмы засеивали на поверхность чашек Петри с 5%-м кровяным агаром методом посева «штрихом» и инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 24 ч.

Анализ ДНК на наличие искомым генов проводили с помощью готовой реакционной смеси 5X ScreenMix (ЗАО «Евроген»), предназначенной для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим анализом на гель-электрофорезе. В состав 5X ScreenMix входят: Taq ДНК-полимераза, смесь дезоксинуклеозидтрифосфатов, Mg<sup>2+</sup> и реакционный буфер, а также красители для непосредственного нанесения реакционной смеси на гель при проведении электрофоретического анализа. Ввиду малой изученности бактерий порядка *Flavobacteriales*, в т.ч. их ферментативной активности и генов, кодирующих ферменты, которые являются факторами патогенности, праймеры для проведения ПЦР были подобраны нами самостоятельно с использованием литературных данных о генетических особенностях микроорганизмов, имеющих общие филогенетические линии с бактериями изучаемого порядка. Праймеры были составлены с помощью сайта BLAST и синтезированы компанией ЗАО «Евроген» (табл. 1).

Маркером молекулярного веса являлся O'RangeRuler 100 bp DNA Ladder (Thermo Fisher Scientific, США). Электрофорез проводили с помощью прибора горизонтального электрофореза серии ЕС 12-13 (Biosom, Россия), детекцию продуктов ПЦР-амплификации в ультрафиолете осуществляли с использованием трансиллюминатора UVT-1 (Biosom, Россия).

Было изучено наличие ряда генов, кодирующих ферменты, которые являются факторами вирулентности. Ферменты относились к классу гидролаз, подклассу протеаз. Определяли наличие генов коллагеназы, эластазы, нейраминидазы, гиалуронидазы, уреазы, гемолизина и фосфолипазы у исследованных бактерий.

## Результаты исследования

Результаты проведенных исследований показали, что исследуемые штаммы продуцируют от двух до семи факторов вирулентности (табл. 2).

Из 17 изученных штаммов у всех был обнаружен ген коллагеназы. Штаммовые различия по этому признаку отсутствуют, что может свидетельствовать о коллагеназной активности, присущей бактериям исследованных видов. Ген эластазы был обнаружен у большей части бактерий видов *E. meningoseptica* и *E. anopheles*, что может указывать на общеродовую особенность. Внутри рода *Chryseobacterium* отмечены небольшие штаммовые различия по наличию гена эластазы. Меньшее число штаммов с положительным результатом было зафиксировано для штаммов вида *E. falsenii*. Ген нейраминидазы оказался наиболее слабо представлен в геномах изученных штаммов всех видов трех родов. Гиалуронидаза отмечена у всех штаммов вида *E. falsenii*, для видов *E. meningoseptica* и *E. anopheles* наблюдается штаммовая вариабельность. Наименьшее число штаммов, содержащих ген гиалуронидазы, было обнаружено у бактерий рода *Chryseobacterium*, а именно у вида *C. arthrosphaerae*. Гиалуронидаза в данном исследовании может быть рассмотрена как непостоянный признак, который варьирует у штаммов как внутри рода, так и внутри видов. Наличие гена уреазы имело штаммовые различия у бактерий родов *Chryseobacterium* и *Elizabethkingia*. Для изученных бактерий вида *E. falsenii* ген уреазы был зафиксирован только у одного штамма (рис. 1). Присутствие гена гемолизина было отмечено для большинства штаммов родов *Chryseobacterium* и *Empedobacter*, для бактерий рода *Elizabethkingia* наблюдаются как видовые, так штаммовые различия (рис. 2). У большинства штаммов бактерий рода *Chryseobacterium* обнаружен ген фосфолипазы, для бактерий рода *Elizabethkingia* отмечены видовые и штаммовые различия, 33% штаммов *E. falsenii* имеют данный ген.

Можно сделать вывод, что гены коллагеназы, гемолизина и фосфолипазы могут быть характерными для целого семейства Weeksellaceae, к которому относятся рода *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* и *Empedobacter*. Эластаза, нейраминидаза, гиалуронидаза, уреазы проявили большую вариабельность и могут быть характерны для одного рода, например ген уреазы и эластазы, или варьировать между штаммами одного вида, как ген гиалуронидазы.

## Обсуждение

Т.В.Фадеева и соавт. [21] описывали ферменты, участвующие в разрушении тканей и клеток макроорганизма у бак-

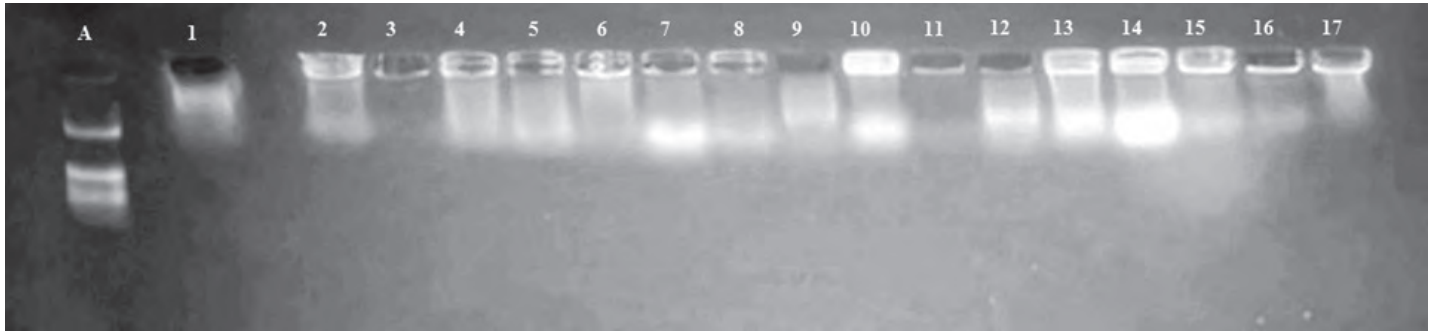


Рис. 1. Визуализация ПЦР-продукта гена уреазы: А – маркер молекулярного веса, цифры – номера штаммов, где 1, 4, 5, 9, 12, 17 – *C. arthrosphaerae*; 2, 15, 16 – *E. falsenii*; 3, 10, 13 – *E. meningoseptica*; 6, 7, 11 – *E. anopheles*.

Fig. 1. Visualization of the PCR product of the urease gene: A – a marker of molecular weight, and the numbers are strain numbers: 1, 4, 5, 9, 12, 17 – *C. arthrosphaerae*; 2, 15, 16 – *E. falsenii*; 3, 10, 13 – *E. meningoseptica*; 6, 7, 11 – *E. anopheles*.

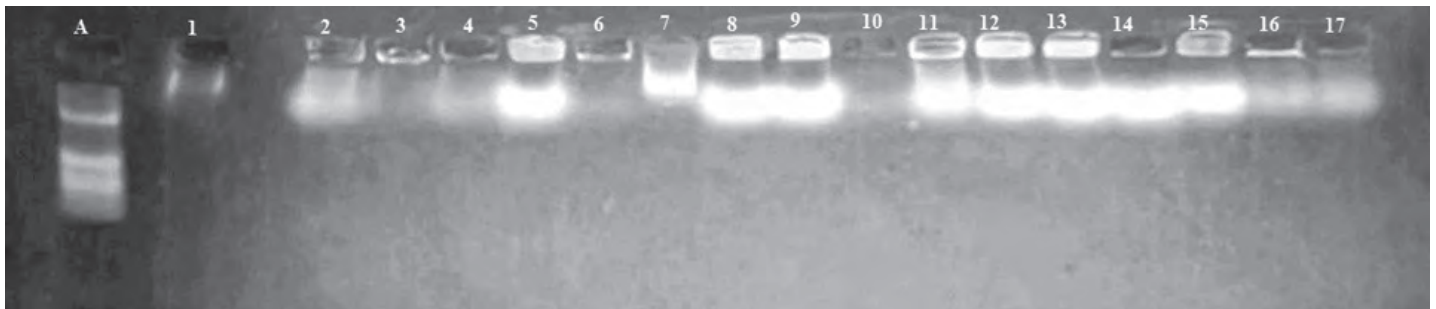


Рис. 2. Визуализация ПЦР-продукта гена гемолизина: А – маркер молекулярного веса, цифры – номера штаммов: 1, 4, 5, 9, 12, 17 – *C. arthrosphaerae*; 2, 15, 16 – *E. falsenii*; 3, 10, 13 – *E. meningoseptica*; 6, 7, 11 – *E. anopheles*.

Fig. 2. Visualization of the PCR product of the hemolysin gene: A – a marker of molecular weight, the numbers are strain numbers: 1, 4, 5, 9, 12, 17 – *C. arthrosphaerae*; 2, 15, 16 – *E. falsenii*; 3, 10, 13 – *E. meningoseptica*; 6, 7, 11 – *E. anopheles*.

терий *Bacteroides fragilis*, которые являются близкородственными для бактерий родов *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* и *Empedobacter*. Авторы описывали механизмы и действие ферментов на клетки восприимчивого организма. Показано действие коллагеназы, разрушающей коллагеновую структуру соединительной ткани, нейраминидазы, которая способна к деструкции нейраминового гликопротеина плазмы и входящей в состав рецепторов поверхности клеток слизистых оболочек. За разрушение гиалуроновой кислоты, являющейся основным веществом соединительной ткани, ответствен фермент гиалуронидаза. Гемолизины и цитолизины обеспечивают микроорганизму преимущество при инвазии за счет цитотоксической и мембраноповреждающей активности данных ферментов, что непосредственно влияет на тяжесть течения заболевания при нозокомиальной и внебольничной бактериемии. Исследование за 2020 г. [22] также указывает на участие этих ферментов в инфекционном процессе.

В работе 2022 г. [23] описаны 38 штаммов бактерий *Chryseobacterium*. Все исследуемые культуры имели фермент гемолизин и были способны к гемолизу, что согласуется с полученными нами данными. Также большинство исследуемых штаммов *S. gleum* и *E. meningoseptica* показали наличие фермента лецитиназы, гиалуронидазы и эластазы, что подтверждает результаты наших исследований, а также согласуется с более ранними литературными данными [24]. В исследовании Shicheng, Soehnlén et al. [25] было обнаружено 44 гена, кодирующих различные факторы вирулентности бактерий *E. meningoseptica*, *E. anophelis* и *Elizabethkingia miricola*.

## Заключение

Исследуемые штаммы бактерий родов *Chryseobacterium*, *Elizabethkingia* и *Empedobacter* продуцируют от двух до семи факторов вирулентности, вследствие чего можно утверждать, что данные бактерии имеют потенциальную возможность проявлять патогенные свойства [26] и участвовать в хроническом инфекционном процессе респираторного тракта больных МВ.

### Финансовая поддержка

Бюджетное финансирование.

### Financial support

Budget financing.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Литература

1. Кондратьева ЕИ, Красовский СА, Старина МА, и др. Регистр пациентов с муковисцидозом в Российской Федерации. 2022.
2. Кондратенко ОВ, Жестков АВ, Никитина ТР, и др. Особенности микробиологического обследования при муковисцидозе. Учебное пособие для студентов. Самарский государственный медицинский университет, 2021.
3. Зубова КВ, Кондратенко ОВ, Глинская ЕВ. Особенности видового и географического распределения некоторых представителей порядка *Flavobacteriales* у пациентов с муковисцидозом. В сборнике: Актуальные вопросы эксперимен-

- тальной микробиологии: теория, методология, практика, инноватика. Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию основания кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и 100-летию со дня рождения профессора Людвиги Микртычевны Закарян. Курск, 2022.
- McBride MJ. The Family *Flavobacteriaceae*. The Prokaryotes. 2014;75(21):643-667. DOI: 10.1007/978-3-642-38954-2\_130
  - de Carvalho Filho ÉB, Marson FAL, Levy CE. Challenges in the identification of *Chryseobacterium indologenes* and *Elizabethkingia meningoseptica* in cases of nosocomial infections and patients with cystic fibrosis. New Microbes New Infect. 2017 Sep 13;20:27-33. DOI: 10.1016/j.nmni.2017.09.002
  - Zhang Y, Zhao X, Xu S, Li Y. Clinical Characteristics and Risk Factors for Intra-Abdominal Infection with *Chryseobacterium indologenes* after Orthotopic Liver Transplantation. Pathogens. 2022 Sep 29;11(10):1126. DOI: 10.3390/pathogens11101126
  - Ademhan Tural D, Dogru Ersöz D, Emiralioglu N, Ozsezen B, Hazirolan G, Sunman B, et al. Clinical characteristics of children with cystic fibrosis infected with unusual bacteria. Minerva Pediatr (Torino). 2021 Apr 15. DOI: 10.23736/S2724-5276.21.06189-2
  - Вертиев ЮВ, Габрилович ИМ. Токсин-опосредованная обусловленность инфекционных заболеваний. Микробиология. 1987;3:86-93.
  - Баркус ММ, Бондаренко ВМ, Флуер ФС. Энтеротоксигенность бактерий рода *Klebsiella* и *Enterobacter*, определяемые иммунологическими методами. Лабораторное дело. 1986;9:556-558.
  - Туйгунов ММ, Габидуллин ЗГ, Зурочка АВ, Бухарин ОВ. Молекулярные механизмы взаимоотношений организма и патогенных энтеробактерий. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2003;4:23-27.
  - Габидуллин ЗГ, Ахтариева АА, Туйгунов ММ, Суфияров РС, Туйгунова ВГ, Суфияров РР, и др. Факторы патогенности бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, обеспечивающие выживание в организме хозяина. Медицинский вестник Башкортостана. 2009;4(5):86-94.
  - Laney DW Jr, Mann EA, Dellon SC, Perkins DR, Giannella RA, Cohen MB. Novel sites for expression of an *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin receptor in the developing rat. Am J Physiol. 1992 Nov;263(5 Pt 1):G816-21. DOI: 10.1152/ajpgi.1992.263.5.G816
  - Herold S, Karch H, Schmidt H. Shiga toxin-encoding bacteriophages – genomes in motion. Int J Med Microbiol. 2004 Sep;294(2-3):115-21. DOI: 10.1016/j.ijmm.2004.06.023
  - Бондаренко ВМ. Факторы патогенности бактерий и их роль в развитии инфекционного процесса. Микробиология. 1999;5:34-39.
  - Ban E, Dupré L, Hermann E, Rohn W, Vendeville C, Quatannens B, et al. CpG motifs induce Langerhans cell migration *in vivo*. Int Immunol. 2000 Jun;12(6):737-45. DOI: 10.1093/intimm/12.6.737
  - Rutherford JC. The emerging role of urease as a general microbial virulence factor. PLoS Pathog. 2014 May 15;10(5):e1004062. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004062
  - Kumar M, Bhardwaj M, Yadav P, Vashishth D. A review on distribution, properties, genetic organization, immobilisation and applications of urease. J of Applied and Natural Science. 2022;14(4):1413-1429. DOI: 10.31018/jans.v14i4.3668
  - Sharaf EF, El-Sayed WS, Abosaifa RM. Lecithinase-producing bacteria in commercial and home-made foods: Evaluation of toxic properties and identification of potent producers. J Taibah Univ. Sci. 2014;8:207-215.
  - Nathanson N, Gonzalez-Scaran F. Patterns of Infection. 2016;81-94. DOI: 10.1016/B978-0-12-800964-2.00007-0
  - Поликарпова СВ, Жилина СВ, Кондратенко ОВ, Лямин АВ, Борзова ОВ, Жесткова АВ. Руководство по микробиологической диагностике инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. М. – Тверь: «Триада», 2019.
  - Фадеева ТВ, Дремина НН, Шурыгина ИА, Челурных ЕЕ. *Bacteroides fragilis* в развитии абдоминальной хирургической инфекции. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2018;154(3):5-11.
  - Kozhakhmetova S, Zholdybayeva E, Mukhtarova K, Ramankulov YeM. Pathogenicity Factors and Antibiotic Resistance of the *Bacteroides Fragilis*. Eurasian Journal of Applied Biotechnology. 2020; 1. DOI: 10.11134/btp.1.2020.1
  - Mwanza EP, Hugo A, Charimba G, Hugo CJ. Pathogenic Potential and Control of *Chryseobacterium* Species from Clinical, Fish, Food and Environmental Sources. Microorganisms. 2022 Apr 25;10(5):895. DOI: 10.3390/microorganisms10050895
  - Pavlov D, de Wet CM, Grabow WO, Ehlers MM. Potentially pathogenic features of heterotrophic plate count bacteria isolated from treated and untreated drinking water. Int J Food Microbiol. 2004 May 1;92(3):275-87. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2003.08.018
  - Janda JM, Lopez DL. Mini review: New pathogen profiles: *Elizabethkingia anophelis*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2017 Jun;88(2):201-205. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.03.007
  - Chen S, Soehnen M, Blom J, Terrapon N, Henrissat B, Walker ED. Comparative genomic analyses reveal diverse virulence factors and antimicrobial resistance mechanisms in clinical *Elizabethkingia meningoseptica* strains. PLoS One. 2019 Oct 10;14(10):e0222648. DOI: 10.1371/journal.pone.0222648

## References

- Kondrat'eva EI, Krasovsky SA, Starinova MA, et al. Registratsionnyy spisok mukovistsidozom v Rossiiskoi Federatsii. 2022. (In Russian).
- Kondratenko OV, Zhestkov AV, Nikitina TR, i soavt. Osobennosti mikrobiologicheskogo obsledovaniya pri mukovistsidoze. Uchebnoe posobie dlya studentov. Samarskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2021. (In Russian).
- Zubova KV, Kondratenko OV, Glinskaya EV. Osobennosti vidovogo i geograficheskogo raspredeleniya nekotorykh predstavitelei porjadka *Flavobacteriales* u patsientov s mukovistsidozom. V sbornike: Aktual'nye voprosy eksperimental'noi mikrobiologii: teoriya, metodologiya, praktika, innovatika. Materialy Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, posvyashchennoi 85-letiyu osnovaniya kafedry mikrobiologii, virusologii, immunologii i 100-letiyu so dnya rozhdeniya professora Lyudvigi Mikrtychevny Zakaryan. Kursk, 2022. (In Russian).
- McBride MJ. The Family *Flavobacteriaceae*. The Prokaryotes. 2014;75(21):643-667. DOI: 10.1007/978-3-642-38954-2\_130
- de Carvalho Filho ÉB, Marson FAL, Levy CE. Challenges in the identification of *Chryseobacterium indologenes* and *Elizabethkingia meningoseptica* in cases of nosocomial infections and patients with cystic fibrosis. New Microbes New Infect. 2017 Sep 13;20:27-33. DOI: 10.1016/j.nmni.2017.09.002
- Zhang Y, Zhao X, Xu S, Li Y. Clinical Characteristics and Risk Factors for Intra-Abdominal Infection with *Chryseobacterium indologenes* after Orthotopic Liver Transplantation. Pathogens. 2022 Sep 29;11(10):1126. DOI: 10.3390/pathogens11101126
- Ademhan Tural D, Dogru Ersöz D, Emiralioglu N, Ozsezen B, Hazirolan G, Sunman B, et al. Clinical characteristics of children with cystic fibrosis infected with unusual bacteria. Minerva Pediatr (Torino). 2021 Apr 15. DOI: 10.23736/S2724-5276.21.06189-2
- Vertiev YuV, Gabrilovich IM. Toksin-oposredovannaya obuslovlennost' infektsionnykh zabolevaniy. Microbiology. 1987;3:86-93. (In Russian).
- Barkus MM, Bondarenko VM, Fluier FS. Enterotoksigennost' bakterii roda *Klebsiella* i *Enterobacter*, opredelyaemye immunologicheskimi metodami. Laboratornoe delo. 1986;9:556-558. (In Russian).
- Tuygunov MM, Gabidullin ZG, Zurochka AV, Bukharin OV. Molecular mechanisms of relationships between the host organism and pathogenic enterobacteria. Journal of Microbiology Epidemiology Immunobiology. 2003;4:23-27. (In Russian).
- Gabidullin ZG, Akhtarieva AA, Tuygunov MM, Sufiarov RS, Tuygunova VG, Sufiarov RR, et al. The factors pathogenesis of bacteria family *Enterobacteriaceae* are providing in an organism of the owner. Bashkortostan Medical Journal. 2009;4(5):86-94. (In Russian).

12. Laney DW Jr, Mann EA, Dellon SC, Perkins DR, Giannella RA, Cohen MB. Novel sites for expression of an *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin receptor in the developing rat. *Am J Physiol*. 1992 Nov;263(5 Pt 1):G816-21. DOI: 10.1152/ajpgi.1992.263.5.G816
13. Herold S, Karch H, Schmidt H. Shiga toxin-encoding bacteriophages – genomes in motion. *Int J Med Microbiol*. 2004 Sep;294(2-3):115-21. DOI: 10.1016/j.ijmm.2004.06.023
14. Bondarenko VM. Faktory patogennosti bakterii i ikh rol' v razvitiy infektsionnogo protsessa. *Microbiology*. 1999;5:34-39. (In Russian).
15. Ban E, Dupré L, Hermann E, Rohn W, Vendeville C, Quatannens B, et al. CpG motifs induce Langerhans cell migration *in vivo*. *Int Immunol*. 2000 Jun;12(6):737-45. DOI: 10.1093/intimm/12.6.737
16. Rutherford JC. The emerging role of urease as a general microbial virulence factor. *PLoS Pathog*. 2014 May 15;10(5):e1004062. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004062
17. Kumar M, Bhardwaj M, Yadav P, Vashishth D. A review on distribution, properties, genetic organization, immobilisation and applications of urease. *J of Applied and Natural Science*. 2022;14(4):1413-1429. DOI: 10.31018/jans.v14i4.3668
18. Sharaf EF, El-Sayed WS, Abosaifa RM. Lecithinase-producing bacteria in commercial and home-made foods: Evaluation of toxic properties and identification of potent producers. *J Taibah Univ. Sci*. 2014;8:207-215.
19. Nathanson N, Gonzalez-Scaran F. Patterns of Infection. 2016;81-94. DOI: 10.1016/B978-0-12-800964-2.00007-0
20. Polikarpova SV, Zhilina SV, Kondratenko OV, Lyamin AV, Borzova OV, Zhestkova AV. Rukovodstvo po mikrobiologicheskoi diagnostike infektsii dykhatel'nykh putei u patsientov s mukovistsidozom. Moscow – Tver': «Triada» Publ., 2019. (In Russian).
21. Fadeeva TV, Dremina NN, Shurygina IA, Chepurnykh EE. *Bacteroides fragilis* in the development of abdominal surgical infection. *Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk)*. 2018;154(3):5-11. (In Russian).
22. Kozhakhmetova SS, Zholdybayeva EV, Mukhtarova K, Ramankulov YeM. Pathogenicity Factors and Antibiotic Resistance of the *Bacteroides Fragilis*. *Eurasian Journal of Applied Biotechnology*. 2020; 1. DOI: 10.11134/btp.1.2020.1
23. Mwanza EP, Hugo A, Charimba G, Hugo CJ. Pathogenic Potential and Control of *Chryseobacterium* Species from Clinical, Fish, Food and Environmental Sources. *Microorganisms*. 2022 Apr 25;10(5):895. DOI: 10.3390/microorganisms10050895
24. Pavlov D, de Wet CM, Grabow WO, Ehlers MM. Potentially pathogenic features of heterotrophic plate count bacteria isolated from treated and untreated drinking water. *Int J Food Microbiol*. 2004 May 1;92(3):275-87. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2003.08.018
25. Janda JM, Lopez DL. Mini review: New pathogen profiles: *Elizabethkingia anophelis*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2017 Jun;88(2):201-205. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.03.007
26. Chen S, Soehnen M, Blom J, Terrapon N, Henrissat B, Walker ED. Comparative genomic analyses reveal diverse virulence factors and antimicrobial resistance mechanisms in clinical *Elizabethkingia meningoseptica* strains. *PLoS One*. 2019 Oct 14;14(10):e0222648. DOI: 10.1371/journal.pone.0222648

#### Информация о соавторах:

Кузнецова Виктория Александровна, магистр кафедры микробиологии и физиологии растений ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского»

Каневский Матвей Владимирович, кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии и биофизики ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского»

Кондратенко Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, врач высшей квалификационной категории по специальности «Бактериология» ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Глинская Елена Владимировна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии и физиологии растений ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского»

Голубев Дмитрий Михайлович, студент 4-го курса кафедры микробиологии и физиологии растений ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г.Чернышевского»

#### Information about co-authors:

Victoria A. Kuznetsova, Master of Department of Microbiology and Plant Physiology, N.G.Chernyshevsky Saratov National Research State University

Matvey V. Kanevsky, PhD in Biological Sciences, Associate Professor of Department of Biochemistry and Biophysics, N.G.Chernyshevsky Saratov National Research State University

Olga V. Kondratenko, MD, PhD, DSc, doctor of the highest qualification category in the specialty "Bacteriology", Associate Professor of Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University

Elena V. Glinskaya, PhD in Biological Sciences, Associate Professor of Department of Microbiology and Plant Physiology, N.G.Chernyshevsky Saratov National Research State University

Dmitry M. Golubev, student of Department of Microbiology and Plant Physiology, N.G.Chernyshevsky Saratov National Research State University

## Нераскрытый потенциал бактериальных соединений и генов, связанных с токсином, вызывающим рак толстой кишки

*In silico* разработка генома обеспечивает легкий доступ к кластерам генов биосинтеза вторичных метаболитов (BGC), кодирующим биосинтез многих биологически активных соединений, которые являются основой для многих важных лекарственных, используемых в медицине. Проанализировано 3889 геномов энтеробактерий и обнаружено 13 266 BGC, представленных 252 различными семействами BGC и 347 дополнительными одиночками. Анализ пангенома выявил 88 генов, положительно связанных со специфическим BGC, кодирующим связанный с раком толстой кишки колибактин, который кодирует различные метаболические и регуляторные функции. Представленный рабочий процесс открывает возможность обнаружения новых вторичных метаболитов, лучшего понимания их физиологической роли и предоставляет руководство по идентификации и анализу наборов генов, связанных с BGC.

Mohite OS, et al.

*Pangenome analysis of Enterobacteria reveals richness of secondary metabolite gene clusters and their associated gene sets. Synthetic and Systems Biotechnology*. 2022;(7):900-10.