

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 579.843.1:579.25].083.1

Захарова И.Б., Кузюткина Ю.А., Подшивалова М.В., Замарин А.А., Топорков А.В., Викторов Д.В.

ДЕТЕКЦИЯ И АНАЛИЗ ИНТЕГРАТИВНЫХ КОНЪЮГАТИВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ШТАММАХ *VIBRIO* spp., ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ВОЛГОГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия

В настоящей работе установлено присутствие интегративных конъюгативных элементов (ICEs) семейства SXT/R391 в штаммах Vibrio spp., выделенных из воды открытых водоемов на территории Волгоградской области в период 2003–2014 г. В составе ICEs штаммов V. cholerae non-O1/non-O139 серогрупп идентифицированы гены резистентности к триметоприму (dfr18), стрептомицину (strB), сульфаметаксазолу (sulII). У ICEs штаммов Vibrio spp., не относящихся к виду V. cholerae, обнаружен другой вариант гена дигидрофолатредуктазы – dfrA1, локализованный вне кластера. Полученные результаты показывают, что штаммы водной вибриофлоры могут быть потенциальными резервуарами генов резистентности.

Ключевые слова: *Vibrio* spp.; интегративные конъюгативные элементы; ICE; гены резистентности.

Для цитирования: Захарова И.Б., Кузюткина Ю.А., Подшивалова М.В., Замарин А.А., Топорков А.В., Викторов Д.В. Детекция и анализ интегративных конъюгативных элементов в штаммах *Vibrio* spp., выделенных на территории Волгоградской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (6): 347-351. DOI: 10.17816/EID40944

Zakharova I.B., Kuzutina Yu.A., Podshivalova M.V., Zamarin A.A., Toporkov A.V., Viktorov D.V.

DETECTION AND ANALYSIS OF INTEGRATIVE CONJUGATIVE ELEMENTS IN O *VIBRIO* SPP. STRAINS, ISOLATED IN THE VOLGOGRAD REGION

Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 7, Golubiskaya str., Volgograd, 400012, Russian Federation

The presence of integrative conjugative elements (ICEs) of SXT/R391 family in different Vibrio species isolated from natural water sources in the Volgograd region in 2003 – 2014 was established. Trimethoprim (dfr18), streptomycin (strB) and sulfametoxazol (sulII) resistance genes were detected in ICEs pattern of in V. cholerae non-O1/non-O139 strains. In Vibrio spp. ICEs strains not referred to V. cholerae type there was detected another variant of dihydrofolate reductase gene - dfrA1 localized outside the main resistance cluster. The obtained results indicate to that aqueous Vibrio spp. strains may be potential reservoir of resistance genes.

Key words: *Vibrio* spp.; integrative conjugative elements (ICEs); resistance genes.

For citation: Zakharova I.B., Kuzutina Yu.A., Podshivalova M.V., Zamarin A.A., Toporkov A.V., Viktorov D.V. Detection and analysis of integrative conjugative elements in *Vibrio* spp. strains, isolated in the Volgograd region. *Epidemiology and Infectious Diseases* (Russian journal). 2016; 21(6): 347-351. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40944

For correspondence: Irina B. Zakharova, MD, PhD, Head of the Laboratory of Genomics and Proteomics of the Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, 7, Golubiskaya str., Volgograd, 400012, Russian Federation. E-mail: zib279@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 14.07.2016

Accepted 15.11.2016

Представители рода *Vibrio* широко распространены в морских средах и пресноводных водоемах. Возможность вибрионов занимать различные ниши обитания – свидетельство их высокого адаптационного потенциала [1]. Важный фактор в этом процессе у вибрионов – горизонтальный перенос генов, представляющий собой механизм передачи ДНК из одной бактериальной клетки в другую без необходимости деления клеток [2–4]. Привне-

сенная ДНК интегрирует в геном реципиента как путем гомологичной рекомбинации, так и посредством мобильных генетических элементов [5], что обеспечивает ее стабильное наследование.

Ранее считали, что детерминанты резистентности к антибиотикам имеют у вибрионов исключительно внехромосомную локализацию. Однако в 1992 г. во время крупной вспышки холеры в Индии в клиническом изоляте *V. cholerae* MO10 новой O139 серогруппы обнаружен хромосомный конъюгативный генетический элемент, названный SXT^{MO10}, на котором были локализованы гены резистентности к сульфаметаксазолу (Su), триметоприму (Tm), хлорамфениколу (Cm) и стрептомицину (Sm) [6].

Для корреспонденции: Захарова Ирина Борисовна, канд. биол. наук, зав. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: zib279@gmail.com

В настоящее время для идентифицированных до 2006 г. интегративных конъюгативных элементов (ICE) используют устоявшиеся названия, а для вновь описываемых элементов данного типа принята универсальная номенклатура: префикс ICE, аббревиатура вида происхождения элемента, три буквы названия страны выделения и количество генов резистентности [7].

Консервативные последовательности ICEs представлены генами, участвующими в интеграции/вырезании, конъюгативном переносе и регуляторных процессах. Кроме того, все известные ICEs содержат варибельную ДНК, придающую элементспецифические свойства. Среди функций, кодируемых в варибельной ДНК ICEs, – устойчивость к антибиотикам и тяжелым металлам, регулирование образования биопленки и подвижности [7]. Кроме того, гены варибельной ДНК, по-видимому, участвуют в модификации ДНК, рекомбинации и репарации, кодируя разнообразные системы рестрикции-модификации, геликазы и эндонуклеазы. Такие гены могут обеспечивать защиту от инвазий чужеродных ДНК, в том числе фаговой инфекции, и/или содействовать целостности генома ICE в процессе его конъюгативной передачи [8].

ICEs семейства SXT/R391 широко распространены в штаммах рода *Vibrio*, выделенных как от больных, так и из воды открытых водоемов и обычно ассоциированы с мультирезистентностью к целому ряду антибактериальных препаратов [9]. Ранее нами было показано наличие различных типов SXT в составе геномов штаммов *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп, выделенных в 1990-е годы на территории Волгоградской области [10]. Известно, что многие виды рода *Vibrio* могут служить источником для холерных вибрионов новых, ранее не встречаемых у них комбинаций генов устойчивости к антимикробным соединениям [4]. В связи с этим было логично оценить распространенность данных генетических элементов среди

автохтонной вибриофлоры региональных открытых водоемов.

Материалы и методы

В работе исследованы 136 штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139 серогрупп (из них три клинических изолята) и 43 штамма *Vibrio* spp., не относящихся к виду *V. cholerae*, выделенных на территории Волгоградской области в период 2003–2014 гг. Культуры выращивали на щелочном агаре (pH 7,8) при 37°C в течение 18–20 ч. Выделение ДНК проводили методом протеиназного лизиса [11]. Праймеры, использованные в работе, представлены в таблице.

Аmplификацию мишеней проводили:

в мультилокусном формате на амплификаторе C1000 (Bio-Rad) при параметрах: 95 °C – 3 мин, 35 циклов (94 °C – 1 мин, 60,4 °C – 1 мин, 72 °C – 1 мин), финальная элонгация при 72 °C – 10 мин;

в монолокусном формате: 95 °C – 3 мин, 35 циклов (94 °C – 30 с, T °C – 30 с, 72 °C – 30 с), 72 °C – 5 мин, где T – температура отжига праймеров (sulII F/R и strB F/R – 61,8 °C; dfr18 F/R – 60,4 °C; dfrA1 F/R – 57,8 °C).

Продукты ПЦР анализировали с помощью электрофореза в 1,5% агарозном геле и визуализировали окрашиванием бромистым этидием.

Результаты

Скрининг исследуемых штаммов на наличие в составе их геномов последовательностей ICEs с использованием праймеров SXT-F/SXT-B, специфичных гену интегразы *int* SXT, показал наличие искомого гена у 60 штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139 и у 25 штаммов *Vibrio* spp. Для дальнейшего анализа было отобрано 11 штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139, резистентных к двум и более антибиотикам, и 5 штаммов *Vibrio* spp., выделенных из разных точек отбора воды (для штаммов этой группы антибиотикограмма предварительно не исследовали) и показавших в ПЦР-скрининге специфические ампликоны наибольшей интенсивности.

Последовательности праймеров, использованных в работе

| Праймер | Последовательность 5'–3' | Мишень (ссылка) |
|---------|-----------------------------|--|
| SXT-F | TTATCGTTTCGATGGC | Ген интегразы <i>int</i> SXT элемента (accession AF099172) |
| SXT-B | GCTCTTCTGTCCGTTT | |
| sulII-F | GTGCGATGAAGTCAGTCC | Ген устойчивости к сульфаметоксазолу <i>sulII</i> (accession AY034138) |
| sulII-R | GGGGCCAGATGTGATCGAC | |
| strB-F | CGCGATAGCTAGATCGGTT | Ген устойчивости к стрептомицину <i>strB</i> (accession AY034138) |
| strB-R | GACTACCAGGCGACCGAAAT | |
| dfr18-F | CTGCCGTTTTCGATAATGTGG | Ген дигидрофолатредуктазы <i>dfr18</i> (accession AY034138) |
| dfr18-R | GGGTAAGACACTCGTCATGGG | |
| dfrA1-F | AGTTTACATCTGACAATGAGAACGTAT | Ген дигидрофолатредуктазы <i>dfrA1</i> (accession GQ463140) |
| dfrA1-R | ACCTTTTCCAGATTTGGTA | |

Молекулярное типирование обнаруженных интегративных элементов проводили путем анализа структуры локусов варибельной ДНК, несущих детерминанты резистентности к антибактериальным препаратам. Наличие генов резистентности в составе обнаруженных ICEs анализировали в форматах моно- и мультилокусной ПЦР с праймерами, специфичными к генам устойчивости к стрептомицину (*strB*), сульфаметоксазолу (*sullI*) и двум генам дигидрофолатредуктаз (*dfr18* и *dfrA1*). У всех исследованных штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139 обнаружены фрагменты гена *dfr18* ожидаемого размера 389 п.н. (см. рисунок, *з*). Кроме того, у штаммов 233 и 298-13 выявлены специфические ампликоны (515 п.н.) с праймерами *strB* (см. рисунок, *в*), а у штаммов 18/841 и 34-1 – фрагменты гена *sullI* (626 п.н.) (см. рисунок, *а*). Среди всех исследованных штаммов *Vibrio* spp. единственный штамм 287-9 содержал ген резистентности к триметоприму *dfrA1* (ампликон размером 278 п.н.) (см. рисунок, *б*).

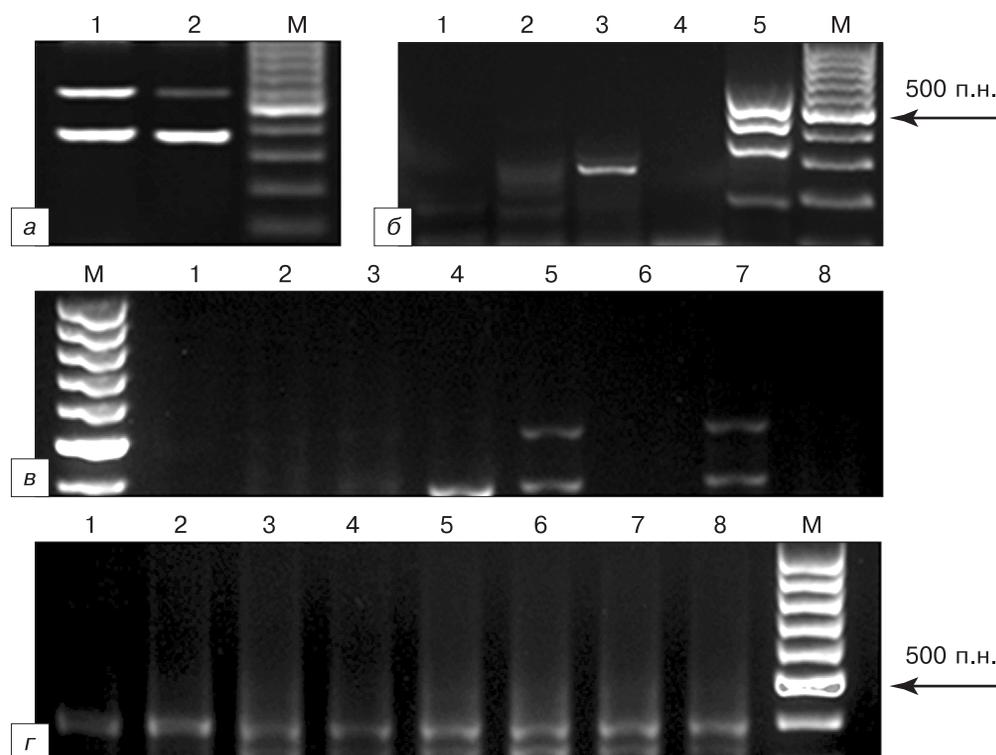
Обсуждение

Варибельные последовательности ICEs размером в диапазоне 30–60 т.п.н. находятся в основном

в 5 горячих точках (HS, hot spot), обозначаемых HS₁–HS₅. Кроме того, некоторые ICEs также содержат варибельную ДНК, встроенную за пределами горячих точек, в четырех варибельных регионах (VR – variable region), обозначаемых VR I–VR IV [8].

Гены резистентности к антибиотикам сгруппированы вместе около 5'-конца элемента. Кластер генов резистентности к триметоприму (*dfr18*), хлорамфениколу (*floR*), стрептомицину (*strAB*) и сульфаметаксазолу (*sullI*) интегрирован в локус *rumB* ICE элемента и представляет собой транспозон-подобную структуру, в которой гены резистентности фланкированы генами транспозаз – варибельный регион VR III. Приведенный состав кластера генов резистентности характерен для ICEs типа SXT^{MO10} [12]. У элементов типа SXT^{ET} в кластере нет гена *dfr18*, а присутствует другой вариант гена дигидрофолатредуктазы – *dfrA1*, локализованный в HS₃ вне основного кластера генов антибиотикоустойчивости, а также имеется ген резистентности к канамицину (*kan*) в горячей точке HS₅ [12, 13].

Анализ варибельного региона VR III обнаруженных ICEs *V. cholerae* non-O1/non-O139 показал наличие интегрированного в локус *rumB* частич-



Амплификация фрагментов генов резистентности в составе ICEs. Мультилокусная ПЦР с праймерами *sullI* F/R (626 п.н.), *strB* F/R (515 п.н.), *dfr18* F/R (389 п.н.) и *dfrA1* F/R (278 п.н.).

а: 1 – *V. cholerae* non-O1/O139 34-1; 2 – *V. cholerae* non-O1/O139 18/841; М – ДНК-маркер (100–1000 п.н.).

б: 1 – *Vibrio* spp. 270; 2 – *Vibrio* spp. 287-1; 3 – *Vibrio* spp. 287-9; 4 – *Vibrio* spp. 290-5; 5 – *V. cholerae* O139 B191 (в качестве контроля); М – ДНК-маркер (100–1000 п.н.).

Монолокусная ПЦР с праймерами *strB* F/R (*в*) и *dfr18* F/R (*г*): 1 – *V. cholerae* non-O1/O139 127; 2 – *V. cholerae* non-O1/O139 135; 3 – *V. cholerae* non-O1/O139 162; 4 – *V. cholerae* non-O1/O139 174; 5 – *V. cholerae* non-O1/O139 233; 6 – *V. cholerae* non-O1/O139 270-1; 7 – *V. cholerae* non-O1/O139 298-13; 8 – *V. cholerae* non-O1/O139 305-3; М – ДНК-маркер (100–1000 п.н.).

но deletированного кластера резистентности. Мы идентифицировали три варианта состава кластера: у 7 штаммов (127, 135, 162, 174, 270-1, 305-9 и 982) он был представлен только геном резистентности к триметоприму *dfr18*, у двух штаммов (233 и 298-13) присутствовали детерминанты устойчивости к стрептомицину (*strB*) и триметоприму (*dfr18*), в двух штаммах (18/841 и 34-1) – *dfr18* и *sullI*. Известно, что *dfr18* специфичен для штаммов *V. cholerae* O139, в то время как *dfrA1* специфичен для *V. cholerae* O1 el-Tor [13], т. е. описываемые ICEs штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139 относятся к типу SXT^{MO10}. Ни в одном из ICEs исследованных штаммов *Vibrio* spp. кластера генов резистентности в составе VR III обнаружено не было. Известно, что его наличие не является маркерным признаком ICEs семейства SXT/R391. Так, ранее описаны элементы этого семейства – ICEVchMex1 из штамма *V. cholerae* неопределенной серогруппы, ICEVchHKO1 *V. cholerae* O139, ICEVflTha2 *V. fluvalis* V49 и ICEVvuTha1 *V. vulnificus* V268, в которых кластер резистентности отсутствовал [14, 12, 15]. Однако в ICE штамма *Vibrio* spp. 287–9 мы обнаружили вставку в HS₃, содержащую ген резистентности к триметоприму *dfrA1*, характерный для SXT^{ET} штаммов *V. cholerae* O1.

Интересно отметить, что из 24 штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139, выделенных в период 2003–2007 гг., только два (18/841 и 34-1) имели в составе генома интегративные конъюгативные элементы SXT^{MO10}-типа с частично deletированными кластерами антибиотикорезистентности. В то же время среди штаммов *V. cholerae* non-O1/non-O139, выделенных через 10 лет, более 50% содержали ICEs также SXT^{MO10}-типа, но с иными вариантами состава кластера генов резистентности.

Таким образом, полученные результаты дают основание сделать вывод о присутствии и достаточно быстром распространении среди видов вибриофлоры региональных открытых водоемов интегративных конъюгативных элементов семейства SXT/R391. Выявленная мозаичность структуры ICEs свидетельствует о высокой степени генетической изменчивости данных структурных элементов генома вибрионов, а также их потенциальной роли в формировании новых, адаптивно значимых генотипов микроорганизмов. Известно, что штаммы *V. cholerae* non-O1/non-O139 могут служить источником для вибрионов эпидемически значимых серогрупп новых, ранее не встречаемых у них комбинаций генов устойчивости к антимикробным соединениям [4]. Ранее считали, что распространение генов резистентности – это их основная роль, однако в настоящее время очевидно, что ICEs могут быть посредником для передачи самого разнообразного набора функций, позволяющих бактериям быстро адаптироваться

к новым условиям окружающей среды и колонизировать новые ниши. Учитывая, что ICEs могут быть вовлечены в механизмы горизонтальной передачи генетического материала, расширяющего эпидемический потенциал вибрионов (гены персистенции, патогенности и др.), дальнейшее изучение структуры и изменчивости данных генетических элементов – одна из актуальных задач молекулярно-генетического мониторинга за холерой и патогенными для человека вибрионами.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thompson F.L., Iida T., Swings J. Biodiversity of vibrios. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2004; 68: 403–31.
2. MacDonald D., Demarre G., Bouvier M., Mazel D., Gopaul D.N. Structural basis for broad DNA-specificity in integron recombination. *Nature.* 2006; 440: 1157–62.
3. Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature Rev. Microbiol.* 2006; 4: 608–20.
4. Rodríguez-Blanco A., Lemos M., Osorio C. Integrating conjugative elements as vectors of antibiotic, mercury, and quaternary ammonium compound resistance in marine aquaculture environments. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (5): 2619–26.
5. Gillings M., Boucher Y., Labbate M., Holmes A., Krishnan S., Holley M., Stokes H.W. The evolution of class 1 integrons and the rise of antibiotic resistance. *J. Bacteriol.* 2008; 190 (4): 5095–100.
6. Waldor M., Tschäpe H., Mekalanos J. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139. *J. Bacteriol.* 1996; 178 (14): 4157–65.
7. Burrus V., Marrero J., Waldor M. The current ICE age: biology and evolution of SXT-related integrating conjugative elements. *Plasmid.* 2006; 55 (3): 173–83.
8. Wozniak R.A., Fouts D.E., Spagnoletti M., Colombo M.M., Caccarelli D., Garriss G. et al. Comparative ICE genomics: insights into the evolution of the SXT/R391 family of ICEs. *PLoS Genet.* 2009; 5 (12): e1000786. doi: 10.1371/journal.pgen.1000786.
9. Захарова И.Б., Викторов Д.В. Интегративные конъюгативные элементы микроорганизмов (ICEs). *Молекул. генетика.* 2015; 33 (3): 9–16.
10. Подшивалова М.В., Кузютина Ю.А., Захарова И.Б. Лопастейская Я.А., Викторов Д.В. Характеристика антибиотикорезистентных штаммов *Vibrio cholerae*, несущих интегративные конъюгативные элементы SXT-типа. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; (3): 34–9.
11. Тетерятникова Н.Н., Захарова И.Б., Подшивалова М.В., Романова А.В., Лопастейская Я.А., Викторов Д.В. Молекулярная детекция интегронов класса 1 у *Burkholderia pseudomallei*. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2011; [2 (108)]: 46–9.
12. Hochhut B., Lotfi Y., Mazel D., Faruque S. M., Woodgate R. Molecular analysis of antibiotic resistance gene clusters in *Vibrio cholerae* O139 and O1 SXT constins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 2991–3000.
13. Ramachandran D., Bhanumathi R., Singh D.V. Multiplex PCR for detection of antibiotic resistance genes and the SXT element: application in the characterization of *Vibrio cholerae*. *J. Med. Microbiol.* 2007; 56: 346–51.
14. Burrus V., Quezada-Calvillo R., Marrero J., Waldor M.K. SXT-related integrating conjugative element in new world *Vibrio cholerae*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72: 3054–7.

14. Kitiyodom S., Khemtong S., Wongtavatchai J., Chuanchuen R. Characterization of antibiotic resistance in *Vibrio* spp. isolated from farmed marine shrimps (*Penaeus monodon*). *FEMS Microbiol. Ecol.* 2010; 72: 219–27.

REFERENCES

- Thompson F.L., Iida T., Swings J. Biodiversity of vibrios. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2004; 68: 403–31.
- MacDonald D., Demarre G., Bouvier M., Mazel D., Gopaul D.N. Structural basis for broad DNA-specificity in integron recombination. *Nature.* 2006; 440: 1157–62.
- Mazel D. Integrons: agents of bacterial evolution. *Nature Rev. Microbiol.* 2006; 4: 608–20.
- Rodríguez-Blanco A., Lemos M., Osorio C. Integrating conjugative elements as vectors of antibiotic, mercury, and quaternary ammonium compound resistance in marine aquaculture environments. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2012; 56 (5): 2619–26.
- Gillings M., Boucher Y., Labbate M., Holmes A., Krishnan S., Holley M., Stokes H.W. The evolution of class 1 integrons and the rise of antibiotic resistance. *J. Bacteriol.* 2008; 190 (4): 5095–100.
- Waldor M., Tschäpe H., Mekalanos J. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139. *J. Bacteriol.* 1996; 178 (14): 4157–65.
- Burrus V., Marrero J., Waldor M. The current ICE age: biology and evolution of SXT-related integrating conjugative elements. *Plasmid.* 2006; 55 (3): 173–83.
- Wozniak R.A., Fouts D.E., Spagnoletti M., Colombo M.M., Caccarelli D., Garriss G. et al. Comparative ICE genomics: insights into the evolution of the SXT/R391 family of ICEs. *PLoS Genet.* 2009; 5 (12): e1000786. doi: 10.1371/journal.pgen.1000786.
- Zakharova I.B., Viktorov D.V. Integrative conjugative elements (ICEs) of microorganisms. *Molekul. genetika.* 2015; 33 (3): 9–16. (in Russian)
- Podshivalova M.V., Kuzyutina Yu.A., Zakharova I.B., Lopasteyskaya Ya.A., Viktorov D.V. Characteristics of antibiotic resistant strains of *Vibrio cholerae* carrying SXT type integrative conjugative elements. *Epidemiol. i infects. bol.* 2014; (3): 34–9. (in Russian)
- Tetryatnikova N.N., Zakharova I.B., Podshivalova M.V., Romanova A.V., Lopasteyskaya Ya.A., Viktorov D.V. Molecular Detection of Class 1 Integrons in *Burkholderia pseudomallei*. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2011; [2 (108)]: 46–9. (in Russian)
- Hochhut B., Lotfi Y., Mazel D., Faruque S. M., Woodgate R. Molecular analysis of antibiotic resistance gene clusters in *Vibrio cholerae* O139 and O1 SXT constins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45: 2991–3000.
- Ramachandran D., Bhanumathi R., Singh D.V. Multiplex PCR for detection of antibiotic resistance genes and the SXT element: application in the characterization of *Vibrio cholerae*. *J. Med. Microbiol.* 2007; 56: 346–51.
- Burrus V., Quezada-Calvillo R., Marrero J., Waldor M.K. SXT-related integrating conjugative element in new world *Vibrio cholerae*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72: 3054–7.
- Kitiyodom S., Khemtong S., Wongtavatchai J., Chuanchuen R. Characterization of antibiotic resistance in *Vibrio* spp. isolated from farmed marine shrimps (*Penaeus monodon*). *FEMS Microbiol. Ecol.* 2010; 72: 219–27.

Поступила 14.07.2016

Принята в печать 15.11.2016

Сведения об авторах:

Кузютина Юлия Александровна, науч. сотр. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; **Подшивалова Мария Васильевна**, науч. сотр. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; **Замарин Антон Александрович**, науч. сотр. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; **Топорков Андрей Владимирович**, доктор мед. наук, директор ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора; **Викторов Дмитрий Викторович**, доктор биол. наук, доцент, зам. директора по научно-экспериментальной работе ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.