

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 579.843.1:579.252.55

Егизарян Л.А.¹, Селянская Н.А.¹, Захарова И.Б.², Подшивалова М.В.², Березняк Е.А.¹, Веркина Л.М.¹, Тришина А.В.¹

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ ЭЛЬ ТОР, ВЫДЕЛЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2006–2015 гг.

¹ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, 344002, г. Ростов-на-Дону, Россия, ул. М. Горького, д. 117;

²ФКУЗ «Волгоградский противочумный институт» Роспотребнадзора, 400131, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, д. 7

Цель работы – анализ антибиотикорезистентности и молекулярных механизмов устойчивости штаммов холерных вибрионов O1 Эль Тор, выделенных от больных и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг. *Материалы и методы*. Методом серийных разведений в плотной питательной среде (МУК 4.2.2495-09) определяли чувствительность к 13 антибактериальным препаратам 34 штаммов *V. cholerae* El Tor. *Результаты*. Штаммы были устойчивы к 1–5 антибактериальным препаратам (левомицетин, стрептомицин, налидиксовая кислота, фуразолидон, триметоприм/сульфаметоксазол) и содержали SXT-элемент с генами антибиотикорезистентности. Появление хинолонорезистентности у штаммов *Vibrio cholerae* El Tor с сопутствующей множественной лекарственной устойчивостью ограничивает выбор средств этиотропной терапии и усугубляет неблагоприятный прогноз по холере.

Ключевые слова: антибиотикограмма; антибиотикорезистентность; *V. cholerae* El Tor; SXT-элемент.

Для цитирования: Егизарян Л.А., Селянская Н.А., Захарова И.Б., Подшивалова М.В., Березняк Е.А., Веркина Л.М., Тришина А.В. Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22 (1):25–30. DOI: 10.17816/EID40960

Egizaryan L.A.¹, Selyanskaya N.A.¹, Zakharova I.B.², Podshivalova M.V.², Bereznyak E.A.¹, Verkina L.M.¹, Trishina A.V.¹

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF VIBRIO CHOLERAЕ O1 EL TOR ISOLATED ON THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION IN 2006-2015

¹Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, 117, Maksima Gorkogo str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation;

²Volgograd Research Institute for Plague Control of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, 7, Golubinskaya str., Volgograd, 400131, Russian Federation

Aim of the study. The analysis of antibiotic resistance and molecular mechanisms of the persistence of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains, isolated from patients and environmental objects on the territory of the Russian Federation in 2006-2015.

Material and Methods. The susceptibility of 34 *V. cholerae* El Tor strains to 13 antibacterial drugs was determined by the method of serial dilutions in a rich culture medium (Instructional Guidelines (MUK) 4.2.2495-09).

Results. The strains showed resistance to 1-5 antibiotics (levomycetin, streptomycin, nalidixic acid, furazolidone, trimethoprim/sulfamethoxazole) and harbored SXT-element with antibiotic resistance genes. The emergence of quinolone resistance in *V. cholerae* O1 El Tor strains with accompanying multiple drug resistance limits the choice for drugs for etiotropic therapy and aggravates the possibility of unfavourable cholera outcome.

Key words: antibiotic susceptibility; antibiotic resistance; *V. cholerae* El Tor; SXT-element.

For citation: Egizaryan L.A., Selyanskaya N.A., Zakharova I.B., Podshivalova M.V., Bereznyak E.A., Verkina L.M., Trishina A.V. Antibiotic resistance of *Vibrio Cholerae* O1 El Tor isolated on the territory of the Russian Federation in 2006-2015. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2017; 22(1): 25-30. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40960

For correspondence: Nadezhda A. Selyanskaya, MD, PhD, researcher of the Laboratory of biological safety and treatment of Particularly dangerous infections, Rostov-on-Don Institute for Plague Control of Federal Agency for Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision of Russian Federation, Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, 117, Maksima Gorkogo str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: labbiobez@mail.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 05.10.2016

Accepted 19.01.2017

Холера – особо опасная инфекция, и в новом тысячелетии продолжает уносить миллионы жиз-

Для корреспонденции: Селянская Надежда Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. биологической безопасности и лечения ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: labbiobez@mail.ru

ней. По данным ВОЗ [1], с 2006 по 2015 гг. в мире зарегистрировано 2 408 256 случаев этого заболевания в 115 странах. Завозы холеры с выделением холерных вибрионов O1 биовара Эль Тор от больных и из объектов окружающей среды имеют место и в России [2].

Во всем мире наблюдают увеличение числа хо-

лнерных вибрионов, обладающих множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам [3]. Постоянное изучение антибиотикорезистентности и молекулярных механизмов ее реализации может помочь в разработке мероприятий, предупреждающих рост количества устойчивых штаммов.

Цель исследования – анализ антибиотикорезистентности и молекулярных механизмов устойчивости штаммов холерных вибрионов O1 Эль Тор, выделенных от больных и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг.

Материал и методы

Штаммы. Из музея живых культур Ростовского-на-Дону противочумного института были взяты штаммы *Vibrio cholerae* O1 *El Tor*, выделенные на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг.: от людей – 8 штаммов *ctxA*⁺ *tcpA*⁺; из объектов окружающей среды – 2 штамма *ctxA*⁺ *tcpA*⁺ и 24 штамма *ctxA*⁻ *tcpA*⁺. Антибиотикочувствительные штаммы *V. cholerae* O1 P-5879 *ctxA*⁺ *tcpA*⁺ *toxR*⁺ (1972 г., Таганрог) и *V. cholerae* non O1/ non O139 P-9741 (KM 162) (*ctxA*⁻ *tcpA*⁻) использовали в качестве контроля.

Чувствительность/устойчивость изучаемых штаммов к антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений в плотной питательной среде [агар Мюллера–Хинтона, pH 7,5 (HIMEDIA, Индия)] в соответствии с МУК 4.2.2495–09 [4].

В работе использовали следующие антибактериальные препараты: доксициклин, тетрациклин, левомицетин (хлорамфеникол), рифампицин, стрептомицин, ампициллин, фуразолидон – препараты отечественного производства; налидиксовую кислоту (невиграмон, Chinoïn, Венгрия), ципрофлоксацин (квинтор, ТоррентФарм.Лтд, Индия), триметоприм/сульфаметоксазол (бикотрим, Adgio, Индия), цефтриаксон (офрамакс, Ranbaxy, Индия) [5].

Доверительные интервалы для частот и долей рассчитывали по методу Вальда с коррекцией по Агрести–Коуллу с вероятностью 95% [6].

Изучение молекулярных механизмов устойчивости холерных вибрионов проводили с помощью типирования в мультилокусной ПЦР по методике, описанной ранее [7].

Результаты

Все изученные штаммы были чувствительны к тетрациклину (МПК = 0,25–1 мг/л), канамицину (МПК = 4–8 мг/л), гентамицину (МПК = 2,0–4,0 мг/л), ампициллину (МПК = 4–8 мг/л), цефтриаксону (МПК = 1–2 мг/л), рифампицину (МПК = 1–4 мг/л) (табл. 1).

В 2006 г. в Мурманской области, в 2010, 2012, 2014 гг. в г. Москве от больных холерой, прибывших из Индии, были выделены штаммы *V. cholerae* *El Tor*. Эти культуры имели ПЦР-генотип, соответствующий таковым большинства токсигенных

Таблица 1

Значения МПК штаммов *V. cholerae* *El Tor*, выделенных на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг.

Антибактериальный препарат	Пограничные значения МПК, мг/л**		Контрольные штаммы		<i>V. cholerae</i> <i>El Tor</i>		
	S*	R*	P-9741	P-5879	выделенные от человека (<i>ctxA</i> ⁺ <i>tcpA</i> ⁺) (8)***	выделенные из объектов окружающей среды (<i>ctxA</i> ⁺ <i>tcpA</i> ⁺) (2)***	выделенные из объектов окружающей среды (<i>ctxA</i> ⁻ <i>tcpA</i> ⁺) (24)***
					Диапазон значений, МПК, мг/л		
Доксициклин	≤ 2	≥ 4	0,25	0,25	0,25–0,5	0,5	0,25
Тетрациклин	≤ 4	≥ 8	1	1	0,5–1	0,5	0,25–0,5
Левомецетин	≤ 4	≥ 16	2	2	2–4	8,0	1–8
Налидиксовая кислота	≤ 4	≥ 16,0	2	1	64–256	16,0	1–64
Ципрофлоксацин	< 0,1	≥ 1	0,001	0,001	0,02–0,5	0,02	0,001–0,025
Стрептомицин	≤ 16	≥ 32	4	2	64–128	128	4–32
Канамицин	≤ 16	≥ 32	16	8	4–8	4–8	2–16
Гентамицин	≤ 4	≥ 8	2	0,5	2–4	2–4	1
Ампициллин	≤ 4	≥ 16	4	2	4–8	4	4–8
Цефтриаксон	< 1	≥ 4	0,04	0,01	1–2	1	0,5
Рифампицин	≤ 4	≥ 16	2	1	1–4	4	1–2
Фуразолидон	≤ 4	≥ 16	2	2	64	64	2–64
Триметоприм/сульфаметоксазол	≤ 2/38	≥ 8/152	1/5	2/10	64/320–128/640	64/320	0,5/20–16/80

Примечание. * – S – чувствительный; R – устойчивый; ** – пограничные значения МПК (МУК 4.2.2495–09); *** – количество исследованных штаммов.

штаммов холерных вибрионов, циркулирующих в эндемичных очагах, в том числе в Индии [8]. Антибиотикограммы этих штаммов показали устойчивость к стрептомицину (МПК = 64–128 мг/л), фуразолидону (МПК = 64 мг/л), триметоприму/сульфаметоксазолу (МПК = 64/320–128/640 мг/л), налидиксовой кислоте (МПК = 64–256 мг/л) с повышением значений МПК фторхинолонов на 1–2 порядка в сравнении с контрольными штаммами (табл. 1).

Результаты исследований в Индии показали, что большинство штаммов *V. cholerae* O1, выделенных в указанные годы, проявляют резистентность к данным антибактериальным препаратам [9]. Так, штаммы *V. cholerae* O1, выделенные от госпитализированных диарейных больных в штате Орисса (Индия) в 2004–2006 гг., имели устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу, фуразолидону и налидиксовой кислоте [10]. Анализ антибиотикограмм клинических штаммов *V. cholerae*, выделенных в Индии в 2009 г. (Калькутта) и в 2010 г. (Орисса), показал резистентность большинства штаммов к триметоприму/сульфаметоксазолу, налидиксовой кислоте и стрептомицину. Также встречались культуры устойчивые к стрептомицину, тетрациклину, хлорамфениколу, ампициллину и ципрофлоксацину [11–13].

Все штаммы, выделенные из объектов окружающей среды (100%), несущие гены холерного токсина и пилей адгезии (ctxA⁺ tcpA⁺), обладали устойчивостью к левомицетину (МПК = 8,0 мг/л), стрептомицину (МПК = 128,0 мг/л), фуразолидону (МПК = 64,0 мг/л), триметоприму/сульфаметоксазолу (МПК = 64,0/320,0), налидиксовой кислоте (МПК = 64,0–256,0 мг/л) с повышением значений МПК фторхинолонов (табл. 1).

Среди штаммов, выделенных из объектов окружающей среды и лишенных генов холерного токсина, но содержащих гены пилей адгезии tcpA (ctxA[–] tcpA⁺), 4,1% (< 0,01–22%), обладали устойчивостью к левомицетину и стрептомицину (МПК

= 8 и 32 мг/л соответственно), 8,3% (1,2–27%) – к налидиксовой кислоте (МПК = 16–64 мг/л), 41,6% (24,4–61,2%) – к триметоприму/сульфаметоксазолу (МПК = 16/80 мг/л), 83,3% (63,5–94%) – к фуразолидону (МПК = 64 мг/л). Штаммы с такой генетической характеристикой способны вызывать эпидемические осложнения, как это было в 2005 г. в Ростовской области [14], и требуют пристального внимания при проведении мониторинга.

Анализ профилей антибиотикорезистентности изученных штаммов продемонстрировал, что холерные вибрионы ctxA⁺ tcpA⁺, выделенные от человека и из объектов окружающей среды, характеризовались множественной антибиотикорезистентностью, спектр которой включал от 4 до 5 маркеров устойчивости.

Холерные вибрионы, лишенные гена холерного токсина, в 41,6 (24,4–61,2)% и 33,4 (17,8–53)% случаев были устойчивы к 1 и 2 препаратам соответственно, а 8,4 (1,2–27)% этих микроорганизмов обладали множественной антибиотикорезистентностью и содержали 3–5 маркеров устойчивости. При этом 16,6 (6–36,5)% культур обладали чувствительностью ко всем изученным антибактериальным препаратам (см. табл. 2).

Таким образом, антибиотикограммы штаммов холерных вибрионов Эль Тор свидетельствуют о встречаемости различных г-детерминант резистентности и разнообразии их сочетаний. Выделялись культуры, как устойчивые всего к одному препарату (фуразолидону), так и имеющие множественную антибиотикорезистентность (3–5 антибактериальных препаратов), включающую еще и стрептомицин, левомицетин, триметоприм/сульфаметоксазол, налидиксовую кислоту (табл. 2).

В литературе немало сообщений о выделении антибиотикоустойчивых культур возбудителя холеры в различных странах мира. Штаммы *V. cholerae* O1, резистентные к триметоприму/сульфаметоксазолу, фуразолидону, налидиксовой кислоте, стреп-

Таблица 2

Антибиотикорезистентные фенотипы штаммов *V. cholerae* O1, выделенных в России в 2006–2015 гг.

Место выделения	Число маркеров устойчивости	Sm	Cm	Tmp/Smz	Fur [†]	Nal [†]	Число выявленных фенотипов	
							абс.	ДИ**, %
Пациент	4	R	S	R	R	R	8	100
Вода ctxA ⁺ tcpA ⁺	5	R	R	R	R	R	2	100
Вода ctxA [–] tcpA ⁺	0	S	S	S	S	S	4	16,6 (6–36,5)
	1	S	S	S	R	S	10	41,6 (24,4–61,2)
	2	S	S	R	R	S	8	33,4 (17,8–53)
	3	S	S	R	R	R	1	4,2 (< 0,01–22)
	5	R	R	R	R	R	1	4,2 (< 0,01–22)

Примечание. * Tmp/Smz – триметоприм/сульфаметоксазол; Cm – левомицетин; Fur[†] – фуразолидон; Sm – стрептомицин; Nal[†] – налидиксовая кислота; S – чувствительность; R – устойчивость к АБП; ** – доверительный интервал.

томицину и с умеренной устойчивостью к левомицетину (хлорамфениколу), были выделены в 2001 г. в Киншасе (запад Конго) [15]. В Кении в 2007–2008 гг. выделялись штаммы холерных вибрионов, резистентные к триметоприму/сульфаметоксазолу, стрептомицину и с промежуточной устойчивостью к налидиксовой кислоте, хлорамфениколу и имипенему [16]. В Карнатаке в 2013 г. были зарегистрированы штаммы *V. cholerae* с устойчивостью к 4–5 группам препаратов, к которым относились ампициллин, триметоприм/сульфаметоксазол, нитрофурантоин, карбенициллин, цефалоспорины 3-го поколения [17]. В Иране более половины холерных вибрионов, выделенных в 2012–2013 гг., обладали множественной антибиотикорезистентностью и были устойчивы к стрептомицину, эритромицину, триметоприму/сульфаметоксазолу и тетрациклину [18]. В Китае холерные вибрионы O1 Эль Тор имели гены устойчивости к 4–6 антибактериальным препаратам, в том числе к налидиксовой кислоте, тетрациклину и триметоприму/сульфаметоксазолу [19]. Штаммы, выделенные в Мексике в 2013 г., имели промежуточную устойчивость к ампициллину и хлорамфениколу, пониженную чувствительность к ципрофлоксацину и были устойчивы к фуразолидону и триметоприму/сульфаметоксазолу [20]. В Гане холерные вибрионы, выделенные в 2011, 2012 и 2014 гг., были устойчивы к триметоприму/сульфаметоксазолу, ампициллину и имели пониженную чувствительность к ципрофлоксацину [21].

Разнообразие маркеров резистентности и высокая их вариабельность показаны нами ранее в отношении холерных вибрионов, выделенных в 1983–2005 гг. [22]. В этот период клинические изоляты *V. cholerae* O1 El Tor имели от 1 до 10 г-детерминант устойчивости в разных сочетаниях. Среди *V. cholerae* El Tor, выделенных до 2001 г., отсутствовали штаммы, резистентные к налидиксовой кислоте. Впервые такие штаммы *V. cholerae* El Tor на территории России были зарегистрированы в 2001 г. во время вспышки холеры в г. Казани [23]. Настоящее исследование продемонстрировало, что с 2006 г. все выделенные штаммы обладали устойчивостью к налидиксовой кислоте и повышенными значениями фторхинолонов. В последние годы холерные вибрионы, устойчивые к налидиксовой кислоте и фторхинолонам, выделяются во всем мире. Такие штаммы выделены от больных диареей в 2006–2009 гг. в Ю. Индии [24], в 2007–2010 гг. в Непале [25], в 1961–2010 гг. в Китае [26], в 2010 г. в Нигерии [27] и др. Резистентность к налидиксовой кислоте может сопровождаться снижением эффективности *in vivo* фторхинолонов, что затрудняет выбор средств этиотропной терапии и профилактики холеры, вызванной штаммами с множественной антибиотикорезистентностью [23].

Следующий этап работы – выяснение молекулярных механизмов устойчивости штаммов *V. cholerae*. Известно, что одним из путей формирования множественной устойчивости к антибиотикам у этих возбудителей служит аккумуляция индивидуальных генов антибиотикорезистентности в составе специализированных генетических структур – интегронов, плазмид, трансмиссивных ICEs-элементов [7]. На сегодняшний день основную роль в приобретении и распространении детерминант лекарственной устойчивости играют SXT-элементы [28], поиск которых в штаммах *V. cholerae* мы и предприняли. С этой целью отобрали множественно резистентные культуры *V. cholerae* El Tor Ogava (ctxA⁺ tcpA⁺): № 19241 (выделен из морской воды в Таганроге Ростовской области в 2011 г.) с устойчивостью к налидиксовой кислоте, стрептомицину, фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу, промежуточной устойчивостью к левомицетину (хлорамфениколу) и № 19243 (выделен от больного в Москве в 2012 г.) с устойчивостью к налидиксовой кислоте, стрептомицину, фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу.

Типирование указанных штаммов в мультилокусной ПЦР продемонстрировало, что они несут в составе генома интегративный конъюгативный элемент SXT^{ET} типа, обозначенный ICEVchRus3, вариабельный регион VR III которого содержит гены резистентности к стрептомицину (*strB*) и сульфаметоксазолу (*sulII*), горячая точка HS3 – ген резистентности к триметоприму (*dfrA1*).

По данным литературы, в настоящее время большинство штаммов *V. cholerae* содержат данные элементы [9, 13, 27]. Методом сравнительной геномики SXT-элементы были разделены на 5 основных групп с определенным генетическим составом, что свидетельствует о высокой частоте рекомбинационных событий в пределах данной генетической структуры [29].

Заключение

Таким образом, у изученных культур выявлена устойчивость к традиционно применяемым для лечения холеры антибактериальным препаратам. Штаммы содержали от 1 до 5 маркеров антибиотикорезистентности, при этом большинство из них обладали множественной антибиотикоустойчивостью и были резистентны к стрептомицину, фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу. Все клинические изоляты, а также эпидемиологически значимые штаммы, выделенные из объектов окружающей среды, обладали устойчивостью к налидиксовой кислоте и имели повышенные значения МПК фторхинолонов, что могло приводить к снижению или утрате их эффективности. Появление хинолонорезистентности у штаммов *V. cholerae* El Tor с сопутствующей множественной

лекарственной устойчивостью ограничивает выбор средств этиотропной терапии и усугубляет неблагоприятный прогноз по холере.

Исследование молекулярных механизмов устойчивости штаммов *V. cholerae* показало наличие в них SXT-элементов с генами резистентности к стрептомицину, триметоприму и сульфаметоксазолу. Регулярное исследование антибиотикочувствительности холерных вибрионов позволяет выявить тенденции в ее изменении, дает возможность осуществлять правильный подбор средств для лечения холеры и использовать результаты в эпидемиологическом надзоре.

Для предупреждения роста количества устойчивых штаммов назначение антибактериального препарата для этиотропной терапии необходимо проводить с учетом антибиотикограммы выделенной от конкретного больного культуры с бактериологическим контролем в ходе лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Weekly Epidemiol. Rec.* Cholera. /WHO, Geneva. 2007–2015. – 82 (31)–90 (40).
2. Титова С.В., Кругликов В.Д., Ежова М.И., Водопьянов А.С., Архангельская И.В., Водопьянов С.О., Москвитина Э.А. Анализ динамики выделения и биологических свойств штаммов *V. cholerae* O1 El Tor, изолированных из водных объектов на территории Ростовской области в 2003–2014 гг. ЗНиСО. 2015; (2): 39–41.
3. Miwanda B., Moore S., Muyembe J.J., Nguefack-Tsague G., Kabangwa I.K., Ndjakani D.Y. et al. Antimicrobial drug resistance of *Vibrio cholerae*. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (5): 847–51.
4. Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллез, сеп, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам. МУК 4.2.2495-09. М.; 2009: 59.
5. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2521-09. Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории Российской Федерации. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России; 2009.
6. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. *Экология человека.* 2008; (5): 57–60.
7. 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.
8. Архангельская И.В., Монахова Е.В., Кругликов В.Д., Непомнящая Н.Б., Григоренко Л.В., Зубкова Д.А. и др. ПЦР-типирование штаммов *V. cholerae* O1, выделенных на территории Российской Федерации в 2012 году. В кн.: *Холера и патогенные для человека вибрионы: Материалы Совещания специалистов Роспотребнадзора по вопросам совершенствования эпидемиологического надзора за холерой (5–6 июня 2013 г.)*. Ростов-Д.; 2013; вып. 26: 139–43.
9. Mandal J., Dinooop K.P., Parij S.C. Increasing antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* O1 biotype El tor strains isolated in a tertiary-care centre in India. *J. Hlth Popul. Nutr.* 2012; 30 (1): 12–6.
10. Samal S.K., Khuntia H.K., Nanda P.K. et al. Incidence of bacterial enteropathogens among hospitalized diarrhea patients from Orissa, India. *J. Infect. Dis.* 2008; 61 (5): 350–5.
11. Kutar B.M., Rajpara N., Upadhyay H., Ramamurthy T., Bhardwaj A.K. Clinical isolates of *Vibrio cholerae* O1 El Tor Ogawa of 2009 from Kolkata, India: preponderance of SXT element and presence of Haitian ctxB variant. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56477. doi: 10.1371/journal.pone.0056477.
12. Pal B.B., Khuntia H.K., Samal S.K., Kerketta A.S., Kar S.K., Karmakar M., Pattnaik B. Large outbreak of cholera caused by El Tor variant *Vibrio cholerae* O1 in the eastern coast of Odisha, India during 2009. *Epidemiol. and Infect.* 2014; 141 (12): 2560–7.
13. Jain M., Kumar P., Goel A.K. Emergence of tetracycline resistant *Vibrio cholerae* O1 biotype EL tor serotype Ogawa with classical ctxB gene from a cholera outbreak in Odisha, Eastern India. *J. Pathog.* 2016:1695410. doi: 10.1155/2016/1695410.
14. Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Подосинникова Л.С., Водяницкая С.Ю., Прометной В.И. и др. Холера, обусловленная *Vibrio cholerae* O1ctxAB-tcpA+. *Журн. микробиол.* 2007; (1): 23–9.
15. Bompangue D., Vesenbeckh S.M., Giraudoux P. Cholera ante portas – the re-emergence of cholera in Kinshasa after a ten-year hiatus. *PLoS Curr.* 2012; 4: 1310.
16. Saidi S.M., Chowdhury N., Awasthi S.P., Asakura M., Hinenoya A., Iijima Y., Yamasaki S. Prevalence of *Vibrio cholerae* O1 El Tor variant in a cholera endemic zone of Kenya. *J. Med. Microbiol.* 2014; 63 (3): 415–20.
17. Bhattacharya D., Dey S., Roy S., Parande M.V., Telsang M., Seema M.H., Parande A.V. Outbreak of cholera by multidrug resistant *Vibrio cholerae* O1 in a backward taluka of Bagalkot, North Karnataka. *Jpn J. Infect. Dis.* 2015; 68(4): 347–50.
18. Ranjbar R., Sadeghy J., Shokri Moghadam M., Bakhshi B. Multilocus variable number tandem repeat analysis of *Vibrio cholerae* isolates from 2012 to 2013 cholera outbreaks in Iran. *Microb. Pathog.* 2016; 97: 84–8.
19. Wang R., Yu D., Yue J., Kan B. Variations in SXT elements in epidemic *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains in China. *Sci Rep.* 2016; 6: 22733. doi: 10.1038/srep22733.
20. Díaz-Quinonez A., Hernández-Monroy I., Montes-Colima N., Moreno-Pérez A., Galicia-Nicolás A., Martínez-Rojano H. et al. Outbreak of *Vibrio cholerae* serogroup O1, serotype Ogawa, biotype El Tor strain–La Huasteca Region, Mexico, 2013. *Morbid. Mortal. Wkly Rep.* 2014; 63 (25): 552–3.
21. Eibach D., Herrera-León S., Gil H., Hogan B., Ehlikes L., Adjabeng M. et al. Molecular epidemiology and antibiotic susceptibility of *Vibrio cholerae* associated with a large cholera outbreak in Ghana in 2014. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10 (5): e0004751. doi: 10.1371/journal.pntd.0004751.
22. Рыжко И.В., Дудина Н.А., Ломов Ю.М., Шутько А.Г., Цураева Р.И., Анисимов Б.И. Антибактериальная активность 22 препаратов в отношении штаммов холерного вибриона O1 и O139 серогрупп, выделенных от людей в период с 1927 по 2005 гг. *Антибиот. и химиотер.* 2005; (8–9): 38–42.
23. Дудина Н.А., Рыжко И.В., Ломов Ю.М., Цураева Р.И., Шутько А.Г. Активность антибактериальных препаратов различных групп *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов холерного вибриона эльтор, выделенных в г. Казани в 2001 г. *Успехи современного естествознания.* 2003; (6): 48–9.
24. Balaji K., Okonjo P.A., Thenmozhi R., Karutha Pandian S. Virulence and multidrug resistance patterns of *Vibrio cholerae* O1 isolates from diarrheal outbreaks of South India during 2006–2009. *Microb. Drug Resist.* 2013; 19 (3): 198–203.
25. Shakya G., Kim D.W., Clemens J.D. et al. Phenotypic and genetic characterization of *Vibrio cholerae* O1 clinical isolates collected through national antimicrobial resistance surveillance network in Nepal. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2012; 28 (8): 2671–8.
26. Wang R., Lou J., Liu J., Zhang L., Li J., Kan B. Antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains from the seventh pandemic in China, 1961–2010. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012; 40 (4): 361–4.
27. Marin M.A., Thompson C.C., Freitas F.S., Finseca E.L., Aboderin A.O., Zailani S.B. et al. Cholera outbreaks in Nigeria are associated with multidrug resistant atypical El Tor and non-

- 01/non-O139 *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7 (2): e2049. doi: 10.1371/journal.pntd.0002049.
 28. Заднова С.П., Смирнова Н.И. Выявление генов антибиотикоустойчивости в штаммах *Vibrio cholerae* O1 и O139 серогрупп. *Журн. микробиол.* 2015; (3): 3–10.
 29. Spagnoletti M., Ceccarelli D., Rieux A. et al. Acquisition and evolution of SXT-R₃₉₁ integrative conjugative elements in the seventh pandemic *Vibrio cholerae* lineage. *mBio.* 2014; 5 (4). pii: e01356–14. doi: 10.1128/mBio.01356-14.
- REFERENCES
1. *Weekly Epidemiol. Rec.* Cholera. /WHO, Geneva. 2007–2015. – 82 (31)–90 (40).
 2. Titova S.V., Kruglikov V.D., Ezhova M.I., Vodop'yanov A.S., Arkhangel'skaya I.V., Vodop'yanov S.O., Moskvitina E.A. Analysis of isolation dynamics and biological properties of *V. cholerae* O1 El-Tor strains from water objects on the territory of Rostov region in 2003–2014. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya.* 2015; (2): 39–41. (in Russian)
 3. Miwanda B., Moore S., Muyembe J.J., Nguefack-Tsague G., Kabangwa I.K., Ndjakani D.Y. et al. Antimicrobial drug resistance of *Vibrio cholerae*. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21 (5): 847–51.
 4. *Identification of the pathogens of dangerous bacterial infections (plague, anthrax, cholera, tularemia, brucellosis, glanders, melioidosis) to antibacterial medicines. Method. the Decree. MU 4.2.2495-09.* Moscow; 2009. (in Russian)
 5. *Sanitary and epidemiological Regulations SP 3.1.1.2521-09. Prevention of cholera. General requirements for cholera surveillance on the territory of the Russian Federation.* Moscow: The Federal Centre for state sanitary and epidemiological supervision of Ministry of health of Russia; 2009. (in Russian)
 6. Grzhibovskiy A.M. Confidence intervals for proportions. *Ekologiya cheloveka.* 2008; (5): 57–60. (in Russian)
 7. 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 infekts. bol.* 2014; (3): 34–9. (in Russian)
 8. Arkhangel'skaya I.V., Monakhova E.V., Kruglikov V.D., Nepomnyashchaya N.B., Grigorenko L.V., Zubkova D.A. et al. PCR typing of strains *V. cholerae* O1, allocated to the territory of the Russian Federation in 2012 year. In: *Cholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony.* Rostov-D.; 2013; 26: 139–43. (in Russian)
 9. Mandal J., Dinoo P., Parij S.C. Increasing antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* O1 biotype El tor strains isolated in a tertiary-care centre in India. *J. Hlth Popul. Nutr.* 2012; 30 (1): 12–6.
 10. Samal S.K., Khuntia H.K., Nanda P.K. et al. Incidence of bacterial enteropathogens among hospitalized diarrhea patients from Orissa, India. *J. Infect. Dis.* 2008; 61 (5): 350–5.
 11. Kutar B.M., Rajpara N., Upadhyay H., Ramamurthy T., Bhardwaj A.K. Clinical isolates of *Vibrio cholerae* O1 El Tor Ogawa of 2009 from Kolkata, India: preponderance of SXT element and presence of Haitian ctxB variant. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56477. doi: 10.1371/journal.pone.0056477.
 12. Pal B.B., Khuntia H.K., Samal S.K., Kerketta A.S., Kar S.K., Karmakar M., Pattnaik B. Large outbreak of cholera caused by El Tor variant *Vibrio cholerae* O1 in the eastern coast of Odisha, India during 2009. *Epidemiol. and Infect.* 2014; 141 (12): 2560–7.
 13. Jain M., Kumar P., Goel A.K. Emergence of tetracycline resistant *Vibrio cholerae* O1 biotype EL tor serotype Ogawa with classical ctxB gene from a cholera outbreak in Odisha, Eastern India. *J. Pathog.* 2016; 1695410. doi: 10.1155/2016/1695410.
 14. Onishchenko G.G., Lomov Yu.M., Moskvitina E.A., Podosinnikova L.S., Vodyanitskaya S.Yu., Prometnoy V.I. et al. Cholera caused by *Vibrio cholerae* O1 ctxAB⁺ tcpA⁺ *Zhurn. mikrobiol.* 2007; (1): 23–9. (in Russian)
 15. Bompangue D., Vesenbeckh S.M., Giraudoux P. Cholera ante portas – the re-emergence of cholera in Kinshasa after a ten-year hiatus. *PLoS Curr.* 2012; 4: 1310.
 16. Saidi S.M., Chowdhury N., Awasthi S.P., Asakura M., Hinenoya A., Iijima Y., Yamasaki S. Prevalence of *Vibrio cholerae* O1 El Tor variant in a cholera endemic zone of Kenya. *J. Med. Microbiol.* 2014; 63 (3): 415–20.
 17. Bhattacharya D., Dey S., Roy S., Parande M.V., Telsang M., Seema M.H., Parande A.V. Outbreak of cholera by multidrug resistant *Vibrio cholerae* O1 in a backward taluka of Bagalkot, North Karnataka. *Jpn J. Infect. Dis.* 2015; 68(4): 347–50.
 18. Ranjbar R., Sadeghy J., Shokri Moghadam M., Bakhshi B. Multilocus variable number tandem repeat analysis of *Vibrio cholerae* isolates from 2012 to 2013 cholera outbreaks in Iran. *Microb. Pathog.* 2016; 97: 84–8.
 19. Wang R., Yu D., Yue J., Kan B. Variations in SXT elements in epidemic *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains in China. *Sci Rep.* 2016; 6: 22733. doi: 10.1038/srep22733.
 20. Díaz-Quinonez A., Hernández-Monroy I., Montes-Colima N., Moreno-Pérez A., Galicia-Nicolás A., Martínez-Rojano H. et al. Outbreak of *Vibrio cholerae* serogroup O1, serotype Ogawa, biotype El Tor strain–La Huasteca Region, Mexico, 2013. *Morbidity Mortality Wkly Rep.* 2014; 63 (25): 552–3.
 21. Eibach D., Herrera-León S., Gil H., Hogan B., Ehlikes L., Adjabeng M. et al. Molecular epidemiology and antibiotic susceptibility of *Vibrio cholerae* associated with a large cholera outbreak in Ghana in 2014. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10 (5): e0004751. doi: 10.1371/journal.pntd.0004751.
 22. Ryzhko I.V., Dudina N.A., Lomov Yu.M., Shutko A.G., Tsuraeva R.I., Anisimov B.I. Activity of 22 antibacterials against O1 and O139 serogroup *Vibrio cholerae* strains isolated from humans within 1927–2005 in various regions of the world. *Antibiot. i khimioter.* 2005; (8–9): 38–42. (in Russian)
 23. Dudina N.A., Ryzhko I.V., Lomov Yu.M., Tsuraeva R.I., Shutko A.G. Activity in vitro and in vivo of antibacterials against of different serogroup *Vibrio cholerae* eltor strains isolated in Kazan in 2001. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya.* 2003; (6): 48–9. (in Russian)
 24. Balaji K., Okonjo P.A., Thenmozhi R., Karutha Pandian S. Virulence and multidrug resistance patterns of *Vibrio cholerae* O1 isolates from diarrheal outbreaks of South India during 2006–2009. *Microb. Drug Resist.* 2013; 19 (3): 198–203.
 25. Shakya G., Kim D.W., Clemens J.D. et al. Phenotypic and genetic characterization of *Vibrio cholerae* O1 clinical isolates collected through national antimicrobial resistance surveillance network in Nepal. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2012; 28 (8): 2671–8.
 26. Wang R., Lou J., Liu J., Zhang L., Li J., Kan B. Antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains from the seventh pandemic in China, 1961–2010. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012; 40 (4): 361–4.
 27. Marin M.A., Thompson C.C., Freitas F.S., Finseca E.L., Aboderin A.O., Zailani S.B. et al. Cholera outbreaks in Nigeria are associated with multidrug resistant atypical El Tor and non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7 (2): e2049. doi: 10.1371/journal.pntd.0002049.
 28. Zаднова С.П., Смирнова Н.И. Isolation of antibiotics resistance genes in *Vibrio cholerae* O1 and O139 serogroup strains. *Zhurn. mikrobiol.* 2015; (3): 3–10. (in Russian)
 29. Spagnoletti M., Ceccarelli D., Rieux A. et al. Acquisition and evolution of SXT-R₃₉₁ integrative conjugative elements in the seventh pandemic *Vibrio cholerae* lineage. *mBio.* 2014; 5 (4). pii: e01356–14. doi: 10.1128/mBio.01356-14.

Поступила 05.10.2016

Принята в печать 19.01.2017

Сведения об авторах:

Егиазарян Лиана Альбертовна, мл. науч. сотр. лаб. биологической безопасности и лечения ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора; **Захарова Ирина Борисовна**, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. геномики и протеомики ФКУЗ Волгоградский противочумный институт Роспотребнадзора.