

МИКРОБИОЛОГИЯ

Научная статья

УДК 579.258

EDN: JAVYIY

doi: 10.17072/1994-9952-2025-3-270-278



Молекулярно-генетическая характеристика патогенности штаммов лактозонегативной *Escherichia coli*, выделенных у больных COVID-19 и в постковидный период

Марина Вячеславовна Назарова^{1✉}, Андрей Владимирович Мастиленко²,
Наталья Иосифовна Потатуркина-Нестерова³

¹⁻³ Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

^{1✉} manazarova104@gmail.com

² mav0608@yandex.ru

³ microprofi@gmail.com

Аннотация. Проведено проспективное молекулярно-генетическое исследование клинических изолятов лактозонегативной *Escherichia coli*, выделенных у больных COVID-19 в острый период заболевания (1-ая группа обследованных). 2-ю и 3-ю группы составили пациенты с отдаленными последствиями COVID-19 – через 3 месяца и через 6 месяцев соответственно. Диагноз подтверждали методом ПЦР РНК SARS Cov-2 с обратной транскрипцией. Произведено определение полных нуклеотидных последовательностей участков генов патогенности, кодирующих синтез фимбриальных адгезинов (*fimH*), аэробактина (*aer*), белка IbeA (*ibeA*) и гемолизина (*hlyF*). Проведен биоинформационный анализ консервативных участков исследованных фрагментов геномов лактозонегативной *E. coli*. Установлено, что частота встречаемости олигонуклеотидных последовательностей генов, детерминирующих патогенность, в первой группе составила 95.2%, во второй – 95.2%, в третьей – 100% (в контрольной группе здоровых – 20.0% изолятов), что свидетельствует о повышении патогенного потенциала исследованных штаммов лактозонегативной *E. coli* во всех группах. В первой группе ген *fimH* обнаружен у 81.0%, ген *aer* – у 33.3%, ген *ibeA* – у 23.8%, ген *hlyF* – у 19.0% штаммов. Во второй группе ген *fimH* выявлен у 88.3%, ген *ibeA* – у 26.2%, ген *aer* – у 31.0%, ген *hlyF* – у 9.5% штаммов. В третьей группе ген *fimH* обнаружен у 100.0% штаммов, ген *aer* – у 64.0%, ген *ibeA* – у 56.0%, ген *hlyF* – у 40.0%. В контроле ген *fimH* и ген *aer* были выявлены у 10.0% и 10.0% штаммов соответственно. Следовательно, наиболее встречаемым геном явился *fimH*. Частота его встречаемости в первой группе в 8.1, во второй – в 8.8 и в третьей – в 10.0 раз была выше контрольных значений, гена *aer* – в 3.3, 3.0 и 6.4 раза соответственно.

Ключевые слова: гены патогенности, *Escherichia coli*, COVID-19, микробиота кишечника

Для цитирования: Назарова М. В., Мастиленко А. В., Потатуркина-Нестерова Н. И. Молекулярно-генетическая характеристика патогенности штаммов лакто-зонегативной *Escherichia coli*, выделенных у больных COVID-19 и в постковидный период // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2025. Вып. 3. С. 270–278. <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-2-270-278>.

MICROBIOLOGY

Original article

Molecular and genetic characteristics of pathogenicity of lactose-negative strains *Escherichia coli* isolated from COVID-19

Marina V. Nazarova^{1✉}, Andrey V. Mastilenko², Natalia I. Potaturkina-Nesterova³

¹⁻³ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

^{1✉} manazarova104@gmail.com

² mav0608@yandex.ru

³ microprofi@gmail.com

Abstract. We identified the genetic determinants of the pathogenicity of this species. The prospective molecular genetic study of lactose-negative *E. coli* isolates was performed using PCR-RT. We determined the complete nucleotide sequences of the gene regions encoding the synthesis of fimbrial adhesins (*fimH*), aerobactin (*aer*), IbeA protein (*ibeA*) and hemolysin (*hlyF*) and performed a bioinformatic analysis of the conserved regions

of the studied fragments of the genomes of lactose-negative *E. coli*. We found that the frequency of occurrence of oligonucleotide sequences of genes determining pathogenicity in the first group was 95.2%, in the second – 95.2%, in the third – 100% (in the control – 20.0% of isolates). This indicates an increased pathogenicity of the studied strains of lactose-negative *E. coli* in all groups. In the first group, the *fimH* gene was found in 81.0%, the *aer* gene in 33.3%, the *ibeA* gene in 23.8%, and the *hlyF* gene in 19.0% of the strains. In the second group, the *fimH* gene was detected in 88.3%, the *ibeA* gene in 26.2%, the *aer* gene in 31.0% and the *hlyF* gene in 9.5% of the strains. In the third group, the *fimH* gene was found in 100.0% of the strains, the *aer* gene – in 64.0%, the *ibeA* gene – in 56.0% and the *hlyF* gene – in 40.0%. In the control, the *fimH* gene and the *aer* gene were detected in 10.0% and 10% of the strains, respectively. Therefore, the *fimH* gene has the highest frequency of occurrence.

Keywords: pathogenicity genes, *Escherichia coli*, COVID-19, intestinal microbiota

For citation: Nazarova M. V., Mastilenko A. V., Potaturkina-Nesterova N. I. [Molecular and genetic characteristics of pathogenicity of lactose-negative strains *Escherichia coli* isolated from COVID-19]. *Bulletin of the Perm University. Biology*. Iss. 3 (2025): pp. 270-278. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.17072/1994-9952-2025-3-270-278>.

Введение

Больший интерес исследователей вызывает изучение COVID-19 в острый период заболевания, в то время как полученные в последние годы данные свидетельствуют о развитии отдаленных последствий заболевания, которые пока остаются недостаточно изученными [Корсунский, Белоусова, Будзинская, 2023]. Отдаленные симптомы заболевания могут сохраняться после завершения острой фазы и обладать дальнейшим разрушительным действием [Gupta et al., 2020].

Выявление поражений различных органов и систем после завершения острой фазы заболевания нашло свое отражение в Международном классификаторе болезней 10-го пересмотра, в который был внесен отдельный код для описания постковидного синдрома (ПКС): «U09.9 – состояние после COVID-19» (МКБ-10, код рубрики U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточнённое»). ПКС развивается или продолжается после окончания ковидной инфекции и длится от 12 недель до 12 месяцев и более [43-я Всемирная ..., 2023].

В последние годы показано наличие отсроченных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), когда у переболевших коронавирусной инфекцией развиваются осложнения в течение нескольких недель или же месяцев после заражения [Megyeri et al., 2021]. Данные, полученные Elmunzer et al. и Rizvi et al., также свидетельствуют о симптомах поражения ЖКТ, которые могут проявляться как с первых дней заболевания COVID-19, так и после выздоровления [Elmunzer et al., 2021; Rizvi et al., 2021].

Описаны основные гастроинтестинальные жалобы и наиболее распространённые гастроэнтерологические симптомы в постковидный период [Шилов, 2022]. Авторами представлены результаты проведенного исследования факторов риска развития нарушений со стороны системы пищеварения у больных, перенесших коронавирусную инфекцию, и даны рекомендации по включению пробиотических препаратов в схемы лечения длительно текущего коронавирусного синдрома.

Установлено, что у больных COVID-19 происходят качественные и количественные изменения микробиоты кишечника. Так, Zuo et al. [2020] показано изменение микробного состава данного биотопа при COVID-19 с превалированием условно-патогенных микроорганизмов и даже наличием корреляции между их количеством и тяжестью течения заболевания.

По данным Лутовиной с соавт., при продолжительных респираторно-вирусных инфекциях происходит увеличение количественных показателей *E. coli* в микробиоте кишечника. Авторами отмечена высокая частота встречаемости лактозонегативной *E. coli* – у 75.9% обследованных [Лутовина и др., 2017]. Аналогичные результаты представлены в работе Поповой и соавт. [2024].

Показано, что при ковидной инфекции происходит увеличение более чем в 30 раз количественных показателей лактозонегативной *Escherichia coli*, известной способностью вызывать состояния, характерные для кишечных заболеваний, по сравнению с аналогичными данными у здоровых людей [Назарова, Потатуркина-Нестерова, Ильина, 2024]. Однако до сих пор остаются мало изученными механизмы реализации патогенности у представителей микроценоза кишечника в остром и постковидном периодах.

E. coli является одним из наиболее значимых симбионтов кишечника, выполняющим ряд жизненно важных для макроорганизма функций [Ильина, Карпеева, Гусева, 2008; Кузнецова, Гизатуллина, 2019]. В то же время кишечная палочка, обладая высокой пластичностью генома, способна проявлять выраженную патогенную активность. Обмен мобильными генетическими элементами приводит к появлению новых вариантов вида с более высоким патогенным потенциалом [Иванова и др., 2014].

Важнейшими факторами патогенности *E. coli* являются адгезины, гемолизины, аэробактин и инвазивный белок IbeA [Johnson, 1991; Жабченко, 2013]. К генетическим структурам, детерминирующим фимбриальную активность, относится ген *fimH*, обеспечивающий взаимодействие с маннозой [Устюжанин, Чистякова, Ремизова, 2020; Новикова и др., 2023]. Аэробактин кодируется геном *aer* и отвечает за связы-

вание и перенос железа в бактериальную клетку для накопления в биотопах, что обеспечивает устойчивость кишечной палочки к антимикробному белку лактоферрину [Здвижкова, Андрющенко, 2017; Raeispour, Ranjbar, 2018].

Гемолизин кодируется несколькими генами, среди которых наибольший интерес вызывает ген *hlyF*, который экспрессируется *E. coli*, имеющей способность вызывать инфекции даже вне кишечной локализации [Murase et al., 2016; Здвижкова, Андрющенко, 2017].

Белок *IbeA* выступает фактором вирулентности кишечной палочки, отвечающий за ее способность к инвазии. Он кодируется геном *ibeA* и экспрессируется, как правило, *E. coli*, вызывающими также внекишечные инфекции [Germon et al., 2005]. Однако проблема молекулярно-генетической характеристики кишечной микробиоты, обнаруживаемой в острый и постковидный периоды COVID-19, в настоящее время остается мало изученной. Это свидетельствует о необходимости дополнительных исследований генетических детерминант патогенности представителей микробного консорциума кишечника для определения возможного их участия в развитии патологических состояний, ассоциированных с COVID-19 и постковидным состоянием.

В связи с этим целью исследования явилось выявление генов патогенности, детерминирующих адгезивную и гемолитическую активность, а также способность образования аэробактина и инвазивного белка *IbeA* у лактозонегативной *E. coli*, выделенной у пациентов в острый и постковидный периоды COVID-19.

Материалы и методы исследования

В изучаемую когорту вошли пациенты без признаков поражения желудочно-кишечного тракта в острый и постковидный периоды COVID-19. Диагноз подтверждали методом ПЦР РНК SARS Cov-2.

Объектом исследования служили 21 штамм лактозонегативной *E. coli*, выделенные у больных COVID-19 (первая группа), 42 – через 3 месяца (вторая группа) и 25 – через 6 месяцев от начала заболевания (третья группа). Контрольную группу составили штаммы лактозонегативной *E. coli*, выделенные у клинически здоровых людей, репрезентативных по полу и возрасту.

Забор копрологических проб производили общепринятым методом [Сигидаев и др., 2014]. Культивирование кишечной микробиоты проводили в соответствии с Приказом МЗ РФ № 231 [Об утверждении ..., 2003]. Культуры лактозонегативной *E. coli* получали на среде Мюллера–Хинтона (НИИ центр фармакотерапии, ЗАО, Санкт-Петербург) при температуре 37°C.

Идентификацию представителей кишечной микробиоты осуществляли при помощи автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 Compact (Biomerieux, Франция).

Для характеристики патогенного потенциала полученных штаммов лактозонегативной *E. coli* методом ПЦР-РВ выявляли гены, детерминирующие синтез фимбриальных адгезинов (*fimH*), аэробактина (*aer*), гемолизина (*hlyF*) и инвазивного белка (*ibeA*). Бактериальную ДНК выделяли из суточной культуры лактозонегативной *E. coli* с помощью набора реагентов «ДНК-сorb-A-вариант 100» (АмплиСенс, Москва) согласно инструкции производителя. Для очистки и выделения нуклеиновых кислот использовали Таq-ДНК-полимеразу с ингибирующими активность фермента антителами (состав набора: дезокси-нуклеозидтрифосфаты, 2.5 mM, 500 мкл; 10-кратный ПЦР буфер, 500 мкл; MgCl₂, 25 mM, 500 мкл; Таq ДНК-полимераза с ингибирующими активность фермента антителами, 5 Е/мкл, 50 мкл; деионизированная вода, 2x1.7 мл) (ООО «Синтол», Москва) [Мастиленко и др., 2014; Феоктистова и др., 2022].

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Excel-2024

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенных исследований определены полные нуклеотидные последовательности участков генов и проведен биоинформационный анализ консервативных участков исследуемых фрагментов геномов лактозонегативной *E. coli* согласно протоколу проведения амплификации (таблица).

Протокол проведения амплификации

[Amplification protocol]

№ шага	Температура, t °C	Время, сек	Количество повторов
1	95	300	1
2	95	10	5
	60	30	
3	95	5	50
	60	10-флуоресценция	

В результате генетического анализа выявлено наличие генов *fimH*, *aer*, *ibeA*, *hlyF*, детерминирующих патогенность клинических изолятов лактозонегативной *E. coli*. Во всех случаях наблюдалось превыше-

ние порога сигнала по каналу Fam, что свидетельствует о наличии искомых нуклеотидных последовательностей в пробах (рис. 1).

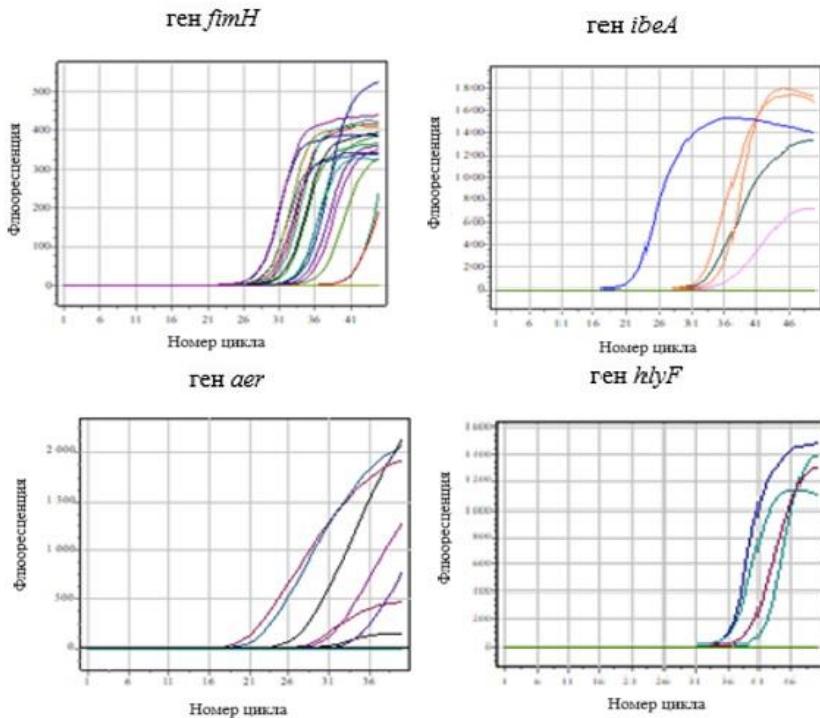


Рис. 1. Результаты амплификации фрагмента генов лактозонегативной *E. coli* в первой группе

[Results of amplification of a fragment of genes of lactose-negative *E. coli* in the first group]

Выявление нуклеотидных последовательностей у лактозонегативной *E. coli* показало присутствие генов патогенности у 95.2% штаммов в первой и во второй группах соответственно и у 100.0% штаммов в третьей группе (рис. 2).

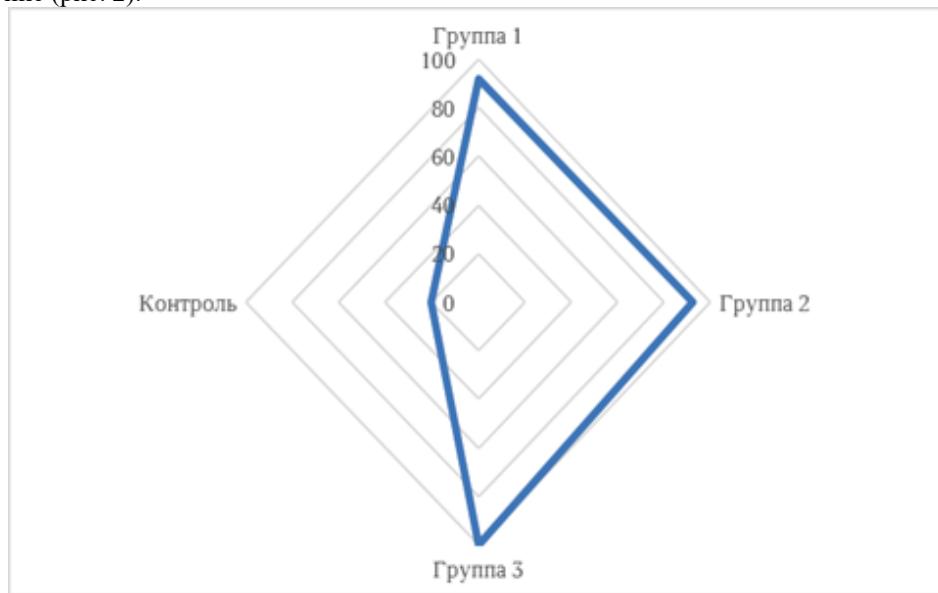


Рис. 2. Частота встречаемости генов патогенности лактозонегативной *E. coli* в группах

[Frequency of the occurrence of genes of lactose-negative pathogenicity *E. coli* in groups]

В контроле гены патогенности обнаружены у 20.0% штаммов. Так, гены *fimH* и *aer* были выявлены лишь у 10.0% штаммов. Гены *ibeA* и *hlyF* у лактозонегативной *E. coli* в контроле не выявлены (рис. 3).

В первой группе ген *fimH* обнаружен у 81.0%, *aer* – у 33.3%, *ibeA* – у 23.8%, *hlyF* – у 19.0% штаммов. У 4.8% штаммов наличие генов, детерминирующих патогенность, не выявлено. Установлено одновре-

менное присутствие трех генов патогенности у 19.0% штаммов, двух – у 23.8%. У 52.4% штаммов установлено присутствие только одного гена.

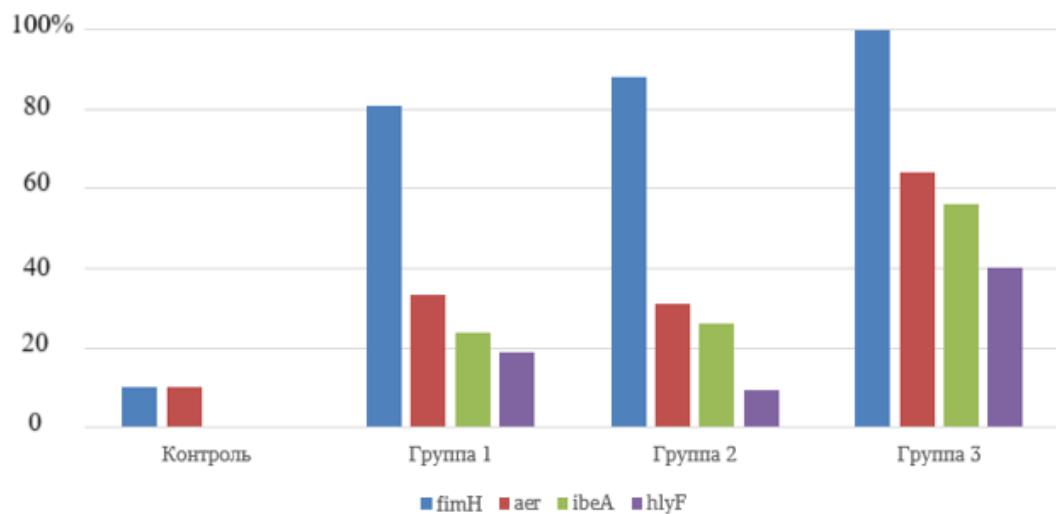


Рис. 3. Встречаемость генов *fimH*, *aer*, *ibeA* и *hlyF* лактозонегативной *E. coli* в группах

[The occurrence of *fimH*, *aer*, *ibeA* and *hlyF* genes of lactose-negative *E. coli* in groups]

Во второй группе ген *fimH* обнаружен у 88.3%, *ibeA* – у 26.2%, *aer* – у 31.0%, *hlyF* – у 9.5% штаммов. У 4.8% штаммов наличие генов патогенности не установлено. Одновременное присутствие четырех генов выявлено у 21.4% штаммов, трех – у 38.1% и двух – у 26.2%. Наличие одного гена патогенности отмечено у 9.5% штаммов.

В третьей группе гены патогенности лактозонегативной *E. coli* выявлены у всех исследованных изолятов. Так, ген *fimH* обнаружен у 100.0% штаммов, *aer* – у 64.0%, *ibeA* – у 56.0%, *hlyF* – у 40.0%. Одновременное присутствие четырех генов патогенности установлено у 24.0% штаммов, трех – у 48.0% и двух генов – у 28.0% штаммов.

Следовательно, отмечается повышение экспрессии генов, детерминирующих патогенность лактозонегативной *E. coli* не только при COVID-19, но и в постковидный период.

COVID-19 часто сопровождается симптомами поражения ЖКТ и изменением состава кишечной микробиоты [Садретдинова и др., 2022]. Это может быть связано с непосредственным воздействием вируса, а также лекарственных веществ (антибиотики и др.) на слизистую оболочку ЖКТ и взаимодействующие с ней микроорганизмы.

При коронавирусной инфекции рецепторы слизистой оболочки кишечника ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) обильно экспрессируются в ЖКТ, что способствует ее прямому поражению со стороны SARS-CoV-2 и непрямому повреждению через усиление системного воспаления. Хроническое системное воспаление и иммунный ответ, развивающиеся после окончания острой фазы COVID-19, вызывают отсроченные осложнения [Papa et al., 2020]. АПФ-2 экспрессируется в эпителиальных клетках желудка, двенадцатиперстной кишки, подвздошной и прямой кишки в 100 раз интенсивнее, чем в легких. По мнению исследователей, проникновение SARS-CoV-2 происходит посредством связывания вирусного белка с рецептором АПФ-2 и расщепления S-белка трансмембранный сериновой протеазой 2-го типа (ТСП-2), которая способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. Считается, что вирионы SARS-CoV-2 могут разрушать эпителиальные клетки, вызывая их десквамацию и эрозию, что, наряду с воспалением и «цитокиновым штурмом», создает условия, требующие активизацию конкурентной борьбы за сайты адгезии [Садретдинова и др., 2022].

Происходящее повышение патогенности кишечных палочек в постковидный период можно объяснить нарушениями нормального физиологического состояния кишечника, проявляющегося в нарушении биохимических процессов и состояния слизистой оболочки. Данные патологические изменения среды вегетирования *E. coli* приводят к нарушению микробного равновесия и изменению свойств кишечной палочки [Юсупов, Одилова, Шайкулов, 2021]. *E. coli* обладает высокой пластичностью генома, связанной с мобильными «островами» патогенности [Мурзабаева и др., 2016; Хуснудинова и др., 2024], вследствие чего в процессе адаптации происходит повышение их патогенного потенциала. Это подтверждается работами Ивановой с соавт. [2013, 2015], в которых показано усиление патогенности *E. coli* в условиях

повышенной конкурентности при нарушении видового состава микробиоты кишечника. Авторами также отмечена необходимость комплексных исследований факторов патогенности для определения этиологической значимости данного микроорганизма.

По данным Kaczmarek et al. [2017] и Sarowska et al. [2019], лактозонегативные штаммы *E. coli* способны нести в своем геноме гены, определяющие их патогенность (*fimH*, *aer*, *ibeA*, *hlyF*). Kaczmarek et al. [2017] определили закономерность, при которой гемолизин HlyF встречался у данной бактериальной группы лишь у 1.7%, а гены, flankирующие фимбриальные антигены, были выявлены у 86% исследованных штаммов.

Результаты указывают на необходимость дополнительных генетических исследований патогенного потенциала лактозонегативной *E. coli* не только при COVID-19, но и в постковидный период.

Заключение

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о повышении экспрессии генов, детерминирующих патогенность лактозонегативной *E. coli* у больных COVID-19, через 3 месяца происходило дальнейшее накопление данных генов, достигавшее максимума через 6 месяцев от начала заболевания. В 1-ой и 2-ой группах частота выявления генов патогенности была одинакова и составляла 95.2%. Наибольших значений данный показатель достигал в 3-й группе (100.0%). Наиболее часто выявляемый ген – *fimH*, детерминирующий адгезивную активность *E. coli*. Частота его встречаемости в 1-ой группе в 8.1, во 2-ой в 8.8 и в 3-й в 10.0 раз превышала контрольные значения, гена *aer* – в 3.3, в 3.0 и в 6.4 раза соответственно. Данные результаты исследования являются подтверждением возрастающей в настоящее время обеспокоенности долгосрочными последствиями COVID-19, требующими дальнейшего изучения.

Список источников

1. 43-я Всемирная ассамблея здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия [Электронный ресурс] URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (дата обращения: 03.07.2023).
2. Жабченко И.А. Уропатогенные штаммы *Escherichia coli*: особенности функционирования, факторы вирулентности, значение в клинической практике // Таврический медико-биологический вестник. 2013. № 16. С. 201–206. EDN: TFRICX.
3. Здвижкова И.А., Андрющенко С.В. Скрининг генетических детерминант патогенного потенциала энтеробактерий // Вестник Оренбургского государственного университета. 2017. № 9. С. 57–61. EDN: YLQHTE.
4. Иванова Е.И. и др. Детекция некоторых генов, кодирующих факторы патогенности у типичных изолятов *Escherichia coli* // Acta Biomedica Scientifica. 2014. № 5. С. 89–94. EDN: TMENDD.
5. Иванова Е.И. и др. Определение частоты встречаемости генов, кодирующих способность к формированию связывания пилей у аутоштаммов *Escherichia coli* // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 1. С. 52–55. EDN: TJWVAX.
6. Иванова Е.И. и др. Выявление генов патогенности, кодирующих способность к токсинобразованию, у штаммов *Escherichia coli*, выделенных из кишечного биотопа детей // Acta Biomedica Scientifica. 2013. № 2. С. 111–114.
7. Ильина Н.А., Карпесева Е.А., Гусева И.Т. *E. coli* как условно-патогенные бактерии кишечника человека // Медицинские науки. 2008. № 9. С. 60–62.
8. Корсунский Е.С., Белоусова Е.А., Будзинская А.А. Постковидное поражение кишечника: клинико-эндоскопические и морфологические особенности. Результаты одноцентрового наблюдательного проспективного когортного исследования // Альманах клинической медицины. 2023. Т. 51, № 8. С. 427–440. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-047. EDN: QJFQEE.
9. Кузнецова М.В., Гизатуллина Ю.С. Филогенетическое разнообразие и биологические свойства уропатогенных штаммов *Escherichia coli* // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2019. № 3. С. 24–24. EDN: ZEUSIV.
10. Лутовина О.В. и др. Состояние микробиоты кишечника и ротоглотки у эпизодически болеющих респираторными заболеваниями детей раннего возраста // Врач-аспирант. 2017. Т. 85, № 6.3. С. 398–404. EDN: ZRWBEZ.
11. Мастиленко А.В. и др. Разработка системы дифференциации *B. bronchiseptica* и *B. pertussis* на основе мультиплексной ПЦР в режиме «Реального времени» // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2014. № 1. С. 50–54. EDN: SEJIYB.
12. Мурзабаева Р.Т. и др. Генетические маркеры патогенности клинических штаммов условно-патогенных энтеробактерий и особенности ассоциируемых с ними острых кишечных инфекций у взрослых // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2016. № 4 (17). С. 73–79. EDN: XHCVKB.
13. Назарова М.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Ильина Н.А. Возрастные особенности микробиотического состава кишечника при COVID-19 // Естественные и технические науки. 2024. № 12. С. 123–126. DOI: 10.25633/ETN.2024.12.05. EDN: GVGSQZ.

14. Новикова И.Е. и др. Антибиотикорезистентность и вирулентность карбапенем-устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в реанимационных и хирургических отделениях // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2023. Т. 100, № 4. С. 321–332. DOI: 10.36233/0372-9311-373. EDN: RMJXSL.
15. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». Приказ МЗ РФ № 231 от 09. 06.2003 г.
16. Попова Н.В. и др. Особенности микробиоты кишечника пациентов пожилого и старческого возраста, переболевших COVID-19 // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2024. № 3. С. 420–432. DOI: 10.24412/2312-2935-2024-3-420-432. EDN: AFSTTP.
17. Садретдинова Л.Д. и др. Поражение желудочно-кишечного тракта при COVID-19 // Профилактическая медицина. 2022. Т. 25, №. 7. С. 106–115. DOI: 10.17116/profmed202225071106. EDN: FBWJUW.
18. Сигидаев А.С. и др. Оценка эффективности антипротозойной комплексной терапии бластроцистной инвазии у больных HCV-циррозом // Лечение и профилактика. 2014. № 4. С. 5–11. EDN: THZVUR.
19. Устюжанин А.В., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Филогенетический анализ родства штаммов *Klebsiella pneumoniae* по генам *uge* и *fim* // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2020. № 6. С. 556–563. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-6. EDN: EPJFHM.
20. Феоктистова Н.А. и др. Разработка системы генетической детекции фазелотоксина в геномах бактериофагов *Pseudomonas Syringae* PS. S. 7 И PS. S. 27 Серии УлГАУ // Фундаментальные аспекты и практические вопросы современной микробиологии и биотехнологии: материалы Национальной науч.-практ. конф. Ульяновск, 2022. С. 683–690.
21. Хуснутдинова Т.А. и др. Молекулярно-генетическая характеристика уропатогенных *Escherichia coli*, выделенных при бессимптомной бактериурии у беременных // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2024. Т. 101, № 4. С. 462–469. DOI: 10.36233/0372-9311-518. EDN: HZATLT.
22. Шилов С.Н. Постковидный синдром: поражения системы пищеварения и возможности профилактики // Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. «Наука и социум». Новосибирск, 2022. № 19. С. 157–160. DOI: 10.38163/978-5-6046740-7-9_2022_157. EDN: HUSWNQ.
23. Юсупов М.И., Одилова Г.М., Шайкулов Х.Ш. Об изменении свойств кишечных палочек при поносах у детей // Экономика и социум. 2021. № 3(82). С. 611–616. EDN: BGNLWZ.
24. Elmunzer B.J. et al. North American Alliance for the Study of Digestive Manifestations of COVID-19. Digestive manifestations in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2021. Vol. 19(7). P. 1355–1365. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.041. EDN: MOMXBA.
25. Germon P. et al. ibeA, a virulence factor of avian pathogenic *Escherichia coli* // Microbiology. 2005. Vol. 151(4). P. 1179–1186. DOI: 10.1099/mic.0.27809-0.
26. Gupta A. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 // Nature Medicine. 2020. Vol. 26(7). P. 1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3. EDN: HTAOKQ.
27. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection // Clin Microbiol Rev. 1991. Vol. 4, № 1. P. 80–128. DOI: 10.1128/CMR.4.1.80.
28. Kaczmarek A. et al. Virulence genes and antimicrobial susceptibility of lactose-negative and lactose-positive strains of *Escherichia coli* isolated from pregnant women and neonates // Folia Microbiol. 2017. Vol. 62. P. 363–371. DOI: 10.1007/s12223-017-0506-y. EDN: HJEWYU.
29. Megyeri K. et al. COVID-19-associated diarrhea // World J. Gastroenterol. 2021. Vol. 27(23). P. 3208–3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208. EDN: FWVZBZ.
30. Murase K. et al. HlyF produced by extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* is a virulence factor that regulates outer membrane vesicle biogenesis // J. Infect. Dis. 2016. Vol. 213(5). P. 856–865. DOI: 10.1093/infdis/jiv506.
31. Papa A. et al. Gastrointestinal symptoms and digestive comorbidities in an Italian cohort of patients with COVID-19 // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2020. Vol. 24(13). P. 7506–7511.
32. Raeispour M., Ranjbar R. Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of uropathogenic *Escherichia coli* strains // Antimicrob. Res. Infect. Control. 2018. Vol. 7(1). P. 1–9. DOI: 10.1186/s13756-018-0411-4. EDN: EONPBJ.
33. Rizvi A. et al. Northwell health COVID-19 research consortium. Gastrointestinal sequelae 3 and 6 months after hospitalization for Coronavirus disease 2019 // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2021. Vol. 19(11). P. 2438–2440. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.046. EDN: ORADFT.
34. Sarowska J. et al. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports // Gut. Pathogens. 2019. Vol. 11. P. 1–16. DOI: 10.1186/s13099-019-0290-0. EDN: VMTCIT.
35. Zuo T. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization // Gastroenterology. 2020. Vol. 159(3). P. 944–955. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048. EDN: ORLQBQ.

References

1. 43-ja Vsemirnaja assambleja zdravoochranenija [43rd World Health Assembly. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, online version]. Available at: <https://mkb10.com/index.php?pid=23014> (accessed 04.07.2023). (In Russ.).

2. Zhabchenko I.A. [Uropathogenic strains of *Escherichia coli*: functioning features, virulence factors, significance in clinical practice]. *Tavričeskij mediko-biologičeskij vestnik*. No. 16. (2013): pp. 201-206. (In Russ.). EDN: TFRICX.
3. Zdvizhkhova I.A., Andryushchenko S.V. [Screening of genetic determinants of the pathogenic potential of enterobacteria]. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. No. 9. (2017): pp. 57-61. (In Russ.). EDN: YLQHTE.
4. Ivanova E.I. Popkova S.M., Dzhioev Yu.P., Dolgikh V.V., Rakova E.B., Bukharova E.V. [Detection of some genes encoding pathogenicity factors in typical *Escherichia coli* isolates]. *Acta Biomedica Scientifica*. No. 5 (2014): pp. 89-94. (In Russ.). EDN: TMENDD.
5. Ivanova E.I., Popkova S.M., Dzhioev Yu.P. et al. [Determination of the frequency of occurrence of genes encoding the ability to form pileus binding in *Escherichia coli* autostamps]. *Kliničeskaja laboratornaja diagnostika*. V. 60, No. 1 (2015): pp. 52-55. (In Russ.). EDN: TJWVAX.
6. Ivanova E.I., Popkova S.M., Dzhioev Yu.P., Rakova E.B. [Identification of pathogenicity genes encoding the ability to toxin formation in *Escherichia coli* strains isolated from the intestinal biotope of children]. *Acta Biomedica Scientifica*. No. 2 (2013): pp. 111-114. (In Russ.).
7. Ilyina N.A., Karpeeva E.A., Guseva I.T. [*E. coli* as opportunistic bacteria of the human intestine]. *Medicinskie nauki*. No. 9 (2008): pp. 60-62. (In Russ.).
8. Korsunsky E.S., Beloussova E.A., Budzinskaya A.A. [Postcovoid intestinal lesion: clinical, endoscopic and morphological features. The results of a single-center observational prospective cohort study]. *Al'manach kliničeskoj mediciny*. V. 51, No. 8 (2023): pp. 427-440. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-047. EDN: QJFQEE.
9. Kuznetsova M.V., Gizatullina Yu.S. [Phylogenetic diversity and biological properties of uropathogenic strains of *Escherichia coli*]. *Byulleten` Orenburgskogo naučnogo centra UrO RAN*. No. 3 (2019): pp. 24-24. (In Russ.). EDN: ZEUSIV.
10. Lutovina O.V., Shovkun V.A., Vasilyeva L.I., Bragina L.E. [The state of intestinal and oropharyngeal microbiota in young children who occasionally suffer from respiratory diseases]. *Vrač-aspirant*. V. 85, No. 6 (2017): pp. 398-404. (In Russ.). EDN: ZRWBEZ.
11. Mastilenko A.V., Vasiliev D.A., Borisova O.Yu., Vasilyeva Yu.B. [Development of a differentiation system for *B. bronchiseptica* and *B. pertussis* based on multiplex PCR in real time]. *Vestnik Ul'janovskoj gosudarstvennoj sel'skochajstvennoj akademii*. No. 1 (2014): pp. 50-54. (In Russ.). EDN: SEJIYB.
12. Murzabaeva R.T., Mausyutov A.R., Dubrovskaya D.N., Valishin D.A. [Genetic markers of pathogenicity of clinical strains of opportunistic enterobacteria and features of associated acute intestinal infections in adults]. *Infekcionnye bolezni: Novosti. Mnjenija. Obucenie*. No. 4(17) (2016): pp. 73-79. (In Russ.). EDN: XHCVKB.
13. Nazarova M.V., Potaturkina-Nesterova N.I., Ilyina N.A. [Age-related features of intestinal microbiological composition in COVID-19]. *Estestvennye i tehnicheskie nauki*. No. 12 (2024): pp. 123-126. (In Russ.). DOI: 10.25633/ETN.2024.12.05. EDN: GVGSQZ.
14. Novikova I.E., Sadeeva Z.Z., Alyabyeva N.M. et al. [Antibiotic resistance and virulence of carbapenem-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae* isolated from children in intensive care and surgical departments]. *Žurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. V. 100, No. 4 (2023): pp. 321-332. (In Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-373. EDN: RMJXSL.
15. *Ob utverždenii otrazlevogo standarta «Protokol vedeniya bol'nych. Disbakterioz kišečnika»* [On approval of the industry standard «Protocol of patient management. Intestinal dysbiosis». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231 dated 09.06.2003] (In Russ.).
16. Popova N.V., Zhernakova N.I., Mayevskaya E.V. et al. [Features of the intestinal microbiota of elderly and senile patients who have had COVID-19]. *Sovremennye problemy zdorovoохранения i medicinskoy statistiki*. No. 3 (2024): pp. 420-432. (In Russ.). DOI: 10.24412/2312-2935-2024-3-420-432. EDN: AFSTTP.
17. Sadretdinova L.D., Gantseva H.H., Vishnyakov D.S. et al. [Damage to the gastrointestinal tract in COVID-19]. *Profilaktičeskaja medicina*. V. 25, No. 7 (2022): pp. 106-115. (In Russ.). EDN: FBWJUW.
18. Sigidaev A.S. Kozlov S.S., Zakharenko S.M., Tarasova E.A., Suvorova M.A. [Evaluation of the effectiveness of antiprotozoal complex therapy of blastocyst invasion in HCV cirrhosis patients]. *Lečenie i profilaktika*. No. 4 (2014): pp. 5-11. (In Russ.). EDN: THZVUR.
19. Ustyuzhanin A.V., Chistyakova G.N., Remizova I.I. [Phylogenetic analysis of the relationship of *Klebsiella pneumoniae* strains by *uge* and *fim* genes]. *Žurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. No. 6. (2020): pp. 556-563. (In Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-6. EDN: EPJFHM.
20. Feoktistova N.A., Suldina E.V., Mastilenko A.V., Bogdanov I.I. [Development of a phaselotoxin genetic detection system in the genomes of *Pseudomonas Syringae* bacteriophages PS. S. 7 and PS. S. 27 of the Ulstu Series]. *Fundamental'nye aspekty i praktičeskie voprosy sovremennoj mikrobiologii i biotehnologii* [Fundamental Aspects and Practical Issues of Modern Microbiology and Biotechnology. Materials of the National Scientific and Practical Conference]. Ulyanovsk, 2022, pp. 683-690. (In Russ.).
21. Khusnutdinova T.A., Budilovskaya O.V., Krysanova A.A., Shalepo K.V., Sinyakova A.A., Savicheva A.M., Kogan I.Y. [Molecular genetic characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* isolated in asymptomatic bacteruria in pregnant women]. *Žurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. V. 101, No. 4 (2024): pp. 462-469. (In Russ.). DOI: 10.36233/0372-9311-518. EDN: HZATLT.
22. Shilov S.N. [Postcovoid syndrome: lesions of the digestive system and possibilities of prevention]. *Materialy Vserossijskoj nauchno-praktičeskoj konferencii «Nauka i socium»* [Materials of the All-Russian scientific

- and practical conference "Science and Society"]. Novosibirsk, 2022, No. 19, pp. 157-160. (In Russ.). DOI: 10.38163/978-5-6046740-7-9_2022_157. EDN: HUSWNQ.
23. Yusupov M.I., Adilova G.M., Shaikulov H.S. [On changing the properties of *E. coli* in diarrhea in children]. *Èkonomika i socium*. №. 3(82). (2021): pp. 611-616. (In Russ.). EDN: BGNLWZ.
24. Elmunzer B.J., Spitzer R.L., Foster L.D. et al. North American Alliance for the study of digestive manifestations of COVID-19. Digestive manifestations in patients hospitalized with coronavirus disease 2019. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* V. 19(7) (2021): pp. 1355-1365. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.09.041. EDN: MOMXBA.
25. Germon P., Chen Y.H., He L. et al. *ibeA*, a virulence factor of avian pathogenic *Escherichia coli*. *Microbiology*. V. 15(4) (2005): pp. 1179-1186. DOI: 10.1099/mic.0.27809-0.
26. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. V. 26(7) (2020): pp. 1017-1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3. EDN: HTAOKQ.
27. Johnson J.R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. *Clin. Microbiol. Rev.* V. 4(1) (1991): pp. 80-128. DOI: 10.1128/CMR.4.1.80.
28. Kaczmarek A., Skowron K., Budzyńska A. et al. Virulence genes and antimicrobial susceptibility of lactose-negative and lactose-positive strains of *Escherichia coli* isolated from pregnant women and neonates. *Folia Microbiologica*. V. 62 (2017): pp. 363-371. DOI: 10.1007/s12223-017-0506-y. EDN: HJEWYU.
29. Megyeri K., Dernovics Á., Al-Luhaiibi Z.II., Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J. Gastroenterol.* V. 27(23) (2021): pp. 3208-3222. DOI: 10.3748/wjg.v27.i23.3208. EDN: FVWZBZ.
30. Murase K., Martin P., Porcheron G. et al. *HlyF* produced by extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* is a virulence factor that regulates outer membrane vesicle biogenesis. *J. Infect. Dis.* V. 213(5) (2016): pp. 856-865. DOI: 10.1093/infdis/jiv506.
31. Papa A., Covino M., Pizzolante F. et al. Gastrointestinal symptoms and digestive comorbidities in an Italian cohort of patients with COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* V. 24(13) (2020): pp. 7506-7511.
32. Raeispour M., Ranjbar R. Antibiotic resistance, virulence factors and genotyping of Uropathogenic *Escherichia coli* strains. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. V. 7(1) (2018): pp. 1-9. EDN: EONPBJ.
33. Rizvi A., Patel Z., Liu Y. et al. Northwell health COVID-19 research consortium. Gastrointestinal sequelae 3 and 6 months after hospitalization for coronavirus disease 2019. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* V. 19(11) (2021): pp. 2438-2440. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.06.046. EDN: ORADFT.
34. Sarowska J., Futoma-Koloch B., Jama-Kmiecik A. et al. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut Pathogens*. V. 11 (2019): pp. 1-16. DOI: 10.1186/s13099-019-0290-0. EDN: VMTCIT.
35. Zuo T., Zhang F., Lui G.C. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. V. 159(3) (2020): pp. 944-955. EDN: ORLQBQ.

Статья поступила в редакцию 16.05.2025; одобрена после рецензирования 27.08.2025; принята к публикации 18.09.2025.

The article was submitted 16.05.2025; approved after reviewing 27.08.2025; accepted for publication 18.09.2025.

Информация об авторах

М. В. Назарова – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии;
А. В. Мастиленко – канд. биол. наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии;
Н. И. Потатуркина-Нестерова – д-р мед. наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии с курсом микробиологии.

Information about the authors

M. V. Nazarova – postgraduate student of the Department of General and Clinical Pharmacology with Microbiology course;
A. V. Mastilenko – candidate of biology, associate professor of the Department of General and Clinical Pharmacology with Microbiology course;
N. I. Potaturkina-Nesterova – doctor of medicine, professor of the Department of General and Clinical Pharmacology with a course in Microbiology.

Вклад авторов:

Назарова М. В. – написание исходного текста; статистическая обработка материала.

Мастиленко А. В. – концепция исследования; развитие методологии.

Потатуркина-Нестерова Н. И. – научное руководство; доработка текста; итоговые выводы.

Contribution of the authors:

Nazarova M. V. – writing the draft; statistical processing of the material.

Mastilenko A. V. – research concept; methodology development.

Potaturkina-Nesterova N. I. – scientific management; followon revision of the text; final conclusions.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.