

ОБЗОРЫ

© МИРОНОВА Л.В., 2018

УДК 616.932:577.21:57.017.3

Миронова Л.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАКОНОМЕРНОСТЯХ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ХОЛЕРЕ: ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 664047, г. Иркутск, Россия, ул. Трилиссера, д. 78

В обзоре рассматриваются современные представления о закономерностях эпидемического процесса при холере с учетом особенностей молекулярно-биологических свойств и адаптационного потенциала возбудителя на эндемичных, эпидемичных и благополучных по холере территориях. Показано, что водным экосистемам на эндемичных территориях отводится значимая роль как в фазе резервации возбудителя (когда он может переходить в персистирующие формы или сохраняться в жизнеспособном, но некультивируемом состоянии), так и в предэпидемический период. В этот период молекулярно-генетическая гетерогенность популяции холерного вибриона в объектах окружающей среды служит основой для последующей селекции в организме восприимчивого хозяина клона пандемической линии, представленность которого в водных экосистемах достаточно низкая, что подтверждается данными молекулярного типирования клинических и водных изолятов *V. cholerae*. Фаза эпидемического распространения на территориях данного типа может наиболее эффективно реализовываться при подключении «быстрого» пути распространения возбудителя от человека человеку, при котором сохраняется высокая инфекционность патогена. Ведущая роль в развитии эпидемических очагов высокоинфекционного клона *V. cholerae* с последующим накоплением его в объектах окружающей среды при благоприятных климатических, гидрологических и экологических условиях. Интенсивность эпидемического процесса при этом определяется действием как природно-климатических, так и социальных факторов, которые являются лимитирующими на благополучных территориях и могут способствовать масштабным эпидемическим осложнениям, а также закреплению инфекции в эпидемичных регионах.

Ключевые слова: эпидемический процесс, холера, молекулярно-биологические свойства, адаптация, *Vibrio cholerae*.

Для цитирования: Миронова Л.В. Современные представления о закономерностях эпидемического процесса при холере: экологические и молекулярно-биологические аспекты. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23(5): 242-250. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-242-250>.

Mironova L.V.

CURRENT CONCEPTIONS CONCERNING THE OBJECTIVE LAWS OF A CHOLERA EPIDEMIC PROCESS: ECOLOGICAL AND MOLECULAR BIOLOGICAL ASPECTS

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and the Far East of Rospotrebnadzor, Irkutsk

Modern conceptions about the objective laws of cholera epidemic process are reviewed taking into account the peculiarities of molecular biological properties and adaptable potential of the causative agent in the endemic, epidemic and cholera safe areas. It is shown that aquatic ecosystems at the endemic territories play the significant role both in the phase of the agent reservation (when it can pass to persistent forms or remain in viable but not culturable condition) and during the pre-epidemic period. During this period the molecular genetically heterogeneity of *Vibrio cholerae* population in the environments gives occasion to the subsequent selection of a pandemic clone in a susceptible host. This pandemic line is low enough in water ecosystem that is proved by the data of molecular typing of clinical and aquatic *V. cholerae* isolates. The phase of epidemic distribution of the given type can be realized most effectively at occurring of a "fast" way of the agent dissemination from person to person at preservation of the pathogen high infectivity. The leading role in the development of epidemiological complications in the epidemic and cholera free areas belongs to importation of high infective *V. cholerae* clone generated in endemic foci with its subsequent accumulation in environment objects under favorable climatic, hydrological and ecological conditions. Thus, intensity of epidemic process is defined by the action both natural climatic and social factors that are limiting in the safe areas but can promote scale epidemiological complications and also the infection persistence in the epidemic regions.

Keywords: epidemic process, cholera, molecular biological properties, adaptation, *Vibrio cholerae*. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal). 2018; 23(5): -. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5->.

For citation: Mironova L.V. Current conceptions concerning the objective laws of a cholera epidemic process: ecological and molecular biological aspects. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal). 2018; 23(5): 242-250. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-5-242-250>.

Для корреспонденции: Миронова Лилия Валерьевна, доктор мед. наук, зав. лаб. холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, E-mail: mironova-lv@yandex.ru

For correspondence: *Mironova Liliya Valer'evna*, chief of the laboratory of cholera, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and the Far East, Irkutsk, Trilisser St., 78, e-mail: mironova-lv@yandex.ru

Information about author:

Mironova L.V., <https://orcid.org/0000-0001-8481-6442>

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 08.10.2018

Accepted 22.11.2018

Эпидемический процесс с позиций системного анализа рассматривается как целостная многоуровневая система с определенной ролью биологического, природного и социального факторов на каждом из уровней [1]. В современных условиях на эволюцию эпидпроцесса существенное влияние оказывает глобализация, приводя к ускорению темпов распространения инфекционных заболеваний, снижению резистентности макроорганизма, трансформации биологических свойств возбудителей [2]. Особенности молекулярно-биологических свойств патогенов, в частности структурной организации их геномов, отводится значимая роль в изучении молекулярных основ эпидпроцесса.

При холере – инфекции, склонной к пандемическому распространению, эпидпроцесс в период текущей седьмой пандемии характеризуется многофакторностью с установленной периодичностью в динамике заболеваемости и вовлечением новых территорий [3, 4]. Анализируя проявления холеры в начальный период седьмой пандемии, исследователи пришли к мнению, что основные закономерности ее течения обусловлены как интенсификацией миграционных процессов, так и в большей степени особенностями биологии возбудителя [5, 6]. В частности, было доказано, что возбудитель холеры Эль Тор характеризуется меньшей патогенностью, в сравнении с вибрионом классического биовара, и вызывает значительное количество (до 80%) легких, стертых форм заболевания и вибриононосительства [5, 7]. При этом формирование хронического носительства вибриона Эль Тор происходит исключительно редко и существенная эпидемиологическая роль данной категории лиц не установлена [8]. У кратковременных вибриононосителей выделение возбудителя наблюдается в течение 4-5 дней, что оказывается вполне достаточным для его попадания в объекты окружающей среды и последующего накопления при соответствующих благоприятных условиях [8]. Принимая во внимание высокие адаптационные способности вибриона Эль Тор, возможность длительного сохранения, а в ряде случаев и накопления в окружающей среде (питьевой воде, продуктах питания, морепродуктах, в мелких малопотоковых водоемах), акцент при рассмотрении механизмов развития эпидемий перешел к изучению роли природных факторов в персистенции и формировании патогенных клонов возбудителя [5, 9].

При комплексном анализе причин персистенции вибрионов в окружающей среде была установлена взаимосвязь обнаружения *V. cholerae* с климато-географическими особенностями территории, физико-химическими, санитарно-микробиологическими показателями качества воды, гидрологическими характеристиками водоемов. Так, доказана связь климата, колебаний температуры поверхностного слоя воды водоемов (в частности, явления Эль-Ниньо), солености, изменений водной экосистемы с развитием вспышек холеры на эндемичных территориях [10 – 13]. С учетом особенностей экологии холерного вибриона и анализа географической приуроченности лабораторно подтвержденных случаев выделения *V. cholerae* из морской воды была разработана модель экологической ниши (ecological niche model) и высказано предложение о том, что глобальное изменение климата может способствовать повышению риска распространения возбудителя холеры за счет роста температуры воды водоемов и увеличения вероятности паводков [14, 15]. Вместе с тем известно, что вибрион Эль Тор в объектах окружающей среды находится в сложных биоценологических взаимоотношениях с представителями водной экосистемы [16 – 18], в том числе и микроорганизмами других таксономических групп. Представители микробного сообщества водных объектов могут участвовать в процессах адаптационной изменчивости *V. cholerae* и выступать в качестве донора генетического материала, поскольку доказана способность холерного вибриона к генетическим модификациям как за счет горизонтального переноса генов посредством трансдукции [19], так и за счет активации в природной окружающей среде системы захвата ДНК (DNA-uptake) компетентными клетками патогена [20 – 23]. Модификации генома вибриона Эль Тор лежат в основе трансформации его биологических свойств, приводящей к формированию новых клонов патогена. В частности, значимым событием в эволюции этиологического агента седьмой пандемии холеры стало формирование в начале 90-х гг. прошлого столетия и широкое распространение генетически измененных вариантов *V. cholerae* El Tor, несущих классическую аллель гена субъединицы В холерного токсина и, соответственно, продуцирующих холерный токсин классического типа [24]. Указанные варианты обладают характерным

для холерного вибриона классического биовара высоким патогенным потенциалом, сохранив при этом уникальные адаптационные способности, присущие вибриону Эль Тор.

В стратегии адаптации холерного вибриона к условиям среды обитания одно из важнейших направлений – формирование сложных сообществ микробных клеток – биопленок [25 – 27], в составе которых наиболее эффективно реализуются механизмы генетической трансформации патогена. Доказана роль биопленки в защите микробных клеток от губительного воздействия факторов окружающей среды и в целом в жизненном цикле *V. cholerae* [25, 27, 28]. В неблагоприятных условиях среды обитания вибрион способен переходить в некультивируемое (покоящееся) состояние [25, 29, 30], при котором бактерии перестают размножаться и сводят к минимуму уровень метаболической активности, что позволяет избежать возникновения функциональных нарушений и более эффективно использовать доступные питательные вещества при стрессовых условиях существования [31, 32]. При этом доказано, что покоящиеся клетки могут входить в состав биопленочных сообществ холерного вибриона наряду с вегетативными, а благоприятные факторы среды обитания индуцируют их реверсию в метаболически активные формы [25, 27]. Такой способ защиты обеспечивает сохранение вибрионов в межэпидемический период и рассматривается в качестве одного из вариантов поддержания эндемичности в очагах холеры. Содержащиеся же в составе биопленки гиперинфекционные вегетативные клетки возбудителя холеры играют важную роль в трансмиссии патогена, поскольку такие формы обеспечивают существенное снижение инфицирующей дозы, необходимой для развития заболевания [27, 33].

Недавно описан дополнительный механизм адаптационной изменчивости холерного вибриона – трансформация в так называемый «персистирующий» фенотип («persister») при неблагоприятных условиях существования [34]. Данный фенотип характеризуется изменением морфологии клеток в сторону существенного уменьшения их размеров и формирования агломератов с участием жгутиков, а также повышенной продукцией сигнальных молекул системы «quorum sensing». Измененные таким образом клетки способны реверсировать в типичную морфологическую форму при попадании в благоприятные условия среды, в том числе в среду, содержащую хитин, фосфаты и сложные углеводы. «Персистирующий» фенотип рассматривается как один из вариантов сохранения холерного вибриона в природных резервуарах в межэпидемический период, а восстановление исходной формы под влиянием условий среды

может инициировать развитие эпидемических осложнений [34].

Следовательно, в процессе эволюции у вибриона Эль Тор сформировались приспособительные механизмы, обеспечивающие сохранение, накопление возбудителя в определенных экологических нишах, реализацию его патогенного потенциала и способствующие разным срокам существования популяций патогена в различных климато-географических зонах [35]. С учетом этого, механизм развития эпидемических осложнений и поддержания эпидпроцесса различается на эндемичных, эпидемичных и благополучных по холере территориях.

Как уже отмечалось выше, на эндемичных территориях принципиальную роль в поддержании персистенции возбудителя, наряду с климатическими и социально-экономическими факторами, играют водные экосистемы. Еще в начале седьмой пандемии поверхностные водоемы были признаны самостоятельной заражающей средой при распространении холеры Эль Тор [8], что впоследствии было доказано многочисленными исследованиями механизмов развития эпидемий холеры. Ведущая роль поверхностных водоемов в качестве основного резервуара возбудителя доказана при анализе эпидемических проявлений холеры в Африке, поскольку установлено, что эндемичные зоны на континенте сформировались на побережье Атлантического океана, Индийского океана и вдоль Великих озер внутри материка [3, 10, 36]. При изучении сезонности эпидемий холеры на эндемичных территориях было показано, что началу эпидемических осложнений предшествует накопление токсигенных вариантов холерного вибриона в водной среде до определенной концентрации [12, 37]. В конце эпидемии в водоемах обнаруживается высокая концентрация специфического бактериофага [37, 38], что приводит к снижению количества холерных вибрионов в водоисточниках, объясняя тем самым самоограничивающую природу сезонных эпидемий.

Таким образом, данные научных исследований свидетельствуют о том, что длительное сохранение холерного вибриона в эндемичных очагах в большей степени связано с возможностью его существования в водной окружающей среде. Однако развитие современных молекулярных технологий и математического моделирования привело к необходимости вернуться к рассмотрению модели распространения инфекции, которая учитывает роль как природных резервуаров, так и прямой передачи возбудителя от человека человеку [9].

Анализ наиболее вероятных путей распространения возбудителя холеры и выяснение «пускового механизма» вспышек на эндемичных территориях показал, что перед началом вспышки в

гетерогенной популяции холерного вибриона в водных резервуарах концентрация токсигенного клона составляет 10^1 - 10^2 КОЕ/мл, тогда как инфицирующая доза *V. cholerae* для здоровых волонтеров существенно выше [9, 12, 39]. В таких условиях возможность перехода *V. cholerae* из водной экосистемы в популяцию человека может быть реализована лишь при наличии индивидуумов с ослабленными защитными функциями организма. Однако если переход все же происходит, пассаж вибриона через организм человека, переносящего чаще всего бессимптомную инфекцию, приводит к селективному размножению эпидемических вариантов и формированию гиперинфекционного состояния патогена [9, 12, 39, 40]. В таком состоянии существенно повышается вероятность «быстрой» передачи возбудителя от человека человеку посредством реализации фекально-орального механизма, а так же увеличивается риск контаминации вибрионом объектов окружающей среды высокими концентрациями возбудителя [9, 39]. Так, при исследованиях в Лиме на пике эпидемии холеры в участках водоемов, интенсивно контаминированных сточными водами, обнаруживалось до 10^5 КОЕ/мл токсигенных *V. cholerae* [9]. Однако в окружающей среде в процессе адаптации к изменившимся условиям существования может происходить снижение инфекционности холерного вибриона [38, 41]. С учетом полученных данных исследователями сделан вывод о том, что важным направлением распространения *V. cholerae* в период эпидемии (особенно на начальных ее этапах) является «быстрый» путь, дающий преимущество для передачи от человека человеку «короткоживущему» инфекционному состоянию возбудителя без подключения «медленной» передачи через водные резервуары [9, 39]. Мнения о том, что в поддержании эпидпроцесса в эндемичных по холере странах играют роль оба направления распространения возбудителя придерживается и S. Mandal с соавт. [42]. В качестве основного пути передачи в начальном периоде вспышки авторы рассматривают распространение возбудителя из водного резервуара в окружающей среде, тогда как второй путь – передача от человека человеку – имеет значение в дальнейшем распространении эпидемии. На этом этапе возможно задействование цепи «человек-вода-человек» за счет загрязнения водных резервуаров сточными водами, контаминированными испражнениями больных людей [42].

R. Paragoux и B. Faucher [43] полагают, что роль водной окружающей среды как перманентного резервуара сохранения возбудителя и источника распространения эпидемического варианта возбудителя остается дискуссионной. Анализируя проявления холеры на о. Гаити и в Центральной Африке, авторы приходят к выводу, что эпидемио-

логическая связь между клиническими случаями холеры и эстуариевой окружающей средой достаточно слабая за пределами исторического эндемичного очага в Бенгальском заливе и в настоящее время эпидемиология холеры сталкивается с новой парадигмой, когда основное значение в распространении возбудителя приобретает человеческий фактор. Дальнейшее обобщение результатов научных исследований позволило авторам сделать заключение о том, что в настоящее время нет достаточных доказательств накопления токсигенных вариантов холерного вибриона в водной окружающей среде перед началом эпидемии, а присутствие их в водных источниках может быть обусловлено наличием больных холерой или вибрионосителей в популяции [44]. В качестве подтверждения своей гипотезы авторы приводят результаты эволюционного анализа различных штаммов *V. cholerae* периода седьмой пандемии, на основании которого показано, что текущая пандемия является монофилетической, а все варианты возбудителя – производные одного предкового клона с волнообразным распространением из одного источника генетически измененных субклонов возбудителя. Популяция же холерного вибриона в водных резервуарах гетерогенна и чаще всего не содержит необходимого для реализации инфекционного процесса набора генетических детерминант [44].

В пользу этой гипотезы можно отнести и данные мультилокусного анализа числа варибельных тандемных повторов в геноме изолированных в Бангладеш штаммов *V. cholerae*. O.C. Stine с соавт. [45] исследовали структуру пяти VNTR локусов 68 водных и 56 клинических штаммов холерного вибриона в различных районах Бангладеш. В результате установлено существенное расхождение аллельных профилей в анализируемых группах: только один из 16 VNTR-генотипов обнаружен одновременно у клинических и природных изолятов *V. cholerae*. Кроме того, варибельные генотипы установлены и для штаммов, изолированных на различных территориях, что идет в противовес концепции развития сезонных эпидемий холеры посредством продвижения одной клональной волны по стране [45]. Вместе с тем, минимальное совпадение VNTR-профилей клинических штаммов и токсигенных изолятов *V. cholerae*, циркулирующих в природных резервуарах, по мнению авторов, ставит под сомнение рассмотрение водных объектов в качестве источника распространения возбудителя в период эпидемии.

Выяснение механизмов развития осложнений по холере на эпидемичных территориях, где регистрируются спорадические вспышки, выявило существенные особенности эпидпроцесса [46]. В частности, на эпидемичных территориях оказывается значительно выше показатель летальности в

период вспышек: более 3 % в эпидемичных регионах (Зимбабве 4,3 %, Ангола 4,0 %, Нигерия 3,8 %, Судан 3,3 %, Гаити в начальный период эпидемии 6,4 %) в сравнении с 1 % и ниже на эндемичных, что не может объясняться качеством оказания медицинской помощи. Авторы на основании многолетнего анализа и сопоставления гидроклиматических условий с развитием вспышек в эпидемичных регионах Азии (территории Северной Индии в бассейне реки Инд) и Латинской Америки (Гаити в начальный период эпидемии) выдвинули гипотезу о том, что пусковым механизмом осложнений по холере на эпидемичных территориях является комплекс природно-климатических, гидрологических, социальных и биологических факторов. Начало эпидемии связано с высокими температурами воздуха, снижением уровня воды в реках (повышением их солености), где создаются оптимальные условия для размножения холерного вибриона. Последующие проливные дожди с затоплением и разрушением санитарной инфраструктуры приводят к активизации механизма передачи и, как следствие, развитию вспышки [46]. Кроме того, подчеркивается возможная роль местной популяции *V. cholerae* non O1/O139 самостоятельно, либо совместно с *V. cholerae* O1 в развитии эпидосложнений, поскольку при филогенетическом анализе геномной структуры все клинические штаммы *V. cholerae* non O1/O139 группировались в два близкородственных кластера внутри монофилетической клады, что согласуется с понятием «эпидемического генотипа». В таких условиях популяция вибрионов non O1/O139 может рассматриваться как резервуар геномных островов и островов патогенности [47].

Что касается благополучных по холере территорий (неэндемичных/неэпидемичных), то развитие эпидосложнений на них связано с завозом токсигенных вариантов *V. cholerae* установленными или невыявленными больными и вибрионосителями, а формирование местных очагов происходит чаще всего в результате размножения возбудителя в объектах окружающей среды до такой инфицирующей дозы, которая обеспечивает возможность заражения человека при водопользовании [48, 49]. Доказано, что накопление патогенного клона происходит в определенных благоприятных для жизнедеятельности холерного вибриона участках мелких малопоточных водоемов со значительным загрязнением неочищенными хозяйственно-бытовыми сточными водами, ливневыми стоками [48, 50].

Анализ ситуации в Российской Федерации, территория которой относится к категории благополучных по холере, свидетельствует о том, что зарегистрированные на современном этапе пандемии вспышки инфекции связаны с завозом

ом высокопатогенных генетически измененных вариантов вибриона Эль Тор [51 – 53] и реализацией преимущественно водного пути передачи возбудителя за счет накопления его в объектах окружающей среды. Так, при эпидемиологическом расследовании вспышек холеры на Дальнем Востоке в 1999 г. (г. Владивосток – 23 больных, 5 вибрионосителей; г. Южно-Сахалинск – 11 больных, 11 вибрионосителей) в большинстве случаев установлена связь заболевания с употреблением воды из контаминированных холерным вибрионом водоисточников, а также купанием в них или рыбной ловлей [48, 54, 55]. Учитывая широкое вовлечение в эпидпроцесс социально-адаптированных групп населения, в ходе вспышки присоединился контактно-бытовой путь инфицирования как результат несоблюдения санитарно-гигиенических норм проживания. При молекулярном типировании выделенных в период указанных эпидосложнений штаммов *V. cholerae* установлена их клональность с формированием субклональных вариантов, а генотипы токсигенных изолятов из объектов окружающей среды были идентичны выделенным из клинического материала. В качестве основной версии причин развития вспышек на Дальнем Востоке в 1999 г. рассматривался завоз возбудителя из Китая, где по официальным данным ВОЗ в этот период были зарегистрированы серьезные эпидемические осложнения по холере [56]. Подтверждением этой версии с одной стороны служат установленные накануне вспышек (за 3 нед) факты завоза холеры на территорию Приморского края и в г. Южно-Сахалинск, с другой – данные филогенетического анализа геномов вспышечных изолятов *V. cholerae*, демонстрирующие их генетическое родство со штаммами из Китая.

Водный путь передачи в качестве основного имел место в период вспышки холеры в г. Казань в 2001 г., когда было зарегистрировано 52 больных и 18 вибрионосителей [57]. Инфицирование большинство заболевших связывали с купанием в водоеме, загрязненном сточными водами. Наряду с этим, в период вспышки установлено подключение контактно-бытового пути с формированием семейных очагов заболевания [57]. По данным VNTR-типирования все изолированные штаммы холерного вибриона независимо от объекта выделения были отнесены к одному субклональному варианту с незначительной вариабельностью по двум анализируемым локусам – VcA и VcB [58].

В отличие от описанных выше эпидосложнений, в период крупной растянутой во времени и пространстве эпидемии холеры в Республике Дагестан в 1994 г., связанной с завозом инфек-

ции совершавшими хадж паломниками, доминирующими путями передачи были контактно-бытовой и пищевой, а удельный вес водного пути составил лишь 3,2 % [59]. Проведенный Г.Г. Онищенко с соавт. [60] ретроспективный молекулярно-генетический анализ выявил гетерогенность популяции *V. cholerae* в период эпидемии, что позволило авторам сделать вывод о существовании независимых завозов инфекции в Дагестан на разных этапах распространения заболевания.

Что касается вопроса сохранения возбудителя в межэпидемический период при временном укоренении холеры на благополучных по холере территориях (имевшее место при эпидосложнениях на юге РФ в 1970-е гг.), то, по мнению исследователей, оно может быть ассоциировано с водными резервуарами, что подтверждено изоляцией из них вирулентных вибрионов Эль Тор при отсутствии эпидемических осложнений [6, 8, 50] или циркуляцией возбудителя среди людей, переносящих стертые формы холеры или бессимптомное вибрионоительство [8]. Зарегистрированные в современный период вспышки холеры в РФ ограничиваются одним эпидсезоном и в последующем токсигенные штаммы не удается изолировать ни от людей, ни из объектов окружающей среды. По всей вероятности, это обусловлено комплексом факторов, в том числе и особенностями экологии токсигенных вибрионов Эль Тор, поскольку исследователи пришли к выводу о невозможности их длительного сохранения в водных экосистемах и формирования эндемичных очагов в зонах умеренных широт [61], достаточно быстром переходе эпидемически опасных штаммов в некультивируемое состояние при стрессовых условиях среды и коротком сроке возможной реверсии в вегетативные формы.

Таким образом, возможности современных молекулярных подходов к эпидемиологическому анализу приводят к переосмыслению основных пусковых механизмов и закономерностей развития эпидемических осложнений по холере, характерных для различных типов территорий. Водным экосистемам на эндемичных территориях отводится значимая роль как в фазе резервации возбудителя, так и в предэпидемический период накопления его до критической концентрации, когда становится возможным переход патогена в популяцию человека. Молекулярно-генетическая гетерогенность популяции возбудителя в объектах окружающей среды в этом случае служит основой для последующей селекции клона пандемической линии в организме восприимчивого хозяина. Вместе с тем, фаза эпидемического распространения на территориях данного типа наиболее эффектив-

но реализуется при подключении «быстрого» пути распространения возбудителя от человека человеку, особенно на начальных этапах эпидемии. Ведущая роль в развитии эпидосложнений на эндемичных и благополучных по холере территориях отводится завозу сформированного в эндемичных очагах высокоинфекционного клона *V. cholerae* с последующим накоплением его в объектах окружающей среды при благоприятных климатических, гидрологических и экологических условиях. Интенсивность эпидпроцесса при этом определяется действием как природно-климатических, так и социальных факторов, которые являются лимитирующими на благополучных территориях и могут способствовать масштабным эпидосложнениям, а также закреплению инфекции в эндемичных регионах.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА

1. Черкасский Б.Л. *Руководство по общей эпидемиологии*. М.: Медицина, 2001.
2. Брико Н.И., Покровский В.И. Глобализация и эпидемический процесс. *Эпидемиол. и инф. бол.* 2010; 4: 4–11.
3. *Актуальные проблемы холеры* / Под ред. Академика РАМН, проф. В.И. Покровского и чл.-корр. РАМН, проф. Г.Г. Онищенко. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000.
4. Москвитина Э.А., Мазрухо А.Б., Арешина О.А., Адаменко О.Л., Назаретян А.А., Анисимова Г.Б. Эпидемиологические особенности холеры на современном этапе седьмой пандемии. *Эпидемиол. и инф. бол.* 2014; 19(4): 44–9.
5. Бароян О.В. *Холера Эль Тор*. / Под ред. А.В. Павлова. 2-е изд., перераб. и доп. Москва, 1971.
6. Кутырев В.В., Смирнова Н.И., Черкасский Б.Л. Влияние биологических свойств возбудителя холеры на характер эпидемического процесса. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2006; 4: 43–7.
7. Worth R.M. The current cholera pandemic. *J. Natl. Med. Assoc.* 1964; 56: 55–7.
8. *Холера в СССР в период VII пандемии* / Под ред. В.И. Покровского. М.: Медицина, 2000.
9. Morris, J.G.Jr. Cholera – Modern Pandemic Disease of Ancient Lineage. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(11): 2099–2104.
10. Bompangue Nkoko D., Giraudoux P., Plisnier P.D., Tinda A.M., Piarroux M., Sudre B. et al. Dynamics of cholera outbreaks in Great Lakes region of Africa, 1978–2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(11): 2026–34.
11. Constantin de Magny G., Murtugudde R., Sapiiano M.R., Nizam A., Brown C.W., Busalacchi A.J. et al. Environmental signatures associated with cholera epidemics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(46): 17676–81.
12. Huq A., Sack R.B., Nizam A., Longini I.M., Nair G.B., Ali A. et al. Critical factors influencing the occurrence of *Vibrio cholerae* in the environment of Bangladesh. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71(8): 4645–54.
13. Lipp E.K., Huq A., Colwell R.R. Effects of global climate on infectious disease: the cholera model. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15: 757–70.
14. Confalonieri U., Menne B., Akhtar R., Ebi K.L., Hauengue M., Kovats R.S. et al. Human health. Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge, UK: Cambridge University

- Press, 2007.
15. Escobar L.E., Ryan S.J., Stewart-Ibarra A.M., Finkelstein J.L., King C.A., Qiao H., Polhemus M.E. A global map of suitability for coastal *Vibrio cholerae* under current and future climate conditions. *Acta Trop.* 2015; 149: 202–11.
 16. Almagro-Moreno S., Taylor R.K. Cholera: Environmental Reservoirs and Impact on Disease Transmission. *Microbiol. Spectr.* 2013; 1(2): 1–19.
 17. Lutz C., Erken M., Noorian P., Sun S., McDougald D. Environmental reservoirs and mechanisms of persistence of *Vibrio cholerae*. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 375.
 18. Takemura A.F., Chien D.M., Polz M.F. Associations and dynamics of *Vibrionaceae* in the environment, from the genus to the population level. *Front. Microbiol.* [Электронный ресурс]. 2014; 5(38): URL: 10.3389/fmicb.2014.00038
 19. Robins W.P., Mekalanos J.J. Genomic science in understanding cholera outbreaks and evolution of *Vibrio cholerae* as a human pathogen. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2014; 379: 211–29.
 20. Dalia A.B., Lazinski D.W., Camilli A. Identification of a membrane-bound transcriptional regulator that links chitin and natural competence in *Vibrio cholerae*. *M. Bio.* [Электронный ресурс]. 2014; 5(1): e01028–13. URL: 10.1128/mBio.01028-13
 21. Lo Scudato M., Borgeaud S., Blokesch M. Regulatory elements involved in the expression of competence genes in naturally transformable *Vibrio cholerae*. *BMC Microbiol.* 2014; 14(27): 1–13.
 22. Metzger L.C., Blokesch M. Composition of the DNA-uptake complex of *Vibrio cholerae*. *Mob. Genet. Elements.* 2014; 4(1): e28142.
 23. Sun Y., Bernardy E.E., Hammer B.K., Miyashiro T. Competence and natural transformation in vibrios. *Mol. Microbiol.* 2013; 89(4): 583–95.
 24. Safa A., Nair G.B., Kong R.Y. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1. *Trends Microbiol.* 2010; 18(1): 46–54
 25. Alam M., Sultana M., Nair G.B., Siddique A.K., Hasan N.A., Sack R.B. et al. Viable but nonculturable *Vibrio cholerae* O1 in biofilms in the aquatic environment and their role in cholera transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104(45): 17801–6.
 26. Seper A., Pressler K., Kariisa A., Haid A.G., Roier S., Leitner D.R. et al. Identification of genes induced in *Vibrio cholerae* in a dynamic biofilm system. *Int. J. Med. Microbiol.* 2014; 304(5–6): 749–63.
 27. Teschler J.K., Zamorano-Sánchez D., Utada A.S., Warner C.J., Wong G.C., Linington R.G., Yildiz F.H. Living in the matrix: assembly and control of *Vibrio cholerae* biofilms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13(5): 255–68.
 28. Sultana M., Nusrin S., Hasan N.A., Sadique A., Ahmed K.U., Islam A. et al. Biofilms Comprise a Component of the Annual Cycle of *Vibrio cholerae* in the Bay of Bengal Estuary. *MBio.* 2018; 9(2): e00483-18.
 29. Fu, X., Liang W., Du P., Yan M., Kan B. Transcript changes in *Vibrio cholerae* in response to salt stress. *Gut. Pathog.* [Электронный ресурс]. 2014; 6(1): 47. URL: <http://www.gutpathogens.com/content/6/1/47>.
 30. Wu, B., Liang W., Kan B. Growth Phase, Oxygen, Temperature, and Starvation Affect the Development of Viable but Nonculturable State of *Vibrio cholerae*. *Front Microbiol.* [Электронный ресурс]. 2016; 7: 404. URL: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00404>
 31. Colwell R.R., Grimes D.J. Nonculturable microorganisms in the environment. Washington: ASM Press, 2000.
 32. Oliver J.D. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 2010; 34(4): 415–25.
 33. Islam M.T., Alam M., Boucher Y. Emergence, ecology and dispersal of the pandemic generating *Vibrio cholerae* lineage. *Int Microbiol.* 2017; 20(3): 106-15.
 34. Jubair M., Morris J.G.Jr., Ali A. Survival of *Vibrio cholerae* in nutrient-poor environments is associated with a novel “persist-er” phenotype. *PLoS One.* [Электронный ресурс]. 2012; 7(9): e45187. URL: 10.1371/journal.pone.0045187.
 35. Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Марамович А.С. Стратегия адаптивной изменчивости холерных вибрионов в природных водоемах. *Вестник РАМН.* 2001; 11: 22–5.
 36. Марамович А.С., Пинигин А.Ф. Эндемичные очаги холеры в Африке. *Журн. микробиол., эпидемиол. иммунобиол.* 1995; Прил: 101–8.
 37. Faruque S.M., Islam M.J., Ahmad Q.S., Faruque A.S., Sack D.A., Nair G.B., Mekalanos J.J. Self-limiting nature of seasonal cholera epidemics: Role of host-mediated amplification of phage. *Proc. Natl. Sci. USA.* 2005; 102(17): 6119–24.
 38. Nelson E.J., Chowdhury A., Flynn J., Schild S., Bourassa L., Shao Y. et al. Transmission of *Vibrio cholerae* is antagonized by lytic phage and entry into the aquatic environment. *PLoS Pathog.* [Электронный ресурс]. 2008; 4: e1000187. URL: 10.1371/journal.ppat.1000187.
 39. Stine O.C., Morris J.G.Jr. Circulation and Transmission of Clones of *Vibrio cholerae* During Cholera Outbreaks. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2014; 379: 181–93.
 40. Faruque S.M., Chowdhury N., Kamruzzaman M., Dziejman M., Rahman M.H., Sack D.A. et al. Genetic diversity and virulence potential of environmental *Vibrio cholerae* population in a cholera-endemic area. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(7): 2123–8.
 41. Merrell D.S., Butler S.M., Qadri F., Dolganov N.A., Alam A., Cohen M.B. et al. Host-induced epidemic spread of the cholera bacterium. *Nature.* 2002; 417(6889): 642–5.
 42. Mandal S., Mandal M.D., Pal N.K. Cholera: a great global concern. *Asian. Pac. J. Trop. Med.* 2011; 4(7): 573–80.
 43. Piarroux R., Faucher B. Cholera epidemics in 2010: respective roles of environment, strain changes, and human-driven dissemination. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18(3): 231–8.
 44. Moore S., Thomson N., Mutreja A., Piarroux R. Widespread epidemic cholera caused by a restricted subset of *Vibrio cholerae* clones. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(5): 373–79.
 45. Stine, O.C., Alam M., Tang L., Nair G.B., Siddique A.K., Faruque S.M. et al. Seasonal cholera from multiple small outbreaks, rural Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(5): 831–3.
 46. Jutla A., Jutla A., Whitcombe E., Hasan N., Haley B., Akanda A., Huq A. et al. Environmental Factors Influencing Epidemic Cholera. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 9(3): 597–607.
 47. Hasan N.A., Choi S.Y., Eppinger M., Clark P.W., Chen A., Alam M. et al. Genomic diversity of 2010 Haitian cholera outbreak strains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(29): 2010–7.
 48. Марамович А.С., Урбанович Л.Я., Миронова Л.В., Куликалова Е.С. Эволюция эпидемиологии холеры. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2006; 6: 63–71.
 49. Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Кругликов В.Д., Титова С.В., Адаменко О.Л., Водопьянов А.С., Водопьянов С.О. Эпидемиологический надзор за холерой в России в период седьмой пандемии. *Вестник РАМН.* 2015; 70(2): 249–56.
 50. Марамович А.С., Урбанович Л.Я., Куликалова Е.С., Шкаруба Т.Т. Роль и значение поверхностных водоемов в становлении и развитии VII пандемии холеры. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2009; 2: 21–6.
 51. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Кутырев В.В., Смирнова Н.И., Щербакова С.А., Москвитина Э.А., Титова С.В. Актуальные проблемы эпидемиологического надзора, лабораторной диагностики и профилактики холеры в Российской Федерации. *Журн. микробиол., эпидемиол. иммунол.* 2016; 1: 89–101.
 52. Смирнова Н.И., Заднова С.П., Шашкова А.В., Кутырев В.В. Вариабельность генома измененных вариантов *Vibrio cholerae* биовара Эль Тор, изолированных на территории России в современный период. *Молекул. генетика.* 2011; 3: 11–8.
 53. Миронова Л.В., Балахонов С.В., Урбанович Л.Я., Половин-

- кина В.С., Кожевникова А.С., Куликалова Е.С., Афанасьев М.В. Обнаружение «гибридных» штаммов *Vibrio cholerae el-tor* при эпидемических осложнениях в Сибири и на Дальнем Востоке. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2011; 5: 12–8.
54. Онищенко Г.Г., Марамович А.С., Голубинский Е.П., Маслов Д.В., Вершкова Т.И., Урбанович Л.Я. и др. Холера на Дальнем Востоке России. Сообщение 1. Эпидемиологическая характеристика вспышки холеры Эль Тор в г. Владивосток. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2000; 5: 26–31.
55. Онищенко Г.Г., Марамович А.С., Голубинский Е.П., Папиренко Е.В., Ганин В.С., Бурый В.Л. и др. Холера на Дальнем Востоке России. Сообщение 2. Эпидемиологическая характеристика вспышки холеры Эль Тор в г. Южно-Сахалинск. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2000; 5: 31–5.
56. Cholera, 1999. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2000; 75(31): 249–56.
57. Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Кологоров А.И., Зыятдинов К.Ш., Морозов В.В., Пигалова Н.В. и др. Холера в Казани. Организация и проведение противохолерных мероприятий. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2002; 2: 17–22.
58. Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Мишанькин Б.Н., Мазрухо Б.Л., Подосинникова Л.С., Кудрякова Т.А. и др. Характеристика холерных вибрионов Эль Тор, выделенных в г. Казань в 2001 г. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 2002; 2: 3–6.
59. Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А. Холера в Республике Дагестан. *Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол.* 1995; 2, прил.: 3–8.
60. Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Водопьянов А.С., Монахова Е.В., Писанов Р.В., Водопьянов С.О. и др. Ретроспективный молекулярно-эпидемиологический анализ эпидемии холеры в Республике Дагестан в 1994 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2016;(4): 33–41.
61. Ларионов Г.М. Методология изучения сапронозов. *Матер. VII съезда Всерос. общ. эпидемиол., микробиол. и паразитол.* 1997; 1: 78–9.
- 2008; 105(46): 17676–81.
12. Huq A., Sack R.B., Nizam A., Longini I.M., Nair G.B., Ali A. et al. Critical factors influencing the occurrence of *Vibrio cholerae* in the environment of Bangladesh. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005; 71(8): 4645–54.
13. Lipp E.K., Huq A., Colwell R.R. Effects of global climate on infectious disease: the cholera model. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002; 15: 757–70.
14. Confalonieri U., Menne B., Akhtar R., Ebi K.L., Hauengue M., Kovats R.S. et al. Human health. Climate Change 2007: Impacts, Adaptation and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2007.
15. Escobar L.E., Ryan S.J., Stewart-Ibarra A.M., Finkelstein J.L., King C.A., Qiao H., Polhemus M.E. A global map of suitability for coastal *Vibrio cholerae* under current and future climate conditions. *Acta. Trop.* 2015; 149: 202–11.
16. Almagro-Moreno S., Taylor R.K. Cholera: Environmental Reservoirs and Impact on Disease Transmission. *Microbiol. Spectr.* 2013; 1(2): 1–19.
17. Lutz C., Erken M., Noorian P., Sun S., McDougald D. Environmental reservoirs and mechanisms of persistence of *Vibrio cholerae*. *Front. Microbiol.* 2013; 4: 375.
18. Takemura A.F., Chien D.M., Polz M.F. Associations and dynamics of *Vibrionaceae* in the environment, from the genus to the population level. *Front. Microbiol.* 2014; 5(38): URL: 10.3389/fmicb.2014.00038
19. Robins W.P., Mekalanos J.J. Genomic science in understanding cholera outbreaks and evolution of *Vibrio cholerae* as a human pathogen. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2014; 379: 211–29.
20. Dalia A.B., Lazinski D.W., Camilli A. Identification of a membrane-bound transcriptional regulator that links chitin and natural competence in *Vibrio cholerae*. *M. Bio.* 2014; 5(1): e01028–13. URL: 10.1128/mBio.01028-13
21. Lo Scudato M., Borgeaud S., Blokesch M. Regulatory elements involved in the expression of competence genes in naturally transformable *Vibrio cholerae*. *BMC Microbiol.* 2014; 14(27): 1–13.
22. Metzger L.C., Blokesch M. Composition of the DNA-uptake complex of *Vibrio cholerae*. *Mob. Genet. Elements.* 2014; 4(1): e28142.
23. Sun Y., Bernardy E.E., Hammer B.K., Miyashiro T. Competence and natural transformation in vibrios. *Mol. Microbiol.* 2013; 89(4): 583–95.
24. Safa A., Nair G.B., Kong R.Y. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1. *Trends Microbiol.* 2010; 18(1): 46–54
25. Alam, M., Sultana M., Nair G.B., Siddique A.K., Hasan N.A., Sack R.B. et al. Viable but nonculturable *Vibrio cholerae* O1 in biofilms in the aquatic environment and their role in cholera transmission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007; 104(45): 17801–6.
26. Seper A., Pressler K., Kariisa A., Haid A.G., Roier S., Leitner D.R. et al. Identification of genes induced in *Vibrio cholerae* in a dynamic biofilm system. *Int. J. Med. Microbiol.* 2014; 304(5–6): 749–63.
27. Teschler J.K., Zamorano-Sánchez D., Utada A.S., Warner C.J., Wong G.C., Lington R.G., Yildiz F.H. Living in the matrix: assembly and control of *Vibrio cholerae* biofilms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13(5): 255–68.
28. Sultana M., Nusrin S., Hasan N.A., Sadique A., Ahmed K.U., Islam A. et al. Biofilms Comprise a Component of the Annual Cycle of *Vibrio cholerae* in the Bay of Bengal Estuary. *MBio.* 2018; 9(2): e00483-18.
29. Fu, X., Liang W., Du P., Yan M., Kan B. Transcript changes in *Vibrio cholerae* in response to salt stress. *Gut. Pathog.* 2014; 6(1): 47. URL: <http://www.gutpathogens.com/content/6/1/47>.
30. Wu, B., Liang W., Kan B. Growth Phase, Oxygen, Temperature, and Starvation Affect the Development of Viable but Non-

REFERENCES

1. Cherkasskiy B.L. *Academician Handbook on General Epidemiology.* Moscow; Meditsina, 2001. (in Russian)
2. Briko N.I., Pokrovskiy V.I. Globalization and an epidemic process. *Epidemiol. i inf. bol.* 2010; 4: 4–11. (in Russian)
3. Actual problems of cholera / Ed. V.I. Pokrovskiy, G, G Onishenko. Moscow; GOU VUNMC MZ RF, 2000. (in Russian)
4. Moskvitina E.A., Mazruho A.B., Areshina O.A., Adamenko O.L., Nazaretjan A.A., Anisimova G.B. Epidemiological features of cholera at the present stage of the seventh pandemic. *Epidemiol. i inf. bol.* 2014; 19(4): 44–9. (in Russian)
5. Barojan O.V. *Cholera El Tor* / Ed. A.V. Pavlov 2-e izd, perarab. i dop. Moscow, 1971.
6. Kutyrev V.V., Smirnova N.I., Cherkasskiy B.L. Influence of biological properties of the causative agent of cholera on the nature of the epidemic process. *Epidemiol. i inf. bol.* 2006; 4: 43–7. (in Russian)
7. Worth R.M. The current cholera pandemic. *J. Natl. Med. Assoc.* 1964; 56: 55–7.
8. *Cholera in the USSR: the VII pandemic* / Ed. V.I. Pokrovskiy. Moscow; Meditsina, 2000. (in Russian)
9. Morris, J.G.Jr. Cholera – Modern Pandemic Disease of Ancient Lineage. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(11): 2099–104.
10. Bompane Nkoko D., Giraudoux P., Plisnier P.D., Tinda A.M., Piarroux M., Sudre B. et al. Dynamics of cholera outbreaks in Great Lakes region of Africa, 1978–2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(11): 2026–34.
11. Constantin de Magny G., Murtugudde R., Sapiano M.R., Nizam A., Brown C.W., Busalacchi A.J. et al. Environmental signatures associated with cholera epidemics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*

- culturable State of *Vibrio cholerae*. *Front Microbiol.* [Электронный ресурс]. 2016; 7: 404. URL: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00404>
31. Colwell R.R., Grimes D.J. Nonculturable microorganisms in the environment. Washington: ASM Press, 2000.
 32. Oliver J.D. Recent findings on the viable but nonculturable state in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol. Rev.* 2010; 34(4): 415–25.
 33. Islam M.T., Alam M., Boucher Y. Emergence, ecology and dispersal of the pandemic generating *Vibrio cholerae* lineage. *Int Microbiol.* 2017; 20(3): 106–15.
 34. Jubair M., Morris J.G.Jr., Ali A. Survival of *Vibrio cholerae* in nutrient-poor environments is associated with a novel “persister” phenotype. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45187. URL: [10.1371/journal.pone.0045187](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045187).
 35. Litvin V.Yu., Gincburg A.L., Maramovich A.S. The strategy of adaptive variability of cholera vibrios in natural reservoirs. *Vestnik RAMN.* 2001; 11: 22–5. (in Russian)
 36. Maramovich A.S., Pinigin A.F. Endemic foci of cholera in Africa. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. immunobiol.* 1995; Pril: 101–8. (in Russian)
 37. Faruque S.M., Islam M.J., Ahmad Q.S., Faruque A.S., Sack D.A., Nair G.B., Mekalanos J.J. Self-limiting nature of seasonal cholera epidemics: Role of host-mediated amplification of phage. *Proc. Natl. Sci. USA.* 2005; 102(17): 6119–24.
 38. Nelson E.J., Chowdhury A., Flynn J., Schild S., Bourassa L., Shao Y. et al. Transmission of *Vibrio cholerae* is antagonized by lytic phage and entry into the aquatic environment. *PLoS Pathog.* [Электронный ресурс]. 2008; 4: e1000187. URL: [10.1371/journal.ppat.1000187](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000187).
 39. Stine O.C., Morris J.G.Jr. Circulation and Transmission of Clones of *Vibrio cholerae* During Cholera Outbreaks. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2014; 379: 181–93.
 40. Faruque S.M., Chowdhury N., Kamruzzaman M., Dziejman M., Rahman M.H., Sack D.A. et al. Genetic diversity and virulence potential of environmental *Vibrio cholerae* population in a cholera-endemic area. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101(7): 2123–8.
 41. Merrell D.S., Butler S.M., Qadri F., Dolganov N.A., Alam A., Cohen M.B. et al. Host-induced epidemic spread of the cholera bacterium. *Nature.* 2002; 417(6889): 642–5.
 42. Mandal S., Mandal M.D., Pal N.K. Cholera: a great global concern. *Asian. Pac. J. Trop. Med.* 2011; 4(7): 573–80.
 43. Piarroux R., Faucher B. Cholera epidemics in 2010: respective roles of environment, strain changes, and human-driven dissemination. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18(3): 231–8.
 44. Moore S., Thomson N., Mutreja A., Piarroux R. Widespread epidemic cholera caused by a restricted subset of *Vibrio cholerae* clones. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(5): 373–79.
 45. Stine, O.C., Alam M., Tang L., Nair G.B., Siddique A.K., Faruque S.M. et al. Seasonal cholera from multiple small outbreaks, rural Bangladesh. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(5): 831–3.
 46. Jutla A., Jutla A., Whitcombe E., Hasan N., Haley B., Akanda A., Huq A. et al. Environmental Factors Influencing Epidemic Cholera. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 9(3): 597–607.
 47. Hasan N.A., Choi S.Y., Eppinger M., Clark P.W., Chen A., Alam M. et al. Genomic diversity of 2010 Haitian cholera outbreak strains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(29): 2010–7.
 48. Maramovich A.S., Urbanovich L.Y., Mironova L.V., Kulikalova E.S. Evolution of cholera epidemiology. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol., immunobiol.* 2006; 6: 63–71.
 49. Onishhenko G.G., Moskvitina Y.A., Kruglikov V.D., Titova S.V., Adamenko O.L., Vodop'yanov A.S., Vodop'yanov S.O. Epidemiological Surveillance of Cholera in Russia During the Period of the Seventh Pandemic. *Vestnik RAMN.* 2015; 70(2): 249–56. (in Russian)
 50. Maramovich A.S., Urbanovich L.Ja., Kulikalova E.S., Shkaruba T.T. The role and importance of surface water bodies in the formation and development of the VII cholera pandemic. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2009; 2: 21–6. (in Russian)
 51. Onishhenko G.G., Popova A.Yu., Kutyrev V.V., Smirnova N.I., Shherbakova S.A., Moskvitina Y.A., Titova S.V. Actual problems of epidemiologic control, laboratory diagnostics and prophylaxis of cholera in Russian Federation. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. immunobiol.* 2016; 1: 89–101. (in Russian)
 52. Smirnova N.I., Zadnova S.P., Shashkova A.V., Kutyrev V.V. Genome variability in the altered variants of *Vibrio cholerae* biovar El Tor isolated in Russia. *Molekul. genetika.* 2011; 3:11–8. (in Russian)
 53. Mironova L.V., Balahonov S.V., Urbanovich L.Ja., Polovinkina V.S., Kozhevnikova A.S., Kulikalova E.S., Afanas'ev M.V. Detection of “hybrid” *Vibrio cholerae* Eltor strains during epidemic complications in Syberia and Far East. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. immunobiol.* 2011; 5: 12–8. (in Russian)
 54. Onishhenko G.G., Maramovich A.S., Golubinskiy E.P., Maslov D.V., Vershkova T.I., Urbanovich L.Y. et al. Cholera in the Far East of Russia. Communication 1. Epidemiological characteristics of the outbreak of cholera El Tor in Vladivostok. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. immunobiol.* 2000; 5: 26–31. (in Russian)
 55. Onishhenko G.G., Maramovich A.S., Golubinskiy E.P., Papirensko E.V., Ganin V.S., Buryj V.L. et al. Cholera in the Far East of Russia. Communication 2. Epidemiological characteristics of the outbreak of cholera El Tor in Iuzhno-Sakhalinsk. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. immunobiol.* 2000; 5: 31–5. (in Russian)
 56. Cholera, 1999. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2000; 75(31): 249–56. (in Russian)
 57. Onishhenko G.G., Moskvitina E.A., Kologorov A.I., Zyjatdinov K.Sh., Morozov V.V., Pigalova N.V. i dr. Cholera in Kazan. Organization and implementation of cholera control interventions. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. immunobiol.* 2002; 2: 17–22. (in Russian)
 58. Onishhenko G.G., Lomov Ju.M., Mishan'kin B.N., Mazruho B.L., Podosinnikova L.S., Kudrjakova T.A. et al. Characterization of *Vibrio cholerae* eltor in the city of Kazan in 2001. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. immunobiol.* 2002; 2: 3–6. (in Russian)
 59. Onishhenko G.G., Lomov Ju.M., Moskvitina E.A. Cholera in the Republic of Dagestan. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. immunol.* 1995; 2, Pril.: 3–8. (in Russian)
 60. Onishhenko G.G., Moskvitina Je.A., Vodop'yanov A.S., Monahova E.V., Pisanov R.V., Vodop'yanov S.O. et al. Retrospective Molecular-Epidemiological Analysis of Cholera Epidemic in the Republic of Dagestan in 1994. *Probl. osobo opasnykh infektsiy.* 2016;(4): 33–41.
 61. Larionov G.M. Methodology of studying sapronoses. *Mater. VII sezda Vseros. obshh. epidemiol., mikrobiol. i parazitol.* 1997; 1: 78–9. (in Russian)

Поступила 08.10.2018

Принята в печать 22.11.2018