

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЧАСТОТА
ВСТРЕЧАЕМОСТИ БЛРС-ПРОДУЦИРУЮЩИХ ШТАММОВ E.COLI ИЗ
РАЗЛИЧНЫХ ОБЪЕКТОВ
(Обзор литературы)**

Ахмедова Д.Р., Абдухалилова Г.К.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний,*

**TURLI MANBALARDAN AJRATIB OLINGAN BLRS-PRODUKSIYALOVCHI
E.COLI SHITAMMLARINING MOLEKULYAR-GENETIK XUSUSIYATLARI VA
UCHRASH CHASTOTASI
(Adabiyotlar sharhi)**

Axmedova D.R., Abduxalilova G.Q.

*Respublika ixtisoslashtirilgan epidemiologiya, mikrobiologiya, yuqumli va parazitlar
kasalliklar ilmiy-amaliy tibbiyot markazi*

**MOLECULAR AND GENETIC CHARACTERIZATION AND PREVALENCE OF
ESBL-PRODUCING E. COLI STRAINS FROM VARIOUS SOURCES
(Literature Review)**

Akhmedova D.R., Abdukhalilova G.K.

*Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology,
Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases*

<https://doi.org/10.5281/zenodo.19982596>

Аннотация. Антимикробная резистентность (АМР) является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, усиливающейся из-за нерационального использования антибиотиков в медицине и животноводстве. Особую опасность представляют бактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), которые обеспечивают устойчивость к критически важным β -лактамным антибиотикам. Среди них важную роль играет *Escherichia coli*, широко распространенная как в нормальной микрофлоре, так и в качестве патогена, вызывающего различные заболевания у человека и животных. Резистентные штаммы *E. coli* способны передаваться через пищевую цепь и обмениваться генами устойчивости, способствуя быстрому распространению АМР. Филогенетическая классификация *E. coli* (группы А, В1, В2 и D) позволяет различать комменсальные и патогенные штаммы, что имеет значение для эпидемиологического контроля, профилактики и лечения инфекций.

Ключевые слова: Антимикробная резистентность, антибиотики, бета-лактамазы расширенного спектра, гены устойчивости

Annotatsiya. Antimikrob rezistentlik (AMR) sog'liqni saqlashning jiddiy global muammosi bo'lib, tibbiyot va chorvachilikda antibiotiklardan nooqilona foydalanish



tufayli kuchayib bormoqda. Muhim β -laktam antibiotiklariga chidamlilikni ta'minlaydigan kengaytirilgan spektrli beta-laktamazalar (ESBL) ishlab chiqaruvchi bakteriyalar ayniqsa xavflidir. Ular orasida normal mikroflorada ham, odam va hayvonlarda turli kasalliklarni keltirib chiqaruvchi patogen sifatida ham keng tarqalgan *Escherichia coli* muhim rol o'ynaydi. *E. coli* ning chidamli shtammlari oziq-ovqat zanjiri orqali yuqish va chidamlilik genlarini almashish qobiliyatiga ega bo'lib, AMRning tez tarqalishiga yordam beradi. *E. coli* ning filogenetik tasnifi (A, B1, B2 va D guruhleri) kommensal va patogen shtammlarni farqlash imkonini beradi, bu esa infeksiyalarni epidemiologik nazorat qilish, oldini olish va davolash uchun ahamiyatga ega.

Kalit so'zlar: *Antimikrob chidamlilik, antibiotiklar, kengaytirilgan spektrli beta-laktamazalar, chidamlilik genlari*

Abstract. Antimicrobial resistance (AMR) is a serious global public health problem, exacerbated by the inappropriate use of antibiotics in human medicine and animal husbandry. Bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs), which confer resistance to critically important β -lactam antibiotics, pose a particular danger. Among these, *Escherichia coli* plays a significant role, being widespread both in the normal microbiota and as a pathogen causing various diseases in humans and animals. Resistant *E. coli* strains are capable of being transmitted through the food chain and exchanging resistance genes, contributing to the rapid spread of AMR. The phylogenetic classification of *E. coli* (groups A, B1, B2, and D) allows for the differentiation of commensal and pathogenic strains, which is important for epidemiological surveillance, prevention, and treatment of infections.

Keywords: *Antimicrobial resistance, antibiotics, extended-spectrum beta-lactamases, resistance genes*

Введение. Антимикробная резистентность (АМР) представляет собой растущую угрозу для общественного здравоохранения во всем мире. Появление и распространение антибиотикорезистентных бактерий у животных, используемых в пищевой промышленности, вызывает особую озабоченность. АМР распространяется с тревожной скоростью из-за ненадлежащего и чрезмерного использования антимикробных препаратов у людей и животных, используемых в пищевой промышленности [13]. Кроме этого, увеличение числа животных, разводимых для производства пищевых продуктов, приводит к более широкому использованию антимикробных препаратов [83]. Бета-лактамаза расширенного спектра действия (ESBL) является одним из самых мощных ферментов, вырабатываемых некоторыми резистентными бактериями, вызывающими антибиотикорезистентность, которая представляет наибольшую угрозу для общественного здоровья. ESBL — это высокоактивный бактериальный

фермент, который придает резистентность к β -лактамам антибиотикам, включая цефалоспорины, которые классифицируются ВОЗ как антимикробные препараты, имеющие наивысший приоритет и критически важные для медицины человека [63].

Согласно отчету CDC за 2019 год, Enterobacterales, продуцирующие ESBL, являются одной из самых серьезных угроз для здоровья человека [16]. *E.coli*, продуцирующие ESBL, являются одной из таких групп бактерий, которые все чаще обнаруживаются у животных, используемых для производства пищевых продуктов, в том числе у бройлерных цыплят.

Escherichia coli один из наиболее распространенных нормальных обитателей кишечника человека и животных [80]. Однако *E. coli* также может быть потенциально патогенной бактерией, которая колонизирует желудочно-кишечный тракт и может распространяться на внекишечные органы человека и различных животных. *Escherichia coli* вызывает различные заболевания, такие как инфекции мочевыводящих путей (ИМП), неонатальный менингит, септицемия у человека и колибактериоз птиц [75]. Птичий патогенный *E. coli* (АРЕС) является частью внекишечного патогенного *E. coli* (ЕхРЕС). Эти бактерии являются основной причиной внекишечной бактериальной инфекции у птицы. Антибиотикорезистентные *E. coli* могут вызывать заболевания у людей при прямом контакте или через пищевую

цепочку. *Escherichia coli* может мутировать и горизонтально передавать гены антибиотикорезистентности между бактериальными видами и внутри них [20]. Такие характеристики этих бактерий способствуют быстрому распространению антибиотикорезистентности.

Филогенетический анализ показал, что штаммы *E. coli* можно сгруппировать в отдельные филогенетические группы, каждая из которых имеет одинаковые экологические ниши, характеристики и склонность вызывать заболевания [35]. Таким образом, отнесение неизвестного штамма к филогенетической группе может облегчить реализацию программ контроля и профилактики, а также лечение инфекций. На сегодняшний день выделено четыре основные филогенетические группы, известные как А, В1, В2 и D [39]. Эти группы различаются по своим фенотипическим и биохимическим характеристикам, профилям антибиотикорезистентности, размерам генома и генам вирулентности [8]. Группы А и В1 включали большинство комменсальных штаммов, тогда как группы В2 и D состояли из патогенных внекишечных штаммов *E. coli*. Изоляты *E. coli* из случаев мастита у крупного рогатого скота были в основном классифицированы в группу А, включающую комменсальные штаммы [28, 65]. Кроме того, изоляты UPEC и *E. coli* из пиометры были в основном отнесены к группе В2,

включающей патогенные внекишечные штаммы [38].

Встречаемость БЛРС-продуцирующих штаммов E.coli (БЛРС-E.coli) в различных объектах (человек, животные и окружающая среда).

Бактерии, продуцирующие ESBL, были обнаружены у домашнего скота (свиней, крупного рогатого скота, птицы и индейки), у домашних животных (кошек, собак и лошадей) и у диких животных [57].

Птица является наиболее распространенным источником ESBL-ЕС для человека среди животных, используемых в пищевой промышленности [58]. Все чаще появляются сообщения о выделении ESBL-продуцирующих E. coli у животных, используемых в пищевой промышленности, в том числе у кур. Кроме того, это является основной причиной инфекций и смертности на птицефермах и может передаваться человеку и вызывать опасные для жизни заболевания [49]. На птицеводческих фермах ESBL-ЕС может загрязнять окружающую среду фермы через фекальное выделение этих резистентных бактерий. Было показано, что ESBL-ЕС широко распространен в курином мясе по сравнению с мясом других животных, используемых в пищевой промышленности [45].

Увеличение частоты кишечной колонизации энтеробактериями, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра действия (ESBL),

наблюдаемое у пищевых животных, включая домашнюю птицу, подчеркивает вероятность того, что эти животные являются основными источниками бактерий, продуцирующих ESBL. Это может привести к возникновению угрозы для здоровья населения из-за снижения эффективности лечения инфекционных заболеваний у людей и животных [38, 55, 56]. Постоянное воздействие на бактерии β -лактамов, которые в настоящее время являются наиболее широко используемой группой антибиотиков в мире, привело к массовому распространению и значительной эволюции β -лактамаз [66]. ESBL — это ферменты, которые гидролизуют цефалоспорины третьего поколения. Некоторые из них являются результатом мутаций в генах β -лактамаз blaTEM-1 и blaSHV-1, а другие происходят от горизонтального переноса генов из бактерий окружающей среды, таких как ферменты blaCTX-M из видов *Kluyvera*. ESBL в основном связаны с семейством Enterobacteriaceae, включая *Klebsiella* spp., *Salmonella enterica*, *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp. и *Escherichia coli* [66]. Многие продуценты ESBL также устойчивы к не- β -лактамам антибиотикам, включая аминогликозиды, фторхинолоны, тетрациклины, триметоприм, сульфонамиды и хлорамфеникол [47, 53].

Несмотря на то, что Европейский союз (ЕС) запретил использование антимикробных препаратов в качестве

стимуляторов роста у животных, используемых в пищевых целях, все же в некоторых странах, включая Египет, антимикробные препараты по-прежнему используются в птицеводстве в нетерапевтических целях, таких как профилактика заболеваний и стимулирование роста [4, 87]. При этом, ESBL были обнаружены у здоровой птицы, в образцах фекалий и слепой кишки бройлерных цыплят, а также в стадах индюков [10, 26, 72]. В Египте инфекции, вызываемые *E.coli*, считаются одними из самых серьезных инфекций, приносящих экономический ущерб птицеводству. Несмотря на огромный экономический масштаб египетской птицеводческой промышленности, производство индюков по-прежнему считается растущим сектором, ограниченным небольшими масштабами. Во многих недавних исследованиях обсуждается наличие ESBL-продуцирующих *E. coli* у кур в Египте, в то время как данных о той же проблеме у индюков очень мало [70]. Карбапенемы считаются препаратами последней линии против ESBL-продуцирующих *Enterobacteriaceae*. Резистентность к карбапенемам обусловлена либо продукцией карбапенемаз, либо снижением проницаемости внешней мембраны бактерий с продукцией AmpC/ESBL, либо эффлюксными насосами. Карбапенемазы — это бета-лактамазы, обладающие высокой аффинностью к гидролизу пенициллинов, цефалоспоринов и карбапенемов [49].

Карбапенеморезистентные *Enterobacteriaceae* (CRE), включая *E. coli*, привлекли большое внимание после их вспышек в последние два десятилетия. Инфекции, вызванные CRE, приводят к высокой смертности у людей из-за их резистентности ко всему классу бета-лактамных антибиотиков [43, 59]. Карбапенемазы обычно ассоциируются с резистентностью к другим классам антимикробных препаратов, таким как β -лактамазы, аминогликозиды и фторхинолоны, что оставляет очень ограниченные возможности лечения. Кроме того, гены, кодирующие карбапенемазы, легко передаются через мобильные генетические элементы, такие как плазмиды и транспозоны, и легко распространяются среди *Enterobacteriaceae* [62]. CRE были классифицированы Всемирной организацией здравоохранения [ВОЗ] в 2017 году как «патогены критической приоритетности» [78].

Гены резистентности БЛРС-продуцирующих штаммов *E.coli* в трех компонентах (человек, животные и окружающая среда).

Гены ESBL кодируются плазмидами, которые могут легко распространяться между комменсальными и патогенными бактериями на птицефабриках и в окружающей среде [42].

Ферменты типов CTX-M, TEM и SHV являются основными компонентами ESBL и могут быть обнаружены в широком спектре патогенов, которые считаются

клинически значимыми во всем мире. Считается, что большинство типов TEM и SHV произошли от родительских ферментов, таких как TEM-1, TEM-2 и SHV-1. Эта эволюция произошла в результате точечных мутаций, которые произошли вдоль активных сайтов последовательностей TEM и SHV, что привело к расширению спектра активности [44]. Кроме того, существует около 220 различных версий ферментов CTX-M-лактамаз. Эти ферменты сгруппированы в пять отдельных групп, некоторые из которых — CTX-M-1, 2, 8, 9 и 25 [79]. Во всем мире ESBL типов TEM, CTX-M, SHV и OXA часто регистрируются в *E. coli*, выделенных из организма человека, окружающей среды, животных и продуктов питания животного происхождения [1, 2, 30].

Было проведено несколько исследований на сельскохозяйственных животных, таких как бройлеры, куры-несушки, свиньи и рыбы, или домашних животных, как в Алжире, так и во всем мире [7, 12, 41, 88]. В настоящее время особый интерес вызывает изучение антибиотикорезистентности у диких животных [6]. В клинической нише ESBL, наиболее часто встречающиеся в *E. coli*, относятся к типу CTX-M, в частности CTX-M-15, CTX-M-14 и CTX-M-3. Фактически, эти типы ESBL наиболее часто выявляются в Алжире, вызывая инфекции или колонизируя пациентов [89]. С другой стороны, другие типы были обнаружены у других видов энтеробактерий. В последние годы наиболее распространенными и

репрезентативными ферментами групп CTX-M-1 и CTX-M-9 являются CTX-M-15 и CTX-M-14, соответственно [67]. CTX-M-14 был впервые обнаружен в китайской больнице в 1997 году [18]. С тех пор о нем все чаще появляются сообщения. В настоящее время известно, что эти два варианта широко распространены в клинических образцах человека, животных и животных, используемых в пищевой промышленности [24, 51, 74].

Об обнаружении изолятов *E. coli*, продуцирующих ESBL, у диких птиц впервые было сообщено в 2006 году в Португалии [25]. После этого в Европе и во всем мире появилось множество других сообщений. Среди ферментов CTX-M наиболее часто встречаются CTX-M-15 и CTX-M-14, которые обнаруживаются у людей, животных и в окружающей среде по всему миру. В результате чего, было проведено ряд исследований на генетической характеристике изолятов *E. coli*, продуцирующих ESBL, полученных от диких птиц (воробьев), а также домашней птицы (куриц и индюков). Результаты показали, что частота изолятов, продуцирующих ESBL, среди образцов фекалий воробьев (26,7%) была выше, чем среди образцов фекалий куриц или индюков (1% и 5% соответственно). Все изоляты *E. coli*, продуцирующие ESBL, из воробьев несли ген, кодирующий CTX-M-14, и принадлежали к филогенетической группе B1. Аналогичным образом, тот же тип ESBL был обнаружен в одном

изоляте из индейки (blaCTX-M-14/B1), в то время как остальные изоляты содержали ген blaCTX-M-15 (филогруппа D). Это исследование представляет собой первый отчет о blaCTX-M-15 из индейки в Алжире. Этот вариант ESBL был зарегистрирован среди клинических изолятов *E. coli* во многих больницах по всему миру, включая Алжир [71, 82]. Вариант гена blaCTX-M-1 был также обнаружен в изоляте из курицы.

В Малайзии колонизация ESBL была зарегистрирована у клинических пациентов, в сообществах, у сельскохозяйственных животных и в продуктах питания [5, 29, 31, 36]. В данном исследовании были изучены распространенность и молекулярная характеристика ESBL-EC у бройлерных цыплят и в соответствующих фермерских хозяйствах. Было исследовано наличие генов blaCTX-M, blaTEM и blaSHV ESBL в изолятах *E. coli*. Так, штаммы бактерий, продуцирующие ESBL, являются наиболее распространенными генами, кодирующими ESBL bla_{CTX-M}, bla_{TEM} и bla_{SHV}. [15, 50].

Филогенетическая реконструкция ESBL-*E.coli* в анализе структуры бактериальной популяции *E.coli* и характеристика геномного разнообразия БЛРС-*E.coli* внутри и между компонентами человека, животных и окружающей среды с использованием WGS.

Достижения в области геномного секвенирования и флотипирования

привели к постепенной классификации *E. coli* по все более уточненным филогенетическим группам, которые первоначально были разделены на четыре, затем на пять, семь, восемь и, совсем недавно, на двенадцать филогрупп. Для внутривидовой классификации широко используются два основных подхода: мультилокусное типирование последовательностей (MLST) и метод на основе ПЦР, разработанный Clermont и коллегами, который нацелен на гены, связанные с вирулентностью. Эти исследования показали, что патогенные штаммы *E. coli* не распределены по филогруппам случайным образом, что привело к общему предположению, что патогенность, возникающая в некоторых флотипах в результате горизонтальной передачи вирулентных генов, требует специфического генетического фона для их экспрессии [21]. В результате флотипирование приобрело значительную важность в эпидемиологическом надзоре и исследованиях патогенности.

Escherichia coli является одним из наиболее широко изученных и лучше всего понятых организмов в биологии. Еще до широкого распространения секвенирования всего генома было известно, что группа видов *E. coli* очень разнообразна, и было разработано несколько методов для дифференциации различных линий *E. Coli* [15].

В 2018 году классификация на основе *in silico* PCR и кластеризация MASH с использованием маркеров k-



mers были объединены в новом инструменте ClermonTyping [15, 50]. Анализируя набор данных из более чем 300 геномов *E. coli*, авторы обнаружили лишь несколько расхождений между двумя подходами: один основан на обнаружении генов вирулентности, а другой — на оценке геномного фона. В исследовании по сравнению типирования 124 геномов на основе MLST с кластеризацией на основе *k*-меров обнаружено, что оба метода генерировали топологически совпадающие деревья, последовательно идентифицируя восемь установленных филогрупп *E. coli* (A, B1, B2, D, E, F, C и G). Однако последующий анализ на основе MASH гораздо более крупного набора данных, содержащего 10 667 геномов *E. coli* и *Shigella*, разделил их на 12 кластеров. В то время как филогруппы A, B1, F, C и G остались отдельными, B2 была разделена на кластеры B2-1 и B2-2; D диверсифицировалась на подгруппы D1, D2 и D3, а E разделилась на E1 и E2. Несмотря на значительно расширенный набор данных, полностью новых филогрупп обнаружено не было, что позволяет предположить, что восемь основных филогрупп представляют собой основную генетическую структуру *E. coli*.

Так, согласно классификации Clermont O, *E. coli* можно разделить на восемь филогенетических групп A, B1, B2, C, D, E, F и кладу I [21]. Комменсальные *E. coli*, колонизирующие слизистую оболочку кишечника, обычно

группируются в филогруппу A или B1. В то же время патогенные *E. coli*, вызывающие кишечные инфекции, обычно относятся к группам A, B1 или D. *Escherichia coli*, вызывающие инфекции, связанные с ExPEC, обычно относятся к филогруппам B2 и D. Группа E тесно связана с группой D, а группа F ближе к группе B2 [81]. Мультилокусное типирование последовательностей (MLST) важно для определения филогенетических отношений и эволюции бактериальных линий.

Хотя все филогруппы включают штаммы, склонные к патогенности, эпидемиологические данные указывают на то, что древние группы F и D содержат больше патогенных бактерий по сравнению с группами A и B1, в то время как недавно отделившиеся линии часто ассоциируются с тяжелыми инфекциями [17, 22, 54, 65]. Ярким примером является вспышка инфекций *E. coli* в Германии в 2011 году, вызванная энтероагрегативным геморрагическим штаммом O104:H4 C227-11, принадлежащим к группе B1 [9, 13, 73]. Этот штамм продемонстрировал исключительную вирулентность, связанную с накоплением горизонтально приобретенных генетических детерминант патогенности [14, 77]. Эти факторы вирулентности включали усиленную адгезию, опосредованную фимбриями, кодируемыми плазмидой AAF, мощную цитотоксичность, обусловленную профаговым токсином Шига (Stx-2), и множественную

лекарственную устойчивость, в основном обусловленную β -лактамазами расширенного спектра действия [73].

Крупная филогруппа B1, которая составляет около 30 % известных геномов *E. coli*, включает лишь небольшую часть (2,4 %) потенциально вирулентных штаммов, таких как серотипы O104:H4 и O121:H19. Напротив, группа E, которая в настоящее время составляет всего 10,9 % известных геномов, содержит непропорционально высокую долю (10,2 %) высокопатогенных штаммов *E. coli* серотипа O157:H7 [3]. Заметная вирулентность O157:H7 обусловлена обширным горизонтальным переносом генов, в результате которого был инкорпорирован генетический материал 53 видов и более 460 профагов (по сравнению с только 29 в непатогенной *E. coli* K-12 [52, 86]. Основные хромосомные факторы патогенности включают профаги, кодирующие шига-токсин (аналогичные тем, что имеются в O104:H4), и пять островов патогенности LEE (локус стирания энтероцитов), кодирующих систему секреции III типа и адгезины [69]. Более 1000 генов отсутствуют в непатогенной *E. coli* K-12, образуя около 180 О-островков, специфичных для O157:H7 [29], и включая 131 потенциально вирулентный ген [37, 64]. Учитывая эти отличительные особенности генома, штаммы филогруппы E легко идентифицируются как с помощью типирования на основе ПЦР, так и с

помощью кластеризации на основе k-меров [3, 61].

Патогенность штаммов B2 тесно связана с геномным островом *rks* размером 54 кб, который кодирует ферменты для биосинтеза колибактина [60]. Однако наличие таких островов не является исключительной особенностью патогенных бактерий. Даже пробиотический штамм *E. coli* Nissle 1917, широко используемый для лечения различных кишечных расстройств, имеет остров *rks* в геноме [40]. Тем не менее, ни живые бактерии этого штамма, ни отработанный культуральный супернатант не оказывали генотоксического действия, что является примером эпистатического подавления генов вирулентности. Хотя B2 часто считается наиболее патогенной филогруппой, ее клиническая распространенность может отражать скорее повышенную экологическую приспособленность, чем внутреннюю вирулентность [85]. Это иллюстрируется штаммами B2, продуцирующими СТХ-M-15 (серотипы O16:H5 и O25b:H4), которые в начале 2000-х годов вызвали крупные вспышки инфекционных заболеваний благодаря своей антибиотикорезистентности, опосредованной β -лактамазой расширенного спектра действия [11, 23]. Дополнительные факторы вирулентности B2 включают цитотоксические дистанцирующие токсины (CDT), вызывающие повреждение ДНК в инфицированных клетках, и цитотоксический

некротический фактор (CNF). Оба типа генов часто кодируются плазмидами, но многие из них расположены в геномных островках, что способствует формированию геномного фона, отслеживаемого с помощью виртуального скрининга хромосом на основе k-меров [11, 23].

Эффективность филоотипирования на основе ПЦР указывает на то, что филогруппы имеют специфическую комбинацию маркерных генов. Это было недавно подтверждено в ходе комплексного исследования 844 штаммов уropатогенных *E. coli*, которое выявило определенные связи между филогруппами и конкретными факторами вирулентности, включая гены антимикробной резистентности, подвижности и образования биопленки [84]. Согласно эффективности ПЦР-типирования, 111 штаммов филогруппы G не показали изолятов, несущих гены адгезина Air, токсина Sat и фактора транскрипции EilA, из которых Air и EilA специфичны для групп D и F, а Sat продуцируется бактериями групп D и B2 [62]. Вирулентность филогруппы A чаще всего связана с адгезивными фимбриями FimA и YfcV, а также рецепторами для йерсиниабактина (FyuA) и феррического аэробактина (IutA) [27]. Изоляты из менее изученной группы C кодируют фермент HlyF, который запускает эукариотическую аутофагию вследствие высвобождения токсина через везикулы наружной мембраны [33]. В сочетании с шига-токсином *E. coli* O80:H2 это вызвало бактериемию в Европе. Таким

образом, не все, но многие гены вирулентности распределены по большинству филогрупп (токсины Шига Stx-1/2 до сих пор не были обнаружены только в геномах группы G [32, 34, 46]. Однако само по себе наличие генов вирулентности не гарантирует патогенности. Как было предложено два десятилетия назад, для их функциональной интеграции требуется совместимый генетический фон.

Современные представления предполагают, что этот генетический фон возникает в результате сложных взаимодействий между клеточными регуляторными сетями и горизонтально приобретенными генами посредством эпистатических отношений. Повышенная эффективность рекомбинации внутри филогрупп, вероятно, способствует преимущественному сохранению полезных и/или вирулентных генов среди филогенетически родственных штаммов. Однако даже филогруппы, содержащие несколько детерминант вирулентности, демонстрируют непредсказуемые модели экспансии, что предполагает существование более сложных эпистатических взаимодействий высшего порядка внутри микробных сообществ. Чтобы исследовать это явление на уровне гомеостаза филогруппы *E. coli*, мы использовали профилирование естественных микробиомов на основе k-меров. В исследовании специально изучалось, как эндогенные и экзогенные факторы, вызывающие адаптивные



реакции в микробиоме кишечника человека, влияют на внутривидовое равновесие в популяциях *E. coli*.

Несмотря на то, что *E. coli* по своей природе чувствительна к большинству клинических антимикробных препаратов, она обладает способностью приобретать гены резистентности посредством горизонтального переноса генов [68, 84]. Они распределены по всем филогруппам и могут функционировать коллективно, чтобы противодействовать антимикробному сопротивлению.

Исходя из предположения, что генетический фон, определяющий эпистатические взаимодействия с горизонтально приобретенными генами, также формирует гомеостаз филогрупп *E. coli*, который, в свою очередь, регулирует как внутривидовые, так и межвидовые отношения в микробиомах, мы исследовали, как распределение филогрупп *E. coli* в кишечнике человека коррелирует с физиологическим состоянием хозяина. Двухнаправленные изменения в изогенных бактериальных популяциях давно признаны как «бистабильность» или «бимодальность» [1,2.]. Это явление позволяет бактериям применять альтернативные стратегии выживания в неблагоприятных условиях или повышать вирулентность [76]. Классическим примером такой диверсификации является появление персистентов, т. е. субпопуляций клеток, которые развивают резистентность к токсичным веществам или достигают антимикробной толерантности, переходя

в состояние покоя и замедленного роста. Разветвление популяции обусловлено несколькими механизмами, в том числе структурными перестройками и мутациями в геноме, эпигенетическими модификациями и «транскрипционным шумом», который из-за стохастической экспрессии генов и обратной регуляции может вызывать сегрегацию на две или более субпопуляции. Некоторые из наиболее убедительных доказательств поведенческой изменчивости получены в результате исследований одиночных клеток. Особенно актуальными для нашей работы являются результаты исследований изменчивости видов в естественных микробиомах. Например, используя мышиную модель хронической колонизации, W. Elhenawy и соавторы показали, что изоляты адгезивно-инвазивных *E. coli* (AIEC), связанные с болезнью Крона, подвергаются адаптивной диверсификации, специфичной для хозяина [48, 64]. Авторы идентифицировали две линии, которые превзошли по конкурентоспособности предковый штамм за счет усиления инвазии или улучшения утилизации ацетата в кишечнике. Филогруппа E, напротив, продемонстрировала наибольшую стабильность в базовых образцах ($0,008 \leq MAD \leq 0,0145$) и вместе с группами C и F сформировала наиболее обширную сеть внутривидовых корреляций. Включая более 1000 чужеродных генов [37] в хромосомы одного только серотипа *E. coli* O157:H7 и одомашнивая более 460 профагов,

бактерии группы E вынуждены контролировать экспрессию большего числа генов, чем бактерии с меньшими геномами других групп [52, 66]. Таким образом, интуитивно ожидалась более слабая корреляция между ними. Однако наш анализ выявил противоположную картину. Поэтому возможно, что генетический фон бактерий группы E, эволюционно настроенный на интеграцию чужеродных генов, был также настроен на поддержание баланса филогрупп E. coli.

Заключение

Внутривидовой гомеостаз E. coli зависит от положительных корреляций между всеми филогруппами, которые обычно поддерживаются на примерно одинаковом уровне во всех микробиомах. Внутривидовой баланс очень чувствителен к физиологическому состоянию хозяина. Внешние изменения в составе биоты или хронические заболевания вызывали адаптивную диверсификацию в численности отдельных филогрупп, которые образуют внутривидовые связи, но никогда не устанавливают антагонистических отношений. Корреляционный анализ выявил специфические для филогрупп различия в межвидовых сетях взаимосвязей с доминирующими таксонами во всех модельных наборах данных, что согласуется с предположением о том, что внутривидовой гомеостаз зависит от эпистатических отношений между филогруппами E. coli и эволюционно настроенными регуляторными сетями,

сформированными с другими родами. Чувствительность внутривидового гомеостаза как к хроническим аномалиям, так и к искусственным вмешательствам позволяет выявить закономерности и сформулировать ряд вопросов для дальнейших исследований. В частности, в какой степени гомеостаз E. coli зависит от энтеротипа, насколько распространена бимодальная корреляция E. coli с Prevotella и в какой степени филогруппы других видов чувствительны к физиологическому состоянию хозяина.

Отмечена высокая распространенность E. coli, продуцирующих ESBL у людей, животных и в окружающей среде. ESBL-продуцирующие E. coli содержат широкий спектр вариантов ферментов, связанных с ESBL, включая клинически важные ферменты ESBL TEM и CTXM. Три наиболее важных с эпидемиологической точки зрения клона, ST10, ST48 и ST131, также были обнаружены в ESBL-продуцирующих E. coli, выделенных из людей, животных и окружающей среды. Наличие ESBL-продуцирующих E. coli, их репрезентативных генов и эпидемиологически важных клонов в образцах, взятых у людей, животных и из окружающей среды, указывает на серьезную проблему во всех сообществах здравоохранения. Информация, полученная в результате мета исследований последних лет, может служить основой для будущих инициатив по мониторингу, которые

значительно сократят потенциальные уязвимые точки в цепочке передачи.

Кроме того, подчеркивается, насколько важно проводить полный мониторинг АМР, чтобы выяснить точную картину распространения ESBL-продуцирующих *E. coli* у людей, животных и в окружающей среде, а также ускорить поддержку программ рационального использования антимикробных препаратов. Наконец, концепция «One Health» должна быть внедрена в больничных сообществах, на животноводческих фермах и предприятиях по переработке отходов, чтобы выяснить пути передачи ESBL-

продуцирующих *E. coli*, их резистентных ферментов и репрезентативных резистентных генов.

Многосекторальное и междисциплинарное сотрудничество будет иметь решающее значение для реализации принципов One Health и минимизации последствий АМР. Создание базы данных, содержащей наборы эталонных образцов различных кишечных патологий и наборы филогруппоспецифических k-меров для потенциально вирулентных бактерий, откроет путь для внедрения внутривидового филотипирования в клиническую медицину и диагностику.

Литература

1. A.E. Ghenea, O.M. Zlatian, O.M. Cristea, A. Ungureanu, R.R. Mititelu, A. T. Balasoiu, C.M. Vasile, A.I. Salan, D. Iliuta, M. Popescu, A.L. Udriştoiu, TEM, CTX-M, SHV genes in ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a county clinical emergency hospital Romania predominance of CTX-M-15, *Antibiotics* 11 (4) (2022) 503
2. A.S. Singh, B.B. Nayak, S.H. Kumar, High prevalence of multiple antibiotic-resistant, extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* in fresh seafood sold in retail markets of Mumbai, India, *Vet. Sci.* 7 (2) (2020) 46.
3. Abram, K.; Udaondo, Z.; Bleker, C.; Wanchai, V.; Wassenaar, T.M.; Robeson, M.S.; Ussery, D.W. Mash-based analyses of *Escherichia coli* genomes reveal 14 distinct phylogroups. *Commun. Biol.* 2021, 4, 117
4. Aidara-Kane, A. Containment of antimicrobial resistance due to use of antimicrobial agents in animals intended for food: WHO perspective. *Rev. Sci. Tech.* 2012, 31, 277–287.
5. Aliyu AB, Saleha AA, Jalila A, Zunita Z. Risk factors and spatial distribution of extended spectrum beta-lactamase-producing- *Escherichia coli* at retail poultry meat markets in Malaysia: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2016;16(1):699.
6. Bachiri T., Bakour S., Ladjouzi R., Thongpan L., Rolain J.M., Touati A. High rates of CTX-M-15-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* in wild boars and Barbary macaques in Algeria. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2017;8:35–40. doi: 10.1016/j.jgar.2016.10.005
7. Belmahdi M., Bakour S., Al Bayssari C., Touati A., Rolain J.M. Molecular characterisation of extended spectrum β -lactamase and plasmid AmpC-producing

Escherichia coli strains isolated from broilers in Bejaia, Algeria. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2016;6:108–112. doi: 10.1016/j.jgar.2016.04.006.

8. Bergthorsson U, Ochman H. 1998. Distribution of chromosome length variation in natural isolates of *Escherichia coli*. *Mol Biol Evol.* 15:6–16.;

9. Bielaszewska, M.; Mellmann, A.; Zhang, W.; Kock, R.; Fruth, A.; Bauwens, A.; Peters, G.; Karch, H. Characterization of the *Escherichia coli* strain associated with an outbreak of hemolytic uremic syndrome in Germany, 2011: A microbiological study. *Lancet Infect. Dis.* 2011, 11, 671–676.

10. Bortolaia, V.; Larsen, J.; Damborg, P.; Guardabassi, L. Potential pathogenicity and host range of extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* isolates from healthy poultry. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011, 77, 5830–5833.

11. Boyd, D.A.; Tyler, S.; Christianson, S.; McGeer, A.; Muller, M.P.; Willey, B.M.; Bryce, E.; Gardam, M.; Nordmann, P.; Mulvey, M.R. Complete nucleotide sequence of a 92-kilobase plasmid harboring the CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamase involved in an outbreak in long-term-care facilities in Toronto, Canada. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004, 48, 3758–3764.

12. Brinas L., Zarazaga M., Saenz Y., Ruiz-Larrea F., Torres C. β -Lactamases in Ampicillin-Resistant *Escherichia coli* Isolates from Foods, Humans, and Healthy Animals. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;46:3156–3163. doi: 10.1128/AAC.46.10.3156-3163.2002.

13. Brzuszkiewicz, E.; Thurmer, A.; Schuldes, J.; Leimbach, A.; Liesegang, H.; Meyer, F.D.; Boelter, J.; Petersen, H.; Gottschalk, G.; Daniel, R. Genome sequence analyses of two isolates from the recent *Escherichia coli* outbreak in Germany reveal the emergence of a new pathotype: Enter-Aggregative-Haemorrhagic *Escherichia coli* (EAHEC). *Arch. Microbiol.* 2011, 193, 883–891

14. Burger, R. EHEC O104:H4 in Germany 2011: Large outbreak of bloody diarrhea and haemolytic uraemic syndrome by shiga toxin-producing *E. coli* via contaminated food. In *Improving Food Safety Through a One Health Approach: Workshop Summary*; Choffnes, E.R., Relman, D.A., Olsen, L., Hutton, R., Mack, A., Eds.; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2012; pp. 115–129

15. Castanheira M, Simner PJ, Bradford PA. Extended-spectrum beta-lactamases: an update on their characteristics, epidemiology and detection. *JAC Antimicrob Resist.* 2021;3(3):dlab092.

16. CDC: Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2019. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta. 2019

17. Chakraborty, A.; Saralaya, V.; Adhikari, P.; Shenoy, S.; Baliga, S.; Hegde, A. Characterization of *Escherichia coli* phylogenetic groups associated with extraintestinal infections in South Indian population. *Ann. Med. Health Sci. Res.* 2015, 5, 241–246

18. Chanawong A., M'zali F.H., Heritage J., Xiong J.H., Hawkey P.M. Three cefotaximases. CTX-M-9, CTX-M-13, and CTX-M-14, among Enterobacteriaceae in the People's Republic of China. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46:630–637. doi: 10.1128/AAC.46.3.630-637.2002

19. Chantziaras I, Boyen F, Callens B, Dewulf J. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):827–34.



20. Chroma M, Kolar M. Genetic methods for detection of antibiotic resistance: focus on extended-spectrum beta-lactamases. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2010;154(4):289–96.
21. Clermont O, Christenson JK, Denamur E, Gordon DM. The Clermont *Escherichia coli* phylo-typing method revisited: improvement of specificity and detection of new phylo-groups. *Environ Microbiol Rep.* 2013;5(1):58–65
22. Clermont, O.; Dixit, O.V.A.; Vangchhia, B.; Condamine, B.; Dion, S.; Bridier-Nahmias, A.; Denamur, E.; Gordon, D. Characterization and rapid identification of phylogroup G in *Escherichia coli*, a lineage with high virulence and antibiotic resistance potential. *Environ. Microbiol.* 2019, 21, 3107–3117.,
23. Coque, T.M.; Novais, A.; Carattoli, A.; Poirel, L.; Pitout, J.; Peixe, L.; Baquero, F.; Canton, R.; Nordmann, P. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15. *Emerg. Infect. Dis.* 2008, 14, 195–200.
24. Cormier A., Zhang P.L.C., Chalmers G., Weese J.S., Deckert A., Mulvey M., McAllister T., Boerlin P. Diversity of CTX-M-positive *Escherichia coli* recovered from animals in Canada. *Vet. Microbiol.* 2019;231:71–75. doi: 10.1016/j.vetmic.2019.02.031
25. Costa D., Poeta P., Saenz Y., Vinue L., Rojo-Bezares B., Jouini A., Zarazaga M., Rodrigues J., Torres C. Detection of *Escherichia coli* harbouring extended-spectrum beta-lactamases of the CTX-M, TEM and SHV classes in faecal samples of wild animals in Portugal. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006;58:1311–1312. doi: 10.1093/jac/dkl415
26. Costa, D.; Vinue, L.; Poeta, P.; Coelho, A.C.; Matos, M.; Saenz, Y.; Somalo, S.; Zarazaga, M.; Rodrigues, J.; Torres, C. Prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates in faecal samples of broilers. *Vet. Microbiol.* 2009, 138, 339–344
27. Deku, D.G.; Duedu, K.O.; Kinanyok, S.; Kpene, G.E.; Feglo, P.K. Phylogenicity and virulence profiles of clinical *Escherichia coli* isolates in the Ho Teaching Hospital of Ghana. *Biomed. Res. Int.* 2022, 2022, 1347033
28. Dogan B, Klaessig S, Rishniw M, Almeida RA, Oliver SP, Simpson K, Schukken YH. 2006. Adherent and invasive *Escherichia coli* are associated with persistent bovine mastitis. *Vet Microbiol.* 116:270–282
29. Dwiyanto J, Hor JW, Reidpath D, Su TT, Lee SWH, Ayub Q, Mustapha FB, Lee SM, Foo SC, Chong CW, et al. Pan-genome and resistome analysis of extended-spectrum ss-lactamase-producing *Escherichia coli*: a multi setting epidemiological surveillance study from Malaysia. *PLoS ONE.* 2022;17(3):e0265142.
30. E.A. Kamaruzzaman, S. Abdul Aziz, A.A. Bitrus, Z. Zakaria, L. Hassan, Occurrence and characteristics of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from dairy cattle, milk, and farm environments in peninsular Malaysia, *Pathogens* 9 (12) (2020) 1007.
31. Fazlul MKKFY, Najnin A, Rashid MA, Nazmul MHM. Detection of CTX-M-type ESBLs from *Escherichia coli* Clinical Isolates from a Tertiary Hospital, Malaysia. *Baghdad Sci J.* 2019;16(3Suppl):0682.

32. Ferreira, M.R.A.; Silva, T.S.; Stella, A.E.; Conceicao, F.R.; dos Reis, E.F.; Moreira, C.N. Detection of virulence factors and antimicrobial resistance patterns in shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from sheep. *Pesq. Vet. Bras.* 2015, 35, 775–780.
33. Flament-Simon, S.C.; Nicolas-Chanoine, M.H.; Garcia, V.; Duprilot, M.; Mayer, N.; Alonso, M.P.; Garcia-Menino, I.; Blanco, J.E.; Blanco, M.; Blanco, J. Clonal structure, virulence factor-encoding genes and antibiotic resistance of *Escherichia coli*, causing urinary tract infections and other extraintestinal infections in humans in Spain and France during 2016. *Antibiotics* 2020,
34. Gigliucci, F.; van Hoek, A.H.A.M.; Chiani, P.; Knijn, A.; Minelli, F.; Scavia, G.; Franz, E.; Morabito, S.; Michelacci, V. Genomic characterization of hlyF-positive shiga toxin-producing *Escherichia coli*, Italy and the Netherlands, 2000–2019. *Emerg. Infect. Dis.* 2021, 27, 853–861
35. Gordon DM, Clermont O, Tolley H, Denamur E. 2008. Assigning *Escherichia coli* strains to phylogenetic groups: multi-locus sequence typing versus the PCR triplex method. *Environmental Microbiol.* 10:2484–2496
36. Habiba L, Erkihun A, Nor Fadhilah K, Zarizal S, Gaddafi Mohammed S, Mulu L. Livestock and environment as potential sources and reservoirs for multi-drug resistant *Escherichia coli* in Malaysia: a systematic review. *Veterinary Integr Sci.* 2023;22(2). <https://doi.org/10.12982/VIS.2024.028>
37. Hayashi, T.; Makino, K.; Ohnishi, M.; Kurokawa, K.; Ishii, K.; Yokoyama, K.; Han, C.G.; Ohtsubo, E.; Nakayama, K.; Murata, T.; et al. Complete genome sequence of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and genomic comparison with a laboratory strain K-12. *DNA Res.* 2001, 8, 11–22
38. Hernandez, J.; Bonnedahl, J.; Eliasson, I.; Wallensten, A.; Comstedt, P.; Johansson, A.; Granholm, S.; Melhus, A.; Olsen, B.; Drobni, M. Globally disseminated human pathogenic *Escherichia coli* of O25b-ST131 clone, harbouring blaCTX-M-15, found in Glaucous-winged gull at remote Commander Islands, Russia. *Environ. Microbiol. Rep.* 2010, 2, 329–332.
39. Herzer PJ, Inouye S, Inouye M, Whittam TS. 1990. Phylogenetic distribution of branched RNA-linked multicopy single-stranded DNA among natural isolates of *Escherichia coli*. *J Bacteriol.* 172:6175–6181
40. Homburg, S.; Oswald, E.; Hacker, J.; Dobrindt, U. Expression analysis of the colibactin gene cluster coding for a novel polyketide in *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol. Lett.* 2007, 275, 255–262
41. Hong J.S., Song W., Park H.M., Oh J.Y., Chae J.C., Shin S., Jeong S.H. Clonal Spread of Extended-Spectrum Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae between Companion Animals and Humans in South Korea. *Front. Microbiol.* 2019;10:1371. doi: 10.3389/fmicb.2019.01371
42. Islam MS, Rahman A, Hassan J, Rahman MT. Extended-spectrum beta-lactamase in *Escherichia coli* isolated from humans, animals, and environments in Bangladesh: a One Health perspective systematic review and meta-analysis. *One Health.* 2023;16:100526
43. Jean, S.S.; Hsueh, P.R.; Group, S.A.-P. Distribution of ESBLs, AmpC beta-lactamases and carbapenemases among Enterobacteriaceae isolates causing intra-abdominal and urinary tract infections in the Asia-Pacific region during 2008–14: Results

from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J. Antimicrob. Chemother.* 2017, 72, 166–171.

44. K. Islam, A.J. Heffernan, S. Naicker, A. Henderson, M.A.H. Chowdhury, J. A. Roberts, F.B. Sime, Epidemiology of extended-spectrum β -lactamase and metallo- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in South Asia, *Future Microbiol.* 16 (7) (2021) 521–535

45. Kaesbohrer A, Bakran-Lebl K, Irrgang A, Fischer J, Kampf P, Schiffmann A, Werckenthin C, Busch M, Kreienbrock L, Hille K. Diversity in prevalence and characteristics of ESBL/pAmpC producing *E. Coli* in food in Germany. *Vet Microbiol.* 2019;233:52–60.

46. Karakaya, E.; Aydin, F.; Kayman, T.; Abay, S. *Escherichia coli* in different animal feces: Phylotypes and virulence genes. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2022, 39, 14

47. Karisik, E.; Ellington, M.; Pike, R.; Warren, R.; Livermore, D.; Woodford, N. Molecular characterization of plasmids encoding CTX-M-15 beta-lactamases from *Escherichia coli* strains in the United Kingdom. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006, 58, 665–668.

48. Korobkova, E.; Emonet, T.; Vilar, J.M.G.; Shimizu, T.S.; Cluzel, P. From molecular noise to behavioural variability in a single bacterium. *Nature* 2004, 428, 574–578.

49. Laube H, Friese A, von Salviati C, Guerra B, Rosler U. Transmission of ESBL/AmpC-producing *Escherichia coli* from broiler chicken farms to surrounding areas. *Vet Microbiol.* 2014;172(3–4):519–27

50. Lemlem M, Aklilu E, Mohammed M, Kamaruzzaman F, Zakaria Z, Harun A, Devan SS. Molecular detection and antimicrobial resistance profiles of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* in broiler chicken farms in Malaysia. *PLoS ONE.* 2023;18(5):e0285743

51. Liao X.P., Xia J., Yang L., Li L., Sun J., Liu Y.H., Jiang H.X. Characterization of CTX-M-14-producing *Escherichia coli* from food-producing animals. *Front. Microbiol.* 2015;6:1136. doi: 10.3389/fmicb.2015.01136

52. Lim, J.Y.; Yoon, J.; Hovde, C.J. A brief overview of *Escherichia coli* O157:H7 and its plasmid O157. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2010, 20, 5–14

53. Livermore, D.; Canton, R.; Gniadkowski, M.; Nordmann, P.; Rossolini, G.; Arlet, G.; Ayala, J.; Coque, T.; Kern-Zdanowicz, I.; Luzzaro, F.; et al. CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 59, 165–174.

54. Lu, S.; Jin, D.; Wu, S.; Yang, J.; Lan, R.; Bai, X.; Liu, S.; Meng, Q.; Yuan, X.; Zhou, J.; et al. Insights into the evolution of pathogenicity of *Escherichia coli* from genomic analysis of intestinal *E. coli* of *Marmota himalayana* in Qinghai-Tibet plateau of China. *Emerg. Microbes Infect.* 2016, 5, e122,

55. Manageiro, V.; Clemente, L.; Graca, R.; Correia, I.; Albuquerque, T.; Ferreira, E.; Canica, M. New insights into resistance to colistin and third-generation cephalosporins of *Escherichia coli* in poultry, Portugal: Novel blaCTX-M-166 and blaESAC genes. *Int. J. Food Microbiol.* 2017, 263, 67–73

56. Moawad, A.A.; Hotzel, H.; Neubauer, H.; Ehricht, R.; Monecke, S.; Tomaso, H.; Hafez, H.M.; Roesler, U.; El-Adawy, H. Antimicrobial resistance in Enterobacteriaceae from healthy broilers in Egypt: Emergence of colistin-resistant and extended spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Gut Pathog.* 2018, 10, 39.

57. Mughini-Gras, L.; Dorado-García, A.; van Duijkeren, E.; van den Bunt, G.; Dierikx, C.M.; Bonten, M.J.M.; Bootsma, M.C.J.; Schmitt, H.; Hald, T.; Evers, E.G.; et al. Attributable sources of community-acquired carriage of *Escherichia coli* containing β -lactam antibiotic resistance genes: A population-based modelling study. *Lancet Planet. Health* 2019, 3, e357–e369

58. Murphy EMA, Ricci D, Auce A, Beechinor Z, Bergendahl JG, Breathnach H, Bures R, Duarte Da Silva J, Hederova JP. EMA and EFSA Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). *EFSA J.* 2017;15(1):e04666

59. Navarro-San Francisco, C.; Mora-Rillo, M.; Romero-Gomez, M.P.; Moreno-Ramos, F.; Rico-Nieto, A.; Ruiz-Carrascoso, G.; Gomez-Gil, R.; Arribas-Lopez, J.R.; Mingorance, J.; Pano-Pardo, J.R. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: A major clinical challenge. *Clin. Microbiol. Infect.* 2013, 19, E72–E79

60. Nougayrede, J.P.; Homburg, S.; Taieb, F.; Boury, M.; Brzuszkiewicz, E.; Gottschalk, G.; Buchrieser, C.; Hacker, J.; Dobrindt, U.; Oswald, E. *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 2006, 313, 848–851

61. Panyukov, V.V.; Kiselev, S.S.; Ozoline, O.N. Unique k-mers as strain-specific barcodes for phylogenetic analysis and natural microbiome profiling. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 944.

62. Paramita, R.I.; Nelwan, E.J.; Fadilah, F.; Renesteen, E.; Puspadari, N.; Erlina, L. Genome-based characterization of *Escherichia coli* causing bloodstream infection through next-generation sequencing. *PLoS ONE* 2020, 15, e0244358

63. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657–86.

64. Perna, N.T.; Plunkett, G.; Burland, V.; Mau, B.; Glasner, J.D.; Rose, D.J.; Mayhew, G.F.; Evans, P.S.; Gregor, J.; Kirkpatrick, H.A.; et al. Genome sequence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Nature* 2001, 409, 529–533.

65. Picard, B.; Garcia, J.S.; Gouriou, S.; Duriez, P.; Brahimi, N.; Bingen, E.; Elion, J.; Denamur, E. The link between phylogeny and virulence in *Escherichia coli* extraintestinal infection. *Infect. Immun.* 1999, 67, 546–553

66. Pitout, J. Infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: Changing epidemiology and drug treatment choices. *Drugs* 2010, 70, 313–333

67. Po K.H.L., Chan E.W.C., Chen S. Functional Characterization of CTX-M-14 and CTX-M-15 β -Lactamases by In Vitro DNA Shuffling. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017;61:e00891-17. doi: 10.1128/AAC.00891-17

68. Poirel, L.; Madec, J.-Y.; Lupo, A.; Schink, A.-K.; Kieffer, N.; Nordmann, P.; Schwarz, S. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli*. *Microbiol. Spectr.* 2018, 6, ARBA-0026-2017

69. Rahal, E.A.; Kazzi, N.; Nassar, F.J.; Matar, G.M. *Escherichia coli* O157:H7—clinical aspects and novel treatment approaches. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012, 2, 138

70. Ramadan, H.H.; Jackson, C.R.; Taha, S.A.; Moawad, A.A.; Barrett, J.B.; Woodley, T.A. Contribution of Healthy Chickens to Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* Associated with Human Extraintestinal Infections in Egypt. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2018, 18, 408–416.

71. Ramdani-Bougoussa N., Mendonça N., Leitão J., Ferreira E., Tazir M., Caniça M.J. CTX-M-3 and CTX-M-15 extended-spectrum beta-lactamases in isolates of *Escherichia coli* from a hospital in Algiers, Algeria. *Clin. Microbiol.* 2006;44:4584–4586. doi: 10.1128/JCM.01445-06.

72. Randall, L.; Clouting, C.; Horton, R.; Coldham, N.; Wu, G.; Clifton-Hadley, F.; Davies, R.; Teale, C. Prevalence of *Escherichia coli* carrying extended-spectrum beta-lactamases (CTX-M and TEM-52) from broiler chickens and turkeys in Great Britain between 2006 and 2009. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011, 66, 86–95.

73. Rasko, D.A.; Webster, D.R.; Sahl, J.W.; Bashir, A.; Boisen, N.; Scheutz, F.; Paxinos, E.E.; Sebra, R.; Chin, C.-S.; Iliopoulos, D.; et al. Origins of the *E. coli* strain causing an outbreak of hemolytic–uremic syndrome in Germany. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365, 709–717.

74. Rehman N., Azam S., Ali A., Khan I., Asghar M., Ali M., Waqas M., Ullah F., Sehra G.E. Molecular epidemiology of antibiotic-resistant genes and potent inhibitors against TEM, CTX-M-14, CTX-M-15, and SHV-1 proteins of *Escherichia coli* in district Peshawar, Pakistan. *Saudi J. Biol. Sci.* 2021;28:6568–6581. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.028.

75. Riley L. Distinguishing pathovars from nonpathovars: *Escherichia coli*. *Microbiol. Spectr.* 8. 10.1128/microbiolspec. In.: AME-0014-2020; 2020.

76. Ronin, I.; Katsowich, N.; Rosenshine, I.; Balaban, N.Q. A long-term epigenetic memory switch controls bacterial virulence bimodality. *eLife* 2017, 6, e19599

77. Schiller, P.; Knodler, M.; Berger, P.; Greune, L.; Fruth, A.; Mellmann, A.; Dersch, P.; Berger, M.; Dobrindt, U. The superior adherence phenotype of *E. coli* O104:H4 is directly mediated by the aggregative adherence fimbriae type I. *Virulence* 2021, 12, 346–359.

78. Sulis, G.; Sayood, S.; Katukoori, S.; Bollam, N.; George, I.; Yaeger, L.H.; Chavez, M.A.; Tetteh, E.; Yarrabelli, S.; Pulcini, C.; et al. Exposure to World Health Organization's AWaRe antibiotics and isolation of multidrug resistant bacteria: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022.

79. T. Naas, S. Oueslati, R.A. Bonnin, M.L. Dabos, A. Zavala, L. Dortet, P. Retailleau, B. I. Iorga, Beta-lactamase database (BLDB)—structure and function, *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* 32 (1) (2017) 917–919

80. Tenaillon O, Skurnik D, Picard B, Denamur E. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(3):207–17.

81. Tivendale KA, Logue CM, Kariyawasam S, Jordan D, Hussein A, Li G, Wannemuehler Y, Nolan LK. Avian-pathogenic *Escherichia coli* strains are similar to

neonatal meningitis *E. coli* strains and are able to cause meningitis in the rat model of human disease. *Infect Immun.* 2010;78(8):3412–9.

82. Touati A., Benallaoua S., Forte D., Madoux J., Brasme L., De Champs C. First report of CTX-M-15 and CTX-M-3 β lactamases among clinical isolates of Enterobacteriaceae in Béjaia, Algeria. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2006;27:397–402. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2005.12.007

83. Van Boeckel TP, Brower C, Gilbert M, Grenfell BT, Levin SA, Robinson TP, Teillant A, Laxminarayan R. Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(18):5649–54.

84. Wang, M.C.; Fan, Y.H.; Zhang, Y.Z.; Bregente, C.J.B.; Lin, W.H.; Chen, C.A.; Lin, T.P.; Kao, C.Y. Characterization of uropathogenic *Escherichia coli* phylogroups associated with antimicrobial resistance, virulence factor distribution, and virulence-related phenotypes. *Infect. Genet. Evol.* 2023, 114, 105493

85. Wassenaar, T.M. *E. coli* and colorectal cancer: A complex relationship that deserves a critical mindset. *Crit. Rev. Microbiol.* 2018, 44, 619–632

86. Wick, L.M.; Qi, W.; Lacher, D.W.; Whittam, T.S. Evolution of genomic content in the stepwise emergence of *Escherichia coli* O157:H7. *J. Bacteriol.* 2005, 187, 1783–1791.

87. Yang, H.; Chen, S.; White, D.G.; Zhao, S.; McDermott, P.; Walker, R.; Meng, J. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Escherichia coli* isolates from diseased chickens and swine in China. *J. Clin. Microbiol.* 2004, 42, 3483–3489.

88. Yousfi M., Touati A., Mairi A., Brasme L., Gharout-Sait A., Guillard T., DE Champs C. Emergence of Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* Isolated from Companion Animals in Algeria. *Microb. Drug Resist.* 2016;22:342–346. doi: 10.1089/mdr.2015.0196.

89. Zenati F., Barguigua A., Kaotar N., Benbelaïd F., Khadir A., Bellahsene C., Bendahou M., Hafida H., Timinouni M. Characterization of uropathogenic ESBL-producing *Escherichia coli* isolated from hospitalized patients in western Algeria. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2019;13:291–302. doi: 10.3855/jidc.10702