

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 579.843.1:579.253

Ю. М. Ломов, Н. Р. Телесманич, И. Т. Андрусенко, Э. А. Москвитина, О. А. Арешина

СВОЙСТВА ШТАММОВ ХОЛЕРНЫХ ВИБРИОНОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В АЗИИ, И ИХ СВЯЗЬ СО ШТАММАМИ, ЦИРКУЛИРУЮЩИМИ НА ДРУГИХ КОНТИНЕНТАХ В ПЕРИОД СЕДЬМОЙ ПАНДЕМИИ ХОЛЕРЫ

ФГУЗ Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117

Обзор посвящен свойствам холерных вибрионов (классических, Эль-Тор, O139, не O1/не O139), циркулирующих в мире в период седьмой пандемии холеры. Особое внимание уделяется изменчивости возбудителя холеры: замене классических вибрионов вибрионами Эль-Тор, а впоследствии появлению вибрионов серогруппы O139, а также генетически измененных штаммов вибрионов Эль-Тор; причинам, приведшим к этим изменениям и распространению холерных вибрионов в странах Азиатского континента. Большое разнообразие генов, выявленное у азиатских штаммов, свидетельствует о реальной возможности возникновения новых клонов с новыми свойствами, в том числе с эпидемическим потенциалом. Штаммы холерных вибрионов, периодически появляющиеся в Азии, обладают эпидемическим потенциалом и новыми свойствами, распространяются по всем континентам, вызывая заболевание холерой. В некоторых случаях возбудитель холеры приспосабливается к новым условиям существования, изменив некоторые свойства и укоренившись в определенной местности, обуславливает в основном спорадические случаи заболевания. Эти штаммы холерных вибрионов в отличие от азиатских штаммов – возбудителей седьмой пандемии – могут быть вирулентными, сохраняя в геноме гены вирулентности, однако они в большинстве своем неэндемичны и неспособны к широкому распространению.

Ключевые слова: холерные вибрионы O1, O139, не O1/не O139 серогрупп, изменчивость холерных вибрионов, вирулентность

Yu. M. Lomov, N. R. Telesmanich, I. T. Andrusenko, E. A. Moskvitina, O. A. Arshina

PROPERTIES OF VIBRIO CHOLERAE STRAINS ISOLATED IN ASIA AND THEIR RELATIONSHIP TO THE STRAINS CIRCULATING IN OTHER CONTINENTS DURING THE SEVENTH CHOLERA PANDEMIC

Rostov-on-Don Antiplague Research Institute, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, 117 M. Gorky St., Rostov-on-Don 344002

The review deals with the properties of Vibrio cholerae (classical, El Tor, O139, non-O1/non-O139 strains) circulating worldwide during the seventh cholera pandemic. Particular attention is given to the variability in the cholera pathogen: the replacement of classical Vibrio cholerae by the El Tor biotype and subsequently the emergence of serogroup Vibrio cholerae O139 and genetically altered El Tor Vibrio cholerae; the causes giving rise to these changes and spread of Vibrio cholera in the countries of the Asian continent. A large genetic variability found in Asian strains suggests that there is a real possibility of the emergence of new clones with new properties, including those with an epidemic potential. The Vibrio cholerae strains, that periodically appear in Asia and have an epidemic potential and new properties, spread over all continents, by causing cholera infection. The cholera pathogen adapts to new existence conditions in some cases, by altering some properties and, by having been rooted in a certain area, causes mainly sporadic cases of the disease. These Vibrio cholerae strains, unlike the Asian strains (the pathogens of the seventh pandemic), may be virulent, by preserving the virulence genes in the genome; however, they are, in most cases, non-endemic and unable to spread widely.

Key words: Vibrio cholerae O1, O139, non-O1/non-O139 serogroups; variability of Vibrio cholerae, virulence

Холерные пандемии всегда начинались с Азии, откуда впоследствии они распространялись по всем континентам и странам. Возникновению и сохранению высокого уровня заболеваемости на континенте способствует ряд факторов: климатические условия (температура, уровень атмосферных осадков), фекальное загрязнение водоемов, повышенное содержание питательных веществ в водоемах, создаваемые водной флорой и фауной,

благоприятные условия для выживания вибрионов, а также низкий социально-гигиенический уровень жизни населения [18].

В период седьмой пандемии большое внимание исследователи уделяли изучению свойств возбудителя холеры с использованием современных методов исследований: ДНК-гибридизации, экспресс-диагностики при помощи полимеразно-цепной реакции (ПЦР), комплексного ПЦР-типирования, мультиплексной ПЦР и гексаплексного ПЦР-анализа, новых способов ПЦР-диагностики в режиме реального времени с использованием технологии биочипов, а также методов анализа вариабельно-

Для корреспонденции: Ломов Юрий Михайлович, зав. научно-организационным отд., д-р мед. наук, проф., засл. деят. РФ, e-mail: plague@aanet.ru

сти количества tandemных повторов, позволяющих установить распространение холерных вибрионов во времени и пространстве [16, 17, 26, 52, 53].

Азия

Ярким примером изменчивости холерных вибрионов в период седьмой пандемии могут быть замена классического холерного вибриона вибрионами биовара Эль-Тор, появление холерных вибрионов O139, а впоследствии появление так называемых атипичных штаммов.

К 1970 г. холера Эль-Тор была зарегистрирована практически во всех странах Азии. Однако классические холерные вибрионы продолжали выделяться в эндемичных областях Индии и Бангладеш [2, 16]. Выявлено несколько риботипов классических холерных вибрионов. Риботипы IA и IB были распространены в Бангладеш и Индии в начале пандемии – в 1961–1968 гг.; риботип PA – в 1988, 1989 гг. Исчезнувший риботип IA вновь выделялся от больных в 1982–1993 гг. в указанных странах. На юге Бангладеш постоянно циркулировали классические холерные вибрионы риботипов IC и PC [16].

Быстрое распространение холеры Эль-Тор поставило перед здравоохранением ряд вопросов, на которые можно было ответить только при сравнительном изучении свойств штаммов, циркулирующих в разных странах Азии.

Так, T. Guobí и соавт. разделили 265 штаммов холерных вибрионов Эль-Тор, выделенных в 1990–1996 гг., на 12 групп, которые обозначили как типы. Установлено, что практически во всех странах Азиатского континента циркулировали штаммы 1–1, 2–3, 3–4, 2–53 типов. При этом типы 4–5 встречались только в Индии, в Бангладеш и Таиланде преобладали типы 3–4, а для большинства штаммов Индии были характерны типы 51–53. Типовой состав штаммов периодически менялся [26].

В более позднее время (1999–2000 гг.) E. Arakawa и соавт. установили циркуляцию на Азиатском континенте вибрионов Эль-Тор 19 пульсотипов [5].

Доказательства наличия заметных различий в структуре геномов штаммов холерных вибрионов Эль-Тор, выделенных в разные годы, были получены S. M. Faugue и соавт. [18], которые, проведя рибо- и генотипирование штаммов, изолированных в Индии и Бангладеш до и после появления холерных вибрионов O139, установили циркуляцию до 1993 г. холерных вибрионов генотипов 1–4 и риботипов 1–4. После временного вытеснения вибрионов серогруппы O139 в 1993 г. авторы констатировали появление нового эпидемического клона холерного вибриона Эль-Тор, отличающегося от ранее циркулировавших клонов по риботипу и генотипу [17].

Впоследствии другие специалисты установили, что штаммы, выделенные в Индии и Бангладеш в 1996–1997 гг., идентичны по риботипу и генотипу штаммам, появившимся в Индии в 1994 г. Исклю-

чением стал штамм, выделенный в Гоа (Индия), риботип и генотип которого оказался таким же, как у штаммов, циркулировавших до появления вибрионов O139 [6, 32]. Вспышку холеры 2002 г. на Андаманских и Никобарских островах (Индия) и заболевание холерой в сельских местностях Бангладеш в 2004 и 2005 гг. и вызвали штаммы, имеющие клональную природу, идентичную популяциям штаммов, которые выделили в Калькутте с 1993 г. [54].

Появление нового штамма *V. cholerae* O139 (Бенгал) в период 1992–1993 гг. связано с крупнейшей эпидемией холеры на Индийском субконтиненте и с полным замещением ранее циркулирующих штаммов *V. cholerae* O1 [18, 44].

Штаммы холерных вибрионов O139 при своем появлении в 1992 г. были генотипов I–III и риботипов I–III. В 1994 г. вибрионы O139 не выделялись. Появившиеся в 1995 г. холерные вибрионы O139 были нового генотипа IV и риботипа IV и содержали 2 копии СТХ элементов, расположенных tandemно [17].

Однако в 1996 г. в Индии наряду с вновь возникшим клоном IV стали выделяться штаммы холерных вибрионов O139 генотипов I, II и риботипов I, II. В то же время в Таиланде и Непале циркулировали штаммы генотипа I и риботипа I, а в Шри-Ланке – генотипа II и риботипа II. Эти штаммы были идентичны индийским штаммам 1992 г. [18].

Во время вспышки холеры, вызванной штаммами O139 в Дакке в 2000 г., все изолированные штаммы относились к одному риботипу, который соответствовал одному из двух риботипов, спровоцировавших вспышку холеры в 1993 г. [32].

Результаты хронологического анализа *V. cholerae* O139, выделявшихся в Калькутте с 1993 по 2005 г., свидетельствовали о распространении среди них двух новых генотипов. Один из них – генотип 4 – впервые был обнаружен в 1996 г. и содержал фag СТХ-Calcutta. В 1998 г. был обнаружен другой – 5-й генотип, который ранее встречался у штаммов биовара Эль-Тор [48].

В последние годы внимание исследователей привлекают измененные варианты холерных вибрионов Эль-Тор, продуцирующие холерный токсин классического типа и представляющие собой гибриды биоваров классического и Эль-Тор [4, 7].

Так, в Ориссе (Индия) гибридные штаммы холерных вибрионов вызвали вспышку тяжело протекающей холеры. Количество гибридных штаммов, выделенных в процессе обследования от больных и из окружающей среды, составило 88% от всех изолированных штаммов холерных вибрионов Эль-Тор [43].

При изучении свойств штаммов холерных вибрионов, выделенных в Индии от больных холерой, с 2004 по 2007 г. с помощью метода секвенирования гена *ctxB*, выявлена замена у них гена *ctxB* биовара Эль-Тор классическим *ctxB*. В 2007 г. был обнару-

жен новый вариант штаммов Эль-Тор вибрионов с дальнейшими модификациями в гене *ctxD* классического биовара [23, 24].

В то же время на основании результатов гелелектрофореза в пульсирующем поле (PFGE) и мультилокусного анализа вариабельного количества tandemных повторов установлено, что штаммы классических холерных вибрионов, выделяемые в 1990-е годы, не претерпели значительных изменений в геноме, но сохраняли отличия от вибрионов биовара Эль-Тор [38].

В других странах Азии также была зафиксирована изменчивость свойств холерных вибрионов.

Новый, не выделявшийся ранее на Азиатском континенте, тетрациклинорезистентный клон *V. cholerae* Эль-Тор выявлен в 1997 г. в Южном Таиланде [34]. Там же в 1999–2000 гг. зарегистрированы вспышки холеры, вызванные штаммами риботипа D, кроме того, обнаружены три новых риботипа G, H, J. Штаммы, выделенные в 2001–2002 гг., принадлежали к риботипам G, J и K. Во время вспышки холеры 2000 г. преобладали штаммы двух профилей PF-I и PF-II. При вспышке в 2002 г. у выделяемых штаммов обнаружены профили PF-II и PF-IV [55, 56]. Заболеваемость холерой на юге Таиланда с 1999 по 2001 г. была вызвана одним и тем же клоном. Так, штаммы, вызвавшие спорадические случаи холеры, имели сходные профили и отличались от профилей штаммов, выделенных в период вспышек [34]. Вспышка холеры в 2007 г. в Таиланде была обусловлена холерными вибрионами Эль-Тор с геном субъединица В холерного токсина классического типа (*ctxB*) и геном-репрессором СТХ профага типа Эль-Тор. Клон был генетически близкородственен штаммам, преобладающим в Индии [42].

По результатам риботипирования клинических штаммов *V. cholerae* из Вьетнама выявлено генетическое различие между штаммами, выделенными в 1979–1990 и 1994–1996 гг. Штаммы 1994–1996 гг. отличались риботипом, интегронами в генной каскаде *ant(3)-1a*, кодирующей резистентность к стрептомицину и спектиномицину. Сообщается также о циркуляции с 1990 по 1999 г. штаммов характерного только для Вьетнама генотипа и риботипа-RI [11]. Вспышки холеры в Северном Вьетнаме (2007–2008) были вызваны измененным вариантом вибрионов Эль-Тор, содержащим элемент RSI и СТХ профаг, *rstR* типа Эль-Тор и ген *ctxB* классического типа на большой хромосоме [40, 56].

В Японии в префектуре Aichi циркулировали оригинальные штаммы, которые обуславливали местные случаи заболевания и были наиболее близки штаммам из Бангладеш, выделявшимся до появления культур серогруппы O139 [37]. Характеристика штаммов холерных вибрионов, выделенных в Японии от больных холерой, совершающих международные поездки, свидетельствует о том, что уже к 1993 г. у штаммов вибрионов Эль-Тор ген холерного

токсина *ctxB* сместился от Эль-Тор специфического к классическому типу [38].

Заболевания холерой в Китае в 1999 г. были вызваны холерными вибрионами серогруппы O139. Эти штаммы отличались клональным разнообразием, среди них выявлены семь риботипов [42]. В Шэньчжэне с 1993 по 2002 г. циркулировали близкородственные штаммы *V. cholerae* Эль-Тор пандемического клона [36].

О вспышках холеры в провинциях Ирана, вызванной штаммами *V. cholerae* O1 Эль-Тор, сообщают M. Pourskafe и соавт. (2002). У штаммов *V. cholerae* O1 выявлены три риботипа и 10 различных пульсотипов. Преобладающим оказался риботип B21 [46, 47].

Постоянную изменчивость холерных вибрионов, циркулирующих на территории Азии на протяжении седьмой пандемии, показали в своих работах R. Lan и соавт. [37], которые при исследовании 47 штаммов, выделенных за 33-летний период, обнаружили девять новых риботипов. Однако это количество риботипов неокончательное, поскольку другие авторы сообщают о наличии 10 риботипов и более, циркулирующих в Азии [46].

Таким образом, с помощью методов молекулярного типирования получены доказательства периодического появления в Азии новых эпидемических клонов *V. cholerae* O1 и O139, отличавшихся от ранее циркулировавших штаммов генотипом, риботипом, структурой СТХф и характерным рестрикционным профилем.

Африка

Первые вспышки холеры в Африке были зарегистрированы в 1970-е годы. В дальнейшем холера с высокими показателями заболеваемости и смертности охватила практически все африканские страны [21, 35, 49].

Параллельное изучение африканских и азиатских штаммов, выделенных от больных холерой, показало их идентичность и свидетельствовало о нескольких независимых заносах холеры из Азии в Африку во время вспышек в 70-е годы [35].

Установлено, что заболевание на Африканском континенте в начале 1990-х годов было обусловлено одним токсигенным клоном *V. cholerae* Эль-Тор, вызвавшим седьмую пандемию холеры в Азии и во всем мире [35].

Появлению новых клонов холерных вибрионов в Африке обычно предшествовало обнаружение их на Азиатском континенте. Так, новый уникальный генотип *V. cholerae* O1 Эль-Тор, который появился в Калькутте в 1993 г. после временного исчезновения *V. cholerae* O139, был занесен в Западную Африку и стал причиной эпидемии холеры в Гвинее-Бисау в 1994–1996 гг. [30, 45, 51].

Распространившиеся в Азии холерные вибрионы риботипа B5a были также обнаружены в Африке, где они циркулировали в 1995–1996 гг. [1].

Холерные вибрионы серогруппы O139, вызвавшие вспышки холеры в Бангладеш, выявлены и на Африканском континенте и оказались генетически родственными им штаммами [30].

В 2004–2005 гг. эпидемию холеры в Мозамбике вызвали штаммы, представляющие собой гибриды вибрионов классических и Эль-Тор. Сходные варианты гибридных штаммов в этот период были выделены в Бангладеш. Установлено, что штаммы из Мозамбика близкородственны друг другу и отличались от штаммов из Бангладеш, более разнообразных по своей природе. В то же время нельзя исключить возможность заноса штаммов из Бангладеш в Африку, где они могли изменить некоторые свойства [4, 9].

Помимо штаммов холерных вибрионов, сходных с азиатскими штаммами, в Южной и Восточной Африке выявлены новые, характерные только для Африки холерные вибрионы Эль-Тор риботипа В-27 [1].

В Кении обнаружен клинический штамм холерного вибриона Эль-Тор O1, по ряду признаков отличающийся от штамма Эль-Тор – возбудителя седьмой пандемии холеры [30]. В Мозамбике циркулировали два новых африканских клона, а ранее среди рабочих-мигрантов был выявлен один новый сугубо африканский клон риботипа VgII [6, 12, 19]. Два клона риботипа В5а и риботипа В8а стали причиной холерной эпидемии (1998–1999) в Сомали [50]. В 2005 г. в Кении произошло пять вспышек холеры, во время которых выделены штаммы холерных вибрионов Эль-Тор, имеющие сходные профили хромосомной ДНК. Предполагается их африканское происхождение [39].

Америка

Начиная с 1973 г. в США отмечались спорадические случаи заболевания холерой, связанные с употреблением в пищу морепродуктов, добываемых в районе Мексиканского залива. Эти штаммы впоследствии были названы штаммами Мексиканского залива. Они обладали генами *ctx* и *zot*, однако большинство из них не были токсигенными. Отличительная особенность этих штаммов – наличие у них фага VCA-3 [5, 49, 57].

На основании результатов С. Salles и соавт. [49], проводивших типирование культур при помощи ферментативного анализа (зимоваров), исследований D. Kagaolis и соавт. [31] и J. Wachsmuth и соавт. [58], изучавших связь между штаммами *V. cholerae* шестой–седьмой пандемии посредством сравнения последовательности гена *asd*, сделано заключение о том, что штаммы Мексиканского залива представляют собой самостоятельный клон, возникший из нетоксигенных штаммов холерных вибрионов не O1.

В 1990-е годы холеру в Латинской Америке вызвали штаммы, обладающие такими же свойствами, как и холерные вибрионы Эль-Тор – возбудители седьмой пандемии [3, 28].

Клональная идентичность латиноамериканских штаммов и вибрионов Эль-Тор, вызвавших седьмую пандемию в восточном полушарии, была подтверждена работами ряда исследователей [20, 27].

Изучение свойств штаммов холерных вибрионов, выделенных на территории Мексики, Перу, Колумбии, Чили, Боливии, Эквадора, Бразилии, Аргентины, свидетельствует о их клональной идентичности. Методами риботипирования и гель-электрофореза в пульсирующем поле были выявлены среди латиноамериканских штаммов, в частности из Перу, четыре риботипа VgII и восемь NotI типов. При этом 80% штаммов имели один и тот же риботип и у 82% были обнаружены близкородственные пульс типы – 1, 2, 3 [10].

Об идентичности генотипов и риботипов латиноамериканских культур, их близости к азиатским штаммам свидетельствуют также работы J. Giono-Cereso и соавт. [22] и A. Dalsgaard и соавт. [10]. Однако на территории Колумбии и Чили удалось выявить, кроме известного и распространенного холерного вибриона риботипа В5а (96,4%), два новых риботипа – В20 и В21. Штаммы новых риботипов оказались немногочисленными, однако их появление свидетельствовало о клональной изменчивости вибрионов, циркулирующих на территории Латинской Америки [30].

В Перу на протяжении ряда лет (1991–2003) от больных и из объектов окружающей среды выделяли штаммы Эль-Тор, отличающиеся от штаммов других континентов тем, что у них не амплифицировались гены VCO5, VCO513, VCO514, VCO515 в кластере генов острова патогенности VSP-II. Эти штаммы так же, как и штаммы из Африки и Азии, принадлежали к одному клональному комплексу, но являлись вариантами изменчивости, произошедшей за короткий срок [10, 27].

Сообщается также о новых клинических штаммах O1 из Мексики и Чили, Бразилии, отличающихся от штаммов Эль-Тор – возбудителя седьмой пандемии [41].

Не обошли стороной Американский континент и холерные вибрионы O139 Бенгал, которые были выделены в США, Аргентине, Мексике от больных и из объектов окружающей среды. Отмечено генетическое разнообразие выделяемых штаммов [25].

Австралия

Первые заболевания холерой были зарегистрированы в Австралии в 1972 г. На территорию континента была занесена холера Эль-Тор, вызвавшая заболевание 40 человек.

Изучение свойств выделенных культур холерных вибрионов показало, что на территории Австралии выделяются два типа штаммов холерных вибрионов: завозные (аналогичные азиатским штаммам) и местные (характерные для данного континента). Методы молекулярного зондирования с использованием зондов ДНК для гена термостабильного энтеротокси-

на (stn) *V. cholerae* не O1 и гена холерного токсина ctxAB позволили установить, что сугубо австралийские штаммы имели гены stn и ctxAB, в то время как завозные штаммы – только ген ctxAB. что свидетельствовало о существовании природного резервуара гена stn у австралийских изолятов *V. cholerae* [15]. В то время как завезенные штаммы по свойствам приближались к штаммам *V. cholerae* Эль-Тор, вызвавшим седьмую пандемию [15, 29].

Европа (кроме стран СНГ)

Холера в Европу была завезена в начале 1970-х годов. Заражение происходило при посещении европейцами неблагополучных по холере стран, а также при приезде в Европу лиц из этих стран.

За период седьмой пандемии значительные вспышки холеры зарегистрированы в Испании, Италии, Португалии в 1971–1974 гг. Спустя более 20 лет холера вновь посетила юг Европы, поразив Албанию, Италию и Румынию. Вспышки были обусловлены холерным вибрионом Эль-Тор серовара Огава. Штаммы, выделенные в Румынии (1977–1994), исследовали молекулярно-генетическими методами. Выявлено присутствие в изучаемых штаммах генов ctxAB, ace, zot. Циркулирующие штаммы относились к 18 риботипам и 21 токсинотипу [13, 14, 29].

В 1994 г. на континент была завезена холера, вызванная штаммами *V. cholerae* O139 [9].

Заключение

Таким образом, в период седьмой пандемии заболевание холерой обуславливали холерные вибрионы O1 (биоваров классического и Эль-Тор), холерные вибрионы серогруппы O139, а в последние годы получили распространение так называемые гибридные штаммы холерных вибрионов Эль-Тор, в геноме которых субъединица ctxV заменена на субъединицу ctxV классических холерных вибрионов.

При изучении свойств штаммов, циркулирующих в Азии, установили, что многочисленный род *Vibrio* может формировать на этом континенте новые варианты холерных вибрионов, способные к эпидемическому распространению. Этому благоприятствуют как природные, так и социальные условия, существующие в юго-восточной Азии, а также биологические свойства самого возбудителя, в частности уникальная вариабельность генома холерного вибриона.

Клональный состав циркулирующих в Азии штаммов непостоянен и подвержен постоянной изменчивости. Результаты гено- и риботипирования показали, что в Азии циркулируют штаммы, относящиеся к риботипам и генотипам, общим для большинства стран континента, а также штаммы, обладающие уникальным, редко встречающимся генотипом и риботипом, характерным для ограниченных территорий. В случае замены одного патогена на другой (вибрионов классических на Эль-Тор, или вибрио-

нов Эль-Тор на вибрионы серотипа O139, одного генотипа другим) вытесненный вариант полностью не исчезает и может вновь появиться на той или другой территории.

Холеру в Африке обуславливали в основном штаммы холерных вибрионов Эль-Тор и холерные вибрионы серовара O139, клональная идентичность которых со штаммами из Азии, вызвавшими седьмую пандемию холеры, подтверждена экспериментально и свидетельствует о неоднократном заносном характере холеры на Африканском континенте. Однако в некоторых случаях холера была обусловлена измененными под влиянием окружающей среды так называемыми местными штаммами, отличающимися по ряду свойств от штаммов, вызвавших седьмую пандемию.

В период седьмой пандемии в Америке выделялись штаммы, представляющие собой самостоятельные клоны вибрионов Эль-Тор: так называемые штаммы Мексиканского залива, латиноамериканские штаммы, появившиеся вследствие распространения вибриона Эль-Тор – возбудителя седьмой пандемии, холерные вибрионы O139, а также измененные (местные варианты) холерных вибрионов из Перу, Мексики, Чили, Аргентины, Бразилии.

Холеру в Австралии обусловили вибрионы Эль-Тор двух типов – местные, или австралийские, и завозные – вибрионы Эль-Тор, вызвавшие седьмую пандемию.

Несмотря на многочисленные заносы, холера в Европе в отличие от других континентов не укоренилась, и все случаи этого заболевания носили вспышечный и спорадический характер.

При оформлении статьи использована библиографическая база данных «Холера. Информ», созданная в Ростовском-на-Дону противочумном институте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aidara-Kane A., Boye C. S., Koblavi S. et al. Isolation of a new variant of *Vibrio cholerae* O1: *V. cholerae* O1 ribotype B27 toxinogenotype TB31 during the last cholera epidemic in Senegal // *Jpn J. Med. Sci. Biol.* – 1997. – Vol. 50, N 6. – P. 227–232.
2. Ali M., Emch M., Donnay J. P., Yunus M., Sack R. B. The spatial epidemiology of cholera in an endemic area of Bangladesh // *Soc. Sci. Med.* – 2002. – Vol. 55, N 6. – P. 1015–1024.
3. Almeida R. J., Cameron D. N., Cook W. L. et al. Vibriophage VcA-3 as an epidemic strain marker for the U.S. Gulf Coast *Vibrio cholerae* O1 clone // *J. Clin. Microbiol.* – 1992. – Vol. 30, N 2. – P. 300–304.
4. Ansaruzzaman M., Bhuiyan N. A. et al. Genetic diversity of El Tor strain of *Vibrio cholerae* O1 with hybrid traits isolated from Bangladesh and Mozambique // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2007. – Vol. 297, N 6. – P. 443–449.
5. Arakawa E., Murase T., Matsushita S. et al. Pulsed field gel electrophoresis-based molecular comparison of *Vibrio cholerae* O1 isolates from domestic and imported cases of cholera in Japan // *J. Clin. Microbiol.* – 2000. – Vol. 38, N 1. – P. 424–426.
6. Bag P. K., Maiti S., Sharma C. et al. Rapid spread of the new clone of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor in cholera epidemic areas in India // *Epidemiol. Infect.* – 1998. – Vol. 121, N 2. – P. 245–251.

7. Chatterjee S., Patra T., Ghosh K. et al. A large cholera outbreak due to a new cholera O1 El Tor biotype in Orissa, Eastern India // *J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58, Pt 2. – P. 239–247.
8. Choi S. Y., Lee J. H., Kim E. J. et al. Classical RS1 and environmental RS1 elements in *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains harboring a tandem repeat of CTX prophage: revisiting Mozambique in 2005 // *J. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59, Pt 3. – P. 302–308.
9. Dalsgaard A., Nielsen G. I., Echeverria P. et al. *Vibrio cholerae* O139 in Denmark // *Lancet.* – 1995. – N 8965. – P. 1637–1638.
10. Dalsgaard A., Taylor D. N., Meza R. et al. Molecular evolution of *Vibrio cholerae* O1 strains isolated in Lima, Peru, from 1991 to 1995 // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – Vol. 35, N 5. – P. 1151–1156.
11. Dalsgaard A., Forshlund A., Tam N. V. et al. Cholera in Vietnam: changes in genotypes and emergence of class I integrons containing aminoglycoside resistance gene cassettes in *Vibrio cholerae* O1 strains isolated from 1979 to 1996 // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37, N 3. – P. 734–741.
12. Dalsgaard A., Forshlund A., Sandvang D. et al. *Vibrio cholerae* O1 outbreak isolates in Mozambique and South Africa in 1998 are multiple-drug resistant, contain the SXT element and the aadA2 gene located on class I integrons // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2001. – Vol. 48, N 6. – P. 827–838.
13. Damian M., Koblavi S., Carle I. Molecular characterization of *Vibrio cholerae* O1 strains isolated in Romania // *Res. Microbiol.* – 1998. – Vol. 149, N 10. – P. 745–755.
14. Desmarchelier P. M., Momen H., Salles C. A. A zymovar analysis of *Vibrio cholerae* isolated in Australia // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1988. – Vol. 82, N 6. – P. 914–917.
15. Desmarchelier P. M., Senn C. R. A molecular epidemiological study of *Vibrio cholerae* in Australia // *Med. J. Austr.* – 1989. – Vol. 150, N 11. – P. 631–634.
16. Faruque S. M., Alim A. R. M. A., Rahman M. M. et al. Clonal relationships among classical *Vibrio cholerae* O1 strains isolated between 1961 and 1992 in Bangladesh // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 31, N 9. – P. 2513–2616.
17. Faruque S. M., Albert M. J., Siddique A. K. et al. Emergence of a new clone of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor displacing *Vibrio cholerae* O139 Bengal in Bangladesh // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – Vol. 35, N 3. – P. 624–630.
18. Faruque S. M., Nair G. B. Molecular ecology of toxigenic *Vibrio cholerae* // *Microbiol. Immunol.* – 2002. – Vol. 46, N 2. – P. 59–66.
19. Folgosa E., Mastrandrea S., Cappuccinelli P. et al. Molecular identification of pathogenicity genes and ERIC types in *Vibrio cholerae* O1 epidemic strains from Mozambique // *Epidemiol. and Infect.* – 2001. – Vol. 127, N 1. – P. 17–25.
20. Franco A. A., Morris J. G., Guerra H. et al. Cholera in Lima, Peru, correlates with prior isolation of *Vibrio cholerae* from the environment // *Am. J. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 146, N 105, 12. – P. 1067–1075.
21. Gaffga N. H., Tauxe R. V., Mintz E. D. Cholera: a new homeland in Africa // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2007. – Vol. 77, N 4. – P. 705–713.
22. Giono-Cerezo S., Rodriguez A. M. G., Gutierrez-Cogco L. et al. Caracterización fenotípica y genotípica de *Vibrio cholerae* // *Rev. Latinoam. Microbiol.* – 1994. – Vol. 36, N 4. – P. 243–251.
23. Goel A. K., Jiang S. C. Genetic determinants of virulence, antibiogram and biotype among the *Vibrio cholerae* O1 isolates from different cholerae outbreaks in India // *Infect. Genet. Evol.* – 2010. – Vol. 10, N 6. – P. 815–819.
24. Goel A. K., Jain M., Kumar P., Jiang S. C. Molecular characterization of *Vibrio cholerae* outbreak strains with altered El Tor biotype from southern India // *World J. Microbiol. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 26, N 2. – P. 281–287.
25. Gyobu Y., Hosorogi S., Shimada T. Molecular epidemiology of *Vibrio cholerae* O139 // *Kansenshogaku zasshi – J. Jap. Assoc. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 69, N 5. – P. 501–505.
26. Gyobu T., Hosorogi S., Shimada T. Analysis of *Vibrio cholerae* O1 isolated in Japan by pulsed-field gel electrophoresis // *Kansenshogaku Zasshi – J. Jap. Assoc. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 72, N 6. – P. 575–584.
27. Herrera N., Martinez J., Mamani N., Prado V. Phenotypic and molecular features of *Vibrio cholerae* isolated in Chile, Peru and Bolivia. Comparison with environmental reservoirs // *Rev. Med. Chil.* – 1996. – Vol. 124, N 12. – P. 1431–1437.
28. Hoshino K., Yamasaki S., Mukhopadhyay A. K. et al. Development and evaluation of a multiplex PCR assay for rapid detection of toxigenic *Vibrio cholerae* O1 and O139 // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1998. – Vol. 20, N 3. – P. 201–207.
29. Israil A., Nacescu N., Cedru C. L. et al. Changes in *V. cholerae* O1 strains isolated in Romania during 1977–95 // *Epidemiol. and Infect.* – 1998. – Vol. 121, N 2. – P. 253–258.
30. Jiang S. C., Matte M., Matte J. et al. Genetic diversity of clinical and environmental isolates of *Vibrio cholerae* determined by amplified fragment length polymorphism fingerprinting // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2000. – Vol. 66, N 1. – P. 148–153.
31. Karaolis D. K., Lan R., Kaper J. B., Reeves P. R. Comparison of *Vibrio cholerae* pathogenicity islands in sixth and seventh pandemic strains // *Infect. and Immun.* – 2001. – Vol. 69, N 3. – P. 1947–1952.
32. Khetawat G., Bhadra R. K., Kar S., Das J. *Vibrio cholerae* O139 Bengal: combined physical and genetic map and comparative analysis with the genome of *V. cholerae* O1 // *J. Bacteriol.* – 1998. – Vol. 180, N 17. – P. 4516–4522.
33. Kondo S., Kongmuang U., Kalnauwakul S. et al. Molecular epidemiologic analysis of *Vibrio cholerae* O1 isolated during 1997–8 cholera epidemic in Southern Thailand // *Epidemiol. and Infect.* – 2001. – Vol. 127, N 1. – P. 7–16.
34. Kondo S., Trakoolsomboon S., Smittipat N. et al. Pulsed field gel electrophoresis analysis of *Vibrio cholerae* isolates in southern Thailand // *Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Hlth.* – 2010. – Vol. 41, N 2. – P. 410–417.
35. Lam C., Octavia S., Reeves P. et al. Evolution of seventh cholera pandemic and origin of 1991 epidemic, Latin America // *Emerg. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 16, N 7. – P. 1130–1132.
36. Lan Q. X., Hu Q. H., Shi X. L. et al. Molecular subtyping of *Vibrio cholerae* isolates by pulsed-field gel electrophoresis in Zhenzhen from 1993 // *Zhonghua Lin Xinq Bing Xue Za Zhi.* – 2007. – Vol. 28, N 5. – P. 491–494.
37. Matsumoto M., Suzuki M., Hiramatsu R. et al. Epidemiological investigation of a fatal case of cholera in Japan by phenotypic techniques and pulsed-field gel electrophoresis // *J. Med. Microbiol.* – 2002. – Vol. 51, N 3. – P. 264–268.
38. Morita M., Ohnishi M., Arakawa E. et al. Emergence and genetic diversity of El Tor *Vibrio cholerae* O1 that possess classical biotype ctxB among travel-associated cases of cholerae in Japan // *J. Med. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59, Pt 6. – P. 708–712.
39. Mugoya I., Kariuki S., Galgalo T. et al. Rapid spread of *Vibrio cholerae* O1 throughout Kenya, 2005 // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2008. – Vol. 78, N 3. – P. 527–533.
40. Nguyen B. M., Lee J. H., Cuong N. T. et al. Cholerae outbreaks caused by an altered *Vibrio cholerae* O1 El Tor biotype strain producing classical cholera toxin B in Vietnam in 2007 to 2008 // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, N 5. – P. 1568–1571.
41. Nusrin S., Gil A. I., Bhuiyan N. A. et al. Peruvian *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains possess a distinct region in the *Vibrio* seventh pandemic island-II that differentiates them from the prototype seventh pandemic El Tor strains // *J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58, Pt 3. – P. 342–354.
42. Okada K., Chahtaroj S., Roobhaisong A. et al. A cholera outbreak of the *Vibrio cholerae* O1 El Tor Variant carrying classical ctxB in northeastern Thailand in 2007 // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2010. – Vol. 82, N 5. – P. 875–879.
43. Pal B. B., Khuntia H. K., Samal S. K. et al. Epidemics of severe cholera caused by El Tor *Vibrio cholerae* O1 Ogawa possessing the ctxB gene of the classical biotype in Orissa, India // *Int. J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 14, N 5. – P. e384–e389.
44. Pal A. M., Saha P. K., Nair G. B. et al. Clonal analysis of non-toxigenic *Vibrio cholerae* O1 associated with an outbreak of cholera // *Indian J. Med. Res.* – 1999. – Vol. 109, June. – P. 208–211.
45. Picard B. Epidemiologie moleculaire des grandes endemies bacteriennes dans l'Afrique sub-saharienne // *Bull. Soc. Pathol. Exot.* – 2000. – Vol. 93, N 3. – P. 219–293.
46. Pourshafie M., Grimont F., Kohestani S., Grimont P. A. A molecular and phenotypic study of *Vibrio cholerae* in Japan // *J. Med. Microbiol.* – 2002. – Vol. 51, N 5. – P. 392–398.
47. Qu M., Xu J., Ding Y. et al. Molecular epidemiology of *Vibrio cholerae* O139 in China: polymorphism of ribotypes and CTX element // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, N 6. – P. 2306–2310.

-
48. Raychoudhuri A., Mukherjee P., Ramamurthy T. et al. Genetic analysis of CTX prophages with special reference to ctxB and rstR alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Kolkata over a decade // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2010. – Vol. 303, N 2. – P. 107–115.
49. Salles C. A., Momen H., Vicente A. C. P., Coelho A. *Vibrio cholerae* in South America: polymerase chain reaction and zymovar analysis // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1993. – Vol. 87, N 3. – P. 272.
50. Scarscia M., Pugliese N., Maimone F. et al. Clonal relationship among *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains isolated in Somalia // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 299, N 3. – P. 203–207.
51. Sharma C., Ghosh A., Dalsgaard A. et al. Molecular evidence that a distinct *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor strain in Calcutta may have spread to the African continent // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36, N 3. – P. 843–844.
52. Singh D. V., Mohapatra H. Application of DNA-based methods in typing *Vibrio cholerae* strains // *Future Microbiol.* – 2008. – Vol. 3, N 1. – P. 87–96.
53. Singh D. V., Isac S. R., Colwell R. R. Development of hexaplex PCR assay for rapid detection of virulence and regulatory genes in *Vibrio cholerae* and *Vibrio mimicus* // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40, N 11. – P. 4321–4324.
54. Stin J. C., Alam M., Tang L. et al. Seasonal cholera from multiple small outbreaks, rural Bangladesh // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 5. – P. 831–833.
55. Tapchaistri P., Na-Ubol M., Jaipaew J. Virulence genes of clinical *Vibrio cholerae* O1 isolates in Thailand and their ribotypes // *J. Infect.* – 2007. – Vol. 55, N 6. – P. 557–565.
56. Tapchaistri P., Na-Ubol M., Tiyasuttipan W. et al. Molecular typing of *Vibrio cholerae* O1 isolates from Thailand by pulse-field gel electrophoresis // *J. Hlth Popul. Nutr.* – 2008. – Vol. 26, N 1. – P. 79–87.
57. Vergara M., Monte R., Suarez O., Maestre J. Toxigenic *Vibrio cholerae*: identification of the ctxB gene // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 1997. – Vol. 15, N 4. – P. 181–185.
58. Wachsmuth I. K., Evins G. M., Fields P. I. et al. The molecular epidemiology of cholera in Latin America // *J. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 167, N 3. – P. 621–626.

Поступила 12.07.11

Сведения об авторах:

Телесманич Наталья Робертовна, д-р биол. наук, зам. дир. РостНИПЧИ; **Андрусенко Ирина Тимофеевна**, д-р биол. наук, ст. науч. сотр. группы информации лаб. эпидемиологии ООИ РостНИПЧИ; **Москвитина Эльза Афанасьевна**, д-р мед. наук, зав. лаб. эпидемиологии ООИ РостНИПЧИ; **Арешина Ольга Анатольевна**, мл. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ООИ РостНИПЧИ