

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПЕРСИСТЕНЦИИ АДГЕЗИВНО-ИНВАЗИВНЫХ *ESCHERICHIA COLI* В ОРГАНИЗМЕ ХОЗЯИНА

**Побегуц О.В.,
Авшалумов А.С.,
Михайлычева М.В.,
Горбачев А.Ю.**

Федеральный научно-клинический
центр физико-химической медицины
имени академика Ю.М. Лопухина
Федерального медико-биологического
агентства (119435, г. Москва, Малая
Пироговская, д. 1а, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Побегуц Ольга Владимировна,
e-mail: nikitishena@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Адгезивно–инвазивные *Escherichia coli* (AIEC), которые приобрели способность прикрепляться и проникать внутрь эпителиальных клеток, выживать и размножаться внутри макрофагов, а также провоцировать воспалительный процесс, привлекают особое внимание исследователей в связи с тем, что они рассматриваются в качестве одного из участников патогенеза такого тяжёлого хронического воспалительного заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как болезнь Крона (БК). AIEC представляют собой филогенетически разнообразную группу бактерий, не имеющую генетических детерминант, характерных для патогенных *E. coli*, и обладающую уникальной метаболической пластичностью, что позволяет им адаптироваться к различным условиям. В настоящее время, один из ключевых вопросов исследований заключается в том, являются ли AIEC триггером БК или же они лишь адаптируются к уже существующему воспалению, используя его для выживания и размножения на фоне сниженного иммунитета слизистой оболочки и нарушения барьерной функции кишечного эпителия. Отдельный интерес представляет изучение механизмов и причин трансформации комменсальных *E. coli* в патогенный фенотип AIEC.

Целью данного обзора является систематизация и анализ научных данных о ключевых молекулярных механизмах, обеспечивающих успешную колонизацию AIEC кишечника человека. В работе подробно рассматриваются стратегии AIEC преодолевать слой слизи, механизмы адгезии–инвазии и способность выживать и реплицироваться в макрофагах, пластичность метаболизма, позволяющая утилизировать альтернативные источники углерода, способность к образованию биопленок и устойчивость к антибиотикам и антимикробным пептидам.

Для подготовки использовали обзорные и экспериментальные статьи, доступные в полном формате в базе данных PubMed, с использованием ключевого слова «адгезивно–инвазивные *Escherichia coli*» (AIEC). В качестве фильтра использовали статьи с 1998 года, когда появились первые публикации о AIEC.

Ключевые слова: адгезивно–инвазивные *Escherichia coli* (AIEC), воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона (БК), патогенез, механизмы адаптации, персистенция

Статья поступила: 05.06.2025
Статья принята: 05.05.2026
Статья опубликована: 22.05.2026

Для цитирования: Побегуц О.В., Авшалумов А.С., Михайлычева М. В., Горбачев А.Ю. Молекулярные механизмы персистенции адгезивно-инвазивных *Escherichia coli* в организме хозяина. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 72-86. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.8

MOLECULAR MECHANISMS OF PERSISTENCE OF ADHERENT-INVASIVE *ESCHERICHIA COLI* IN THE HOST ORGANISM

**Pobeguts O.V.,
Avshalumov A.S.,
Mikhailycheva M.V.,
Gorbachev A.Yu.**

Lopukhin Federal Research and Clinical
Center of Physical-Chemical Medicine
of Federal Medical Biological Agency
(Malaya Pirogovskaya, 1a, Moscow
119435, Russian Federation)

Corresponding author:
Olga V. Pobeguts,
e-mail: nikitishena@mail.ru

RESUME

Adherent-invasive Escherichia coli (AIEC), which have acquired the ability to adhere to and penetrate epithelial cells, survive and replicate within macrophages, and provoke inflammation, are attracting particular attention from researchers due to their role in the pathogenesis of Crohn's disease (CD), a severe chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract. AIEC represent a phylogenetically diverse group of bacteria that lack the genetic determinants characteristic of pathogenic E. coli and possess unique metabolic plasticity, allowing them to adapt to various conditions. Currently, one of the key research questions is whether AIEC trigger CD or simply adapt to existing inflammation, exploiting it to survive and replicate in the face of reduced mucosal immunity and impaired intestinal epithelial barrier function. Of particular interest is the study of the mechanisms and causes of the transformation of commensal E. coli into the pathogenic AIEC phenotype.

The aim of this review is to systematize and analyze scientific data on the key molecular mechanisms that ensure successful colonization of the human intestine by AIEC. This paper examines in detail the strategies of AIEC to overcome the mucus layer, the mechanisms of adhesion and invasion, their ability to survive and replicate in macrophages, their metabolic plasticity that enables the utilization of alternative carbon sources, their ability to form biofilms, and their resistance to antibiotics and antimicrobial peptides. For this study, we used review and experimental articles available in full format in the PubMed database, using the keyword "adherent-invasive Escherichia coli" (AIEC). Articles dating back to 1998, when the first publications on AIEC appeared, were used as a filter.

Key words: *adherent-invasive Escherichia coli (AIEC), inflammatory bowel diseases, Crohn's disease (CD), pathogenesis, adaptation mechanisms, persistence*

Received: 05.06.2025
Accepted: 05.05.2026
Published: 22.05.2026

For citation: Pobeguts O.V., Avshalumov A.S., Mikhailycheva M.V., Gorbachev A.Yu. Molecular mechanisms of persistence of adherent-invasive *Escherichia coli* in the host organism. *Acta biomedica scientifica*. 2026; 11(2): 72-86. doi: 10.29413/ABS.2026-11.2.8

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК), впервые описанная в 1932 году доктором Бериллом Кроном, представляет собой тяжёлое хроническое иммуноопосредованное гранулематозное воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта, с преимущественной локализацией в терминальном отделе подвздошной и толстой кишки. На сегодняшний день не существует методов таргетного лечения этой болезни, в основном оно сводится к лечению симптоматических проявлений, цель которых – снизить интенсивность воспалительного процесса [1]. Этиология БК является многофакторной, обусловленной взаимодействием между генетической восприимчивостью, факторами окружающей среды и аномальным составом кишечной микробиоты. Было показано, что несколько генетических полиморфизмов повышают риск развития БК. Среди них три полиморфизма в гене *NOD2*, который отвечает за внутриклеточное распознавание бактериального мурамилдипептида [2], а также мутации в генах *ATG16L1* и *IRGM*, участвующих в процессе аутофагии, необходимой для элиминации внутриклеточных бактерий [3]. Показано, что курение и диета с низким содержанием клетчатки и обогащённая жирами, как факторы окружающей среды, связаны с вероятностью возникновения БК [4]. В настоящее время активно изучается роль состава кишечной микробиоты в качестве причины или поддержания воспаления кишечника при БК. Было обнаружено, что одной из особенностей у пациентов с БК является снижение разнообразия кишечной микрофлоры: уменьшение полезных бактерий, таких как бактерии типа *Firmicutes*, и увеличение *Bacteroidetes* и *Pseudomonadota* [5]. Было показано, что процент содержания *Escherichia coli* (*E. coli*) от общего количества бактерий в слизистой оболочке у пациентов с БК существенно повышен и достигает 62 % по сравнению со здоровыми людьми без какой-либо патологии, для которых это значение не превышает 19 % [6, 7]. Оказалось, что эти *E. coli* способны успешно проникать через муциновый слой, прикрепляться к эпителиальным клеткам, преодолевать эпителиальный барьер, а также выживать и размножаться внутри макрофагов, несмотря на кислый pH, окислительный стресс, протеолитические ферменты и антимикробные соединения [8, 9]. Бактерии, обладающие такими свойствами, были отнесены к особой группе адгезивно-инвазивных *E. coli* (AIEC). Впервые AIEC были обнаружены A. Darfeuille-Michaud et al. в 1998 году в образце биопсии, взятом у пациента с БК. В этом первом отчёте 65 % образцов, взятых из пораженной подвздошной кишки при хроническом течении БК, и 100 % образцов, взятых при начальном диагностировании БК, содержали *E. coli* [9], и этот вид был доминирующей по численности бактерией. В дальнейшем было доказано, что AIEC имеют высокую степень связи с БК. Метаанализ 12 исследований показал, что распространённость AIEC среди пациентов с БК составляет ~30 % по сравнению с 9 % среди пациентов без диагноза БК [10]. Второй систематический метаанализ, включавший

13 исследований, привел к аналогичным выводам [11]. Было показано, что AIEC не обладают ни одним из известных генетических детерминант, характерных для энтероинвазивных, энтеропатогенных или энтеротоксигенных *E. coli* или *Shigella flexneri* (например, ген плазмиды *ipaC*, кодирующей инвазин, ген, кодирующий интимин энтеропатогенной *E. coli*). Активность AIEC сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов [12], т.е. выживая и размножаясь внутри макрофагов, они усугубляют воспалительный процесс, увеличивая количество клеток врожденного иммунитета, используемых ими для дальнейшего проникновения и размножения. Поскольку AIEC способствуют развитию воспалительного процесса, а также используют генетические особенности хозяина и преимущества окружающей среды, исследователи отнесли эту группу бактерий к патобионтам. Они отличаются от оппортунистических патогенов тем, что их влияние на организм хозяина опосредовано стимулированием иммунной системы [11]. По своим генетическим и фенотипическим характеристикам этот патотип оказался очень разнообразным. Несмотря на то, что большинство из них принадлежат к филогруппе B2, они могут включать все основные филогенетические группы (A, B1, B2, D и другие). Механизмы, которые определяют переход к адгезивно-инвазивному фенотипу, отвечают за проникновение через эпителиальный барьер и выживание внутри макрофагов, до сих пор недостаточно изучены.

Методы, используемые для определения и классификации AIEC, основаны на фенотипировании *in vitro*. После исключения патогенных *E. coli*, которые можно легко идентифицировать по содержанию характерных генов, штаммы AIEC определяются на основе их способности к адгезии (> 1 бактерии на клетку) и инвазии ($\geq 0,1$ % исходного инокулята), а также по выживаемости и/или репликации в макрофагах и их способности индуцировать высвобождение ФНО- α инфицированными макрофагами [9]. В обзоре собраны данные о механизмах колонизации и размножения AIEC в кишечнике организма хозяина на основе научных статей, доступных в поисковой системе Pubmed с диапазоном по годам от 1998 по 2025 год.

1. Колонизация AIEC и преодоление защитных барьеров кишечника

1.1. Стратегии проникновения AIEC через слизистый слой кишечника

Для колонизации AIEC необходимо преодолеть несколько защитных барьеров, первым из которых является слой слизи на поверхности кишечного эпителия, состоящий из гликопротеинов, называемых муцинами. У пациентов с БК было отмечено аномальное гликозилирование муцинов, из-за чего слизистый слой становился более проницаемым для бактерий [13]. На инфекционной модели с использованием клеточной линии T84 показано, что штамм LF82 (один из эталонных штаммов AIEC, выделенных от пациента с БК) при инфекции снижал экспрессию генов *MUC2* и *MUC5A*, ответственных

за секрецию муцинов [14]. Кроме того, штамм LF82 обладал муцинолитической активностью, обусловленной действием протеазы *Vat*, кодируемой геном *vat* [15]. Этот фермент относится к семейству сериновых протеаз SPATE (serine protease autotransporters of Enterobacteriaceae). Показано, что ген *vat* чаще встречается у *E. coli*, ассоциированных с БК, по сравнению с комменсалами, а также отмечено увеличение экспрессии гена *vat* в условиях *in vitro*, имитирующих тонкую кишку, что указывает на влияние анатомической микросреды на активацию экспрессии генов вирулентности у AIEC.

1.2. Адгезия

Вторым этапом колонизации кишечника является адгезия AIEC к клеткам эпителия. Показано, что центральную роль в процессе адгезии играют жгутики, а также пили I типа. Компоненты жгутика непосредственно участвуют в индукции воспалительного ответа через связывание с Toll-подобным рецептором 5 (TLR5), активатором врожденного иммунитета. Важно отметить, что гены, кодирующие компоненты «жгутиковой машины» также экспрессируются и комменсальными бактериями, не вызывая неконтролируемого воспаления, что свидетельствует о специфической регуляции экспрессии этих генов у AIEC во время колонизации. Действительно, было обнаружено, что экспрессия гена *fliC* зависит от микроокружения. В отличие от комменсальных штаммов *E. coli* экспрессия этого гена активируется в ответ на добавление солей желчных кислот [16]. Показано, что штамм AIEC со сверхэкспрессией гена *fliC* индуцировал неконтролируемый воспалительный ответ у мышей и приводил к быстрому выведению мутантного штамма из кишечника в отличие от штамма дикого типа. Исходя из этих фактов, предполагают, что AIEC способны тонко регулировать экспрессию генов жгутиковой машины, чтобы избежать чрезмерной активации иммунной системы, что позволяет им длительное время сохраняться в кишечнике [16]. Другим активатором врожденного иммунитета является липополисахариды (ЛПС), известно, что липид А взаимодействует с TLR4. Однако роль липополисахаридов в формировании AIEC пока совсем не изучена.

Одно из наиболее хорошо охарактеризованных взаимодействий AIEC с эпителиальной клеткой - взаимодействие компонента пилей I типа белка FimH с молекулой клеточной адгезии, связанной с карциноэмбриональным антигеном 6 (Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6)) [17]. С помощью просвечивающей электронной микроскопии показано, что для связывания пилей I типа с CEACAM6 требуется выпячивание мембраны, в котором задействованы актиновые микрофиламенты и микротрубочки клетки-хозяина, окружающие бактерию в месте адгезии, и способствующие её поглощению эндоцитарной вакуолью. Определены полиморфизмы в гене *fimH*, отвечающие за более высокую способность прикрепляться к клеткам эпителия [18]. Изоляты AIEC, имеющие такие полиморфизмы в гене

fimH, как оказалось, в основном относились к филогруппе B2, которая объединяет наиболее вирулентные штаммы AIEC. Barnich N. et al. идентифицировали маннозилосвязывающий гликозилфосфатидилинозитол, который предотвращал связывание белка CEACAM6 с *fimH* [19]. Авторы заметили, что добавление маннозы к среде культивирования или мутация в последовательности гена *fimH* в бактериях AIEC ингибировали их адгезию к энтероцитам от пациентов с БК. Dumych T. et al. показали, что олигоманнозные гликаны, экспонированные на клетках с ранним апоптозом, являются мишенями для связывания AIEC. Это означает, что апоптотические клетки могут служить потенциальными точками входа бактерий в эпителиальный слой. Интересно, что в физиологических условиях CEACAM6 не экспрессируется эпителиальными клетками подвздошной кишки, но активно экспрессируется в слизистой оболочке у пациентов с БК (рис. 1) [20].

Определен еще один белок, участвующий в адгезии AIEC, это хитиназа *ChiA*. Отмечено, что экспрессия гена *chiA* активируется во время инфицирования AIEC клеточной линии Caco-2 и макрофагов. Наблюдается более высокое содержание гена *chiA* в метагеноме пациентов с БК по сравнению со здоровыми людьми. На модели мышей с колитом, индуцированным декстрансульфатом натрия (DSS), колонизация мутантом LF82 с нокаутом гена *chiA* (LF82Δ*chiA*) была снижена в образцах подвздошной и толстой кишки по сравнению с диким типом LF82 [21]. Показано, что *chiA* связывается с N-гликозилированной хитиназой (CHI3L1), которая сверхэкспрессируется в толстой кишке во время воспаления, а также с муцином. Эффективность взаимодействия *chiA* с муцином была в 300 раз выше, чем у *chiA* с рекомбинантным человеческим белком CHI3L1. Было выявлено 5 консервативных полиморфизмов в гене *chiA* у AIEC, выделенных от больных БК, по сравнению с комменсальными штаммами. Показано, что связывание *chiA* с рекомбинантным человеческим белком CHI3L1 или муцином было более эффективно при наличии этих полиморфизмов.

1.3. Инвазия в клетки эпителия и жизненный цикл внутри эукариотической клетки

Следующим шагом в процессе патогенеза AIEC является инвазия в эпителиальные клетки. Предполагается, что одним из участников этого процесса является белок внешней мембраны – порин OmpA, который взаимодействует с белком Grp96, расположенным на апикальной поверхности эпителиальных клеток и отвечающий за стресс эндоплазматического ретикула (ЭПР). У пациентов с БК была показана повышенная экспрессия гена, кодирующего белок Grp96 [22]. Учитывая, что стресс ЭПР часто связан с воспалительными реакциями, AIEC могут использовать его для усиления адгезии к эпителию кишечника при БК. Не обнаружено вариантов аминокислотной последовательности OmpA, которые можно было бы однозначно связать с вирулентными свойствами AIEC, хотя некоторые аминокислотные замены в последовательности поринов

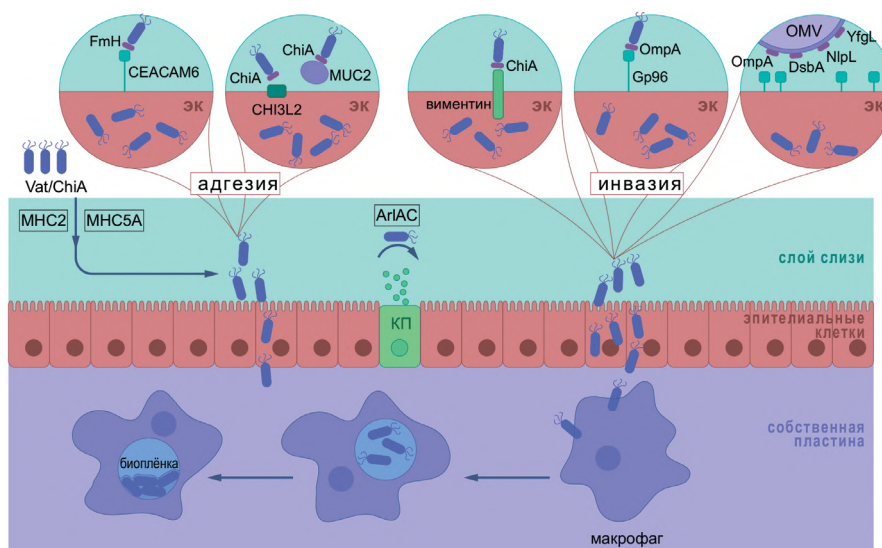


РИС. 1.

Схема, демонстрирующая механизмы, способствующие адгезии и инвазии АИЕС в клетки эпителия (ЭК), выживанию в макрофагах и устойчивости к антимикробным пептидам, секретируемыми клетками Панета (КП)

FIG. 1.

The diagram that demonstrates the mechanisms contributing to the AIEC adhesion and invasion of epithelium cells (EC), survival in macrophages and resistance to antimicrobial peptides, secreted by Paneth cells (PC)

OmpA, OmpC и OmpF коррелировали с повышенными показателями адгезии и инвазии АИЕС [23].

Показано, что белок IbeA необходим для инвазии АИЕС в эпителиальные клетки кишечника и М-клетки, а также для выживания в макрофагах [24]. Заражение мышей штаммом АИЕС с нокаутом гена *ibeA* привело к снижению воспалительной реакции и менее тяжёлым патологическим последствиям по сравнению с диким типом. Транскриптомный анализ АИЕС *in vivo* показал, что экспрессия гена *ibeA* активируется на ранней стадии заражения хозяина и возможным кандидатом для связывания с белком IbeA служит виментин (белок промежуточных филаментов) [25].

Кроме того, известны еще несколько белков в качестве участников инвазии АИЕС. Среди них поверхностный липопротеин NlpI [26], периплазматическая оксидоредуктаза DsbA [27] и липопротеин YfgL, который участвует в инвазии АИЕС LF82 вместе с поринами и везикулами внешней мембраны (OMV) [28]. Делеция гена *yfgL* у штамма LF82 привела к снижению способности проникать в эпителиальные клетки кишечника и уменьшению высвобождения везикул внешней мембраны. OMV, полученные из штамма АИЕС LF82, содержали порины OmpA, OmpC, а также белок MalE, который является частью комплекса MalEFGK, участвующего в импорте мальтозы. Показано, что OMV, содержащие белок OmpA, способствуют процессу инвазии штамма LF82, обеспечивая слияние с клетками кишечного эпителия [28]. В работе Nadalian B. et al. изучали способность OMV, полученных из штамма АИЕС LF82, вызывать иммунный ответ в клетке хозяина, приводящий к выработке провоспалительных цитокинов, а также изменять экспрессию генов, связанных с межклеточными соединениями. Исследование было проведено с использованием линии аденокарциномы толстой

кишки человека Caco-2. Результаты показали, что OMV, полученные от АИЕС, играют важную роль в развитии воспаления кишечника и нарушении функции эпителиального барьера, о чем свидетельствовали повышенный уровень экспрессии генов TLR, а также снижение уровня экспрессии генов, связанных с межклеточными соединениями [29].

По-видимому, АИЕС могут использовать разнообразные механизмы адгезии и инвазии. Это разнообразие может зависеть от конкретных условий внутри кишечника хозяина и от геномного профиля самой бактерии.

Жизненный цикл АИЕС внутри клетки изучен недостаточно, известны лишь некоторые механизмы, обеспечивающие их выживание. Штамм LF82 замедляет апоптоз инфицированных макрофагов за счет меркаптозилирования белков и деградации проапоптотической каспазы-3. Кроме того, АИЕС влияют на систему убиквитинирования и протеасомной деградации, снижая уровень деубиквитиназы CYLD, которая удаляет убиквитин у транскрипционного фактора NF-κB. Это приводит к его стабилизации и активации, способствуя выживанию бактерий [30]. АИЕС могут подавлять аутофагию, повышая уровень специфических микроРНК (miR-130a и miR-30c) в клетках эпителия, которые ингибируют механизмы регуляции процессов доставки и переваривания клеточных компонентов в лизосомах [31]. Кроме этого, АИЕС могут нарушать «СУМОирование» — обратимую посттрансляционную модификацию, при которой похожий на убиквитин полипептид СУМО ковалентно связывается с белками-мишенями [32]. Это, в свою очередь, усиливает внутриклеточную репликацию АИЕС и воспаление. Инфицированные АИЕС эпителиальные клетки и макрофаги выделяют повышенное количество экзосом (30–100 нм), участвующих

в межклеточной коммуникации. Эти экзосомы способствуют активации внутриклеточной репликации АИЕС в макрофагах [33]. Таким образом, АИЕС используют комплекс стратегий для внутриклеточного выживания, включая подавление апоптоза, модуляцию убиквитинирования и ингибирование аутофагии, что в конечном итоге способствует их репликации и воспалительному процессу.

1.4. Нарушение АИЕС барьерной функции кишечника

Эпителиальные клетки кишечника соединены плотными контактами, формируя апикальный соединительный комплекс, который создает избирательно проницаемый барьер. Этот барьер защищает организм от патогенных бактерий и их токсинов. У пациентов с БК отмечается нарушение барьерной функции, что является прогностическим фактором рецидивов при БК [34]. У пациентов с БК, являющихся родственниками первой степени родства, наблюдается бессимптомная дисфункция проницаемости кишечника, связанная с субклинической иммунной активацией. Это указывает на то, что дефект барьера может предшествовать клиническому проявлению заболевания или являться его ранним маркером. АИЕС могут играть ключевую роль в нарушении целостности кишечного эпителия: установлено, что инфицирование АИЕС приводит к делокализации адапторного белка плотных контактов ZO-1 и белка межклеточной адгезии E-кадгерина, а также влияет на дезорганизацию F-актина [35]. В работе Denizot J. показано, что штаммы АИЕС изменяют функцию кишечного эпителиального барьера, вытесняя ZO-1 и E-кадгерин и повышая экспрессию поробразующего белка клаудина-2, что облегчает транслокацию бактерий (рис. 2) [36].

1.5. Способность АИЕС выживать и размножаться в фаголизосомах макрофагов

Макрофаги распознают АИЕС через липополисахариды, жгутики и пептидогликан с помощью TLR рецепторов. Это взаимодействие активирует сигнальные пути, ведущие к экспрессии генов, кодирующих провоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β . Показано, что АИЕС способны выживать и размножаться в фаголизосомах, не вызывая гибели клеток [37]. Макрофаги в большом количестве обнаруживаются в воспаленных тканях у пациентов с БК, что связано с тем, что при взаимодействии с макрофагами АИЕС активируют секрецию цитокинов, тем самым стимулируя воспалительный процесс. Показано, что в свою очередь, высокий уровень цитокинов влияет на выживаемость АИЕС в макрофагах – обработка макрофагов ФНО- α способствовала внутриклеточной репликации АИЕС, в то время как инкубация макрофагов с антителами против ФНО- α , наоборот, нарушала внутриклеточную репликацию [38]. Механизмы взаимодействия АИЕС с макрофагами, а также способность АИЕС модулировать функциональную активность макрофагов, выживать и размножаться в условиях окислительной

среды, пока плохо изучены. Известны лишь несколько генов, экспрессия которых растет в процессе фагоцитоза АИЕС макрофагами в отличие от комменсальных *E. coli*. Среди них гены периплазматической сериновой эндопротеазы *htrA*, оксидоредуктазы *dsbA* и фактора вирулентности *gipA* [39]. В нашей лаборатории было показано, что порины внешней мембраны OmpA и OmpW, транскрипционные факторы PhoP и OmpR и универсальный белок стресса UspE необходимы для выживания в макрофагах [40]. Недавно Demarre G. et al. с помощью конфокальной микроскопии показали, что при заражении моноцитарной клеточной линии THP1 штаммом LF82 популяция АИЕС внутри макрофагов гетерогенна: им удалось выявить активно и медленно реплицирующие клетки, а также персистирующие клетки, находящиеся в состоянии старвации [41]. Авторы предполагают, что LF82 адаптируется внутри макрофагов благодаря последовательным фенотипическим переключениям, которые связаны с активацией системы SOS-ответа. Как результат действия окислительной среды внутри фаголизосом, АИЕС формируют персистеры, которые проявляют устойчивость к антибиотикам и к окислительной среде внутри макрофагов. Кроме того, при исследовании взаимодействия эталонного штамма LF82 с макрофагами было показано, что *E. coli* внутри фаголизосом образуют биопленки. Анализ экспрессии генов внутриклеточных АИЕС позволил сделать вывод, что они используют сложную стратегию, включающую активацию синтеза экзополисахаридной матрицы (гены *csgD*, *adrA*, *dgce*, *pdeH*, *ompR*, *rcsCBD*, контролирующие выработку экзополисахаридов, ген

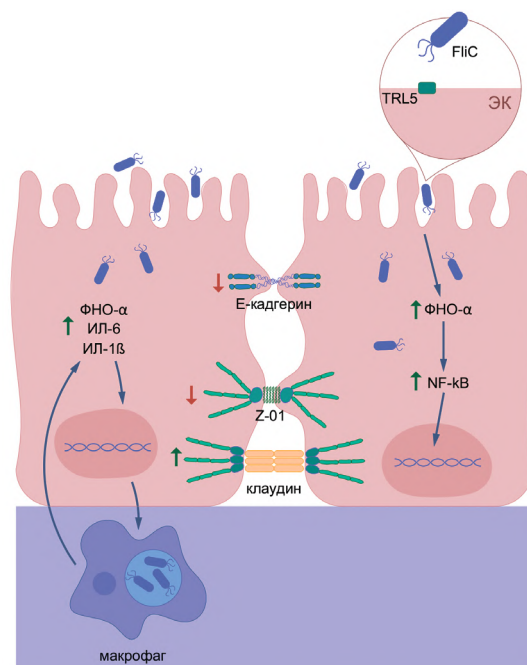


РИС. 2. Схематическое изображение нарушения АИЕС барьерной функции кишечника. ЭК – эпителиальная клетка

FIG. 2. Schematic representation of intestinal barrier dysfunction by AIEC. EC is an epithelial cell

wza, отвечающий за транспорт полисахаридов, гены *wcaCDEFJ*, отвечающие за синтез колановой кислоты), системы связывания и удержания железа (йерсиниобактин), а также путей формирования биопленки (главный регулятор синтеза курли, гены *pgaABCD*, отвечающие за синтез и транспорт поли-бета-1,6-N-ацетил-глюкозамина) [42].

В работе Ting Yao et al. было обнаружено участие двухкомпонентной сигнальной системы RstAB в колонизации LF82 в кишечнике мышей в модели хронического колита и размножении бактерий в макрофагах. Сравнивая транскриптомы *rstAB*-мутантов и бактерий дикого типа при заражении макрофагов, авторы выявили 83 значимых дифференциально экспрессируемых гена. Показано, что RstA связывается с промоторами и активирует экспрессию генов *csgD* и *asr*, которые отвечают за формирование биопленки и защиту от кислотного стресса. Низкие значения pH являются сигналом, который RstAB воспринимает для активации экспрессии генов *csgD* и *asr* [43]. Несмотря на большое количество данных, механизмы выживания AIEC внутри фаголизосомы недостаточно изучены, в частности, не уделено внимание роли поверхностных мембранных структур, липополисахаридов и капсулы, которые могли бы быть потенциальной защитой в окислительной среде макрофагов.

1.6. Способность AIEC формировать биопленки

Обнаружено, что AIEC могут образовывать биопленки, формируя плотно упакованную бактериальную популяцию, устойчивую к антибиотикам и иммунному ответу [44]. Внеклеточные биопленки AIEC были обнаружены при исследовании AIEC с использованием экспериментальных моделей на мышах [24]. Показано также, что они могут формироваться под действием пропионата, который вырабатывается микрофлорой кишечника [45]. Известно, что сигма-фактор RpoE в ответ на осмотический стресс участвует не только в регуляции работы пилей I типа и жгутиков, но и напрямую способствует образованию биопленки у изолята LF82 в отличие от комменсальной *E. coli*. Chassaing B. et al. определили *waawVL*-оперон как центральную группу генов, отвечающих за образование биопленки у AIEC как *in vitro*, так и *in vivo*. В регуляции этих генов участвует сигма-фактор RpoE [46]. С помощью метода транспозонного мутагенеза и высокопроизводительного секвенирования Elhenawy W. et al. показали, что AIEC использует систему секреции четвертого типа (T4SS) для формирования биопленки в кишечнике. T4SS — это секреторный белковый комплекс, связанный с механизмом конъюгации, который обычно включает одноэтапную систему секреции и использование пилей. T4SS необходима для транспортировки ДНК, секреции белков и формирования биопленки. В мышинной модели колонизации мутант AIEC с нокаутом генов, кодирующих компоненты T4SS, терял способность колонизировать кишечник [24]. Про внутриклеточные биопленки, которые AIEC могут формировать в макрофагах, сообщалось выше.

2. Устойчивость AIEC к антибиотикам и противомикробным пептидам

Штаммы *E. coli*, выделенные у пациентов с БК, как правило, более устойчивы к антибиотикам, чем штаммы *E. coli*, выделенные у здоровых людей, что, вероятно, связано с применением антибиотиков у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в процессе их лечения. Устойчивость к β -лактамам антибиотикам, а также к тетрациклинам, аминогликозидам и хинолонам, чаще встречается у штаммов AIEC по сравнению со штаммами, не обладающими адгезивно-инвазивными свойствами [47]. Fanelli G. et al. анализировали работу эффлюксных насосов, экспортирующих из клетки различные молекулы, включая антибиотики, в процессе инвазии AIEC в эпителиальные клетки и макрофаги [48]. В течение первых четырех часов инфекции экспрессия генов эффлюкса *emrK*, *mdtJ*, *acrE*, *mdtK*, *cusB* и *mdfA* значительно повышалась, независимо от типа клеток-хозяев. Экспрессия других генов эффлюксных насосов зависела от типа клеток. Например, экспрессия генов *fsr*, *mdtL* и *acrA* повышалась только при инфицировании макрофагов, но снижалась или не менялась при инфицировании эпителиальных клеток AIEC.

Клетки Панета секреторируют антимикробные пептиды (АМП) и секреторный IgA, что составляет первую линию защиты в кишечнике. Показано, что AIEC проявляют устойчивость к антимикробным пептидам. В работе McPhee J.B. et al. показано, что штамм AIEC NRG857 демонстрировал высокий уровень устойчивости к α -спиральным катионным АМП-LL-37, CP10A и CP28, α -дефензину HD5, β -дефензину HBD2 и мышинному MIG [49]. Авторы идентифицировали два гена *arlA* и *arlC*, участвующие в устойчивости к антибактериальным пептидам в изоляте NRG857. Ген *arlA* кодирует белок семейства Mig-14, участвующий в устойчивости к дефензину, в то время как ген *arlC* кодирует протеазу внешней мембраны, относящейся к семейству OmpT-протеаз.

3. Метаболические адаптации AIEC в кишечнике

Для того чтобы выжить, кишечные патогены используют различные механизмы, которые включают индукцию воспаления, прямое или косвенное уничтожение комменсалов или использование альтернативных источников углерода [50]. В последние годы получено большое количество данных, подтверждающих тот факт, что большинство энтеропатогенов оснащены набором специфических метаболических путей, позволяющих им использовать альтернативные источники углерода, которые способствуют выживанию и успешной конкуренции в организме хозяина. Показано, что они могут утилизировать этаноламин, образующийся в результате катаболизма фософлипидов, фукозу, входящую в состав слизистой оболочки, 1,2-пропандиол, как продукт деградации фукозы или рамнозы, пропионат и некоторые другие метаболиты, недоступные для комменсальных бактерий. Известно, что AIEC прекрасно размножаются в воспаленной кишке, перепрограммируя метаболические пути. С одной

стороны, колонизация AIEC может вызывать сильное воспаление кишечника у некоторых генетически модифицированных мышей и усиливать воспаление в моделях колита [51], а с другой – использование условий воспаления позволяет конкурировать с другими бактериями. Известно, что во время воспаления увеличивается выработка оксида азота, который может вступать в реакцию с супероксидом, образуя пероксинитрит [52]. Из-за своей нестабильности пероксинитрит может разлагаться на нитрат или вступать в реакцию с органическими сульфидами и третичными аминами, высвобождая оксиды серы и азота. В отличие от строгих анаэробов, факультативные анаэробы, в том числе *E. coli*, могут использовать нитраты, оксиды серы и азота в качестве конечных акцепторов электронов при дыхании, что дает им метаболическое преимущество в воспалённом кишечнике. Кроме того, образующиеся оксиды вызывают окисление сахаров с образованием глюкаратов и уроновых кислот, которые также могут использоваться в качестве источника углерода.

Kitamoto S. et al. используя мышинные модели колита, показали, что эталонный штамм AIEC LF82 в воспалённом кишечнике переключает свой метаболизм, активируя катаболизм L-серина, что повышает жизнеспособность и даёт преимущество в росте по сравнению с конкурентами. L-серин может быть источником энергии [53], выступать в качестве сигнальной молекулы, которая способствует активации экспрессии генов, отвечающих за реакцию на стресс, или использоваться в качестве предшественника при синтезе продуктов, участвующих в адаптации к стрессу.

К другим метаболитам кишечника, используемым AIEC в качестве источника питания, относятся фукоза и продукт её ферментации — 1,2-пропандиол. С помощью дегидратазы пропандиола PduC AIEC могут превращать 1,2-пропандиол в пропионат, который может быть далее метаболизирован в процессе метил-цитратного цикла (*prp*-оперон) в пируват, используемый в дальнейшем в цикле трикарбоновых кислот. Сравнительный геномный анализ показал, что *pdu*-оперон чаще встречается в геномах AIEC по сравнению с комменсальными штаммами *E. coli* [54]: он был обнаружен у 5 из 8 штаммов AIEC, в то время как он отсутствовал у всех 12 штаммов комменсальных *E. coli* при сравнительном геномном анализе. Метагеномные данные, полученные для 22 пациентов с БК по сравнению с данными от 24 здоровых участников, также показали значительно более высокое содержание гена *pduC* в микробиоте пациентов БК, большинство из которых относится к роду *Escherichia* [55]. В составе *pdu*-оперона присутствуют гены, кодирующие ферменты, способные утилизировать пропионат, т.е. AIEC имеют дополнительный метаболический путь утилизации пропионата, кроме метил-цитратного цикла.

Показано, что штаммы AIEC могут использовать этаноламин в качестве источника углерода и азота, который в большом количестве высвобождается из фосфатидилэтанолamina клеточных мембран энтероцитов [56]. Примечательно, что путь утилизации

этанолamina активировался в присутствии других метаболитов, связанных с воспалением [57]. Обнаружено, что влияние этанолamina на AIEC усиливается благодаря ко-метаболизму аминокислот, глутатиона и 1,2-пропандиола.

Таким образом, AIEC обладают целым арсеналом альтернативных метаболических путей, позволяющих им в постоянно меняющихся условиях кишечника быстро переключать метаболические потоки, активируя наиболее выгодные в данном контексте пути. Как происходит регуляция таких переключений и какие сенсорные системы при этом работают – пока неизвестно.

4. Метаболиты кишечника в качестве индукторов генов вирулентности

Оказалось, что некоторые метаболиты кишечника могут влиять на экспрессию генов в AIEC, в частности, активировать гены вирулентности. В качестве таких индукторов могут выступать пропионат и этаноламин [40, 45, 57, 58]. В нашей лаборатории было показано, что вирулентные свойства AIEC значительно увеличивались при пятикратном пассировании на среде M9 в присутствии пропионата, в то время как длительное пассирование на среде M9 в присутствии глюкозы значительно снижало вирулентные свойства до значений, наблюдаемых для лабораторного штамма K12 MG1655, не обладающего адгезивно-инвазивными свойствами. Причем этот процесс был обратим, повторное пассирование на пропионат после глюкозы опять повышало способности к адгезии и инвазии. Появилась возможность сравнивать изогенные штаммы в двух, противоположных по вирулентности, состояниях. Сравнительный протеомный анализ мембранных белков для этих двух состояний показал, что при переходе от одного источника углерода к другому происходят значительные изменения мембранного протеома. Обнаружено, что пропионат активирует сигнальные пути Rcs и PhoP/Q, которые способствуют формированию защитных механизмов, приводящих к образованию биоплёнок и капсульной оболочки. Пропионат также вызывает увеличение уровня белков, связанных с транспортом, биосинтезом и модификацией липополисахаридов. Предполагается также, что определенные изоформы порина OmpA могут играть роль в формировании вирулентного фенотипа AIEC [58]. Пропионат образуется в кишечнике благодаря жизнедеятельности его микрофлоры. В зависимости от рациона питания и состава кишечной микробиоты концентрация короткоцепочечных жирных кислот в кишечнике может варьироваться от 60 до 150 ммоль, при этом бутират, пропионат и ацетат присутствуют в почти постоянном молярном соотношении (рис. 3).

Пропионат обладает мощным иммуномодулирующим действием и снижает экспрессию провоспалительных факторов в толстой кишке у мышей с колитом [59]. Показано, что у пациентов с БК концентрация пропионата в стуле была обратно пропорциональна количеству *E. coli* в подвздошной кишке, что указывает либо на меньшее количество бактерий, вырабатывающих короткоцепочечные жирные кислоты, либо

на повышенный катаболизм короткоцепочечных жирных кислот, возможно, за счёт AIEC [60].

Известно, что кишечные патогены используют соли желчных кислот в качестве сигнала для регуляции экспрессии факторов вирулентности [61]. В частности, под действием солей желчных кислот AIEC активируют синтез длинных полярных фимбрий, что способствует их взаимодействию с пейеровыми бляшками и M-клетками [39]. Delmas J. et al. продемонстрировали, что соли желчных кислот усиливают способность штамма AIEC LF82 к адгезии и инвазии [62]. Этот процесс сопровождается активацией ряда метаболических путей, включая утилизацию этаноламина, 1,2-пропандиола и пропионата. Кроме того, под их влиянием повышается экспрессия генов *lpf*, кодирующих компоненты фимбрий, а также гена *gipA*, который относится к факторам вирулентности, поддерживающим выживаемость бактерий в пейеровых бляшках и репликацию *Salmonella typhimurium* внутри макрофагов [63]. По мнению авторов, пропионат или соли желчных кислот могут быть сигналом, способствующим формированию фенотипа AIEC из комменсальных штаммов.

Сам факт, что активация определенных метаболических путей может изменять вирулентные свойства AIEC, вызывает удивление. Изменение направления метаболических потоков приводит к значительным изменениям в протеоме, меняется представленность не только ожидаемых ферментов метаболизма, но и мембранных белков, транскрипционных факторов, компонентов фимбрий, никак не связанных с метаболическими потоками. Это наблюдение интригует и требует дальнейшего изучения. Появление возможности сравнивать изогенные штаммы AIEC в двух противоположных по вирулентным свойствам состояниях, даст более определенную картину о механизмах формирования вирулентного фенотипа в будущем.

5. Генетические маркеры AIEC и анализ однонуклеотидных полиморфизмов

Как только группа Darfeuille-Michaud A. et al. определили патотип AIEC в 2004 году [26], начался поиск уникальных генов, которые могли бы объяснить его фенотип и надежно классифицировать. В 2010 году были секвенированы первые геномы AIEC, и с тех пор было проведено множество сравнительных геномных исследований в попытке выяснить характеристики генома AIEC и идентифицировать генетический биомаркер [64]. Однако это оказалось непросто. Ни один ген или последовательность генов, уникальных и характеризующих патотип AIEC, до сих пор не идентифицированы. Определены только гены, более распространенные в штаммах AIEC по сравнению с неинвазивными штаммами *E. coli* (табл. 1).

Был также проведен анализ однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в геномах AIEC. Первое исследование с использованием этой методологии состоялось в 2015 году, в которое были включены только штаммы филогруппы B2 [69]. Однако специфических SNPs для патотипа AIEC не было идентифицировано.

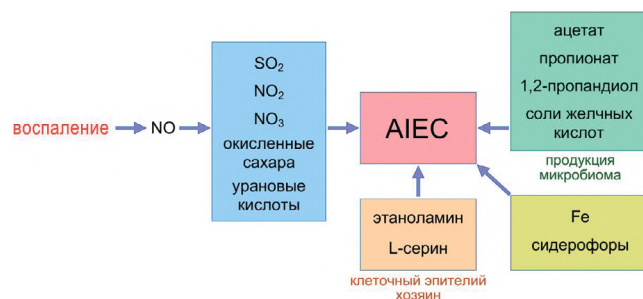


РИС. 3.

Метаболиты, которые могут использовать AIEC в качестве источника углерода для успешной колонизации кишечника

FIG. 3.

Metabolites that can use AIEC as a carbon source for the successful colonization of the intestine

Существуют только предположения, что изменения в последовательности трех генов *fimH*, *chiA* и *ompA* могут быть связаны с вирулентными свойствами AIEC [19, 22].

Сравнительный анализ генома трех штаммов AIEC и трех штаммов, не относящихся к AIEC, которые принадлежали к одной филогруппе и имели схожие последовательности геномов, выявил предполагаемые SNP, которые, по-видимому, являются уникальными для AIEC [70]. На основе этого была создана модель для прогнозирования фенотипа AIEC, которая была применена для 22 штаммов AIEC и 28 штаммов, не относящихся к этому патотипу. Она показала 84 % точности в прогнозировании фенотипа. Однако последующее исследование с использованием этой геномной модели показало, что модель сильно зависит от географического местоположения, в котором был выделен штамм [71].

Генетические детерминанты, способствующие колонизации кишечника мышей, были определены в штамме AIEC NRG857с при использовании транспозонного мутагенеза. Была получена библиотека мутантов (600 000 мутантов) [24]. Мышей C57BL/6N заражали пулом мутантов и через 3 дня после этого выделяли из содержимого кишечника выжившие бактерии. Количество каждого мутанта было определено относительно исходного инокулята с помощью глубокого секвенирования и аналитической программы ConARTIST. Около 50 % полученных транспозонных мутантов имели мутации в метаболических генах, а также в генах, кодирующих систему секреции 4-го типа (T4SS).

Поскольку не удалось найти биомаркер для патотипа AIEC, предполагают, что его фенотип может быть обусловлен комбинацией различных генов вирулентности, которые не обязательно должны быть одинаковыми для каждого штамма. Механизмы, способствующие колонизации AIEC и выживанию в макрофагах, могут различаться у разных штаммов даже в рамках одной филогруппы. Предполагается, что формирование адгезивно-инвазивного фенотипа может быть связано с постоянным давлением агрессивной среды

ТАБЛИЦА 1

СПИСОК ГЕНОВ, ЧАЩЕ ВСТРЕЧАЕМЫХ В ШТАММАХ АИЕС ПО СРАВНЕНИЮ С ШТАММАМИ *E. COLI*, ПОЛУЧЕННЫМИ ОТ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ БЕЗ ПАТОЛОГИЙ

TABLE 1

LIST OF GENES MORE FREQUENTLY FOUND IN AIEC STRAINS COMPARED TO *E. COLI* STRAINS OBTAINED FROM HEALTHY INDIVIDUALS WITHOUT PATHOLOGIES

Ген	Белок	Функция	Ссылка
<i>malX</i>	ABC транспортер мальтоолигосахаридов	часть ABC транспортного комплекса, участвующего в поглощении мальтодекстринов. Связывает линейные мальтоолигосахариды, полученные из гликогена.	[65]
<i>pic</i>	транспортер сериновой протеазы	транспорт сериновой протеазы, проявляет муцинолитическую активность, тем самым, участвуя в колонизации бактерий	[66]
<i>kpsMTII</i>	Транспортеры липополисахаридов	формирование капсулы	[65]
<i>papG</i>	фимбрилярный адгезин	компонент пилей типа P, который преимущественно связывается с гликофинголипидами клеток-хозяев	[66]
<i>gipA</i>	фактор вирулентности, специфичный для пейеровых бляшек	поддерживает выживаемость бактерий в пейеровых бляшках и репликацию внутри макрофагов	[67]
<i>ibeA</i>	белок инвазии	Инвазия в эпителиальные клетки	[68]
<i>iss</i>	фактор устойчивости к сыворотке	устойчивость к комплементу в сыворотке крови	[66]
<i>chua</i>	ТопВ-зависимый гем/гемоглобиновый рецептор	Транспорт гема и сидерофора	[66]
<i>pduC</i>	большая субъединица пропандиолдегидратазы	утилизация 1,2-пропандиола	[54]
<i>colV</i>	колицин V	пептидный антибиотик, который убивает чувствительные к нему клетки	[66]
<i>vat</i>	протеаза	активность эндопептидазы серинового типа	[66]

в организме хозяина. Elhenawy W. et al. проследили адаптивную эволюцию АИЕС в мышинной модели хронической инфекции и обнаружили, что в процессе колонизации и передачи от одного хозяина к другому АИЕС меняли свой фенотип, который превзошел предковый штамм по своим вирулентным свойствам. Им удалось доказать, что АИЕС могут легко адаптировать свой геном в результате селективного давления внешних факторов внутри организма хозяина, а также во время передачи от одного хозяина – другому. В результате формируются штаммы с различными фенотипами, наиболее устойчивые из них конкурируют с родительским штаммом и вытесняют его [72].

6. Экспериментальные модели на мышах с хронической инфекцией АИЕС

Для изучения взаимодействия АИЕС с организмом хозяина используют мышинные модели. Долгое время не удавалось добиться колонизации АИЕС в кишечнике мышей. В связи с этим, в основном, использовались мыши, предварительно получившие декстрансульфат натрия (DSS), индуцирующий колит, или трансгенные линии мышей, адаптированные для колонизации АИЕС, например, была создана линия мышей, экспрессирующей человеческие CEACAM. Инфекция АИЕС при этом не носила хронический характер и приводила к гибели животных уже на 7 день после инфицирования [18]. В таких моделях инфекция АИЕС сопровождалась острым воспалительным процессом, образованием отложений коллагена и, как следствие, фиброзом [73]. Однако, в 2013 году Small C.L.N. et al. все же удалось добиться колонизации неадаптированных обычных

линий мышей [74], где было показано, что хроническая инфекция АИЕС вызывает воспаление и фиброз кишечника, без предварительного введения мышам DSS или использования трансгенных мышей. Эта же группа ученых показала, что некоторые изоляты АИЕС вызывали колит у животных [75]. До 2020 года никто не мог повторить успех этой группы ученых. Только в 2020 году английским ученым Ormsby M. et al. удалось колонизировать обычных мышей эталонным штаммом АИЕС LF82 и добиться хронической инфекции [45]. Они показали, что для этого достаточно предварительно вводить мышам с питьевой водой пропионат натрия, который, как было показано, индуцирует вирулентные свойства АИЕС [40]. Нам удалось повторить успех этих исследователей и создать модель хронической инфекции АИЕС с использованием неадаптированных обычных линий мышей и пропионата [76].

7. Роль систем «токсин-антитоксин»

АИЕС, как и все *E. coli*, имеют набор систем «токсин-антитоксин» (ТА). Например, в геноме штамма АИЕС NRG857 было определено 33 ТА, относящихся к типам I, II, IV и V [77]. Экспрессия некоторых из этих генов повышалась при обработке NRG857 солями желчных кислот и при кислотном стрессе *in vitro*, а также при условиях, максимально приближенных к фаголизосомам макрофагов. Согласно базе данных ТА (TADB 3.0) [78], в геномах LF82 содержится 16 ТА как в хромосомах, так и в плазидах. Предполагается, что ТАs выполняют четыре важные функции в физиологии бактериальных клеток: замедление роста во время стресса, подавление фагов, поддержание мобильных генетических

элементов (MGE) и формирование биоплёнки [79, 80]. TA системы могут играть роль в фенотипическом переключении AIEC в контексте нахождения в разных условиях в кишечнике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адгезивно-инвазивные *Escherichia coli* представляют собой гетерогенную группу бактерий, способных выживать в условиях воспаления благодаря высокой метаболической пластичности. Эти микроорганизмы демонстрируют разнообразные стратегии, позволяющие успешно колонизировать кишечник, включая внеклеточный и внутриклеточный образ жизни, существование в планктонной форме или в составе биопленок, а также фенотипическую изменчивость в ответ на внешние стимулы. Несмотря на многочисленные сравнительные геномные исследования, специфические генетические детерминанты, ответственные за адгезивно-инвазивный фенотип AIEC, до сих пор не идентифицированы. Вероятно, это обусловлено высокой фенотипической и генетической вариабельностью данных бактерий, зависящей от условий окружающей среды. Их адаптационный потенциал формируется под постоянным давлением со стороны организма хозяина, причем характер отбора может различаться в зависимости от индивидуальных особенностей штамма.

За 27 лет, прошедших с момента первого описания AIEC в 1998 году, были достигнуты значительные успехи в изучении их вирулентности, генетических и метаболических особенностей, обеспечивающих выживаемость *in vitro* и *in vivo*. Доказана ключевая роль AIEC в патогенезе БК. Тем не менее, многие вопросы остаются без ответа: каким образом комменсальные штаммы приобретают адгезивно-инвазивный фенотип, какие молекулярные механизмы лежат в основе их персистенции в кишечнике и как они регулируются. Мы полагаем, что перспективным направлением дальнейших исследований является более тщательное изучение молекулярных механизмов перехода комменсальных штаммов к фенотипу AIEC с использованием современных высокопроизводительных методов исследования, включающих одновременный анализ на уровне генома, транскриптома, протеома, анализ участия мембранных белков, ЛПС и капсулы, анализ участия метилирования и малых некодирующих РНК (sRNA) в регуляции такого перехода. Поскольку поиск отличий на уровне генома и транскриптома между штаммами AIEC и *E. coli* от здоровых пациентов не дали каких-либо определенных результатов, следует проводить исследования на изогенных штаммах, поскольку появилась возможность обратимо переводить один и тот же штамм из фенотипа AIEC в фенотип, не обладающий способностью к адгезии и инвазии. Перспективным направлением в исследовании AIEC является применение методов транспозонного мутагенеза (Tn-seq) для крупномасштабного скрининга.

Этот подход позволяет системно идентифицировать гены и sRNA, необходимые для успешной колонизации кишечника, выживания внутри макрофагов и адаптации к условиям воспаленной среды. Несмотря на свой потенциал, транспозонный мутагенез для изучения AIEC до сих пор применялся ограниченно. Существующие публикации демонстрируют, что проведенные исследования часто имели низкое разрешение из-за большого расстояния между сайтами вставки транспозона. Это техническое ограничение не позволило с высокой точностью определить полный спектр генов, критически важных для вирулентности, а также выявить sRNA, которые, как известно, могут быть ключевыми посттранскрипционными регуляторами у бактерий в условиях стресса. Использование Tn-seq *in vivo* позволит получить исчерпывающий список генов, необходимых для колонизации кишечника, выявить и охарактеризовать функции sRNA, определить новые мишени для терапевтического воздействия, направленного на подавление колонизации AIEC.

Установленный факт влияния метаболитов кишечной среды на активацию генов вирулентности у AIEC свидетельствует о ключевой роли метаболизма в бактериальной патогенности и открывает перспективы для глубокого изучения молекулярных механизмов, лежащих в основе этой взаимосвязи. Перспективными исследованиями могут быть идентификация конкретных метаболитов-регуляторов и их мишеней в бактериальных сигнальных путях, определение метаболических состояний и условий микросреды, необходимых для максимального достижения вирулентных свойств и исследование возможности управления вирулентностью бактерий через модуляцию их метаболических путей, что может стать основой для новых терапевтических стратегий.

В настоящее время отсутствует адекватная животная модель, способная воспроизвести ключевые аспекты ВЗК у человека, в частности, характерные для БК циклы рецидивов и ремиссий. Это существенно ограничивает возможности изучения патогенеза и доклинической оценки новых методов терапии. Необходимо разработка животных моделей, максимально приближенных к клинической картине БК, включая ее хроническое рецидивирующее течение, исследование влияния AIEC на иммунный статус макроорганизма, с особым акцентом на анализ Т-клеточного ответа (например, Th1, Th17 ответов и регуляторных Т-клеток), уточнение молекулярных механизмов вирулентности AIEC, включая процессы адгезии, инвазии и внутриклеточного выживания, а также их адаптации в ответ на факторы воспаленной среды кишечника. Решение этих задач позволит не только установить точную роль AIEC в этиологии и патогенезе БК, но и откроет новые возможности для разработки таргетных стратегий профилактики и лечения, направленных на подавление патогенного потенциала AIEC или на коррекцию вызываемых ею иммунных нарушений.

Актуальной проблемой остается и отсутствие стандартизированных методов идентификации AIEC,

что требует разработки надежных диагностических инструментов. Основным методом идентификации до сих пор остается анализ адгезивно-инвазивных свойств с использованием Сасо-2. Однако это метод не всегда доступен и трудоемок, необходимы более простые способы идентификации.

Финансирование

Обзорная статья выполнена в рамках гранта РФФ № 25-24-00126. <https://rscf.ru/project/25-24-00126/>

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017; 389(10080): 1741–1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411(6837): 599–603. doi: 10.1038/35079107
- Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat. Genet.* 2007; 39(2): 207–211. doi: 10.1038/ng1954
- Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, Abreu MT, Kamm MA, Gibson PR, et al. Dietary Guidance for Patients with Inflammatory Bowel Disease from the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 8(6): 1381–1392. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.046
- Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol.* 2011; 11: 7. doi: 10.1186/1471-2180-11-7
- López-Siles M, Camprubí-Font C, Gómez Del Pulgar EM, Mir MS, Busquets D, Sanz Y, et al. Prevalence, Abundance, and Virulence of Adherent-Invasive *Escherichia coli* in Ulcerative Colitis, Colorectal Cancer, and Coeliac Disease. *Front Immunol.* 2022; 13:748839. doi: 10.3389/fimmu.2022.748839
- Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J.* 2007; 1: 403–418. doi: 10.1038/ismej.2007.52
- Chervy M, Barnich N, Denizot J. Adherent-Invasive *E. coli*: Update on the Lifestyle of a Troublemaker in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(10): 3734. doi: 10.3390/ijms21103734
- Barnich N, Arthur JC, Buisson A, Campbell BJ, Carbonnel F, Chassaing B, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* in Crohn's disease: the 25th anniversary. *Gut*. 2026; 75(2): 411–424. doi: 10.1136/gutjnl-2025-335331
- Nadalian B, Yadegar A, Hourri H, Olfatifar M, Shahrokh S, Asadzadeh AH, et al. Prevalence of the pathobiont adherent-invasive *Escherichia coli* and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021; 36(4): 852–863. doi: 10.1111/jgh.15260
- Dolatabadi RK, Feizi A, Halaji M, Fazeli H, Adibi P. The prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* and its association with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Front Med.* 2021; 8: 730243. doi: 10.3389/fmed.2021.730243
- Vazeille E, Buisson A, Bringer M-A, Goutte M, Ouchchane L, Hugot J-P, et al. Monocyte-derived macrophages from Crohn's disease patients are impaired in the ability to control intracellular adherent-invasive *Escherichia coli* and exhibit disordered cytokine secretion profile. *J Crohns Colitis.* 2015; 9(5): 410–20. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv053
- Strugala V, Dettmar PW, Pearson JP, Thickness and continuity of the adherent colonic mucus barrier in active and quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62(5): 762–769. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01665.x
- Elatrech I, Marzaioi V, Boukemara H, Bournier O, Neut C, Darfeuille-Michaud A, et al. *Escherichia coli* LF82 differentially regulates ROS production and mucin expression in intestinal epithelial T84 cells: Implication of NOX1. *Inflamm. Bowel Dis.* 2015; 21(5): 1018–1026. doi: 10.1097/MIB.0000000000000365
- Gibold L, Garenaux E, Dalmaso G, Gallucci C, Cia D, Mottet-Auselo B, et al. The Vat-AIEC protease promotes crossing of the intestinal mucus layer by Crohn's disease-associated *Escherichia coli*. *Cell. Microbiol.* 2016; 18(5): 617–631. doi: 10.1111/cmi.12539
- Sevrin G, Massier S, Chassaing B, Agus A, Delmas J, Denizot J, et al. Adaptation of adherent-invasive *E. coli* to gut environment: Impact on flagellum expression and bacterial colonization ability. *Gut Microbes.* 2020; 11(3): 364–380. doi: 10.1080/19490976.2017.1421886
- Boudeau J, Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Type 1 pili-mediated adherence of *Escherichia coli* strain LF82 isolated from Crohn's disease is involved in bacterial invasion of intestinal epithelial cells. *Mol. Microbiol.* 2001; 39(5): 1272–1284. doi: 10.1111/j.1365-2958.2001.02315.x
- Dreux N, Denizot J, Martinez-Medina M, Mellmann A, Billig M, Kisiela D, et al. Point mutations in FimH adhesin of Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* enhance intestinal inflammatory response. *PLoS Pathog.* 2013; 9(1): e1003141. doi: 10.1371/journal.ppat.1003141
- Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL, Darcha C, Jantschkeff P, Allez M, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J. Clin. Investig.* 2007; 117(6): 1566–1574. doi: 10.1172/JCI30504

20. Dumych T, Yamakawa N, Sivignon A, Garenaux E, Robakiewicz S, Coddeville B, et al. Oligomannose-Rich Membranes of Dying Intestinal Epithelial Cells Promote Host Colonization by Adherent-Invasive *E. coli*. *Front Microbiol.* 2018; 9: 742. doi: 10.3389/fmicb.2018.00742
21. Fargea M, Faure F, Douadi C, Chevarin C, Birer A, Sivignon A, et al. ChiA: a major player in the virulence of Crohn's disease-associated adherent and invasive *Escherichia coli* (AIEC). *Gut Microbes.* 2024; 16(1): 2412667. doi: 10.1080/19490976.2024.2412667
22. Rolhion N, Hofman P, Darfeuille-Michaud A. The endoplasmic reticulum stress response chaperone: Gp96, a host receptor for Crohn disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli*. *Gut Microbes.* 2011; 2(2): 115–119. doi: 10.4161/gmic.2.2.15725
23. Camprubí-Font C, Ruiz Del Castillo B, Barrabés S, Martínez-Martínez L, Martínez-Medina M. Amino acid substitutions and differential gene expression of outer membrane proteins in adherent-invasive *Escherichia coli*. *Front Microbiol.* 2019; 10: 1707. doi: 10.3389/fmicb.2019.01707
24. Elhenawy W, Hordienko S, Gould S, Oberc AM, Tsai CN, Hubbard TP, et al. High-throughput fitness screening and transcriptomics identify a role for a type IV secretion system in the pathogenesis of Crohn's disease-associated *Escherichia coli*. *Nat Commun.* 2021; 12: 2032. doi: 10.1038/s41467-021-22306-w
25. Zou Y, He L, Huang SH. Identification of a surface protein on human brain microvascular endothelial cells as vimentin interacting with *Escherichia coli* invasion protein IbeA. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006; 351(3): 625–630. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.091
26. Barnich N, Bringer M-A, Claret L, Darfeuille-Michaud A. Involvement of lipoprotein Nlpl in the virulence of adherent invasive *Escherichia coli* strain LF82 isolated from a patient with Crohn's disease. *Infect Immun.* 2004; 72(5): 2484–2493. doi: 10.1128/IAI.72.5.2484-2493.2004
27. Bringer M-A, Rolhion N, Glasser A-L, Darfeuille-Michaud A. The oxidoreductase DsbA plays a key role in the ability of the Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* strain LF82 to resist macrophage killing. *J Bacteriol.* 2007; 189(13): 4860–4871. doi: 10.1128/JB.00233-07
28. Rolhion N, Barnich N, Claret L, Darfeuille-Michaud A. Strong decrease in invasive ability and outer membrane vesicle release in Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* strain LF82 with the yfgL gene deleted. *J Bacteriol.* 2005; 187(7): 2286–2296. doi: 10.1128/JB.187.7.2286-2296.2005
29. Nadalian B, Nadalian B, Reza Zali M, Yadegar A. Outer Membrane Vesicles Derived from Adherent-Invasive *Escherichia coli* Induce Inflammatory Response and Alter the Gene Expression of Junction-Associated Proteins in Human Intestinal Epithelial Cells. *Can. J Infect Dis Med Microbiol.* 2024; 2024: 2701675. doi: 10.1155/2024/2701675
30. Abdelhalim KA, Uzel A, Gülşen Ünal N. Virulence determinants and genetic diversity of adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC) strains isolated from patients with Crohn's disease. *Microb Pathog.* 2020; 145: 104233. doi: 10.1016/j.micpath.2020.104233
31. Larabi A, Dalmasso G, Delmas J, Barnich N, Nguyen HT. Exosomes transfer miRNAs from cell-to-cell to inhibit autophagy during infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *E. coli*. *Gut Microbes.* 2020; 11(6): 1677–1694. doi: 10.1080/19490976.2020.1771985
32. Dalmasso G, Nguyen HTT, Fais T, Massier S, Barnich N, Delmas J, et al. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* manipulate host autophagy by impairing SUMOylation. *Cells.* 2019; 8(1): 35. doi: 10.3390/cells8010035
33. Carrière J, Bretin A, Darfeuille-Michaud A, Barnich N, Nguyen HTT. Exosomes Released from Cells Infected with Crohn's Disease-associated Adherent-Invasive *Escherichia coli* Activate Host Innate Immune Responses and Enhance Bacterial Intracellular Replication. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(3): 516–28. doi: 10.1097/MIB.0000000000000635
34. Michielan A, D'Inca R. Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 628157. doi: 10.1155/2015/628157
35. Wine E, Ossa JC, Gray-Owen SD, Sherman PM. Adherent-invasive *Escherichia coli*, strain LF82 disrupts apical junctional complexes in polarized epithelia. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 180. doi: 10.1186/1471-2180-9-180
36. Denizot J, Sivignon A, Barreau F, Barreau F, Darcha C, Chan HFC, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* induces claudin-2 expression and barrier defect in CEABAC10 mice and Crohn's disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2012; 18(2): 294–304. doi: 10.1002/ibd.21787
37. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N, Perruchot MH, Colombel JF, Darfeuille-Michaud A. Adherent invasive *Escherichia coli* strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun.* 2001; 69(9): 5529–5537. doi: 10.1128/IAI.69.9.5529-5537.2001
38. Bringer MA, Billard E, Glasser A-L, Colombel J-F, Darfeuille-Michaud A. Replication of Crohn's disease-associated AIEC within macrophages is dependent on TNF- α secretion. *Lab. Invest.* 2012; 92(3): 411–419. doi: 10.1038/labinvest.2011.156
39. Palmela C, Chevarin C, Xu Zh, Torres J, Sevrin G, Hirten R, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut.* 2018; 67(3): 574–587. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314903
40. Pobeguts OV, Ladygina VG, Evsyutina DV, Ereemeev AV, Zubov AI, Matyushkina DS, et al. Propionate Induces Virulent Properties of Crohn's Disease-Associated *Escherichia coli*. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1460. doi: 10.3389/fmicb.2020.01460
41. Demarre G, Prudent V, Schenk H, Rousseau E, Bringer M-A, Barnich N, et al. The Crohn's disease-associated *Escherichia coli* strain LF82 relies on SOS and stringent responses to survive, multiply and tolerate antibiotics within macrophages. *PLoS Pathog.* 2019; 15(11): e1008123. doi: 10.1371/journal.ppat.1008123
42. Prudent V, Demarre G, Vaseil E, Veri M, Kenech'Du N, Ravet A, et al. Crohn's disease bacterial strain LF82 gathers biofilm communities to protect itself from phagolysosomes.

al attack. *Commun Biol.* 2021; 4: 627. doi: 10.1038/s42003-021-02161-7

43. Yao T, Liu X, Li D, Huang Y, Yang W, Liu R, et al. Two-component system RstAB promotes the pathogenicity of adherent-invasive *Escherichia coli* in response to acidic conditions within macrophages. *Gut Microbes.* 2024; 16(1): 2356642. doi: 10.1080/19490976.2024.2356642

44. Ellermann M, Huh EY, Liu B, Carroll IM, Tamayo R, Sartor RS. Adherent-Invasive *Escherichia coli* Production of Cellulose Influences Iron-Induced Bacterial Aggregation, Phagocytosis, and Induction of Colitis. *Infect Immun.* 2015; 83(10): 4068-80. doi: 10.1128/IAI.00904-15

45. Ormsby MJ, Johnson SA, Carpena N, Meikle LM, Goldstone RJ, McIntosh A, et al. Propionic Acid Promotes the Virulent Phenotype of Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Cell Rep.* 2020; 30(7): 2297-2305.e5. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.078

46. Chassaing B, Garénaux E, Carriere J, Rolhion N, Guérardel Y, Barnich N, et al. Analysis of the σE regulon in Crohn's disease-associated *Escherichia coli* revealed involvement of the waaWVL operon in biofilm formation. *J Bacteriol.* 2015; 197(8): 1451-65. doi: 10.1128/JB.02499-14

47. Martínez-Medina M, Strozzi F, Ruiz Del Castillo B, Serrano-Morillas N, Ferrer Bustins N, Martínez-Martínez L. Antimicrobial resistance profiles of adherent invasive *Escherichia coli* show increased resistance to β -lactams. *Antibiotics.* 2020; 9(5): 251. doi: 10.3390/antibiotics9050251

48. Fanelli G, Pasqua M, Colonna B, Prosseda G, Grossi M. Expression profile of multidrug resist efflux pumps during intracellular life of attached-patient-patients *Escherichia coli* strain LF82. *Front Microbiol.* 2020; 11: 1935. doi: 10.3389/fmicb.2020.01935

49. McPhee JB, Small CL, Reid-Yu SA, Brannon JR, Le Moual H, Coombes BK. Host Defense Peptide Resistance Contributes to Colonization and Maximal Intestinal Pathology by Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 2014; 82: 3383-3393. doi: 10.1128/IAI.01888-14

50. Conway T, Cohen PS. Commensal and Pathogenic *Escherichia coli* Metabolism in the Gut. *Microbiol Spectr.* 2015; 3(3): 10.1128/microbiolspec.MBP-0006-2014. doi: 10.1128/microbiolspec.MBP-0006-2014

51. Viladomiu M, Kivolowitz C, Abdulhamid A, Dogan B, Victorio D, Castellanos J. IgA-coated *E. coli* enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote TH17-dependent inflammation. *Sci Transl Med.* 2017; 9(376): eaaf9655. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9655

52. McCafferty DM. Peroxynitrite and inflammatory bowel disease. *Gut.* 2000; 46(3): 436-9. doi: 10.1136/gut.46.3.436

53. Kitamoto S, Alteri CJ, Rodrigues M, Nagao-Kitamoto H, Sugihara K, Himpel SD, et al. Dietary l-serine confers a competitive fitness advantage to Enterobacteriaceae in the inflamed gut. *Nat Microbiol.* 2020; 5(1): 116-125. doi: 10.1038/s4156

54. Rakitina DV, Manolov AI, Kanygina AV, Garushyants SK, Baikova JP, Alexeev DG, et al. Genome analysis of *E. coli* isolated from Crohn's disease patients. *BMC Genomics.* 2017; 18(1): 544. doi: 10.1186/s12864-017-3917-x

55. Viladomiu M, Metz ML, Lima SF, Jin W-B, Chou L, Guo C-J, et al. Adherent-invasive *E. coli* metabolism of propanediol in Crohn's disease regulates phagocytes to drive intestinal inflammation. *Cell Host Microbe.* 2021; 29: 607-619.e8. doi: 10.1016/j.chom.2021.01.002

56. Ormsby MJ, Logan M, Johnson SA, McIntosh A, Fallata G, Papadopoulou R, et al. Inflammation associated ethanalamine facilitates infection by Crohn's disease-linked adherent-invasive *Escherichia coli*. *Ebio Medicine.* 2019; 43: 325-332. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.03.071

57. Zhang S, Morgan X, Dogan B, Martin F-P, Strickler S, Oka A, et al. Mucosal metabolites fuel the growth and virulence of *E. coli*. *JCI Insight.* 2022; 7: e157013. doi: 10.1172/jci.insight.157013

58. Pobeguts OV, Galyamina MA, Mikhalchik EV, Kovalchuk SI, Smirnov IP, Lee AV, et al. The Role of Propionate-Induced Rearrangement of Membrane Proteins in the Formation of the Virulent Phenotype of Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(18): 10118. doi: 10.3390/ijms251810118

59. Tong L-C, Wang Y, Wang Z-B, Liu W-Y, Sun S, Li L, et al. Propionate Ameliorates Dextran Sodium Sulfate-Induced Colitis by Improving Intestinal Barrier Function and Reducing Inflammation and Oxidative Stress. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 253. doi: 10.3389/fphar.2016.00253

60. Agus A, Richard D, Fais T, Vazeille E, Chervy M, Bonnin V, et al. Propionate catabolism by CD-associated adherent-invasive *E. coli* counteracts its anti-inflammatory effect. *Gut Microbes.* 2021; 13: 1-18. doi: 10.1080/19490976.2020.1839318

61. Sistrunk JR, Nickerson KP, Chanin RB, Rasko DA, Faherty CS. Survival of the Fittest: How Bacterial Pathogens Utilize Bile to Enhance Infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2016; 29(4): 819-836. doi: 10.1128/CMR.00031-16

62. Delmas J, Gibold L, Fais T, Batista S, Lereboure M, Sinel C, et al. Metabolic Adaptation of Adherent-Invasive *Escherichia coli* to Exposure to Bile Salts. *Sci. Rep.* 2019; 9: 2175. doi: 10.1038/s41598-019-38628-1

63. Klumpp J, Fuchs TM. Identification of novel genes in genomic islands that contribute to *Salmonella typhimurium* replication in macrophages. *Microbiology.* 2007; 153: 1207-1220. doi: 10.1099/mic.0.2006/004747-0

64. Camprubí-Font C, Martínez-Medina M. Why the discovery of adherent-invasive *Escherichia coli* molecular markers is so challenging? *World J Biol Chem.* 2020; 11(1): 1-13. doi: 10.4331/wjbc.v11.i1.1

65. Céspedes S, Saitz W, Canto FD, Fuente M, Quera R, Hermoso M, et al. Genetic Diversity and Virulence Determinants of *Escherichia coli* Strains Isolated from Patients with Crohn's Disease in Spain and Chile. *Front Microbiol.* 2017; 8: 639. doi: 10.3389/fmicb.2017.00639

66. Camprubí-Font C, Ewers C, Lopez-Siles M, Martínez-Medina M. Genetic and Phenotypic Features to Screen for Putative Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Front Microbiol.* 2019; 10: 108. doi: 10.3389/fmicb.2019.00108

67. Vazeille E, Chassaing B, Buisson A, Dubois A, de Vallée A, Billard E, et al. GipA Factor Supports Colonization of Peyer's Patches by Crohn's Disease-associated *Escherich-*

- ia Coli. Inflamm. Bowel Dis.* 2016; 22: 68-81. doi: 10.1097/MIB.0000000000000609
68. Dogan B, Belcher-Timme HF, Dogan EI, Jiang ZD, DuPont HL, Snyder N, et al. Evaluation of *Escherichia coli* pathotypes associated with irritable bowel syndrome. *FEMS Microbiol Lett.* 2018; 365(22). doi: 10.1093/femsle/fny249
69. Deshpande NP, Wilkins MR, Mitchell HM, Kaakoush NO. Novel genetic markers define a subgroup of pathogenic *Escherichia coli* strains belonging to the B2 phylogenetic group. *FEMS Microbiol Lett.* 2015; 362(22): fnv193. doi: 10.1093/femsle/fnv193
70. Camprubí-Font C, Lopez-Siles M, Ferrer-Guixeras M, Niubó-Carulla L, Abellà-Ametller C, Garcia-Gil LJ, et al. Comparative genomics reveals new single-nucleotide polymorphisms that can assist in identification of adherent-invasive *Escherichia coli*. *Sci Rep.* 2018; 8: 2695. doi: 10.1038/s41598-018-20843-x
71. Camprubí-Font C, Bustamante P, Vidal RM, O'Brien CL, Barnich N, Martinez-Medina M. Study of a classification algorithm for AIEC identification in geographically distinct *E. coli* strains. *Sci Rep.* 2020; 10: 8094. doi: 10.1038/s41598-020-64894-5
72. Elhenawy W, Tsai CN, Coombes BK. Host-Specific Adaptive Diversification of Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. *Cell Host Microbe.* 2019; 25(2): 301-312.e5. doi: 10.1016/j.chom.2018.12.010
73. Imai J, Kitamoto S, Sugihara K, Nagao-Kitamoto H, Hayashi A, Morhardt TL, et al. Flagellin-mediated activation of IL-33-ST2 signaling by a pathobiont promotes intestinal fibrosis. *Mucosal Immunol.* 2019; 12: 632-643. doi: 10.1038/s41385-019-0138-4
74. Small CLN, Reid-Yu SA, McPhee JB, Coombes BK, Small C-LN, Reid-Yu SA, et al. Persistent infection with Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* leads to chronic inflammation and intestinal fibrosis. *Nat Commun.* 2013; 4: 1957. doi: 10.1038/ncomms2957
75. Small CL, Xing L, McPhee JB, Law HT, Coombes BK. Acute infectious gastroenteritis potentiates a Crohn's Disease pathobiont to fuel ongoing inflammation in the post-infectious period. *PLoS Pathog.* 2016; 12: e1005907. doi: 10.1371/journal.ppat.1005907
76. Трусов Н.В., Побегуц О.В., Галямина М.А., Смирнов И.П., и др. Способность адгезивно-инвазивной *Escherichia coli* от пациента с болезнью Крона колонизировать и вызывать воспаление в кишечнике мышей. *Вопросы питания.* 2025; 94(5): 42-60. [Trusov NV, Pobeguts OV, Galyamina MA, Smirnov IP, et al. Adherent-invasive *Escherichia coli* isolated from a Crohn's disease patient exhibits colonization capacity and pro-inflammatory effects in the murine intestine. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2025; 94 (5): 42-60. (In Russ.)]. doi: 10.33029/0042-8833-2025-94-5-42-60
77. Bustamante P, Vidal R. Repertoire and Diversity of Toxin—Antitoxin Systems of Crohn's Disease-Associated Adherent-Invasive *Escherichia coli*. New Insight of T His Emergent *E. coli* Pathotype. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 807. doi: 10.3389/fmicb.2020.00807
78. Guan J, Chen Y, Goh Y-X, Wang M, Tai C, Deng Z, et al. TADB 3.0: An Updated Database of Bacterial Toxin-Antitoxin Loci and Associated Mobile Genetic Elements. *Nucleic Acids Res.* 2024; 52: D784-D790. doi: 10.1093/NAR/GKAD962
79. Równicki M, Lasek R, Trylska J, Bartosik D. Targeting Type II Toxin–Antitoxin Systems as Antibacterial Strategies. *Toxins.* 2020; 12: 568. doi: 10.3390/toxins12090568
80. Bustamante P, Ramos-Corominas M, Martinez-Medina M. Contribution of Toxin-Antitoxin Systems to Adherent-Invasive *E. coli* Pathogenesis. *Microorganisms.* 2024; 12(6): 1158. doi: 10.3390/microorganisms12061158

Сведения об авторах

Побегуц Ольга Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории протеомного анализа ФГБУ «Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России»; e-mail: nikitishena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5265-7627>

Авшалумов Александр Сергеевич – лаборант-исследователь лаборатории протеомного анализа ФГБУ «Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России»; e-mail: alexander.avshalumov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-3114-8939>

Михайлычева Мария Валерьевна – лаборант-исследователь лаборатории протеомного анализа ФГБУ «Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России»; e-mail: mikhailycheva.mv@phystech.edu, <https://orcid.org/0009-0007-6724-8050>

Горбачев Алексей Юрьевич – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией протеомного анализа ФГБУ «Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России»; e-mail: gorbachev.a@rcpcm.org, <https://orcid.org/0000-0002-2743-5835>

Information about the authors

Olga V. Pobeguts – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research at the Proteomic Analysis Laboratory, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; e-mail: nikitishena@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5265-7627>

Sergey A. Avshalumov – laboratory research assistant at the Proteomic Analysis Laboratory, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; e-mail: alexander.avshalumov@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0007-3114-8939>

Maria V. Mikhailycheva – laboratory research assistant at the Proteomic Analysis Laboratory, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; e-mail: mikhailycheva.mv@phystech.edu, <https://orcid.org/0009-0007-6724-8050>

Alexey Yu. Gorbachev – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research at the Proteomic Analysis Laboratory, Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency; e-mail: gorbachev.a@rcpcm.org, <https://orcid.org/0000-0002-2743-5835>