

ОБЗОРЫ

© СЕЛЯНСКАЯ Н.А., 2019

УДК 616.932:616-018

Селянская Н.А.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТЕРАПИИ ХОЛЕРЫ

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

*Распространение штаммов *V. cholerae*, обладающих множественной антибиотикорезистентностью, ограничивает выбор эффективных средств этиотропной терапии холеры, подчеркивая важность поиска способов, обеспечивающих эффективность в условиях широкой распространенности антибиотикоустойчивых бактерий. В обзоре приведены данные отечественной и зарубежной литературы об антибиотикорезистентности *Vibrio cholerae* и перспективы терапии холеры в современный период.*

Ключевые слова: *Vibrio cholera*; антибиотикорезистентность; терапия холеры; обзор литературы.

Для цитирования: Селянская Н.А. Современные проблемы и перспективы совершенствования терапии холеры. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(1): 25-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-1-25-31>.

Selyanskaya N.A.

MODERN PROBLEMS AND PROSPECTS IN THE DEVELOPMENT OF THE THERAPY OF CHOLERA

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Federal Agency on Consumer Rights Protection & Human Welfare Supervision, 344002, the city of Rostov-on-Don, M. Gor'kogo, 117, Russian Federation

*The spread of *V. cholerae* strains with multiple antibiotic resistance limits the choice of effective means of etiotropic therapy for cholera, emphasizing the importance of finding ways to maintain efficacy in the face of the widespread prevalence of antibiotic-resistant bacteria. The review presents data of domestic and foreign literature on the antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* and the prospects for the treatment of cholera in the modern period.*

Key words: *Vibrio cholera*; antibiotic resistance; therapy of cholera; literature review.

For citation: Selyanskaya N.A. Modern problems and prospects in the development of the therapy of cholera. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2019; 24(1): 25-31. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-1-25-31>.

For correspondence: Nadezhda A. Selyanskaya, 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 RF, E-mail: labbiobez@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 18.03.2019

Accepted 26.04.2019

В настоящее время продолжается седьмая пандемия холеры, ежегодно унося тысячи жизней, в связи с чем актуальными являются вопросы лечения этой особо опасной инфекции. В основе терапии холеры лежит регидратация, однако, количественная оценка преимуществ лечения антибиотиками холерных больных с использованием рандомизированных контролируемых клинических испытаний показала, что антибиотикотерапия сокращает среднюю продолжительность диареи, снижает общий объем стула и выделение

вибрионов в фекалиях, позволяет значительно уменьшить количество внутривенных вливаний солевых растворов и сроки медицинского наблюдения, помогает предотвратить формирование вибрионосительства [1]. По заключению ВОЗ, при холере этиотропная терапия является необходимым дополнением к патогенетической [2].

Клинические и экспериментальные исследования позволили рекомендовать для лечения холеры доксициклин, тетрациклин, фторхинолоны, сульфаметоксазол/триметоприм, левомицетин, аминогликозиды, а также комбинации этих препаратов с рифампицином и фуразолидоном [3, 4]. Однако в настоящее время повсеместно распространены холерные вибрионы, устойчивые к вышеперечисленным препаратам и обладающие множествен-

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

ной антибиотикорезистентностью. Такие штаммы *V. cholerae* O1 были выделены от больных в Индии в 2004-2012 гг., в Кении в 2007-2008 гг., в Южной Африке в 2008-2009 гг., в Иране в 2012-2013 гг., в Карнатаке и в Мексике в 2013 г., в Гане в 2011-2014 гг. и в других странах, а также на территории Российской Федерации [5-15].

Распространение штаммов *V. cholerae*, обладающих множественной антибиотикорезистентностью, резко ограничивает выбор эффективных средств этиотропной терапии холеры, подчеркивая важность оптимизации современной терапии и предотвращения распространения данных микроорганизмов. Всемирная организация здравоохранения призывает к борьбе с формированием и распространением полирезистентных форм микроорганизмов посредством рационального использования имеющихся антибактериальных препаратов, внедрения новых средств, альтернативных антибиотикам и эффективных в отношении антибиотикоустойчивых бактерий.

Одним из способов предупреждения развития лекарственной резистентности и борьбы с устойчивыми бактериями является использование комбинаций антибактериальных препаратов. В литературе описан синергидный эффект для штаммов *V. cholerae* с лекарственной устойчивостью комбинаций ципрофлоксацина с триметопримом [16], β-лактамов с фторхинолонами и с миноциклином [17, 18]. В опытах *in vitro* было обнаружено снижение частоты появления *Rif^r* и *Nal^r* мутантов холерного вибриона при сочетанном воздействии субингибирующих концентраций препаратов из группы аминогликозидов, цефалоспоринов III поколения, доксицилина, триметоприма [19]. Синергидное действие на множественнорезистентные штаммы *V. cholerae* *El Tor* выявлено у комбинаций стрептомицина с цефтриаксоном, налидиксовой кислотой, триметопримом/сульфаметоксазолом, полимиксином; полимиксина с триметопримом/сульфаметоксазолом, налидиксовой кислотой и ципрофлоксацином; налидиксовой кислоты с фуразолидоном [20].

Развитие молекулярно-генетических методов исследования позволило учёным изучить ранее неизвестные механизмы резистентности и патогенности бактерий, определить новые мишени, на которые может быть направлено действие лекарств против возбудителей инфекционных болезней. Так, удалось найти низкомолекулярные соединения-ингибиторы регулятора транскрипции гена *ToxT*, ответственного за экспрессию двух главных факторов патогенности *V. cholerae*: токсин-корегулируемых пилей и холерного токсина, а также за колонизацию кишечника клетками холерного вибриона, которые можно использовать при разработке новых терапевтических средств

[21]. Способность отрицательно влиять на экспрессию генов *ctxAB* *tcpA* обнаружена у фторхинолонового алкалоида вирстатина, малоната, желчи и ее компонентов [22-24].

Открытие у холерного вибриона систем секреции различных типов, участвующих в реализации вирулентности, и выяснение молекулярного механизма их действия позволило ученым определить вещества, действие которых специфически направлено на механизм вирулентности бактерий за счёт способности блокировать связывание *VipA-VipB* в двугибридной бактериальной системе (B2H) [25]. Получены некоторые ингибиторы секреторной системы 3-го типа *V. cholerae*, включая относительно хорошо известные салицилиденацилгидразиды [26]. Были идентифицированы антибактериальные белки-эффекторы системы секреции VI типа, перспективные для разработки новых антибиотиков [27].

Одним из многообещающих подходов в лечении инфекций является использование антитоксигеновых стратегий [28]. Исследования показали, что продукция холерного токсина снижается при подавлении главного дыхательного фермента *V. cholerae* натрий перемещающей NADH-убихинонредуктазы [29].

Расшифровка молекулярных основ антибиотикоустойчивости открыла перспективы использования в борьбе с лекарственно-устойчивыми микроорганизмами соединений, подавляющих определенные механизмы резистентности в бактериальной клетке. Так, обнаружение в геноме *V. cholerae* эффлюкс-насосов MSF и RND семейства, ответственных за устойчивость к ряду соединений, в том числе к налидиксовой кислоте, фторхинолонам, эритромицину, линезолиду, хлорамфениколу [30], дало толчок поиску нового класса лекарственных препаратов, способных нарушать работу эффлюкс-насосов, способствуя снижению МПК антибиотиков. Был выявлен ряд соединений-ингибиторов эффлюкс-насосов: карбонилцианид- *m*- хлорфенилгидразон, β-нафтиламид, 7-нитро-8-метил-4-(2- (пиперидино) этил) аминохинолин, растительные алкалоиды резерпин, пиперин и другие, которые при использовании в комбинации с антимикробными агентами обладают синергидным действием, уменьшают частоту мутаций к антибиотикорезистентности [31-34]. Поиск подобных нетоксичных для человека соединений является многообещающим для открытия новых препаратов, эффективных в отношении полирезистентных возбудителей.

В настоящее время ведется поиск вибрион-специфических веществ, подавляющих репликацию малой хромосомы *V. cholerae*, воздействуя на ген *RctBxv*. Этот ген является привлекательной целью для нового поколения антибиотиков, нару-

шающих размножение холерных вибрионов [35].

К ещё одному перспективному направлению в борьбе с холерой относится использование бактериофагов и пробиотиков. Зарубежными и отечественными исследователями проведена оценка применения *in vivo* фаговой смеси в сравнении с антибактериальными препаратами, которая показала её эффективность как для профилактики, так и для лечения экспериментальной холерной инфекции [36-38]. И.В. Рыжко и соавт. [39], изучая действие на возбудителя холеры пробиотиков, в опытах на животных доказали терапевтическую и профилактическую активность лабораторно-экспериментальных серий пробиотика «Лактоацид-Р».

В свете последних представлений о процессах сохранения возбудителей инфекционных болезней в окружающей среде и в организме человека внимание ученых привлечено к исследованию биоплёнок. Обнаружение у холерных вибрионов способности образовывать биоплёнку, обеспечивающую устойчивость к факторам окружающей среды, в том числе, к антибактериальным препаратам [40], заставило ученых заняться интенсивным поиском веществ, способных нарушать образование или разрушать уже имеющиеся биоплёнки. В работе В. Leun и соавт. [41] сообщается о хинолин-аминоспирте, способном нарушать образование биоплёнок *V. cholerae* или же разрушать уже сформировавшиеся биоплёнки. Был выявлен ингибитор биоплёнки ресвератрол, предполагаемой мишенью которого является белок AphB [42]. Сочетание этого соединения с субингибирующими концентрациями ряда клинически значимых антибиотиков повышало его ингибирующую способность в сравнении с монотерапией.

Изучение действия ферментов показало, что они могут разрушать экзополисахаридный матрикс и тем самым облегчать проникновение антибактериальных препаратов в биопленки, увеличивая их эффективность. В присутствии ферментного препарата вобэнзима происходило 2-8 кратное снижение значений МПК доксициклина, гентамицина, левомицетина и налидиксовой кислоты в отношении биопленок, образованных штаммами *V. cholerae* El Tor [43].

Идентифицированы биологически активные вещества, которые подавляют кворум-сенсинг, ответственный за биопленкообразование у возбудителя холеры, и могут быть использованы при разработке антибактериальных лекарственных препаратов. К их числу относятся ферменты-аутоиндукторы кворум-сенсинга *V. cholerae*, пигмент виолацеин, синтезируемый грамотрицательной бактерией *Chromobacterium violaceum Bergonzini* (Neisseriaceae) и являющийся метаболитом кворум-сенсинга. Они обладают эффективными антимикробными

свойствами в отношении возбудителя холеры. Было установлено, что индивидуальные значения МПК виолацеина составляют для *V. cholerae* 20,0 мкг/мл, а в сочетаниях виолацеин-аминогликозиды, виолацеин-макролиды проявляется достоверный синергидный эффект [44, 45].

Другой подход – поиск веществ, нарушающих адгезию и колонизацию возбудителя. Защитная функция, препятствующая колонизации *V. cholerae* тонкого кишечника человека за счет электростатического прерывания взаимодействия между пилыми и нарушения аутоагглютинации обнаружена у полиаминов [46]. S. Wang и соавт. [47] показали способность олигосахаридов ингибировать клеточную адгезию *V. cholerae* (показатель адгезии достоверно снижался в присутствии пектинового олигосахариды и хитоолигосахариды соответственно до 16,1 % и 18,9 %). Это свидетельствует о том, что различные углеводороды могут обладать антиадгезивной активностью и оказаться полезными в будущих терапевтических исследованиях. Результаты другого исследования продемонстрировали, что пектин препятствует образованию биоплёнок и обладает высокой антибактериальной активностью в отношении планктонных и биоплёночных форм холерных вибрионов [48].

В последние годы ведётся изучение хорошо известных и широко используемых при лечении неинфекционных болезней препаратов разных групп с целью обнаружения возможности их применения для этиотропной терапии инфекций. Установлено выраженное ингибирующее действие на жизнеспособность *V. cholerae* 569 и продукцию холерного токсина в подвздошной кишке кролика у антигипертензивного средства, блокатора медленных кальциевых каналов лацидипина [49]. В присутствии другого антигипертензивного сердечно-сосудистого препарата верапамила в экспериментах *in vitro* наблюдалось повышение активности ампициллина, тетрациклина и хлорамфеникола в отношении полирезистентных штаммов холерного вибриона O1 и O139 серогрупп [50]. Исследования показали, что N-ацетилцистеин, являющийся антиоксидантом и обладающий противовоспалительной активностью в тканях, проявляет антибактериальную активность против планктонных и биоплёночных культур холерных вибрионов [51].

Таким образом, современные тенденции совершенствования антимикробной терапии холеры связаны с двумя важными факторами: динамикой чувствительности к антибиотикам возбудителей и появлением новых возможностей антибактериальной терапии – препаратов с новыми фармакологическими и фармакодинамическими свойствами, с новыми клеточными мишенями, которые нацелены на механизмы патогенеза, метаболизма, деления клеток, энергетического обмена, ви-

рулентности, экспрессии генов лекарственной устойчивости. При создании новых лекарственных антибактериальных средств следует, прежде всего, ориентироваться на разработку антибактериальных препаратов, сохраняющих эффективность в условиях широкой распространенности антибиотикоустойчивых бактерий, а также препаратов, альтернативных антибиотикам: бактериофагов, пробиотиков, бактериоцинов, препаратов, подавляющих экспрессию генов вирулентности, вибрион-специфических веществ, нарушающих размножение холерных вибрионов, подавляя репликацию малой хромосомы *V. cholerae*. Перспективным направлением также является поиск веществ, направленных на патогенез инфекций. Современные представления о роли биопленок в патогенезе инфекционных болезней требуют новых подходов к их диагностике и лечению. В настоящее время ведется разработка новых антибиотиков, изменение тактики антибиотикотерапии, а также поиск ингибиторов межклеточной сигнализации, ферментов и других методов разрушения биопленок. Терапевтическое действие на биопленки может быть направлено на механизмы первичной адгезии бактерий к поверхности, блокирование синтеза или разрушения полимерного матрикса, нарушение межклеточного обмена информацией.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА.

- Leibovici-Weissman Y., Neuberger A., Bitterman R., Sinclair D., Salam M.A., Paul M. Antimicrobial drugs for treating cholera. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 6.
- WHO/CDC/CSR/EDC/1999. *Laboratory Methods for the Diagnosis of Epidemic Dysentery and Cholera*. Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, Georgia. 1999: 61-74.
- 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.
- Andersen J.L., He G.-X., Kakarla P., Ranjana K.C., Kumar S., Lakra W.S., et al. Multidrug Efflux Pumps from Enterobacteriaceae, *Vibrio cholerae* and *Staphylococcus aureus* Bacterial Food Pathogens. *J. Environ Res. Public Health.* 2015 Feb; 12(2): 1487-547.
- 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.
- 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): 5647.
- 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. Infect.* 2014; 141(12): 2560-7.
- 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.
- 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; 6.
- Ismail H., Smith A.M., Tau N.P., Sooka A., Keddy K.H. Cholera outbreak in South Africa, 2008-2009: Laboratory analysis of *Vibrio cholerae* O1 strains. *J. Infect. Dis.* 2013; 208(1): 39-45.
- 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; 13.
- Ranjbar R., Sadeghy J., Shokri Moghadam M., Bakhshi B. Multi-locus variable number tandem repeat analysis of *Vibrio cholerae* isolates from 2012 to 2013 cholera outbreaks in Iran. *Microb Pathog.* 2016; 97: 84-8.
- Diaz-Quiñonez 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(25): 552-3.
- Eibach D., Herrera-León S., Gil H., Hogan B., Ehlkes 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; 27: 10(5).
- Егиазарян Л.А., Селянская Н.А., Захарова И.Б., Подшивалова М.В., Березняк Е.А., Веркина Л.М., Тришина А.В. Антибиоткорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации в 2006-2015 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2017; 22(1): 25-30.
- Mandal S., Pal N.K., Chowdhury I.H., Debmandal M. Antibacterial activity of ciprofloxacin and trimethoprim, alone and in combination, against *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor serotype Ogawa isolates. *Pol J Microbiol.* 2009; 58(1): 57-60.
- Kim D.M., Lym Y., Jang S.J. et al. In Vitro Efficacy of the Combination of Ciprofloxacin and Cefotaxime against *Vibrio vulnificus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(8): 3489-91.
- Su BA, Tang HJ, Wang YY, Liu YC, Ko WC, Liu CY, Chuang YC. In vitro antimicrobial effect of cefazolin and cefotaxime combined with minocycline against *Vibrio cholerae* non-O1 non-O139. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(8): 3489-91.
- Шутько А.Г., Цураева Р.И., Рыжко И.В., Ломов Ю.М., Гаевская Н.Е., Дудина Н.А., Скальга Е.Ю. *Изучение влияния субингибирующих концентраций антибактериальных препаратов на частоту появления мутантов Vibrio cholerae eltor, устойчивых к рифампицину и налидиксовой кислоте. Холера и патоген. для чел. вибрионы: Мат. пробл. комиссии 46.04.* Межведом. науч. совета по сан.-эпид. охр. тер. РФ. Ростов-на-Дону, 2001; 14: 65.
- Селянская Н.А., Егиазарян Л.А., Веркина Л.М. Синергидное действие комбинаций антибактериальных препаратов в отношении возбудителя холеры // *Актуальные вопросы эпидемиологии, микробиологии и диагностики инфекционных и паразитарных заболеваний в Ростовской области. Материалы региональной научно-практической конференции.* Ростов-на-Дону, 24 октября 2017: 215-7.
- Mondal S.I., Khadka B., Akter A., Roy P.K., Sultana R. Computer based screening for novel inhibitors against *Vibrio cholerae* using NCI diversity set-II: An alternative approach by targeting transcriptional activator ToxT. *Interdiscip. Sci.* 2014; 6(2): 108-17.
- Cushnie T.P., Cushnie B., Lamb A.J. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2014; 44 (5): 377-86.
- Minato Y., Fassio S.R., Häse C.C. Malonate inhibits virulence gene

- expression in *Vibrio cholerae*. *PLoS One*. 2013; 8(5):63336.
24. Plecha S.C., Withey J.H. The mechanism for inhibition of *Vibrio cholerae* ToxT activity by the unsaturated fatty acid components of bile. *J. Bacteriol.* 2015; 197 (10): 1716-25.
 25. Sun K., Bröms J., Lavander M., Gurram B.K., Enquist P.A., Andersson C.D., Elofsson M. Screening for inhibition of the *Vibrio cholerae* VipA-VipB interaction identifies small molecule compounds active against type VI secretion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(7): 4123-30.
 26. Duncan M.C., Linington R.G., Auerbuch V. Chemical inhibitors of the type three secretion system: disarming bacterial pathogens. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 2012; 56:11: 5433-41.
 27. Altindis E., Dong T., Catalano C., Mekalanos J. Secretome analysis of *Vibrio cholerae* type VI secretion system reveals a new effector-immunity pair. *mBio*. 2015; 6(2):e00075.
 28. Krueger E, Brown AC. Inhibition of bacterial toxin recognition of membrane components as an anti-virulence strategy. *J Biol Eng*. 2019; 13: 4.
 29. Minato Y., Fassio S.R., Reddekopp R.L., et al. Inhibition of the sodium-translocating NADH-ubiquinone oxidoreductase [Na(+)-NQR] decreases cholera toxin production in *Vibrio cholerae* O1 at the late exponential growth phase. *Microb. Pathog.* 2013; 8 (5): 63336.
 30. Chen S., Wang H., Katzianer D.S., Zhong Z., Zhu J. LysR family activator-regulated major facilitator superfamily transporters are involved in *Vibrio cholerae* antimicrobial compound resistance and intestinal colonization. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2013; 41(2): 188-92.
 31. Rajpara N., Nair M., Bhardwaj A.K. A Highly Promiscuous Integron, Plasmids, Extended Spectrum Beta Lactamases and Efflux Pumps as Factors Governing Multidrug Resistance in a Highly Drug Resistant *Vibrio fluvialis* Isolate BD146 from Kolkata, India. *Indian J Microbiol.* 2018; 58(1): 60-7.
 32. Andersen J.L., He G.X., Kakarla P., K.C.R., Kumar S., Lakra W.S., et al. Multidrug efflux pumps from Enterobacteriaceae, *Vibrio cholerae* and *Staphylococcus aureus* bacterial food pathogens. *Int J Environ Res Public Health*. 2015; 28; 12(2): 1487-547.
 33. Manuel F. Varela, Sanath Kumar, Guixin He. Potential for inhibition of bacterial efflux pumps in multidrug-resistant *Vibrio cholerae*. *Indian J Med Res*. 2013; 138(3): 285-7.
 34. Xu L., Liu M., Zhang Y, Qi Q, Li Y. Effects of antibiotics plus efflux pump inhibitors on mutant selection window of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2014; 94(26): 2055-8.
 35. Yamaichi Y., Duigou S., Shakhnovich E.A., Waldor M.K. Targeting the Replication Initiator of the Second *Vibrio* Chromosome: Towards Generation of Vibronaceae-Specific Antimicrobial Agents. *PLoS Pathog.* 2009; 5(11): e1000663.
 36. Тюрина А.В., Гаевская Н.Е., Селянская Н.А., Егиазарян Л.А., Погожова М.П., Головин С.Н., Пасюкова Н.И. Активность препарата бактериофагов в отношении антибиотикорезистентных штаммов холерных вибрионов *El Tor*. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018; 63(7-8): 29-32.
 37. Bhowmick T.S., Koley H., Das M., Saha D.R., Sarkar B.L. Pathogenic potential of vibriophages against an experimental infection with *Vibrio cholerae* O1 in the RITARD model. *Int JAntimicrob Agents*. 2009 Jun; 33(6): 569-73.
 38. Jaiswal A., Koley H., Ghosh A., Palit A., Sarkar B. Efficacy of cocktail phage therapy in treating *Vibrio cholerae* infection in rabbit model. *Microbes Infect*. 2013; 15(2): 152-6.
 39. Рыжко И.В., Кругликов В.Д., Цураева Р.И., Ломов Ю.М., Мишанькин Б.Н., Бардых И.Д., Мазрухо Б.Л. Перспективы применения пробиотиков в профилактике и лечении холеры. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2000; 4: 55-7.
 40. Селянская Н.А., Титова С.В., Головин С.А., Егиазарян Л.А., Веркина Л.М., Тришина А.В. Действие антибактериальных препаратов на биопленки холерных вибрионов *ЭльТор*. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2017; 2: 8-15.
 41. Leyn B., Haeckl F.P., Linington R.G. Optimized quinoline amino alcohols as disruptors and dispersal agents of *Vibrio cholerae* biofilms. *Org. Biomol. Chem.* 2015; 13(31): 8495-9.
 42. Augustine N., Goel A.K., Sivakumar K.C., Ajay Kumar R., Thomas S. Resveratrol – a potential inhibitor of biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *Phytomedicine*. 2014; 21(3): 286-9.
 43. Головин С.Н., Селянская Н.А. Влияние протеолитических ферментов на холерные вибрионы. *Актуальные вопросы инфектологии и экологии. Региональная междисциплинарная научная конференция молодых ученых. Тезисы докладов.* Ростов-на-Дону, 2018; 8-10.
 44. Kelly R.C., Bolitho M.E., Higgins D.A. et al. The *Vibrio cholerae* quorum-sensing autoinducer CAI-1: analysis of the biosynthetic enzyme *CqsA*. *Nat. Chem. Biol.* 2009; 5(12): 891-5.
 45. Subramaniam S., Ravi V., Sivasubramanian A. Synergistic antimicrobial profiling of violacein with commercial antibiotics against pathogenic micro-organisms. *Pharm. Biol.* 2014; 52(1): 86-90.
 46. Goforth J.B., Walter N.E., Karatan E. Effects of polyamines on *Vibrio cholerae* virulence properties. *PLoS One*. 2013; 8(4): 60765.
 47. Wang S., Wang J., Mou H., Luo B., Jiang X. Inhibition of adhesion of intestinal pathogens (*Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, and *Salmonella Typhimurium*) by common oligosaccharides. *Foodborne Pathog. Dis.* 2015; 12(4): 360-5.
 48. Селянская Н.А., Егиазарян Л.А., Головин С.А., Потиевский Э.Г., Веркина Л.М., Железняк Н.Г. Активность пектина в отношении биопленок холерных вибрионов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2017; 62 (1-2): 20-4.
 49. Dasgupta A., Dastidar S.G. Antibacterial & antitoxic effects of the cardiovascular drug lacidipine in an animal model. *Indian J Med Res*. 2012; 135(6): 913-6.
 50. Селянская Н.А., Веркина Л.М., Кирилова О.Д. Влияние блокатора мембранного транспорта на чувствительность холерных вибрионов к антибактериальным препаратам. *Современные аспекты изучения особо опасных и др. инфекционных болезней: материалы научно-практ. конф., посвящ. 80-летию РПЧИ.* Ростов-на-Дону, 2014: 130-3.
 51. Дуванова О.В., Мишанькин, Б.Н., Титова С.В., Л.А. Корнеева. Действие N-ацетила-L-цистеина на биопленки холерного вибриона. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2018; 2: 83-7.

REFERENCES

1. Leibovici-Weissman Y., Neuberger A., Bitterman R., Sinclair D., Salam M.A., Paul M. Antimicrobial drugs for treating cholerae. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014; 6.
2. WHO/CDC/CSR/EDC/1999. *Laboratory Methods for the Diagnosis of Epidemic Dysentery and Cholera*. Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, Georgia. 1999: 61-74.
3. *Sanitary and epidemiological rules SP 3.1.1.2521-09. Prevention of cholera. General requirements for epidemiological surveillance of cholera in the Russian Federation [Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.1.2521-09. Profilaktika kholery. Obshhie trebovaniya k epidemiologicheskomu nadzoru za holeroy na territorii Rossiyskoy Federatsii]*. Moscow: Federal'nyy centr gos-sanepidnadzora Minzdrava Rossii. 2009; 85. (in Russian)
4. Andersen J. L., He G.-X., Kakarla P., Ranjana K.C., Kumar S., Lakra W.S., et al. Multidrug Efflux Pumps from Enterobacteriaceae, *Vibrio cholerae* and *Staphylococcus aureus* Bacterial Food Pathogens. *J. Environ Res. Public. Health*. 2015 Feb; 12(2): 1487-547.
5. 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.

6. 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): 5647.
7. 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. Infect.* 2014; 141(12): 2560-7.
8. 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.
9. 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; 6.
10. Ismail H., Smith A.M., Tau N.P., Sooka A., Keddy K.H. Cholera outbreak in South Africa, 2008-2009: Laboratory analysis of *Vibrio cholerae* O1 strains. *J. Infect. Dis.* 2013; 208(1): 39-45.
11. 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; 13.
12. Ranjbar R., Sadeghy J., Shokri Moghadam M., Bakhshi B. Multi-locus variable number tandem repeat analysis of *Vibrio cholerae* isolates from 2012 to 2013 cholera outbreaks in Iran. *Microb Pathog.* 2016; 97: 84-8.
13. 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. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(25): 552-3.
14. Eibach D., Herrera-León S., Gil H., Hogan B., Ehlkes 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; 27: 10(5).
15. Egiazaryan L.A., Selyanskaya N.A., Zakharova I.B., Podshivalova M.V., Berezhnyak 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. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolesni.* 2017; 22 (1): 25-30. (in Russian)
16. Mandal S., Pal N.K., Chowdhury I.H., Debmandal M. Antibacterial activity of ciprofloxacin and trimethoprim, alone and in combination, against *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor serotype Ogawa isolates. *Pol J Microbiol.* 2009; 58(1): 57-60.
17. Kim D.M., Lym Y., Jang S.J. et al. In Vitro Efficacy of the Combination of Ciprofloxacin and Cefotaxime against *Vibrio vulnificus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(8): 3489-91.
18. Su BA, Tang HJ, Wang YY, Liu YC, Ko WC, Liu CY, Chuang YC; . In vitro antimicrobial effect of cefazolin and cefotaxime combined with minocycline against *Vibrio cholerae* non-O1 non-O139. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(8): 3489-91.
19. Shutko A.G., Tsurava R.I., Ryzhko I.V., Lomov Yu.M., Gaevskaya N.E., Dudina N.A., Skalyga E.Yu. Study of the effect of subinhibitory concentrations of antibacterial drugs on the incidence of *Vibrio cholerae* eltor mutants resistant to rifampicin and nalidixic acid. Cholera and pathogen. for people. *Vibrio: Mat. commission fee of 46.04.* Interdepartmental. sci. council on san.epid.ohr. ter. the Russian Federation. Rostov-on-Don, 2001; 14: 65. (in Russian)
20. Selyanskaya N.A., Egiazaryan L.A., Verkina L.M. Synergistic effect of combinations of antibacterial drugs against the causative agent of cholera. Actual issues of epidemiology, microbiology and diagnosis of infectious and parasitic diseases in the Rostov Region. Materials of the regional scientific-practical conference. Rostov-on-Don. [Izuchenie vliyaniya subingibiruyushchikh kontsentratsiy antibakterial'nykh preparatov na chastotu poyavleniya mutantov *Vibrio cholerae* eltor, ustoychivyykh k rifampitsinu i nalidiksovoy kisloste. Holera i patogen. dlya chel. vibriony: Mat. probl. komissii 46.04. Mezhdodom. nauch. soveta po san.-epid.ohr. ter]. 2017: 215-7. (in Russian)
21. Mondal S.I., Khadka B., Akter A., Roy P.K., Sultana R. Computer based screening for novel inhibitors against *Vibrio cholerae* using NCI diversity set-II: An alternative approach by targeting transcriptional activator ToxT. *Interdiscip. Sci.* 2014; 6(2): 108-17.
22. Cushnie T.P., Cushnie B., Lamb A.J. Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2014. 44 (5): 377-86.
23. Minato Y., Fassio S.R., Häse C.C. Malonate inhibits virulence gene expression in *Vibrio cholerae*. *PLoS One.* 2013; 8(5): 63336.
24. Plecha S.C., Withey J.H. The mechanism for inhibition of *Vibrio cholerae* ToxT activity by the unsaturated fatty acid components of bile. *J. Bacteriol.* 2015; 197(10): 1716-25.
25. Sun K., Bröms J., Lavander M., Gurram B.K., Enquist P.A., Andersson C.D., Elofsson M., Screening for inhibition of the *Vibrio cholerae* VipA-VipB interaction identifies small molecule compounds active against type VI secretion. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(7): 4123-30.
26. Duncan M.C., Linington R.G., Auerbuch V. Chemical inhibitors of the type three secretion system: disarming bacterial pathogens. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* 2012; 56:11: 5433-41.
27. Altindis E., Dong T., Catalano C., Mekalanos J. Secretome analysis of *Vibrio cholerae* type VI secretion system reveals a new effector-immunity pair. *mBio.* 2015; 6(2):e00075.
28. Krueger E, Brown AC. Inhibition of bacterial toxin recognition of membrane components as an anti-virulence strategy. *J Biol Eng.* 2019; 13: 4.
29. Minato Y., Fassio S.R., Reddekopp R.L., et al. Inhibition of the sodium-translocating NADH-ubiquinone oxidoreductase [Na(+)-NQR] decreases cholera toxin production in *Vibrio cholerae* O1 at the late exponential growth phase. *Microb. Pathog.* 2013; 8 (5): 63336.
30. Chen S., Wang H., Katzianer D.S., Zhong Z., Zhu J. LysR family activator-regulated major facilitator superfamily transporters are involved in *Vibrio cholerae* antimicrobial compound resistance and intestinal colonization. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013; 41(2): 188-92.
31. Rajpara N., Nair M., Bhardwaj A.K. A Highly Promiscuous Integron, Plasmids, Extended Spectrum Beta Lactamases and Efflux Pumps as Factors Governing Multidrug Resistance in a Highly Drug Resistant *Vibrio fluvialis* Isolate BD146 from Kolkata, India. *Indian J Microbiol.* 2018; 58(1): 60-7.
32. Andersen J.L., He G.X., Kakarla P., K.C.R., Kumar S., Lakra W.S., et al Multidrug efflux pumps from Enterobacteriaceae, *Vibrio cholerae* and *Staphylococcus aureus* bacterial food pathogens. *Int J Environ Res Public Health.* 2015; 28; 12(2): 1487-547.
33. Manuel F. Varela, Sanath Kumar, Guixin He. Potential for inhibition of bacterial efflux pumps in multidrug-resistant *Vibrio cholerae*. *Indian J Med Res.* 2013; 138(3): 285-7.
34. Xu L, Liu M, Zhang Y, Qi Q, Li Y. Effects of antibiotics plus efflux pump inhibitors on mutant selection window of *Pseudomonas aeruginosa* in vitro. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014; 8; 94(26): 2055-8.
35. Yamaichi Y., Duigou S., Shakhnovich E.A., Waldor M.K. Targeting the Replication Initiator of the Second *Vibrio* Chromosome: Towards Generation of *Vibrionaceae*-Specific Antimicrobial Agents. *PLoS Pathog.* 2009; 5(11): e1000663.
36. Tyurina A.V., Gaevskaya N.E., Selyanskaya N.A., Egiazaryan L.A., Pogozhova M.P., Golovin S.N., Pasyukova N.I. Activity of Bacteriophage Preparation in Relation to Antibiotic-Resistant El Tor Strain of *Vibrio Cholerae*. *Antibiotiki I khimioterapiya.* 2018; 63 (7-8): 29-32. (in Russian)

37. Bhowmick T.S., Koley H., Das M., Saha D.R., Sarkar B.L. Pathogenic potential of vibriophages against an experimental infection with *Vibrio cholerae* O1 in the RITARD model. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 33(6): 569-73.
38. Jaiswal A., Koley H., Ghosh A., Palit A., Sarkar B. Efficacy of cocktail phage therapy in treating *Vibrio cholerae* infection in rabbit model. *Microbes Infect*. 2013; 15(2): 152-6.
39. Ryzhko I.V., Kruglikov V.D., Tsurava R.I., Lomov Yu.M., Mishankin B.N., Bardikh I.D., Mazrukho B.L. Prospects for the use of probiotics in the prevention and treatment of cholera. *Epidemiologiya i Infektsionnye bolezni*. 2000; 4: 55-7. (in Russian)
40. Selyanskaya N.A., Titova S.V., Golovin S.N., Egiazaryan L.A., Verkina L.M., Trishina A.V. The effect of antibacterial drugs on biofilms of *Vibrio cholerae* El Tor. *Zh. Mikrobiol*. 2017; 2: 8-15. (in Russian)
41. Leyn B., Haeckl F.P., Linington R.G. Optimized quinoline amino alcohols as disruptors and dispersal agents of *Vibrio cholerae* biofilms. *Org. Biomol. Chem*. 2015; 13(31): 8495-9.
42. Augustine N., Goel A.K., Sivakumar K.C., Ajay Kumar R., Thomas S. Resveratrol – a potential inhibitor of biofilm formation in *Vibrio cholerae*. *Phytomedicine*. 2014; 21(3): 286-9.
43. Golovin S.N., Selyanskaya N.A. *Effect of proteolytic enzymes on Vibrio Cholerae*. *Current Issues Infectology and Ecology. Regional interdisciplinary scientific conference of young scientists. Abstracts. [Vliyanie proteoliticheskikh fermentov na holernye vibriony. Aktual'nye voprosy infektologii i ekologii. Regional'naya mezhdistsiplinarnaya nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh. Tezisy dokladov]*. Rostov-on-Don, 2018; 8-10. (in Russian)
44. Kelly R.C., Bolitho M.E., Higgins D.A. et al. The *Vibrio cholerae* quorum-sensing autoinducer CAI-1: analysis of the biosynthetic enzyme CqsA. *Nat. Chem. Biol*. 2009; 5(12): 891-5.
45. Subramaniam S., Ravi V., Sivasubramanian A. Synergistic antimicrobial profiling of violacein with commercial antibiotics against pathogenic micro-organisms. *Pharm. Biol*. 2014; 52(1): 86-90.
46. Goforth J.B., Walter N.E., Karatan E. Effects of polyamines on *Vibrio cholerae* virulence properties. *PLoS One*. 2013; 8(4): 60765.
47. Wang S., Wang J., Mou H., Luo B., Jiang X. Inhibition of adhesion of intestinal pathogens (*Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, and *Salmonella Typhimurium*) by common oligosaccharides. *Foodborne Pathog. Dis*. 2015; 12(4): 360-5.
48. Selyanskaya N.A., Egiazaryan L.A., Golovin S.N., Potiyevskiy E.G., Verkina L.M., Zheleznyak N.G. Pectin activity in respect of *Vibrio cholerae* biofilms. *Antibiotiki I khimioterapiya*. 2017; 62(1-2): 20-4 (in Russian).
49. Dasgupta A., Dastidar S.G. Antibacterial & antitoxic effects of the cardiovascular drug lacidipine in an animal model. *Indian J Med Res*. 2012; 135(6): 913-6.
50. Selyanskaya N.A., Verkina L.M., Kirilova O.D. *Effect of the blocker membrane transport on the sensitivity of Vibrio cholerae to antibacterial drugs. Modern aspects of studying especially dangerous and other infectious diseases: materials scientific and practical. conf., dedicated. 80th anniversary of the Rostov-on-Don Anti-Plague Institute. [Vliyanie blokatora membranogo transporta na chuvstvitel'nost' kholernykh vibrionov k antibakterial'nym preparatam. Sovremennye aspekty izucheniya osobo opasnykh i dr. infektionnykh bolezney: materialy nauchno-prakt. konf., posvyashch. 80-letiyu RPCHI]*. Rostov-on-Don, 2014: 130-3. (in Russian)
51. Duvanova O.V., Mishankin B.N., Titova S.V., Lysova L.K., Korneeva L.A. Effect of N-acetyl-L-cysteine on biofilms of *Vibrio cholerae*. *Zh. Mikrobiol*. 2018; 2: 83-7. (in Russian)

Поступила 18.03.2019

Принята в печать 26.04.2019