

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 579.843.1.083.1

Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Водопьянов С.О., Мишанькин Б.Н., Олейников И.П., Кругликов В.Д., Титова С.В.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ *VIBRIO CHOLERAЕ* – РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА АНАЛИЗА ДАННЫХ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ

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

*Разработан алгоритм сравнительного анализа данных полногеномного секвенирования токсигенных штаммов *Vibrio cholerae*, полученных на различных технологических платформах. Алгоритм включает создание выборки геномов и проведение анализа по 1929 SNP, локализованных в открытых рамках считывания.*

Результат анализа полногеномного секвенирования указывает на наличие нескольких волн заноса токсигенных штаммов на территорию РФ. Так, отмечено родство штаммов, вызвавших эпидемический процесс 1994 г. в Дагестане и Украине, при этом они четко дискриминируются от штаммов, выделенных после 2000 г. Штаммы, обусловившие эпидемические осложнения в Дагестане в 1994 г., распределились между тремя разными кластерами, что позволяет высказать предположение о наличии как минимум трех независимых заносов возбудителя холеры в Республику Дагестан в период эпидемии 1994 г., а наличие в этих кластерах штаммов из Бангладеш и Мозамбика может указывать на возможное происхождение источника инфекции. Вспышка в 2001 г. в Казани, вероятно, вызвана «непальскими» штаммами.

Недавние эпидемические события на Гаити вызваны штаммами «гаитянской группы», которые в этот же отрезок времени неоднократно изолировались в нашей стране но не получили дальнейшего распространения. На наш взгляд разработанный алгоритм может быть использован для разработки единого унифицированного подхода при изучении молекулярной эпидемиологии холеры в РФ.

Ключевые слова: холера; *Vibrio cholerae*; SNP; молекулярная эпидемиология; алгоритм.

Для цитирования: Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Водопьянов С.О., Мишанькин Б.Н., Олейников И.П., Кругликов В.Д., Титова С.В. МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ *VIBRIO CHOLERAЕ* – РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА АНАЛИЗА ДАННЫХ ПОЛНОГЕНОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (3): 146-152. DOI: 10.17816/EID40917

Vodopyanov A.S., Pisanov R.V., Vodopyanov S.O., Mishankin B.N., Oleynikov I.P., Kruglikov V.D., Titova S.V.

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF *VIBRIO CHOLERAЕ* - DEVELOPMENT OF THE ALGORITHM FOR DATA ANALYSIS OF WHOLE GENOME SEQUENCING

Rostov-on-Don Antiplaque Research Institute, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, 117/40, M. Gorky str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation

*The algorithm of the comparative analysis of genome-sequencing data on toxigenic strains of *Vibrio cholerae*, obtained on different technological platforms was developed. The algorithm includes the establishment of sampling and analysis of genomes and 1929 SNP, localized in the open reading frames.*

The result of the analysis of genome-sequencing indicates the presence of several waves of importation of toxigenic strains into the territory of the Russian Federation. As noted relationship strains caused the epidemic process in 1994 in Dagestan and in the Ukraine, and they are clearly discriminated from strains isolated after 2000. The strains have caused epidemic complications in Dagestan in 1994, are distributed between three different clusters, which allows to suggest the presence of at least three independent drifts in cholera in the Republic of Dagestan during the epidemic in 1994, and the presence of strains from Bangladesh and Mozambique in these clusters may indicate to the possible origin of the source of infection. So the flash in 2001 in Kazan, probably is caused by a "Nepalese" strains.

Recent events in Haiti epidemic were caused by strains of "Haitian Group", which in the same period of time often were isolated in our country but have not received distribution. In our opinion, the developed algorithm can be used to develop a single unified approach to the study of the molecular epidemiology of cholera in the Russian Federation.

Key words: cholera; *Vibrio cholerae*; SNP; molecular epidemiology; algorithm.

For citation: Vodopyanov A.S., Pisanov R.V., Vodopyanov S.O., Mishankin B.N., Oleynikov I.P., Kruglikov V.D., Titova S.V. Molecular epidemiology of *vibrio cholerae* - development of the algorithm for data analysis of whole genome sequencing. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal* 2016; 21(3): 146-152. (In Russ.) DOI: 10.17816/EID40917

For correspondence: Aleksey S. Vodopyanov, MD., Ph.D., senior researcher of the Virology group of the Rostov-on-Don Antiplaque Research Institute, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, 117/40, M. Gorky str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: alexvod@gmail.com

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 02.03.16

Accepted 20.04.16

Для корреспонденции: Водопьянов Алексей Сергеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. группы вирусологии ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, e-mail: alexvod@gmail.com

Генотипирование микроорганизмов-возбудителей ООИ с помощью изучения распределения единичных нуклеотидных замен (SNP), выявленных на основе данных полногеномного секвенирования, является одним из активно развивающихся приемов молекулярной эпидемиологии холерного вибриона [1]. Предпосылками к этому, с одной стороны, служат создание аннотированных геномов практически всех патогенных микроорганизмов и, с другой – широкое внедрение и удешевление методов высокопроизводительного секвенирования «нового поколения» (Next-Generation Sequencing, NGS) [2–5].

Проблема молекулярного типирования *Vibrio cholerae* – возбудителя тяжелого диарейного заболевания, способного к эпидемическому распространению, находится в центре внимания многих исследователей. За последнее десятилетие проведено большое количество исследований, посвященных молекулярной эпидемиологии холерного вибриона [1, 6, 7]. Получение воспроизводимых результатов, позволяющих судить о распространении и изменчивости штаммов, сдерживает отсутствие единой схемы SNP-типирования холерного вибриона. Разными авторами используется различный спектр изучаемых SNP и различные алгоритмы анализа. Одним из наглядных примеров отсутствия воспроизводимости могут служить работы разных групп исследователей по изучению штаммов, вызвавших эпидемические осложнения по холере на о. Гаити в 2010 г. Использование для анализа 4376 SNP позволило сделать вывод о заносе холеры из Камеруна и Индии [8]. В то же время Katz и соавт. [9], используя 566 SNP, сделали вывод о непальском происхождении штаммов. Отсутствие единого подхода и расхождение результатов, получаемых разными авторами, подчеркивает актуальность исследований в данном направлении и ограничивает использование метода секвенирования в практике работы эпидемиолога.

Важной характеристикой любой системы типирования является возможность сопоставления данных разных авторов. В этом плане SNP-анализ имеет существенный приоритет перед многими другими методами молекулярной эпидемиологии: помимо общепринятого мирового стандарта представления данных в формате FASTA, существуют большие банки данных, облегчающие доступ исследователей к требуемым нуклеотидным последовательностям. Однако в ряде случаев при анализе данных полногеномного секвенирования возникают проблемы, связанные с возможными ошибками при секвенировании генома. Эта проблема является наиболее актуальной при сопоставлении данных, полученных на секвенаторах различных производителей.

Так, Duke J.L. и соавт. [10] при сравнении раз-

ных технологических платформ для полногеномного секвенирования на модели генов системы HLA показали, что использование секвенатора MiSeq позволяет получать данные более высокого качества с меньшим числом ошибок по сравнению с Ion Torrent. Подобное исследование было проведено на модели вируса гриппа А – сравнительный анализ выявил, что у платформы MiSeq точность определения нуклеотидной последовательности в полтора раза выше, чем у Ion Torrent. Но главная проблема заключается в том, что разность платформ секвенирования влияет не только на количество ошибок, но и на их разновидность. К примеру, ошибки секвенирования на MiSeq чаще всего проявляются в виде замен, в то время как для Ion Torrent больше были характерны делеции-вставки [11].

Точность секвенирования также зависела и от состава анализируемой ДНК. При сравнительном анализе данных полногеномного секвенирования *Plasmodium falciparum* было установлено, что GC-богатые участки одинаково хорошо поддаются прочтению на разных платформах, в то время как AT-богатые участки секвенируются на 30% хуже при использовании Ion Torrent [12].

Вышеперечисленные проблемы и обуславливают трудности при сопоставлении данных, полученных на разных технологических платформах. В ряде случаев различия в технике секвенирования просто не позволяют проводить сравнительный анализ данных, полученных разными авторами [13].

«Глубина секвенирования» – одна из важных характеристик, отражающая качество полученных нуклеотидных последовательностей. Она является цифровым показателем уровня «покрытия» контига ридами (coverage). В ряде работ, проводимых в нашей стране, средний уровень покрытия последовательностей штаммов *Vibrio cholerae* не превышает 100 [14], в то время как в зарубежных работах этот показатель достигает 200–250 [8], что делает актуальным работы по разработке программного обеспечения, способного работать с данными секвенирования с низким уровнем покрытия.

В связи с этим цель работы состояла в разработке алгоритма анализа, позволяющего проводить сравнение данных полногеномного секвенирования, полученных на различных аппаратных платформах, и проведение с его помощью анализа штаммов холерных вибрионов, выделенных на территории Российской Федерации.

Материалы и методы

В работе использованы данные полногеномного секвенирования, полученные на платформе MiSeq Illumina в лаборатории микробиологии холеры ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочум-

ный институт» Роспотребнадзора (штаммы *Vibrio cholerae* Эльтор O1 №№ 16228, 17261, 17290, 17296, 18329, 18367, 18368, 18369, 18588, 81); на платформе Illumina MiSeq во ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (штаммы *Vibrio cholerae* Эльтор O1 №№ 301, 19187, 19188a, 19191a, 6878, 18826, 18899); и данные, полученные из системы ГенБанк: штаммы *Vibrio cholerae* Эльтор O1 №№ 31, 39, 43, 56 (ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, платформа Ion Torrent), штаммы *Vibrio cholerae* Эльтор O1 №№ 3265, L-3226, M1275D, M1275, M1293, M1429, P18899-D, P18899 (ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, платформа IonTorrent) и данные зарубежных исследователей. Все исходные данные были представлены в виде набора контигов (фрагментов) различной длины.

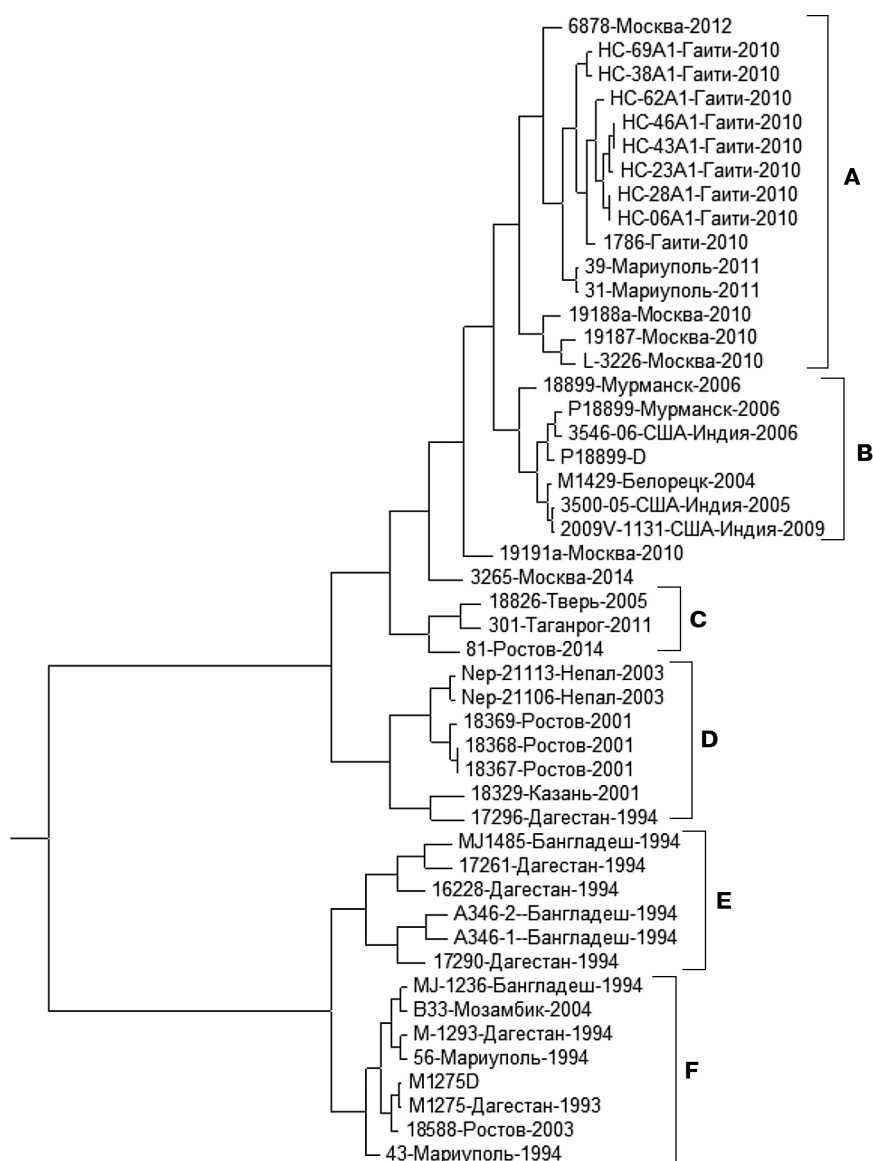
Программное обеспечение разрабатывали на языках программирования Java и Microsoft Visual Basic for Application. Кластерный анализ и построение дендрограммы проводили с использованием авторского программного обеспечения по методу UPGMA. Для отображения построенной дендрограммы использовали программу MEGA 5 [15].

Результаты и обсуждение

Для проведения анализа нами было разработано программное обеспечение, выявляющее SNP среди набора контигов исследуемых штаммов, что позволило создать базу данных единичных нуклеотидных замен холерного вибриона.

Первый этап работы состоял в составлении реестра (списка) единичных нуклеотидных замен (SNP). Для этого нами было проведено попарное сравнение известных открытых рамок считывания у исследуемых штаммов с использованием алгоритма локального выравнивания Смита–Ватермана с учетом аффинных штрафов за делеции и вставки с помощью разработанного нами программного обеспечения.

Следующий этап работы заключался в исключении из списка замен, находящихся в «горячих»



Дендрограмма, построенная на основе распределения 1929 SNP штаммов холерного вибриона. Для каждого штамма указан номер, место и год выделения. Справа буквами латинского алфавита обозначены кластеры.

участках мутаций. Нуклеотидную замену оставляли в реестре в том случае, если в 9 нуклеотидных фрагментах, фланкирующих SNP, не было других замен, делеций или вставок. Данный подход обоснован редкой встречаемостью замен в геноме холерного вибриона. Поэтому наличие нескольких SNP на таком коротком участке, скорее всего, является ошибкой секвенирования. По итогам этого этапа работы в реестре были оставлены 3683 единичные нуклеотидные замены.

При проведении любого анализа одним из наиболее существенных факторов является корректность подборки исходных данных. Однако один из основных показателей качества данных секвенирования – покрытие контига ридями (coverage)

– многие исследователи попросту не указывают. Это побудило нас разработать независимый критерий оценки качества исходных данных – количество обнаруженных SNP. При этом штаммы вибрионов, у которых было обнаружено менее 3000 SNP, были исключены из анализа.

С целью удаления из базы данных потенциальных ошибок секвенирования для штаммов, оставшихся в базе данных, был проведен анализ полиморфизма каждой единичной нуклеотидной замены, включенной в реестр. При этом SNP оставляли для последующего анализа, если каждая аллель встречалась как минимум у двух штаммов. После всех вышеперечисленных этапов отбора для анализа было оставлено 1929 SNP, на основании которых была построена дендрограмма (рисунок). При визуальном анализе были выделены 6 кластеров, обозначенных буквами латинского алфавита с А по F.

Одним из обязательных условий проведения любых научных и лабораторных исследований является наличие «внутренних» контрольных образцов, позволяющих подтвердить правильность проведения анализа. На наш взгляд, биоинформационный анализ данных полногеномного секвенирования с целью типирования штаммов *Vibrio cholerae* также требует наличия «внутренних контролей». В качестве одного из таких контролей нами были использованы геномы одних и тех же штаммов вибрионов, сиквенсы которых были независимо получены на разных платформах. В данном примере геном штамма *Vibrio cholerae* № 18899 был секвенирован как на платформе MiSeq Illumina, так и на платформе Ion Torrent и описан как P18899. В качестве еще одного стандарта внутреннего контроля нами были подобраны «контрольные пары» штаммов *Vibrio cholerae* по принципу «исходный штамм – изогенный мутантный вариант». Так штамм *Vibrio cholerae* P18899-D представляет собой изогенный мутант из штамма P18899, спонтанно утративший ген холерного токсина [16]. Как следует из дендрограммы, все эти три штамма попали в кластер «В». Аналогичная ситуация наблюдается с другой «контрольной парой» штаммов M-1275 и M-1275-D (исходный и мутантный вариант, утративший VSP-I), которые также расположены на дендрограмме в соседних ветках. На наш взгляд, это подтверждает правильность использования предлагаемых нами алгоритмов анализа. Следует отметить, что при исключении любого из предлагаемых нами этапов анализа вышеперечисленные «контрольные» штаммы оказываются на значительном удалении друг от друга (данные не представлены).

При анализе дендрограммы четко видно, что штаммы, вызвавшие вспышку холеры на о. Гаити в 2010 г., составили кластер «А». В этот же кла-

стер входит штамм холерного вибриона 6878 (Москва, 2012) и штаммы № 19188, 19187а, L-3226, выделенные в Москве в 2010 г. Кластер «А» также включает штаммы холерного вибриона 31 и 39, выделенные во время эпидемических осложнений по холере в Мариуполе (Украина) в 2011 г.

Кластер «В» формируют штаммы 18899 (г. Мурманск, 2006) и M-1429 (Белорецк, 2004), что позволяет сделать вывод об их генетической близости. Анализ дендрограммы позволяет сделать вывод о заносе этих штаммов из Индии, в пользу чего свидетельствует попадание в этот же кластер штаммов, выделенных в США (занос из Индии).

Штаммы *Vibrio cholerae* № 19191а и 3265 не вошли ни в один из кластеров, что может объясняться отсутствием в дендрограмме родственных им штаммов. Возможно, расширение перечня исследуемых штаммов в дальнейшем, позволит ответить на вопрос о происхождении этих штаммов. Вместе с тем у данных штаммов ген *ctxB7* «гаитянского» типа [17], что, в известной степени, роднит их со штаммами, вызвавшими вспышку холеры на о. Гаити.

В отдельный кластер «С» попали штаммы холерного вибриона 18826 (Тверь, 2005), 301 (вода Таганрогского Залива, Ростовская область, 2011) и 81 (р. Темерник, Ростов-на-Дону, 2014). При этом ранее, на основе данных VNTR-типирования, уже была показана генетическая близость 301 и 81 штаммов [18].

Отдельного внимания заслуживает кластер «D», в состав которого входят штаммы *Vibrio cholerae* 17296 (Республика Дагестан, 1994), 18329 (Казань, 2001) и штаммы, выделенные из воды реки Темерник в Ростове-на-Дону в 2001 г. Важно отметить, что генетическая близость штаммов, вызвавших вспышку холеры в Казани в 2001 г., со штаммом, выделенным из воды в Ростове-на-Дону уже была установлена по данным VNTR-типирования [19]. Настоящее исследование подтвердило сделанный ранее вывод. Исходя из состава кластера «D», можно предположить непальское происхождение указанных штаммов.

Кластер «Е» представлен исключительно штаммами, вызвавшими эпидемические осложнения по холере в Республике Дагестан и Бангладеш в 1994 г., что позволяет говорить о существовании связи между двумя этими вспышками.

Кластер «F» также представлен штаммами из Дагестана и Бангладеш 1993 и 1994 гг., однако в него же вошли штаммы, вызвавшие эпидемические осложнения в это же время в Мариуполе (Украина). Присутствие в этом же кластере целого ряда так называемых «матлабских» штаммов [20], позволяет сделать вывод о связи вспышки холеры в Дагестане и Мариуполе в 1994 г. со штаммами из Бангладеш. Не менее важным является попадание в этот же

кластер штамма *Vibrio cholerae* № 18588, выделенного из воды в Ростове-на-Дону в 2003 г.

Стоит отметить, что попадание в один кластер штаммов от одной вспышки (Дагестан 1994), секвенированных на разных платформах (MiSeq – ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, и Ion Torrent – ФКУЗ Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора), является косвенным подтверждением достоверности проведенного анализа.

Заключение

Таким образом, в ходе настоящего исследования разработан алгоритм сравнительного анализа данных полногеномного секвенирования токсигенных штаммов *Vibrio cholerae*, полученных на различных технологических платформах. Алгоритм включает создание выборки геномов и проведение анализа по 1929 SNP, локализованных в открытых рамках считывания. Первым этапом является подбор последовательностей для анализа. Обязательными условиями для включения последовательности в анализируемую выборку являются наличие в данном геноме не менее 3000 SNP и наличие данной аллели как минимум у двух штаммов. Выполнение указанных условий позволило, на наш взгляд, получить объективную картину генетических взаимосвязей токсигенных вибрионов, выделенных на территории РФ.

Полученный результат анализа полногеномного секвенирования указывает на наличие нескольких волн заноса токсигенных штаммов на территорию РФ. Так штаммы, вызвавшие эпидемический процесс 1994 г. в Дагестане и Украине, четко дискриминируются от штаммов выделенных после 2000 г. Обращает на себя внимание, что штаммы, обусловившие эпидемические осложнения в Дагестане в 1994 г. распределились между тремя разными кластерами «D», «E» и «F», что позволяет высказать предположение о наличии как минимум трех независимых заносов возбудителя холеры в Республику Дагестан. Неоднократные заносы возбудителя могут в какой-то мере объяснить необычно длительный и разлитой характер эпидемического процесса 1994 г. [21]. Наличие в этих кластерах штаммов из Бангладеш и Мозамбика может указывать на возможное происхождение источника инфекции.

В последующие годы отмечена смена возбудителя [3, 20], что закономерно привело к изменению происхождения заносных штаммов. Так вспышка 2001 г. в Казани, вероятно, вызвана «непальскими» штаммами. Недавние эпидемические события на Гаити вызваны штаммами «гаитянской группы», которые в этот же отрезок времени неоднократно изолировались в нашей стране. Более того, штам-

мы из «гаитянской группы» были практически одновременно занесены в Россию и Украину, где вызвали вспышку холеры, однако в нашей стране ввиду оперативного проведения противоэпидемических мероприятий они не получили дальнейшего распространения. На наш взгляд разработанный алгоритм может быть использован для разработки единого унифицированного подхода при изучении молекулярной эпидемиологии холеры в РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Bhuyan S.K., Vairale M.G., Arya N., Yadav P., Veer V., Singh L., Yadava P.K., Kumar P. Molecular epidemiology of *Vibrio cholerae* associated with flood in Brahmaputra River valley, Assam, India. *Infect. Genet. Evol.* 2015; Dec 2. pii: S1567-1348(15)30059-9. doi: 10.1016/j.meegid.2015.11.029.
- Parkhill J. and Wren B.W. Bacterial epidemiology and biology – lessons from genome sequencing. *Genome Biol.* 2011; 12(10): 230. Published online. 2011; Oct 24. doi: 10.1186/gb-2011-12-10-230.
- Lam C., Octavia S., Reeves P.R., Lan R. Multi-locus variable number tandem repeat analysis of 7th pandemic *Vibrio cholerae*. *BMC Microbiol.* 2012; May 24; 12: 82. doi: 10.1186/1471-2180-12-82.
- Кулешов К.В., Маркелов М.Л., Дедков В.Г., Водопьянов С.О., Водопьянов А.С., Керманов А.В., Писанов Р.В., Кругликов В.Д., Мазрухо А.Б., Малеев В.В., Шипулин Г.А. Филогенетический анализ геномов штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных на территории Ростовской области. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2013; 6: 13–20.
- Kuleshov K.V., Vodop'yanov S.O., Dedkov V.G., Markelov M.L., Kermanov A.V., Kruglikov V.D. et al. Draft Genome Sequencing of *Vibrio cholerae* O1 El Tor Isolates Collected in the Russian Federation from Imported Cholera Cases. *Genome Announc.* 2014; Jul 17; 2(4). pii: e00624-14. doi: 10.1128/genomeA.00624-14.
- Челдышова Н.Б., Крицкий А.А., Краснов Я.М., Смирнова Н.И. Анализ результатов фрагментарного и полногеномного секвенирования атипичных штаммов *Vibrio cholerae* классического биовара, вызвавших вспышку азиатской холеры в России. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2015; 20(5): 24–31.
- Миронова Л.В., Балахонов С. В. Полногеномный анализ однонуклеотидных полиморфизмов в изучении молекулярной эпидемиологии холеры в эволюционной истории возбудителя. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014; 4: 10–8.
- Reimer A.R., Domselaar G.V., Stroika S., Walker M., Kent H., Tarr C. et al. Comparative Genomics of *Vibrio cholerae* from Haiti, Asia, and Africa. *Emerg. Inf. Diss.* 2011; 17(11): 2113–21.
- Katz L.S., Petkau A., Beaulaurier J., Tyler S., Antonova E.S., Turnsek M.A. et al. 2013. *Evolutionary dynamics of Vibrio cholerae O1 following a single-source introduction to Haiti.* mBio 4(4): e00398-13. doi:10.1128/mBio.00398-13.
- Duke J.L., Lind C., Mackiewicz K., Ferriola D., Papazoglou A., Derbeneva O. et al. Towards allele-level human leucocyte antigens genotyping – assessing two next-generation sequencing platforms: Ion Torrent Personal Genome Machine and Illumina MiSeq. *Int. J. Immunogenet.* 2015 Oct; 42(5): 346–58. doi: 10.1111/iji.12213. Epub. 2015 Jun 27.
- Van den Hoek S., Verhelst J., Vuylsteke M., Saelens X. Analysis of the genetic diversity of influenza A viruses using next-generation DNA sequencing. *BMC Genomics.* 2015 Feb 14; 16: 79. doi: 10.1186/s12864-015-1284-z.

12. Quail M.A., Smith M., Coupland P., Otto T.D., Harris S.R., Connor T.R. et al. A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of Ion Torrent, Pacific Biosciences and Illumina MiSeq sequencers. *BMC Genomics*. 2012 Jul 24; 13: 341. doi: 10.1186/1471-2164-13-341.
13. Романов А.В., Чернов Е.А., Эйдельштейн М.В. Молекулярная эпидемиология внутрибольничных золотистых стафилококков в стационарах различных регионов России. *Молекулярная медицина*. 2013; 4: 55–64.
14. Kuleshov K.V., Vodop'yanov S.O., Markelov M.L., Dedkov V.G., Kermanov A.V., Kruglikov V.D. et al. Draft Genome Sequences of *Vibrio cholerae* O1 ElTor Strains 2011EL-301 and P-18785, Isolated in Russia. *Genome Announc*. 2013 Aug 22; 1 (4). pii: e00659-13. doi: 10.1128/genomeA.00659-13.
15. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. *Molecular Biology and Evolution*. 2011; 28: 2731–9.
16. Щелканова Е.Ю., Кульшань Т.А., Заднова С.П., Агафонов Д.А., Смирнова Н.И. Конструирование штамма-продуцента в-субъединицы холерного токсина на модели атоксигенного геноварианта *Vibrio cholerae*. *Холера и патогенные для человека вибрионы: Материалы проблемной комиссии (48.04) Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации*. Ростов-на-Дону: Дониздат; 2015; Вып. 28: 144–6.
17. Safa A., Nair G.B., Kong R.Y.C. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1. *Trends in Microbiology*. 2010; 18 (1): 46–54.
18. Писанов Р.В., Ежова М.И., Монахова Е.В., Черкасов А.В., Краснов Я.М., Водопьянов А.С. и др. Особенности структуры генома токсигенного штамма *Vibrio cholerae* El Tor Инаба, выделенного в 2014 г. из открытого водоема в Ростове-на-Дону. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 2: 63–7.
19. Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С., Ломов Ю.М., Водопьянов С.О., Романова Л.В., Черепяхина И.Я. и др. Мультилокусное VNTR-типирование культур холерных вибрионов, выделенных в г. Казань во время вспышки холеры летом 2001 года. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2003; 6: 11–5.
20. Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Арешина О.А., Адаменко О.Л. Оценка эпидемиологической обстановки по холере в мире в современный период. Прогноз. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2011; Вып. 107: 16–9.
21. Онищенко Г.Г., Беляев Е.Н., Москвитина Э.А., Резайкин В.И., Ломов Ю.М., Мединский Г.М. *Холера в Дагестане: прошлое и настоящее* / Под общей редакцией заслуженного деятеля науки РФ, доктора мед. наук, проф. Г.М. Мединского. Ростов-на-Дону: Изд-во «Полиграф»; 1995: 33–77.
22. ritorii Rostovskoy oblasti. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2013; 6: 13–20. (in Russian)
23. Kuleshov K.V., Vodop'yanov S.O., Dedkov V.G., Markelov M.L., Kermanov A.V., Kruglikov V.D. et al. Draft Genome Sequencing of *Vibrio cholerae* O1 El Tor Isolates Collected in the Russian Federation from Imported Cholera Cases. *Genome Announc*. 2014; Jul 17; 2 (4). pii: e00624-14. doi: 10.1128/genomeA.00624-14.
24. Cheldyshova N.B., Kritskiy A.A., Krasnov Ya.M., Smirnova N.I. Analiz rezul'tatov fragmentarnogo i polnogenomnogo sekvenirovaniya atipichnykh shtammov *Vibrio cholerae* klassicheskogo biovara, vyzvavshikh vspyshku aziatskoy kholery v Rossii. *Epidemiol. i infekts. bol*. 2015; 20 (5): 24–31. (in Russian)
25. Mironova L.V., Balakhonov S.V. Polnogenomnyy analiz odnonukleotidnykh polimorfizmov v izuchenii molekulyarnoy epidemiologii kholery v evolyutsionnoy istorii vzbuditeleya. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2014; 4: 10–8. (in Russian)
26. Reimer A.R., Domselaar G.V., Stroika S., Walker M., Kent H., Tarr C. et al. Comparative Genomics of *Vibrio cholerae* from Haiti, Asia, and Africa. *Emerg. Inf. Diss*. 2011; 17 (11): 2113–21.
27. Katz L.S., Petkau A., Beaulaurier J., Tyler S., Antonova E.S., Turnsek M.A. et al. 2013. *Evolutionary dynamics of Vibrio cholerae O1 following a single-source introduction to Haiti*. mBio 4 (4): e00398-13. doi:10.1128/mBio.00398-13.
28. Duke J.L., Lind C., Mackiewicz K., Ferriola D., Papazoglou A., Derbeneva O. et al. Towards allele-level human leucocyte antigens genotyping – assessing two next-generation sequencing platforms: Ion Torrent Personal Genome Machine and Illumina MiSeq. *Int. J. Immunogenet*. 2015 Oct; 42 (5): 346–58. doi: 10.1111/iji.12213. Epub. 2015 Jun 27.
29. Van den Hoecke S., Verhelst J., Vuylsteke M., Saelens X. Analysis of the genetic diversity of influenza A viruses using next-generation DNA sequencing. *BMC Genomics*. 2015 Feb 14; 16: 79. doi: 10.1186/s12864-015-1284-z.
30. Quail M.A., Smith M., Coupland P., Otto T.D., Harris S.R., Connor T.R. et al. A tale of three next generation sequencing platforms: comparison of Ion Torrent, Pacific Biosciences and Illumina MiSeq sequencers. *BMC Genomics*. 2012 Jul 24; 13: 341. doi: 10.1186/1471-2164-13-341.
31. Romanov A.V., Chernov E.A., Eydel'shteyn M.V. Molekulyarnaya epidemiologiya vntribol'nichnykh zolotistykh stafilocokkov v stacionarakh razlichnykh regionov Rossii. *Molekulyarnaya meditsina*. 2013; 4: 55–64. (in Russian)
32. Kuleshov K.V., Vodop'yanov S.O., Markelov M.L., Dedkov V.G., Kermanov A.V., Kruglikov V.D. et al. Draft Genome Sequences of *Vibrio cholerae* O1 ElTor Strains 2011EL-301 and P-18785, Isolated in Russia. *Genome Announc*. 2013 Aug 22; 1 (4). pii: e00659-13. doi: 10.1128/genomeA.00659-13.
33. Tamura K., Peterson D., Peterson N., Stecher G., Nei M., Kumar S. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. *Molecular Biology and Evolution*. 2011; 28: 2731–9.
34. Shchelkanova E.Yu., Kul'shan' T.A., Zadnova S.P., Agafonov D.A., Smirnova N.I. Konstruirovaniye shtamma-produtsenta v-sub'edinitiy kholernogo toksina na modeli atoksigennogo genovarianta *Vibrio cholerae*. *Holera i patogennyye dlya cheloveka vibriony: Materialy problemnoy komissii (48.04) Koordinatsionnogo nauchnogo soveta po sanitarno-epidemiologicheskoy okhrane territorii Rossiyskoy Federatsii*. Ростов-на-Дону: Donizdat; 2015; Vyp. 28: 144–6.
35. Safa A., Nair G.B., Kong R.Y.C. Evolution of new variants of *Vibrio cholerae* O1. *Trends in Microbiology*. 2010; 18 (1): 46–54.
36. Pisanov R.V., Ezhova M.I., Monakhova E.V., Cherkasov A.V., Krasnov Ya.M., Vodop'yanov A.S. et al. Osobennosti struktury genoma toksigennogo shtamma *Vibrio cholerae* El Tor Inaba,

REFERENCES

- vydelennogo v 2014 g. iz otkrytogo vodoema v Rostove-na-Donu. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2015; 2: 63–7. (in Russian)
19. Mishan'kin B.N., Vodop'yanov A.S., Lomov Yu.M., Vodop'yanov S.O., Romanova L.V., Cherepakhina I.Ya. et al. Mul'tilokusnoe VNTR-tipirovanie kul'tur kholernykh vibriionov, vydelennykh v g. Kazan' vo vremya vspyshki kholery letom 2001 goda. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2003; 6: 11–5. (in Russian)
20. Lomov Yu.M., Moskvitina E.A., Areshina O.A., Adamenko O.L. Otsenka epidemiologicheskoy obstanovki po kholere v mire v sovremennyy period. Prognoz. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2011; *Iyp*. 107: 16–9. (in Russian)
21. Onishchenko G.G., Belyaev E.N., Moskvitina E.A., Rezaykin V.I., Lomov Yu.M., Medinskiy G.M. *Cholera in Dagestan: Past and Present. [Holera v Dagestane: proshloe i nastoyashchee]*

/ Pod obshchey redaktsiey zasluzhennogo deyatelya nauki RF, doktora med. nauk, prof. G.M. Medinskogo. Rostov-na-Donu: Izd-vo "Poligraf", 1995; 33–77. (in Russian)

Поступила 02.03.16

Сведения об авторах:

Писанов Руслан Вячеславович, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. группы геномики и протеомики; **Водопьянов Сергей Олегович**, доктор мед. наук, зав. лаб. биохимии микробов; **Мишанькин Борис Николаевич**, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биохимии микробов; **Олейников Игорь Павлович**, науч. сотр. лаб. биохимии микробов;

Кругликов Владимир Дмитриевич, доктор мед. наук, зам. директора по противозидемической работе; **Титова Светлана Викторовна**, канд. мед. наук, директор института.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.98:579.852.11]-084:614.2(470.61)

Водяницкая С.Ю.¹, Судына Л.В.¹, Логвин Ф.В.², Водопьянов А.С.¹, Киреев Ю.Г.³, Баташев В.В.¹

ГИС-ТЕХНОЛОГИИ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА СИБИРСКОЙ ЯЗВОЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора; ²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; ³ФКУЗ Северо-Кавказская противочумная станция Роспотребнадзора

Для совершенствования эпидемиологического надзора за сибирской язвой в Ростовской области создана геоинформационная система. При создании ГИС использованы компьютерная программа Quantum GIS 2.2., почвенные карты «Единого государственного реестра почвенных ресурсов России», информация, предоставленная специалистами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», данные Государственного Архива Ростовской области. ГИС позволяет выявлять закономерности распространения сибирской язвы людей и животных, проводить сравнительно-исторический анализ данных, отслеживать динамику и тенденцию заболеваемости, анализировать распределение стационарно неблагоприятных пунктов по типам почв, видам ландшафтов и др. Представленные сведения в удобном для восприятия виде будут способствовать качественному и быстрому принятию управленческих решений.

Ключевые слова: сибирская язва; геоинформационная система; стационарно неблагоприятный пункт; эпидемиологический надзор; Ростовская область.

Для цитирования: Водяницкая С.Ю., Судына Л.В., Логвин Ф.В., Водопьянов А.С., Киреев Ю.Г., Баташев В.В. ГИС-ТЕХНОЛОГИИ В СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА СИБИРСКОЙ ЯЗВОЙ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (3):152-156. DOI: 10.17816/EID40917

Vodyanitskaya S.Yu.¹, Sudina L.V.¹, Logvin F.V.², Vodopjanov A.S.¹, Kireev Yu.G.³, Batashev V.V.¹

GIS-TECHNOLOGIES IN THE ADVANCEMENT OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE FOR ANTHRAX IN THE ROSTOV REGION

¹The Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of the Federal Agency for Consumer Rights Protection & Human Welfare Supervision, 117/40, Maksima Gorkogo str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation; ²Rostov State Medical University; ³North-Caucasian Anti-Plague Station, Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation/ E-mail: s_vodyanitskaya@mail.ru

The article describes geo-informational system (GIS) aimed at advancement of epidemiological surveillance for anthrax in the Rostov region and developed with the use of the following resources: computerized program Quantum GIS 2.2, soil maps from "Unified State Register of Soil Resources of Russia", information submitted by experts of the Federal State Healthcare Institution "Center of Hygiene and Epidemiology in the Rostov Region", data gained from the Public State Archives of the Rostov region. GIS makes it possible to reveal patterns of spread of anthrax among people and animals, to carry out comparative historic data analysis, to trace dynamics and a trend of incidence, to analyze the distribution of fixed problem areas according to the types of soils, landscapes, etc. Information presented in user-friendly form will be helpful for the effective and timely decision-making.

Keywords: anthrax; geo-informational system (GIS); fixed problem area; epidemiological surveillance; the Rostov region.

Для корреспонденции: Водяницкая Светлана Юрьевна, канд. мед. наук, зав. лаб. санитарной охраны территории ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», e-mail: s_vodyanitskaya@mail.ru