



## Кампилобактериоз: генотипическая характеристика возбудителя и иммунологический статус пациентов

Лобзин Ю.В.<sup>1,2</sup>, Ермоленко К.Д.<sup>1✉</sup>, Макарова М.А.<sup>2,3</sup>, Кафтырева Л.А.<sup>2,3</sup>,  
Мартенс Э.А.<sup>1,2</sup>, Полев Д.Е.<sup>3</sup>, Ермоленко Е.И.<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Кампилобактерии входят в число ведущих возбудителей острых кишечных инфекций. Тяжесть кампилобактериоза и формирование отдалённых осложнений могут быть обусловлены генотипом возбудителя, биологические свойства которого оказывают влияние на параметры иммунного ответа.

**Целью** исследования явились обнаружение наиболее распространённых генотипов эпидемических клонов возбудителей кампилобактериоза и оценка характера иммунного ответа и тяжести заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование включены 203 пациента в возрасте от 1 мес до 17 лет с кампилобактериозом, проходивших лечение в 2019–2021 гг. в клинике ДНКЦИБ ФМБА. Подтверждение диагноза осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Пробы пациентов также исследовали культуральным методом. Тотальную ДНК выделяли с использованием набора «QIAamp DNA Mini Kit». Поиск генетических детерминант, кодирующих факторы вирулентности, и MLST-типирование проводили в программе «ResFinder». Иммунный статус пациентов изучали на 1-й и 7-й дни заболевания. Иммунологическое исследование включало определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G, С-реактивного белка, интерлейкинов-1 $\beta$ , -1, -2, -4, -5, -6, -7, -8, -10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ .

**Результаты.** При анализе распространённости сиквенс-типов кампилобактерий, выявленных у детей с клиникой кишечной инфекции, установлено, что наиболее схожим является профиль выделяемых изолятов в странах Северной Америки (США и Канада), Северной Европы (Великобритания, Голландия) и Скандинавии (Дания, Швеция, Финляндия). Выявление возбудителя с генотипом *figE*<sup>+</sup>, *cdtA*<sup>+</sup>, *cdtC*<sup>+</sup> сопровождалось статистически значимым повышением уровня интерлейкина-8, снижением содержания IgA в сыворотке периферической крови, что отражало низкую эффективность иммунного ответа при инфицировании кампилобактериями и предопределяло тяжёлое течение инфекционного процесса при заболевании.

**Заключение.** Учитывая высокую значимость кампилобактериоза и наличие связи между генотипом возбудителя и особенностями иммунного реагирования, целесообразно дальнейшее изучение генотипового состава циркулирующих возбудителей для оценки риска развития тяжёлых форм заболевания и формирования отдалённых осложнений заболевания.

**Ключевые слова:** кампилобактериоз, цитокины, полногеномное секвенирование ДНК, иммунологический статус

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов или их законных представителей. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом при ДНКЦИБ ФМБА (протокол № 11 от 05.03.2019).

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Лобзин Ю.В., Ермоленко К.Д., Макарова М.А., Кафтырева Л.А., Мартенс Э.А., Полев Д.Е., Ермоленко Е.И. Кампилобактериоз: генотипическая характеристика возбудителя и иммунологический статус пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(3):315–326.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-531>

EDN: <https://www.elibrary.ru/kihkm0>

Original Study Article

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-531>

# Campylobacteriosis : genotypic characteristics of the pathogen and immunological status of patients

Yury V. Lobzin<sup>1,2</sup>, Konstantin D. Ermolenko<sup>1</sup>✉, Maria A. Makarova<sup>2,3</sup>, Lidia A. Kaftyreva<sup>2,3</sup>, Elvira A. Martens<sup>1,2</sup>, Dmitry E. Polev<sup>3</sup>, Elena I. Ermolenko<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;

<sup>3</sup>Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia;

<sup>4</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

## Abstract

**Introduction.** Campylobacteriosis is among the leading causes of acute gastrointestinal infections. The severity of campylobacteriosis and the development of long-term complications may be influenced by the genotype of the pathogen, whose biological properties can affect immune response parameters.

The **aim of the study** was to identify common genotypes of epidemic clones of *Campylobacter* pathogens and to investigate characteristics of the immune response and severity of the disease.

**Materials and methods.** The study included 203 patients aged from 1 month to 17 years with campylobacteriosis who underwent treatment at the clinic of the Federal State Budgetary Institution "DNKCIB FMBA" in 2019–2021. The diagnosis was confirmed using polymerase chain reaction method. Patient samples were also analyzed using culture-based methods. Total DNA was extracted using the QIAamp DNA Mini Kit. Genetic determinants encoding virulence factors and MLST typing were performed using the ResFinder program. The immune status of patients was assessed on days 1 and 7 of the illness. Immunological investigation included measurement of serum immunoglobulin concentrations (IgA, IgM, IgG), C-reactive protein, and cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$ ).

**Results.** When analyzing the frequency of detection of *Campylobacter* sequence types in children with clinical intestinal infections, it was found that the profile of isolated isolates is most similar to those from countries of North America (USA and Canada), Northern Europe (Great Britain, Holland ) and Scandinavia (Denmark, Sweden, Finland). Identification of a pathogen with the *figE*<sup>+</sup>, *cdtA*<sup>+</sup>, *cdtC*<sup>+</sup> genotype was accompanied by a statistically significant increase in the level of IL-8 and a decrease in the content of IgA in the peripheral blood serum, which reflected the low efficiency of the immune response during infection with *Campylobacter* and predetermined the severe course of the infectious process during the disease.

**Keywords:** *campylobacteriosis, cytokines, whole-genome DNA sequencing, immune status*

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients or their legal representatives. The research protocol was approved by the Local ethics committee of the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases (protocol No. 11, March 5, 2019).

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Lobzin Yu.V., Ermolenko K.D., Makarova M.A., Kaftyreva L.A., Martens E.A., Polev D.E., Ermolenko E.I. Campylobacteriosis: genotypic characteristics of the pathogen and immunological status of patients. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2024;101(3):315–326.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-531>

EDN: <https://www.elibrary.ru/kihkm0>

## Введение

Бактерии рода *Campylobacter* входят в число ведущих возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ) в развитых странах, превышая в некоторых регионах частоту регистрации сальмонеллёзов и эшерихиозов. В трети случаев они являются причиной «диарей путешественников» у жителей экономически развитых стран, посещающих регионы с высокой степенью циркуляции *Campylobacter* spp. среди населения, животных и в объектах окру-

жающей среды [1]. По последним оценкам ВОЗ, кампилобактериоз (КБ) относится к числу самых распространённых инфекционных заболеваний с пищевым путём передачи. КБ регистрируют во всех возрастных группах, чаще среди детей в возрасте от 1 года до 3–5 лет; относительное увеличение случаев заболеваний отмечается у детей старшего возраста и молодых людей (по сравнению с другими возрастными категориями). Наибольшее значение в инфекционной патологии человека имеют термо-

фильные *C. jejuni* и *C. coli* [2], которые характеризуются разнообразием генетических детерминант, определяющих патогенетические и клинические особенности заболевания.

В отличие от других возбудителей ОКИ бактериальной природы, термофильные *Campylobacter* spp. относят к числу наиболее трудно культивируемых микроорганизмов, т.к. они требуют особых условий и оборудования. В лабораторной диагностике КБ особо сложной задачей является выделение чистой культуры возбудителя из проб испражнений в связи с их массивной сопутствующей микробной контаминацией. В связи с этим информация о заболеваемости данной инфекцией фрагментарна и не даёт полного представления об истинных масштабах распространения болезни [3, 4]. В последние годы применение молекулярных методов исследования рассматривается не как альтернатива, а как обязательное дополнение к регламентированным схемам диагностики ОКИ, позволяющим быстро и эффективно выявлять возбудителей ОКИ, включая термофильных *Campylobacter* spp. В то же время оно не предполагает видовой идентификации и определения чувствительности к antimикробным препаратам.

Известно, что большинство *Campylobacter* spp. резистентны к действию желчи [5] и обладают способностью колонизировать все отделы кишечника с развитием воспалительных изменений, отёка, гиперплазии слизистой оболочки в месте внедрения и появлением эрозий [6]. Патогенные свойства кампилобактерий во многом определены их подвижностью, способностью к адгезии, инвазии и продукции токсинов. Жгутики кампилобактерий обуславливают их подвижность и перемещение вдоль эпителия [7, 8]. Адгезия и пенетрация энтероцитов способствует деструкции слизистой оболочки кишечника, выраженной воспалительной реакции и развитию геморрагического колита [9]. Тяжёлые формы КБ связывают с продукцией термостабильного и/или термолабильного энтеротоксинов и/или эндотоксина (липополисахарид клеточной стенки), оказывающих влияние на всасываемость жидкости и электролитов, определяя развитие диареи [10].

При эпидемиологическом анализе значительную информативность имеют методы генотипирования *Campylobacter* spp., позволяющие выявлять международные «эпидемические клоны» — вирулентные штаммы, способные к широкому распространению [11]. Изучение доминирующих генотипов кампилобактерий позволит существенно дополнить эпидемиологический мониторинг, представляя важную информацию об источниках инфекции, актуальных факторах передачи, а также оценить масштабы распространения устойчивости к антибактериальным препаратам [12]. Нельзя ис-

ключить также, что определение генотипа возбудителя КБ может способствовать уточнению прогноза тяжести инфекционного процесса и выбору оптимальной схемы лекарственной терапии [13].

Многие исследователи предполагают, что клинические проявления КБ во многом обусловлены иммунным ответом организма [14]. Иммунопатологические реакции предопределяют и многочисленные постинфекционные осложнения, в частности, развитие синдрома Гийена–Барре, реактивного артрита и синдрома раздражённого кишечника [15]. Разнообразие клинических форм и осложнений КБ определяют особый интерес к изучению его патогенеза, включая особенности иммунного реагирования организма при данном заболевании [16, 17]. В то же время тяжесть инфекционного процесса и формирование отдалённых осложнений могут быть обусловлены генотипом возбудителя, биологические свойства которого оказывают влияние на параметры иммунного ответа [18]. Именно поэтому особенности распространения эпидемических клонов, связь генотипа возбудителя с тяжестью течения заболевания и иммунным ответом представляют несомненный интерес.

**Целью** данного исследования явились обнаружение наиболее распространённых генотипов эпидемических клонов возбудителей КБ и оценка характера иммунного ответа и тяжести заболевания с учётом генотипических особенностей кампилобактерий.

## Материалы и методы

В исследование были включены 203 пациента в возрасте от 1 мес до 17 лет (средний возраст  $4,8 \pm 1,2$  года) с диагнозом основного заболевания КБ, проходившие лечение в 2019–2021 гг. в клинике ДНКЦИБ ФМБА. Исследование проводили при добровольном информированном согласии законных представителей несовершеннолетних пациентов. Документация и дизайн исследования были утверждены на заседании Локального этического комитета при ДНКЦИБ ФМБА (протокол № 11 от 05.03.2019).

Для оценки тяжести КБ применяли шкалу Кларка, основанную на балльной оценке выраженности и длительности лихорадки, диарейного синдрома, рвоты и общего состояния пациента (табл. 1). Тяжёлой форме КБ соответствовала оценка более 16 баллов.

Диагноз КБ подтверждали на основании результатов исследований проб испражнений методом полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией с применением набора реагентов «АмплиСенс ОКИ скрин-FL» (ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) для выявления и дифференциации ДНК (РНК) микроорганизмов рода *Shigella* spp./EIEC, *Salmonella* spp.,

**Таблица 1.** Шкала Кларка для оценки тяжести ОКИ у детей**Table 1.** Clarke scale for assessing the severity of acute intestinal infections in children

Критерий тяжести Severity criterion	Выраженность проявлений заболевания   Severity of disease manifestations		
	1 балл   1 point	2 балла   2 points	3 балла   3 points
Количество дефекаций в день Number of bowel movements per day	2–4	5–7	> 8
Длительность диареи, дни Duration of diarrhea, days	1–4	5–7	> 8
Количество эпизодов рвоты в день Number of vomiting episodes per day	1–3	4–6	> 7
Длительность сохранения рвоты, дни Duration of vomiting, days	2	3–5	> 6
Повышение температуры тела, °C Increase in body temperature, °C	37,1–38,2	38,3–38,7	> 38,8
Длительность сохранения лихорадки, дни Duration of fever, days	1–2	3–4	> 5
Изменения общего состояния Changes general state	Взволнованность или отказ от игры Agitation or refusal to play	Летаргичность или апатия Lethargy or apathy	Судороги или потеря сознания Convulsions or a loss of consciousness
Длительность сохранения патологических поведенческих симптомов, дни Duration of conservation pathological behavioral symptoms, days	1–2	3–4	> 5

*Campylobacter* spp. (термофильных), *Adenovirus* (группы F), *Rotavirus* (группы A), *Norovirus* (2-го генотипа) и *Astrovirus*. Пробы, в которых уровни флуоресценции соответствовали генетическим детерминантам термофильных *Campylobacter* spp., исследовали культуральным методом согласно МР «Микробиологическая диагностика кампилобактериоза» № 01/15702-8-34. Для выделения штаммов *Campylobacter* spp. использовали питательные среды: Колумбийский агар с содержанием бараньей крови (ООО «Средофф») и угольный агар с селективной добавкой («Oxoid»). Посев на питательные среды проводили с использованием фильтров из ацетата целлюлозы («Sartorius») с диаметром пор 0,45 мкм. Культивирование кампилобактерий осуществляли в микроаэрофильных условиях при 42°C 48 ч с использованием газогенерирующих пакетов CO2GEN («ThermoFisher»).

Для видовой идентификации использовали традиционные рутинные тесты, основанные на определении ключевых фенотипических признаков: морфология клеток и отношение к окраске по методу Грама, продукция цитохромоксидазы и каталазы, гидролиз гиппурата натрия и индоксил-ацетата, а также MALDI-TOF масс-спектрометрия («Bruker Daltonik MALDI Biotyper»).

Тотальную ДНК из бактериальных штаммов выделяли с использованием набора «QIAamp DNA Mini Kit» («Qiagen»). Полногеномное секвенирование ДНК осуществляли с использованием платформ для секвенирования «MiSeq» («Illumina») и DNBSEQ-G50 («MGI») с длиной прочтения

2 × 300 и 2 × 100. Сырые прочтения обрабатывали программой «Trim Galore v. 0.6.7» для удаления последовательностей адаптеров и обрезки по качеству. Контроль качества обработки проводили в программе «FastQC v. 0.11.9». Сборку геномов осуществляли *de novo* с помощью программного обеспечения «SPAdes assembler v. 3.13.1». Результаты сборки оценивали в «QUAST v. 5.2.0». Поиск генетических детерминант, кодирующих факторы вирулентности, и MLST-типирование проводили с помощью платформ онлайн-ресурса Center for Genomic Epidemiology<sup>1</sup>.

Исследование иммунного статуса проводили на 1-й и 7-й дни заболевания. Иммунологическое исследование включало определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G, С-реактивного белка, цитокинов: интерлейкина (ИЛ) -1 $\beta$ , -1, -2, -4, -5, -6, -7, -8, -10, фактора некроза опухоли- $\alpha$  и интерферона- $\gamma$ . Концентрацию сывороточных IgA, IgM, IgG и цитокинов оценивали при помощи твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест-Балтика»). Фекальный кальпротектин (неинвазивный маркер нейтрофильного интестинального воспаления) в пробах испражнений определяли методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа («R-Biopharm AG»).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы «Statistica

<sup>1</sup> Center for Genomic Epidemiology.

<sup>URL:</sup> <http://www.genomicsepidemiology.org/services>

for Windows v. 10» («StatSoft»). Количественные показатели оценивали по соответствию нормальному распределению с использованием критериев Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) и Колмогорова–Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, объединяли в вариационные ряды, в которых проводился расчёт средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $SD$ ). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы и нижнего и верхнего квартилей  $Me [Q_1; Q_3]$ . При сравнении средних величин в нормально распределённых совокупностях количественных данных использовали  $t$ -критерий Стьюдента, при сравнении независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных —  $U$ -критерий Манна–Уитни.

## Результаты

### Клинические и лабораторные данные

Средний показатель тяжести КБ по шкале Кларка составил  $12,6 \pm 1,6$  балла. Тяжесть КБ была оценена как средняя у 156 (76,85%) детей, как тяжёлая — у 35 (17,24%), как лёгкая — у 12 (5,91%). Изменения в гемограмме в 1-е сутки характеризовались нейтрофильным лейкоцитозом в диапазоне  $15\text{--}35 \times 10^9$  клеток/л и ускорением СОЭ в диапазоне 20–40 мм/ч. При повторных исследованиях на 7-е сутки у 16 (7,88%) пациентов сохранялись незначительные отклонения параметров гемограмм от нормальных значений. Повышение уровня С-реактивного белка было выявлено у 70,44% пациентов. Установлена сильная положительная корреляционная связь между тяжестью КБ, общим уровнем лейкоцитов ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,047$ ) и С-реактивного белка ( $r = 0,63$ ;  $p = 0,016$ ). Анализ уровней фекального кальпротектина выявил тенденцию к его более низкому содержанию в сыворотке крови пациентов со среднетяжёлой формой заболевания, по сравнению с тяжёлой —  $120,59 \pm 47,21$  и  $242,80 \pm 105,99$  мкг/г соответственно ( $p > 0,05$ ).

### Иммунологический статус пациентов с кампилобактериозом

Изучение цитокинового статуса показало, что уровни содержания интерферона- $\gamma$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  находились в пределах референсных значений и существенно не отличались у пациентов с разными степенями тяжести КБ. Наиболее значимые результаты получены при анализе провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8 и регуляторного ИЛ-10 (рис. 1).

В 1-е сутки заболевания повышение уровня ИЛ-1 $\beta$  выявлено у пациентов со средней и тяжёлой фор-

мами КБ, ИЛ-6 — только при тяжёлой форме. Концентрации этих цитокинов снижались к 7-му дню заболевания, однако лишь показатели ИЛ-6 достигали нормальных референсных значений. Несмотря на то, что уровень ИЛ-8 у пациентов с КБ у значительной части пациентов (44,1%) на 1-е сутки был в пределах референсных значений, отмечалось статистически значимое повышение данного показателя у пациентов с тяжёлой формой КБ по сравнению с остальными детьми ( $p = 0,002$ ). Повышение данного маркера в 1-е сутки заболевания было одним из наиболее значимых предикторов тяжёлого течения КБ ( $OR = 7,6 \pm 1,7$ ;  $p < 0,001$ ). Выявлена сильная корреляционная связь между уровнем ИЛ-8 и тяжестью КБ ( $r = 0,781$ ;  $p = 0,006$ ). К 7-м суткам заболевания этот показатель снижался у всех пациентов, однако при тяжёлом течении КБ оставался значительно выше нормы.

Регуляторный цитокин ИЛ-10 у всех пациентов в 1-й день заболевания не превышал границ референсных значений. В то же время на 7-й день этот показатель существенно превышал норму у пациентов с тяжёлым течением КБ, что может быть объяснено компенсаторной реакцией организма, направленной на предотвращение развития аллергических и аутоиммунных процессов.

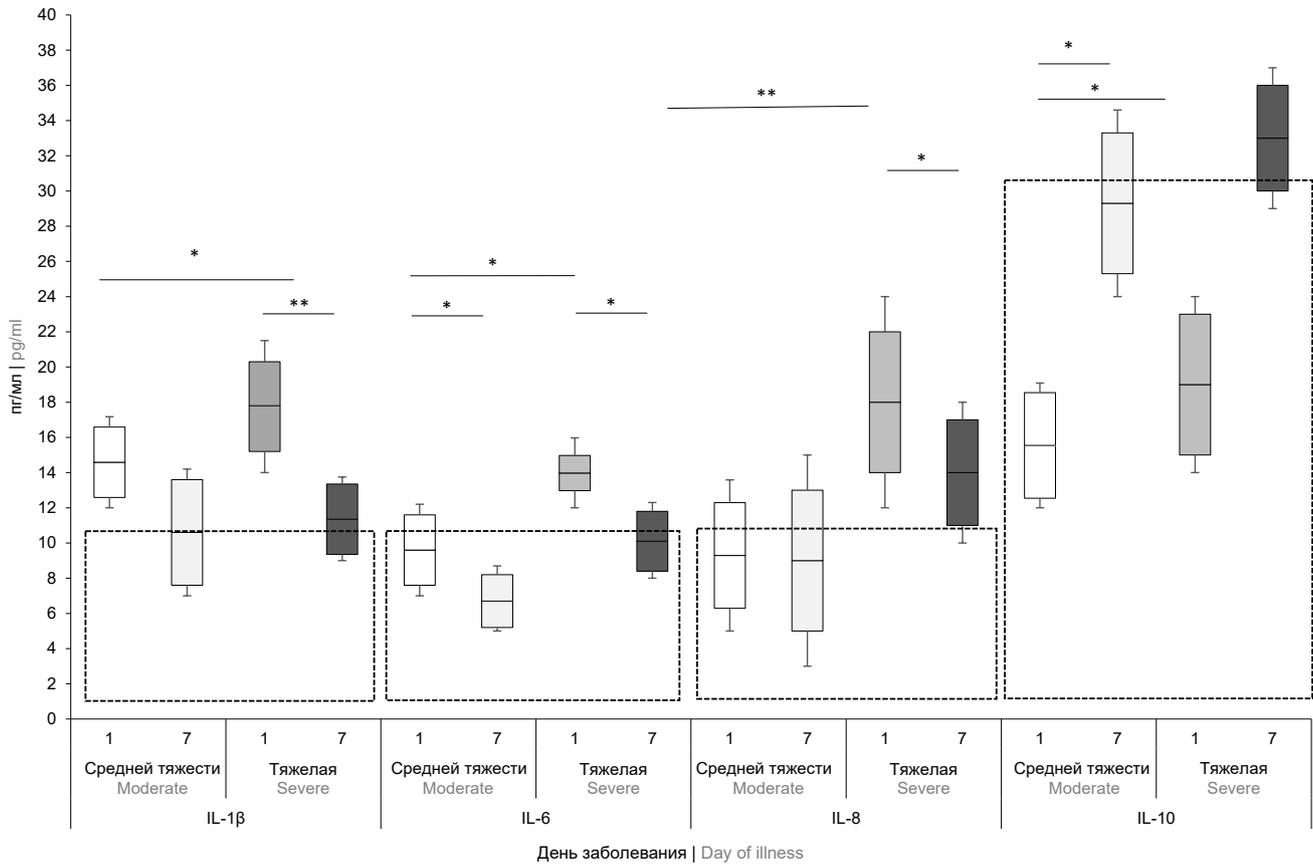
Исследование концентраций IgA, IgM и IgG в 1-е сутки заболевания показало, что вне зависимости от тяжести инфекции они находились в пределах референсных значений (рис. 2). К 7-м суткам наблюдалось повышение среднего уровня иммуноглобулинов, статистически значимое для IgA и IgM ( $p = 0,003$  и  $p = 0,021$  соответственно). Оба класса иммуноглобулинов вырабатываются в острый период иммунного ответа, которые появляются в крови при первом контакте с инфекцией.

Культуральным методом были выделены термотолерантные *Campylobacter* spp. в 48 из 203 исследованных проб испражнений от 28 детей с гастроэнтеритическим и 20 с энтероколитическим вариантами КБ, из них у 6 (12,50%) заболевание протекало в лёгкой степени, у 30 (62,50%) — в средней и у 12 (25,00%) — тяжёлой. При видовой идентификации установлено, что 32 штамма принадлежали к роду *C. jejuni*, 16 штаммов — *C. coli*.

### Частота обнаружения генов вирулентности кампилобактерий

Ключевые гены вирулентности, ответственные за хемотаксис, адгезию и колонизацию, инвазию, морфогенез жгутиков и капсулы, продукцию токсинов и сидерофоров, присутствовали во всех выделенных штаммах *C. jejuni* и *C. coli* (табл. 2).

Анализ патогенетически значимых генетических детерминант показал, что гены, ассоциированные с подвижностью (*flaA*, *flaB*, *flhA*, *flhB*, *flgB*, *flgE*, *fliM*, *fliY*), адгезий (*cadF*, *dnaJ*, *jlpA*, *pldA*, *racR*,

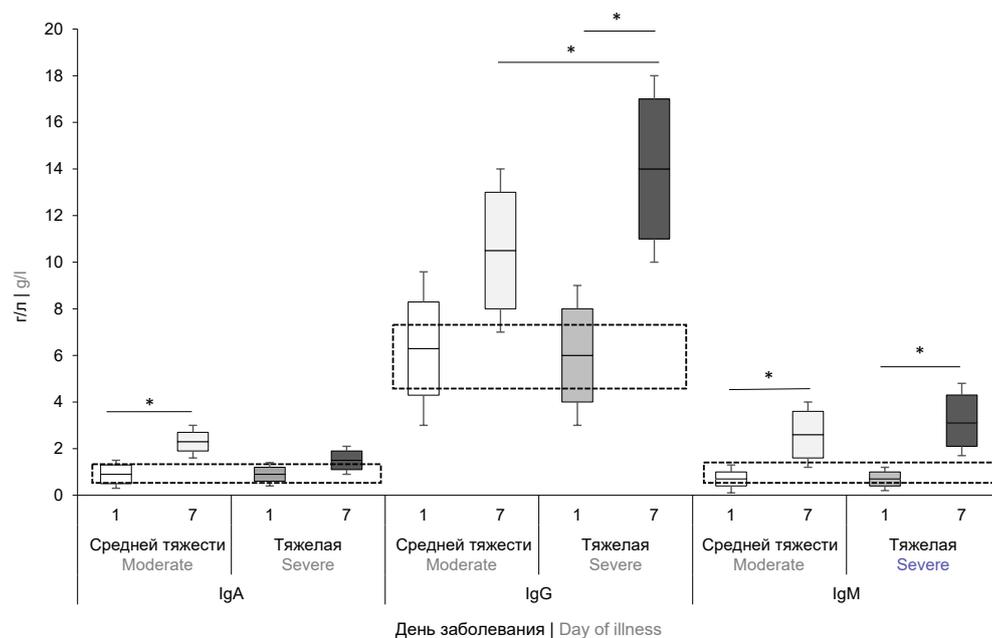


**Рис. 1.** Концентрация цитокинов в сыворотке крови детей при средней тяжести и тяжелой формах КБ на 1-е и 7-е сутки заболевания ( $n = 42$ ).

Здесь и на рис. 2: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,001$ . Рамкой выделены референсные значения.

**Fig. 1.** Concentration of cytokines in the blood serum of children with moderate and severe forms of campylobacteriosis on days 1 and 7 of the disease ( $n = 42$ ).

Here and in Fig. 2: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.001$ . Reference values are highlighted by a frame.



**Рис. 2.** Динамика уровня сывороточных иммуноглобулинов при КБ у детей ( $n = 46$ ).

**Fig. 2.** Dynamics of the level of serum immunoglobulins in children with campylobacteriosis ( $n = 46$ ).

**Таблица 2.** Частота выявления генов вирулентности в штаммах *Campylobacter* spp.  
**Table 2.** Frequency of detection of virulence genes in *Campylobacter strains* spp.

Гены и факторы вирулентности Genes and factors virulence	<i>C. jejuni</i> (n = 32)		<i>C. coli</i> (n = 16)		p	Всего (n = 48)   Total (n = 48)	
	n	%	n	%		n	%
<b>Подвижность   Mobility</b>							
<i>flaA</i>	32	100,00	16	100,00	0,05	48	100,00
<i>flaB</i>	16	50,00	14	87,50	0,011	30	62,50
<i>flhA</i>	28	87,50	12	75,00	0,05	40	83,33
<i>flhB</i>	30	93,75	14	87,50	0,05	44	91,67
<i>flgB</i>	32	100,00	16	100,00	0,05	48	100,00
<i>flgE</i>	25	78,13	16	100,00	0,05	41	85,42
<i>fliM</i>	32	100,00	16	100,00	0,05	48	100,00
<i>fliY</i>	32	100,00	16	100,00	0,05	48	100,00
<b>Адгезия   Adhesion</b>							
<i>cadF</i>	29	90,63	12	75,00	0,05	41	85,42
<i>dnaJ</i>	32	100,00	16	100,00	0,05	48	100,00
<i>jlpa</i>	20	62,50	7	43,75	0,05	27	56,25
<i>pldA</i>	22	68,75	7	43,75	0,05	29	60,42
<i>racR</i>	28	87,50	12	75,00	0,05	40	83,33
<i>virB11</i>	11	34,38	5	31,25	0,05	16	33,33
<b>Хемотаксис   Chemotaxis</b>							
<i>cheA</i>	30	93,75	16	100,00	0,05	46	95,83
<i>cheB</i>	31	96,88	13	81,25	0,05	44	91,67
<i>cheR</i>	24	75,00	12	75,00	0,05	36	75,00
<i>cheW</i>	30	93,75	10	62,50	0,0062	40	83,33
<i>cheY</i>	31	96,88	15	93,75	0,05	46	95,83
<i>cheZ</i>	28	87,50	9	56,25	0,015	37	77,08
<b>Инвазия   Infestation</b>							
<i>iamA</i>	29	90,63	15	93,75	0,05	44	91,67
<i>ciaB</i>	29	90,63	13	81,25	0,05	42	87,50
<i>ceuE</i>	24	75,00	16	100,00	0,05	40	83,33
<b>Токсины   Toxins</b>							
<i>cdtA</i>	20	62,50	10	55,56	0,05	30	62,50
<i>cdtB</i>	32	100,00	16	100,00	0,05	48	100,00
<i>cdtC</i>	21	65,63	12	75,00	0,05	33	68,75
<i>wlaN</i>	4	12,50	2	12,50	0,05	6	12,50
<b>Капсула   Capsule</b>							
<i>kpsM</i>	29	90,63	13	81,25	0,05	42	87,50
<b>Сидерофоры   Siderophores</b>							
<i>cfrA</i>	27	84,38	11	68,75	0,05	38	79,17
<i>Fur</i>	30	93,75	14	87,50	0,05	44	91,67

*virB11*), колонизацией (*cheA*, *cheB*, *cheR*, *cheW*, *cheY*, *cheZ*), инвазией (*iamA*, *ciaB*, *ceuE*), синтезом токсинов (*cdtA*, *cdtB*, *cdtC*, *wlaN*), капсулы (*kpsM*) и сидерофоров (*cfrA*, *Fur*) без статистически значимых различий встречались в штаммах *C. jejuni* и *C. coli* независимо от видовой принадлежности.

Распространённость генов, кодирующих синтез флагеллина жгутиков, по суммарным данным колебалась от 62,50% (*flaB*) до 100% (*flaA*, *flgB*, *fliM*, *fliY*). Анализ результатов детекции генов, ассоциированных с адгезией, показал, что все штаммы содержали ген *dnaJ*. Статистических различий

в присутствии генетических детерминант, кодирующих способность к хемотаксису выявлено не было. Все штаммы характеризовались наличием гена *cdtB*, ответственного за продукцию цитолетального токсина, участвующего в подавлении пролиферации энтероцитов с последующей их гибелью. Ассоциированные с инвазией гены *iamA*, *ciaB*, *ceuE* были выявлены у 91,67, 87,50, 83,33% штаммов *Campylobacter* spp. соответственно. Анализ присутствия генетических детерминант вирулентности, кодирующих синтез капсулы и сидерофоров, не выявил достоверных различий в штаммах *C. jejuni* и *C. coli*.

Установлено, что у пациентов с тяжёлым течением КБ в 83,3% случаев штаммы *Campylobacter* spp. характеризовались генотипом вирулентности *flgE*<sup>+</sup>, *cdtA*<sup>+</sup> и *cdtC*<sup>+</sup>. По данным многофакторного анализа, данный генотип повышает вероятность тяжёлого течения КБ в 12,57 [3,159; 50,019] раза ( $p < 0,001$ ).

#### Типы сиквенсов кампилобактерий и их географическое распространение

Филогенетический анализ показал, что некоторые штаммы, отнесённые к виду *C. jejuni*, образовали отдельную генетически обособленную группу. У 8 штаммов некоторые аллели, принадлежащие таксономическому кластеру *C. jejuni*, были обнаружены также у *C. coli* и наоборот, что вызвано генетической мозаикой, встречающейся внутри рода.

Проведено сравнение разнообразия конституциональных генов *C. coli* и *C. jejuni*. Среди 32 штаммов *C. jejuni* методом мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) было обнаружено 18 различных последовательностей МЛСТ, которые были сортированы на 12 различных комплексов. Географическое распространение выявленных генотипов в других регионах мира представлено в **табл. 3**.

При сопоставлении типов сиквенсов кампилобактерий, выделенных у пациентов, и данных международных баз данных было показано, что сходные сиквенс-типы наиболее распространены в странах Северной Америки (США и Канада), Северной Европы (Великобритания, Голландия) и Скандинавии (Дания, Швеция, Финляндия). Среди 16 штаммов *C. coli* было обнаружено 10 различных типов последовательностей МЛСТ. Максимально представлены различные типы сиквенсов в Великобритании, Голландии и Люксембурге. Характер географического распространения выделенных *C. jejuni* и *C. coli* у пациентов в проведённом исследовании имел целый ряд сходств, в частности, отмечалось доминирование сиквенс-типов, наиболее распространённых в Северной Европе. Тесные социально-экономические связи и географическая близость представленных стран создают предпосылки для реализации многообразных путей передачи возбудителя, что, вероятно, и объясняет подобное распределение.

## Обсуждение

Противоречия и отсутствие согласованности данных по формам заболевания и тяжести течения связаны с патогенным потенциалом возбудителя и различиями в иммунном реагировании. Предшествующие исследования продемонстрировали высокую консервативность жгутиковых генов, являющихся критически значимыми факторами вирулентности [19, 20], обеспечивающими колонизацию и выживание кампилобактерий [21]. Жгутики необходимы для сопротивления перистальтике кишечника, которая в противном случае могла бы вытеснить микроорганизм из желудочно-кишечного тракта [22]. Жгутиковая нить состоит из белка флагеллина, который кодируется двумя соседними генами: *flaA* и *flaB*. В работах L. Koolman и соавт. было показано, что *flaB*-отрицательные кампилобактерии демонстрируют частичную подвижность и могут сохранять жизнеспособность [23]. Однако в ряде других исследований имелись данные, что отсутствие *flaB* снижало колонизационную способность и вирулентность возбудителя [24]. Стоит также отметить, что отсутствие *flaB* достоверно чаще выявлялось у изолятов *C. jejuni* по сравнению с *C. coli*.

Гены *flhA* и *flhB*, участвующие в сборке жгутиков, по данным L. Koolman и соавт., критически необходимы для инвазии [25]. Среди изолятов в данном исследовании не выявлено ни одного штамма, у которого отсутствовали бы оба гена одновременно, что частично подтверждает данную гипотезу.

При анализе частоты выявления генов вирулентности обращало на себя внимание редкое обнаружение генов *virB11* и *wlaN*. Ген *virB11* кодирует гены, отвечающие за адгезию к энтероцитам [25]. По данным D. Vasop и соавт., выявление гена *virB11* приводило к резкому возрастанию способности к адгезии по сравнению со штаммами дикого типа [26]. Аналогичным образом ген *wlaN*, кодирующий b-1,3-галактозилтрансферазу, участвующую в синтезе клеточной стенки, многократно повышает способность кампилобактерий к закреплению на поверхности кишечного эпителия [27]. По всей видимости, частое выявление изолятов, не содержащих эти гены, свидетельствует об их вспомогательной роли, а их отсутствие не приводит к значительному снижению вирулентности.

Ген *wlaN* в ряде публикаций рассматривается как ключевой триггер иммунопатологических реакций, в частности, запускающий развитие аутоиммунных полирадикуллопатий [28]. Его низкая распространённость в исследуемой группе может частично объяснить отсутствие большого количества сообщений о подтверждённых случаях синдрома Гейна–Барре у детей после КБ в России.

Ген каталазы *katA* был выявлен у 78% изолятов. Данный ген способствует защите *Campylobacter* spp.

**Таблица 3.** Распространение типов сиквенсов и кор-геномных типов сиквенсов *C. jejuni* в различных странах (n = 32)  
**Table 3.** Distribution of sequence types and core-genomic sequence types *C. jejuni* in various countries (n = 32)

Номер штамма Strain number	Сиквенс-тип Sequence type	Дания Denmark	Великобритания UK	Голландия Holland	Австралия Australia	США USA	Канада Canada	Испания Spain	Норвегия Norway	Люксембург Luxembourg	Япония Japan	Уругвай Uruguay	Китай China	Бельгия Belgium	Франция France	Финляндия Finland	Швеция Sweden	Чехия Czech Republic		
E10796	21	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
E10797	137	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10798	38	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10800	48	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10801	3503	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10802	49	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10803	52	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10804	2100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10805	61	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10806	122	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10807	206	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10808	353	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10809	524	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10810	354	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10811	443	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10812	584	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10813	824	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
E10814	305	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Примечание.** «+» — присутствие; «-» — отсутствие *C. jejuni* в данной стране.  
**Note.** «+» — presence; «-» — absence of *C. jejuni* in a given country.

от окислительного стресса, повышает выживаемость внутри макрофагов. Одновременно наличие данного гена приводит к возрастанию устойчивости к воздействию антибактериальных препаратов [29]. Гены поглощения железа (*cfrA* и *fur*) также присутствовали в большинстве изолятов (79,17 и 91,67% соответственно).

В группе с тяжёлым течением КБ уровень IgA был статистически значимо меньше, чем при среднетяжёлом ( $p = 0,024$ ). Нельзя исключить, что дефицит IgA отрицательно сказывается на течении заболевания вследствие недостаточной нейтрализации токсинов возбудителя. Повышение уровня IgG, составляющих 75–80% антител в плазме, обеспечивающего длительную гуморальную защиту от повторного инфицирования, на фоне отмечалось только у пациентов с КБ тяжёлой степени ( $p = 0,039$ ). Очевидно, у этих пациентов элиминация кампилобактерий из организма запаздывала, что приводило к более длительной и массивной стимуляции иммунного ответа антигенами возбудителя. Ещё одним предиктором тяжёлого течения КБ оказалось повышение уровня ИЛ-8. ИЛ-8 рассматривается в качестве ключевого триггера неспецифической иммунной защиты, являясь хемоаттрактантом, воздействующим главным образом на нейтрофилы и моноциты [14]. Несомненное прогностическое значение продемонстрировала и оценка динамики уровня ИЛ-8. Длительное сохранение повышения данного маркера выступало в качестве прогностически неблагоприятного фактора и часто наблюдалось при затяжном течении заболевания. Обращало на себя внимание, что генотип возбудителя *flgE*<sup>+</sup>, *cdtA*<sup>+</sup>, *cdtC*<sup>+</sup> чаще выявляли при тяжёлом течении КБ при наличии значительных отклонений в параметрах иммунного реагирования, что, возможно, является дополнительной предпосылкой к тяжёлому течению заболевания. Анализ иммунологических параметров течения КБ с генотипом возбудителя *flgE*<sup>+</sup>, *cdtA*<sup>+</sup>, *cdtC*<sup>+</sup> позволил выявить статистически значимые отличия в уровне ИЛ-8 (0,013) и IgA ( $p = 0,021$ ) в 1-е сутки заболевания по сравнению с пациентами, у которых выявлялись другие генотипы возбудителей.

### Выводы

Таким образом, при анализе частоты распространённости сиквенс-типов кампилобактерий, выявленных у детей с клиникой кишечной инфекции, было установлено, что наиболее схожим является профиль выделяемых изолятов в странах Северной Америки (США и Канада), Северной Европы (Великобритания, Голландия) и Скандинавии (Дания, Швеция, Финляндия). Дети с инфекцией, вызванной *S. coli* и *S. jejuni* с генотипом *flgE*<sup>+</sup>, *cdtA*<sup>+</sup>, *cdtC*<sup>+</sup>, имели ряд клинических отличий в течении инфекционного процесса от пациентов другими геноти-

пами возбудителя. Выявление *Campylobacter* spp. с генотипом *flgE*<sup>+</sup>, *cdtA*<sup>+</sup>, *cdtC*<sup>+</sup> в 1-е сутки заболевания сопровождается более частым повышением уровня ИЛ-8 и понижением содержания IgA в сыворотке периферической крови, что может свидетельствовать о недостаточной эффективности иммунного ответа при инфицировании кампилобактериями данного генотипа. Нельзя исключить, что выявленные особенности иммунного реагирования при инфицировании кампилобактериями с генотипом *flgE*<sup>+</sup>, *cdtA*<sup>+</sup>, *cdtC*<sup>+</sup> лежат в основе длительного сохранения симптомов заболевания и увеличения тяжести заболевания. Учитывая высокую социальную и клиническую значимость КБ, целесообразно дальнейшее изучение генотипового состава циркулирующих возбудителей для оценки риска развития тяжёлых форм заболевания и формирования отдалённых осложнений заболевания.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

- Hameed A., Woodacre A., Machado L.R., Marsden G.L. An updated classification system and review of the lipooligosaccharide biosynthesis gene locus in *Campylobacter jejuni*. *Front. Microbiol.* 2020;11:677. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00677>
- Потапова Т., Ермоленко К., Холин А. и др. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями в Санкт-Петербурге на фоне пандемии COVID-19. *Журнал инфектологии.* 2022; 14(3):37–44. Potapova T.V., Ermolenko K.D., Kholin A., et al. Incidence of acute intestinal infections in Saint Petersburg during COVID-19 pandemic. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-3-37-44> EDN: <https://elibrary.ru/kikypp>
- Kaakoush N.O., Castaño-Rodríguez N., Mitchell H.M., Man S.M. Global epidemiology of *Campylobacter* infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015;28(3):687–720. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.00006-15>
- Климова О., Гончар Н., Раздьяконова И., Лобзин Ю. Этиологические и эпидемиологические особенности инфекционных гемоколитов у госпитализированных пациентов детского возраста. *Журнал инфектологии.* 2021;13(1):86–92. Klimova O.I., Gonchar N.V., Razd'yakonova I.V., Lobzin Yu.V. Etiological and epidemiological characteristics of infectious hemocolitis in hospitalized pediatric patients. *Journal Infectology.* 2021;13(1):86–92. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-86-92> EDN: <https://elibrary.ru/jxnncq>
- Жданов К.В., Захаренко С.М., Львов Н.И., Козлов К.В. Противодействие инфекциям в эпоху современных угроз. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2017; (6):85–91. Zhdanov K.V., Zakharenko S.M., Lvov N.I., Kozlov K.V. Counteracting infections in the age of current threats. *Infectious Diseases: News, Views, Education.* 2017;(6): 85–91. EDN: <https://elibrary.ru/zvghkz>
- Sher A.A., Ashraf M.A., Mustafa B.E., Raza M.M. Epidemiological trends of foodborne *Campylobacter* outbreaks in the United States of America, 1998–2016. *Food Microbiology.* 2021;97:103751. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fm.2021.103751>
- Dos Santos F.M.S., Low K.H., Chai L.C. Thermophilic and non-thermophilic *Campylobacter* species emits distinct volatile organic compounds in different culture media and growth phases. *Res. Square.* 2022. Preprint. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1247479/v1>

8. Callahan S.M., Dolislager C.G., Johnson J.G. The host cellular immune response to infection by *Campylobacter* spp. and its role in disease. *Infect. Immun.* 2021;89(8):e0011621. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.00116-21>
9. Kemper L., Hensel A. *Campylobacter jejuni*: targeting host cells, adhesion, invasion, and survival. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2023;107(9):2725–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-023-12456-w>
10. Tegtmeier N., Sharafutdinov I., Harrer A., et al. *Campylobacter* virulence factors and molecular host–pathogen interactions. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2021;431:169–202. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-65481-8\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-030-65481-8_7)
11. Wassenaar T.M. Toxin production by *Campylobacter* spp. *Clin. Microbiol. Rev.* 1997;10(3):466–76. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.10.3.466>
12. Lopes G.V., Ramires T., Kleinubing N.R., et al. Virulence factors of foodborne pathogen *Campylobacter jejuni*. *Microb. Pathog.* 2021;161(Pt. A):105265.13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105265>
13. Newby T.J. Protective immune responses in the intestinal tract. In: Newby T.J., Stokes C.R. Local Immune Responses of the Gut. Boca Raton;2019:143–98. DOI: <https://doi.org/10.1201/9780429279508>
14. Жданов К., Яременко М., Финогеев Ю., Захаренко С. Иммуно-патогенетические аспекты лихорадки у инфекционных больных. *Журнал инфектологии.* 2014;5(1):5–17. Zhdanov K.V., Yaremenko M.V., Finogeev Yu.P., Zakharenko S.M. Clinical and pathogenetic aspects of fever in patients with infectious diseases. *Journal Infectology.* 2014;5(1):5–17. EDN: <https://elibrary.ru/redmqr>
15. Goni M., Muhammad I., Goje M., et al. *Campylobacter* in dogs and cats; its detection and public health significance: a review. *Adv. Anim. Vet. Sci.* 2017;5(6):239–48. DOI: <https://doi.org/10.17582/journal.aavs/2017/5.6.239.248>
16. Савиных М.В., Калужских Т.И., Савиных Н.А., Егорова Т.В. Клинико-эпидемиологические аспекты сальмонеллеза и кампилобактериоза у детей. *Журнал инфектологии.* 2020;12(4 S1):97. Savinykh M.V., Kaluzhskikh T.I., Savinykh N.A., Egorova T.V. Clinical and epidemiological aspects of salmonellosis and campylobacteriosis in children. *Journal Infectology.* 2020;12(4 S1):97. EDN: <https://elibrary.ru/ruwekh>
17. Горелов А.В. Кампилобактериоз у детей. *Инфекционные болезни.* 2004;2(3):80–2. Gorelov A.V. Campylobacteriosis in children. *Infectious Diseases.* 2004;2(3):80–2. EDN: <https://elibrary.ru/iadkjk>
18. Shahreza M.S., Dehkordi N.G., Nassar M.F., Al-Saedi R. Genotyping of *Campylobacter jejuni* isolates from raw meat of animal species. *Acad. J. Health Sci. Medicina Balear.* 2022;47(4):52–7.
19. Strakova N., Michova H., Shagieva E., et al. Genotyping of *Campylobacter jejuni* and prediction tools of its antimicrobial resistance. *Folia Microbiol. (Praha).* 2024;69(1):207–19. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12223-023-01093-5>
20. Peters S., Pascoe B., Wu Z., et al. *Campylobacter jejuni* genotypes are associated with post-infection irritable bowel syndrome in humans. *Commun. Biol.* 2021;4(1):1015. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02554-8>
21. Datta S., Niwa H., Itoh K. Prevalence of 11 pathogenic genes of *Campylobacter jejuni* by PCR in strains isolated from humans, poultry meat and broiler and bovine faeces. *J. Med. Microbiol.* 2003;52(Pt. 4):345–8. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05056-0>
22. Müller J., Schulze F., Müller W., Hänel I. PCR detection of virulence-associated genes in *Campylobacter jejuni* strains with differential ability to invade Caco-2 cells and to colonize the chick gut. *Vet. Microbiol.* 2006;113(1-2):123–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.10.029>
23. Jones M.A., Marston K.L., Woodall C.A., et al. Adaptation of *Campylobacter jejuni* NCTC11168 to high-level colonization of the avian gastrointestinal tract. *Infect. Immun.* 2004;72(7):3769–76. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.72.7.3769-3776.2004>
24. Hendrixson D.R., DiRita V.J. Identification of *Campylobacter jejuni* genes involved in commensal colonization of the chick gastrointestinal tract. *Mol. Microbiol.* 2004;52(2):471–84. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.03988.x>
25. Koolman L., Whyte P., Burgess C., Bolton D. Virulence gene expression, adhesion and invasion of *Campylobacter jejuni* exposed to oxidative stress (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). *Int. J. Food Microbiol.* 2016;220:33–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.01.002>
26. Konkel M.E., Klena J.D., Rivera-Amill V., et al. Secretion of virulence proteins from *Campylobacter jejuni* is dependent on a functional flagellar export apparatus. *J. Bacteriol.* 2004;186(11):3296–303. DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.186.11.3296-3303.2004>
27. Koolman L., Whyte P., Burgess C., Bolton D. Distribution of virulence-associated genes in a selection of *Campylobacter* isolates. *Foodborne Pathog. Dis.* 2015;12(5):424–32. DOI: <https://doi.org/10.1089/fpd.2014.1883>
28. Bacon D.J., Alm R.A., Burr D.H., et al. Involvement of a plasmid in virulence of *Campylobacter jejuni* 81-176. *Infect. Immun.* 2000;68(8):4384–90. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.68.8.4384-4390.2000>
29. Talukder K.A., Aslam M., Islam Z., et al. Prevalence of virulence genes and cytolethal distending toxin production in *Campylobacter jejuni* isolates from diarrheal patients in Bangladesh. *J. Clin. Microbiol.* 2008;46(4):1485–8. DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.01912-07>
30. Guirado P., Paytubi S., Miró E., et al. Differential distribution of the wlaN and cgtB genes, associated with Guillain–Barré syndrome, in *Campylobacter jejuni* isolates from humans, broiler chickens, and wild birds. *Microorganisms.* 2020;8(3):325. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030325>
31. Hwang S., Ryu S., Jeon B. Roles of the superoxide dismutase SodB and the catalase KatA in the antibiotic resistance of *Campylobacter jejuni*. *J. Antibiot. (Tokyo).* 2013;66(6):351–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/ja.2013.20>

#### Информация об авторах

Лобзин Юрий Владимирович — д.м.н., профессор, академик РАН, Президент ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург, Россия; зав. каф. инфекционных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

Ермоленко Константин Дмитриевич<sup>✉</sup> — к.м.н., зав. научно-исследовательского отдела кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург, Россия, [ermolenko.kd@yandex.ru](mailto:ermolenko.kd@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>

Макарова Мария Александровна — д.м.н., в.н.с., зав. лаб. кишечных инфекций НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия; доцент каф. медицинской микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-3600-2377>

#### Information about the authors

Yury V. Lobzin — D. Sci. (Med.), Professor, RAS Full Member, President, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; Head, Department of infection diseases, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6934-2223>

Konstantin D. Ermolenko<sup>✉</sup> — Cand. Sci. (Med.), Head, Research department of intestinal infections, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia, [ermolenko.kd@yandex.ru](mailto:ermolenko.kd@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>

Maria A. Makarova — D. Sci. (Med.), leading researcher, Head, Department of intestinal infections, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of medical microbiology, I.I. Mechnikov North-

*Кафтырева Лидия Алексеевна* — д.м.н., в.н.с. группы эпидемиологии брюшного тифа НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. медицинской микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-0989-1404>

*Мартенс Эльвира Акрамовна* — к.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ДНКЦИБ ФМБА, Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры медицинской микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-6093-7493>

*Полев Дмитрий Евгеньевич* — к.б.н., с.н.с. группы метагеномных исследований НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-9679-2791>

*Ермоленко Елена Игоревна* — д.м.н., зав. лаб. молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; профессор каф. медицинской микробиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2569-6660>

**Участие авторов:** *Лобзин Ю.В.* — написание статьи, работа с источниками литературы; *Ермоленко К.Д.* — работа с пациентами, сбор биологического материала, анализ данных, разработка базы данных, написание статьи, работа с источниками литературы; *Макарова М.А.* — сбор данных, написание статьи, работа с источниками литературы; *Кафтырева Л.А.* — сбор данных, написание статьи, работа с источниками литературы; *Полев Д.Е.* — сбор данных, анализ баз данных; *Мартенс Э.А.* — сбор данных, проведение лабораторных исследований, выделение культур кампилобактерий, написание статьи, работа с источниками литературы; *Ермоленко Е.И.* — сбор данных, написание статьи, работа с источниками литературы. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 12.03.2024;  
принята к публикации 12.05.2024;  
опубликована 29.06.2024

Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-3600-2377>

*Lidia A. Kaftyreva* — D. Sci. (Med.), leading researcher, Typhoid epidemiology group, Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia; Professor, Department of medical microbiology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-0989-1404>

*Elvira A. Martens* — Cand. Sci. (Med.), Head, Clinical diagnostic laboratory, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia; Assistant Professor, Department of medical microbiology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-6093-7493>

*Dmitry E. Polev* — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Metagenomic research group, Saint-Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-9679-2791>

*Elena I. Ermolenko* — D. Sci. (Med.), Head, Laboratory of molecular microbiology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia; Professor, Department of medical microbiology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2569-6660>

**Author contribution:** *Lobzin Yu.V.* — article writing, work with literature sources; *Ermolenko K.D.* — work with patients, collection of biological material, data analysis, database development, article writing, work with literature sources; *Makarova M.A.* — data collection, article writing, work with literature sources; *Kaftyreva L.A.* — data collection, article writing, work with literature sources; *Polev D.E.* — data collection, database analysis; *Martens E.A.* — data collection, laboratory research, isolation of campylobacter cultures, article writing, work with literature sources; *Ermolenko E.I.* — data collection, article writing, work with literature sources. All authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a final approval of the version to be published.

The article was submitted 12.03.2024;  
accepted for publication 12.05.2024;  
published 29.06.2024