

НЕТОКСИГЕННЫЕ ШТАММЫ *VIBRIO CHOLERAЕ* O1, ВЫЗВАВШИЕ ГАСТРОЭНТЕРОКОЛИТЫ В ЗАПОРОЖСКОЙ И ХЕРСОНСКОЙ ОБЛАСТЯХ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Е.В. Монахова, В.Д. Кругликов, А.С. Водопьянов, Н.Е. Гаевская

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. В 2023–2024 гг. в Запорожской и Херсонской областях зарегистрированы 2 случая гастроэнтероколитов, вызванные нетоксигенными *Vibrio cholerae* O1. До этого в России заболевания такой этиологии не выявлялись в течение последних 18 лет, хотя СТХ[–] штаммы выделялись из водоемов. Целью исследования была молекулярно-генетическая характеристика клинических штаммов *V. cholerae* O1, изолированных в России, и сравнительный биоинформационный анализ их полногеномных сиквенсов (WGSs). **Материалы и методы.** Штаммы идентифицировали в соответствии с МУК 4.2.3745-22, секвенирование проводили на платформе MiSeq Illumina, биоинформационный анализ — с использованием BioEdit, Vector NTI, CARD и авторского программного обеспечения. **Результаты.** Пациент из Запорожской области заболел после употребления продуктов с рынка, из Херсонской области — после купания в море. У обоих был диагностирован острый гастроэнтероколит, во втором случае наряду с вибрионом обнаружен ротавирус. Выделенные культуры, имеющие идентичные ПЦР-генотипы, были идентифицированы как нетоксигенные *V. cholerae* O1. Оба возбудителя отнесены к серовару Огава. В WGSs обоих отсутствовали профаги СТХ, preCTХ, острова VPI и VSP-II, гены термостабильного и cholix-токсинов, белков OmpT и OmpU, но присутствовали кластеры RTX, *msh*, гены гемолизина, металло- и сериновых протеаз; цитотоксического фактора Cef, представленные у двух возбудителей разными аллелями. Существенные различия состояли в наличии у возбудителя 2024 г. острова VSP-I, кластера T3SS в составе VPI-3, генов *ompW* и β -лактамазы *varG*, которые отсутствовали у штамма 2023 г. Последний содержал неполный VPI-2 и существенно измененные гены *rtxA*, протеаз *VesC* и *VchC*. На дендрограмме изоляты образовали 2 удаленных кластера, в состав которых вошли также штаммы из водоемов, выделенные на других российских территориях в разные годы, в каждом все гены имели одинаковые наборы генетических детерминант и аллели генов. Эти данные свидетельствуют о возможности их длительного сохранения в водоемах и отсутствии заносов из-за рубежа. **Заключение.** На территории РФ выявлены два новых клональных

Адрес для переписки:

Монахова Елена Владимировна
344002, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40,
Ростовский-на-Дону научно-исследовательский
противочумный институт.
Тел.: 8 (863) 240-91-33.
E-mail: monakhova_ev@antiplague.ru

Contacts:

Elena V. Monakhova
344002, Russian Federation, Rostov-on-Don, M. Gorkogo str., 117/40,
Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute.
Phone: +7 (863) 240-91-33.
E-mail: monakhova_ev@antiplague.ru

Для цитирования:

Монахова Е.В., Кругликов В.Д., Водопьянов А.С., Гаевская Н.Е.
Нетоксигенные штаммы *Vibrio cholerae* O1, вызвавшие
гастроэнтероколиты в Запорожской и Херсонской областях: описание
случаев и молекулярно-генетическая характеристика возбудителей //
Инфекция и иммунитет. 2025. Т. 15, № 3. С. 575–581. doi: 10.15789/2220-
7619-NVC-17787

Citation:

Monakhova E.V., Kruglikov V.D., Vodop'yanov A.S., Gaevskaya N.E.
Non-toxigenic *Vibrio cholerae* O1 strains that caused gastroenterocolitis
in the Zaporizhia and Kherson regions: case reports and pathogen molecular
genetic characteristics // Russian Journal of Infection and Immunity =
Infektsiya i immunitet, 2025, vol. 15, no. 3, pp. 575–581. doi: 10.15789/2220-
7619-NVC-17787

комплекса *V. cholerae* O1. Нетоксигенные штаммы обычно не вызывают масштабных эпидемиологических осложнений, и заболевания, вызванные представителями каждого комплекса, могли быть связаны с ослабленным иммунитетом пациентов.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae* O1, нетоксигенные штаммы, острые кишечные инфекции, факторы патогенности, полногеномное секвенирование, биоинформационный анализ, клональные комплексы.

NON-TOXIGENIC *VIBRIO CHOLERA*E O1 STRAINS THAT CAUSED GASTROENTEROCOLITIS IN THE ZAPORIZHZHIA AND KHERSON REGIONS: CASE REPORTS AND PATHOGEN MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS

Monakhova E.V., Kruglikov V.D., Vodop'yanov A.S., Gaevskaya N.E.

Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. In 2023–2024, two cases of gastroenterocolitis caused by non-toxigenic *Vibrio cholerae* O1 were documented in Zaporizhzhia and Kherson regions. Previously, diseases of this etiology had not been detected in Russia over the last 18 years, although CTX[−] strains were isolated from water bodies. The aim of the study was to determine the molecular genetic characteristics of clinical strains of *V. cholerae* O1 isolated in Russia and comparative bioinformatics analysis of their whole genome sequences (WGSs). **Materials and methods.** The strains were identified in accordance with MUK 4.2.3745-22, sequencing was performed on the MiSeq Illumina platform, bioinformatics analysis — using BioEdit, Vector NTI, CARD and author's software. **Results.** A patient from Zaporizhzhia region fell ill after consumption of market foods, and from the Kherson region — after bathing in the sea. Both were diagnosed with acute gastroenterocolitis, in the second case rotavirus was detected along with vibrio. The isolated cultures with identical PCR genotypes were identified as non-toxigenic *V. cholerae* O1. Both pathogens belonged to Ogawa serotype. The WGSs of both strains lacked prophages CTX, preCTX, islands VPI and VSP-II, genes of heat-stable and cholera toxins, proteins OmpT and OmpU, but shared RTX and *msh* clusters, genes of hemolysin, metallo- and serine proteases; cytotoxic factor Cef, represented in two pathogens by different alleles. Significant differences included the presence in the 2024 pathogen of VSP-I island, T3SS cluster integrated into VPI-3, *ompW* and β -lactamase *varG* genes which were absent in the 2023 one. The latter contained an incomplete VPI-2 and significantly altered genes *rtxA*, as well as genes encoding proteases VesC and VchC. On the dendrogram, the isolates formed 2 distant clusters, which also included environmental waterborne strains isolated in other Russian territories in different years; in each cluster all genes had the same repertoires of genetic determinants and gene alleles. These data evidence an opportunity for their long-term preservation in water reservoirs and the absence of importations from abroad. **Conclusion.** Two new clonal complexes of CTX[−] *V. cholerae* O1 have been identified in the territory of Russian Federation. Non-toxigenic strains usually do not cause large-scale epidemiological complications, and the diseases caused by representatives of each complex could be associated with compromised immunity of patients.

Key words: *Vibrio cholerae* nonO1, non-toxigenic strains, acute intestinal infections, pathogenicity factors, whole genome sequencing, bioinformatics analysis, clonal complexes.

Введение

Кроме возбудителей эпидемической холеры, содержащих гены ключевого фактора патогенности холерного токсина *ctxAB* в составе профага CTX, существует большая, достаточно гетерогенная группа штаммов *Vibrio cholerae*, лишенных этих генов, но способных к экспрессии целого ряда других токсических субстанций [5]. В большинстве своем они являются естественными обитателями поверхностных водоемов, где могут сохраняться в течение продолжительного времени благодаря наличию генетических детерминант факторов персистенции, многие из которых могут выступать и в роли факторов патогенности [12, 14]. В определенных условиях такие штаммы способны вызывать спорадические случаи и локальные вспышки острых кишечных инфекций (ОКИ) легкой и среднетяжелой степени, а также тяжелые формы холероподобных заболе-

ваний. Так, в Китае с 2015 по 2021 г. нетоксигенные штаммы выделялись в 9 провинциях в основном от спорадических больных с диагнозом «Холера» [11], а в 2021 г. были выявлены штаммы, относящиеся к двум генетическим линиям (L3b и L9), которые авторы даже называют «эпидемическими» и связывают с ними риски распространения и потенциальную угрозу здоровью населения [10]. На территории Российской Федерации (РФ) ОКИ, обусловленные нетоксигенными штаммами холерных вибрионов O1 серогруппы, регистрируются крайне редко. За последние 25 лет было выявлено лишь 2 случая в Адлере (1999 г.) и Сочи (2004 г.) [9], а также вспышка в 2005 г. в Каменском районе Ростовской области, связанная с завозом возбудителя трудовыми мигрантами из Таджикистана [6]. В дальнейшем о выделении нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1 от людей в каком-либо регионе РФ не сообщалось.

Только спустя 18 лет, в 2023 г., в Мелитопольском районе Запорожской области был выявлен больной ОКИ, от которого получен изолят *V. cholerae* O1 [8], а в 2024 г. — еще один в г. Геническе Херсонской области. В связи с территориальной близостью этих городов возник вопрос о том, имеются ли родственные связи между двумя возбудителями, а также со штаммами, циркулирующими в водных объектах окружающей среды (ООС) на этих и других территориях РФ. Кроме того, известно, что нетоксигенные штаммы содержат и экспрессируют разные наборы детерминант факторов патогенности [5], поэтому возникла необходимость определить, какие именно из них могли явиться причиной реализации возбудителями патогенного потенциала.

Цель настоящего исследования состояла в молекулярно-генетической характеристике клинических штаммов *V. cholerae* O1, изолированных в РФ, и в сравнительном биоинформационном анализе результатов их полногеномного секвенирования.

Материалы и методы

Объектами исследования служили штаммы *V. cholerae* O1, выделенные от больных ОКИ в Мелитопольском районе в 2023 г. и в г. Геническе в 2024 г. В сравнительный филогенетический анализ были также включены изоляты из ООС других сроков и мест выделения.

Идентификацию штаммов, включавшую бактериологический метод и ПЦР в режиме реального времени с использованием набора «АмплиСенс® *Vibrio cholerae*-FL» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11139), а также определение чувствительности к антибиотикам проводили в соответствии с МУК 4.2.3745-22 [4].

Полногеномное секвенирование осуществляли на платформе MiSeq Illumina, SNP-анализ проводили по 55 тыс. SNP как описано ранее [1]. Для поиска в полных геномах (WGSs) отдельных генов и их кластеров использовали программу BioEdit 7.2.5 (<http://www.mbio.ncsu.edu/bioedit>), генетических детерминант лекарственной устойчивости — базу CARD (<https://card.mcmaster.ca>). Трансляцию генов, анализ их нуклеотидных последовательностей и аминокислотных последовательностей их продуктов осуществляли с помощью пакета программ Vector NTI Advance 11 (Invitrogen). Прототипами служили WGSs референс-штамма *V. cholerae* N16061 (AE003852, AE003853) и *V. cholerae* O37 AM-19226 (AATY0200000000). Потенциальные активные домены в белках идентифицировали online с использованием программы BLASTP (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov>).

Результаты и обсуждение

Описание случаев, выделение и идентификация возбудителей

1. Больной А, 16,5 лет, житель с. Вознесенка Мелитопольского района Запорожской области, заболел остро 21.06.2023 г., наблюдались тошнота, многократная рвота, температура до 37°C, жидкий стул до 2 раз в день. 26.06.2023 г. обратился в амбулаторию самостоятельно с теми же жалобами. Был поставлен диагноз «Острый гастроэнтероколит». 30.06.2023 г. повторно обратился в амбулаторию. Состояние — без положительной динамики (обильная рвота, слабость, недомогание, температура 36,9°C). Пациента направили в инфекционное отделение Мелитопольской областной больницы, где было произведено промывание желудка и кишечника, взят материал для лабораторной диагностики. 04.07.2023 г. в бактериологической лаборатории была выделена культура *V. cholerae* O1 Ogawa. От госпитализации больной отказался, на момент обследования очага оставался дома, в контакте с ним находились 2 человека (отец и мать), симптомы ОКИ у них отсутствовали. Сам пациент связывал заболевание с употреблением консервов кильки, купленной на оптовом рынке, а также лапши быстрого приготовления, вареной колбасы, растворимого напитка, который разводил бутилированной питьевой водой. Купание в водоемах, употребление воды из-под крана, контакты с больными с симптоматикой ОКИ отрицал. По состоянию на 04.07.2023 г. у больного и контактных лиц никаких симптомов и жалоб не было. В материале от контактных лиц по месту проживания и при обращении в медучреждение, а также в пробах воды из разводящей сети возбудитель холеры обнаружен не был, однако штамм *V. cholerae* O1 Ogawa был выделен из содержимого надворного туалета по месту жительства.

2. Больной Б, 3 года, житель г. Геническа Херсонской области, выявлен при обращении за медпомощью 13.07.2024 г. и направлен в педиатрическое отделение Генической центральной районной больницы с предварительным диагнозом «ОКИ». В первые дни болезни симптомы включали насморк, общую слабость, повышенную температуру (38,6°C), на 3–4-день присоединились рвота и понос. При исследовании клинического материала (ректальный мазок) методом ПЦР обнаружены РНК ротавируса и ДНК нетоксигенного (*ctxA*–*tcpA*–) штамма *V. cholerae* O1 Ogawa и поставлен окончательный диагноз «Острый гастроэнтероколит смешанной этиологии». Присутствие холерного вибриона было подтверждено бактериологическим методом.

Выяснилось, что ребенок купался в Азовском море на неорганизованном пляже в пределах города. В биоматериале от родителей и родственницы патогенов не обнаружено. Поскольку ребенок посещал ясли, обследованы были также дети из его группы и все сотрудники учреждения, а также соседи по палате и медперсонал больницы. У всех обследованных результаты были отрицательными. По месту жительства ребенок не употреблял пищевых продуктов повышенного эпидриска и сырую воду, поэтому наиболее вероятным источником его заражения послужила морская вода. По результатам контрольных лабораторных исследований проб от ребенка, отобранных после лечения с 18.07 по 20.07.2024 г., холерный вибрион не был выявлен ни в ПЦР, ни бактериологически, и 23.07.2024 г. пациент был выписан из больницы.

Идентификация генетических детерминант факторов патогенности в полногеномных сиквенсах и их характеристика

В Ростовский-на-Дону противочумный институт в 2023 г. поступили штаммы из Мелитопольского района: 2 субкультуры от больного (№ 32 и № 32а) и изолят (№ 201) из содержимого туалета, а в 2024 г. — 2 субкультуры клинического штамма (№ 286 и № 291) из г. Геническа. Все они обладали фенотипическими свойствами, типичными для *V. cholerae* O1, относились к серовару Огава. Все были чувствительны почти ко всем использованным антибиотикам (тетрациклину, азитромицину, гентамицину, левомицетину, левофлоксацину, триметоприму, моксифлоксацину, ципрофлоксацину), устойчивы к фуразолидону; различия состояли в устойчивости штаммов из Мелитопольского района к стрептомицину, из Геническа — к ампициллину. По результатам первичной идентификации в ПЦР те и другие имели один и тот же генотип *wbe⁺wbf-ctxA⁺tcpA⁺hly⁺*, то есть были нетоксигенными холерными вибрионами O1 серогруппы.

В WGSs всех штаммов отсутствовали профаги CTX, preCTX и RS1, остров патогенности VPI-1, остров пандемичности VSP-II, дополнительные кластеры системы секреции шестого типа (T6SS) AUX-1 и AUX-4, гены *cholix*-токсина *chxA*, термостабильного токсина *stn*, белков наружной мембраны *ompT* и *ompU*, но присутствовали кластеры RTX и *msh*, основной кластер T6SS и дополнительный AUX-2, интактные гены гемолизина *hlyA*, металлопротеаз — PrtV из *hly*-локуса, гемагглютинин/протеазы *hapA*, коллагеназы *vchC*, а также сериновых протеаз: *vesA*, *vesB*, *vesC*, *ivaP*, *rssP*; цитотонического фактора *cef*, компонентов эффлюкс-помп CRP, VC1634, *vcrM*, *vcm-B*, *-D*, *-H*, *-N*. При этом перечисленные гены у двух групп исследуемых изолятов в большинстве своем существенно раз-

личались по нуклеотидному составу, то есть были представлены разными аллелями, но их продукты сохраняли характерные для них активные домены (кроме продукта укороченного гена *rtxA* штаммов 2023 г.).

Также у штаммов из Геническа присутствовал ген β -лактамазы *varG*, который, возможно, обусловил устойчивость к ампициллину, а у стрептомицин-резистентных штаммов из Мелитопольского района никаких известных детерминант устойчивости к этому антибиотику не обнаружено. Предположительно резистентность могла быть связана с еще неизвестным геном либо с работой эффлюкс-помп. Чувствительность обоих возбудителей к остальным антибиотикам совпала с отсутствием соответствующих генов в их геномах.

Наиболее существенные различия между генетическими детерминантами изолятов 2023 и 2024 гг. показаны в таблице.

Приведенные данные свидетельствуют о глубоких различиях между исследуемыми штаммами из двух близко расположенных регионов. Тем не менее те и другие вызвали у людей одну и ту же клиническую картину острого диарейного синдрома, что еще раз подтверждает предложенную нами ранее концепцию взаимозаменяемости факторов патогенности холерных вибрионов [5]. Так, возбудитель из Геническа обладал островом патогенности VPI-3 с кластером системы секреции третьего типа (T3SS), экспрессия которой значительно повышает вирулентность холерных вибрионов [15]. Он также имел интактный ген *rtxA* такой же длины, как у прототипа, но с множеством SNP, никак не повлиявших на сохранение продуктом его трансляции всех характерных активных доменов. В данном случае оценить вклад этого штамма в патогенез затруднительно, поскольку в клиническом материале присутствовала и РНК ротавируса, однако такие же штаммы ранее вызвали ОКИ у двух больных в РФ [9]. В то же время возбудитель из Мелитопольского района, лишенный T3SS и имеющий укороченный за счет делеций *rtxA*, в продукте которого отсутствовал ключевой домен ACD, вызвал у конкретного больного такие же клинические проявления. То же можно сказать и о гене протеазы, обозначенном здесь как *vesC-like*, существенно отличающемся от прототипного *vesC* по длине и нуклеотидному составу: продукт его трансляции сохранил активные домены трипсиноподобных сериновых протеаз и приобрел новый домен «choice_anch_D», характерный для некоторых экстрацеллюлярных белков, но его функция у холерных вибрионов неясна. Прототипный белок VesC известен как мощный фактор патогенности, способный вызывать воспаление и геморрагическую диарею [13].

Таблица. Генетические маркеры, существенно различающиеся у штаммов, выделенных в Геническе и в Мелитопольском районе

Table. Genetic markers, significantly differing in strains isolated in Genichesk and Melitopol region

	32, 32а, 201 Ogawa, 2023 Мелитопольский район Melitopol region	286, 291 Ogawa, 2024 Геническ Genichesk
VSP-I	–	+
VPI-2	Неполный Incopmlete ΔVC1760–1771, 1775–1806	–
VPI-3	–	Полный: кластер T3SS + дистальные гены VPI-2 Complete: T3SS cluster + distal genes of VPI-2 VC1786,1786, 1789,1790, 1804–1806
T6SS-AUX3	–	+
<i>rtxA</i> (13677 bp)	13110 bp, нуклеотидный состав отличен от прототипа, продукт утратил домен ACD nucleotide composition differs from prototype, the product lacks ACD domain	13677 bp, нуклеотидный состав отличен от прототипа, но продукт имеет все активные домены nucleotide composition differs from prototype, but the product has all active domains
<i>cef</i> (2391 bp)	2391 bp, аллель E7 (новый) 2391 bp, allele E7 (new)	2394 bp, аллель E4 2394 bp, allele E4
<i>vchC</i> (2457 bp)	2448 bp, Δ9 bp	2457 bp
<i>vesC</i> (1647 bp)	<i>vesC</i> -like, 1617 bp	1647 bp
<i>ivaP</i> (1608 bp)	1617 bp	1641 bp
<i>ompW</i> (654 bp)	–	+
<i>varG</i> β-lactamase	–	+

Примечание. В таблице показаны детерминанты, имеющие наиболее заметные различия между двумя группами штаммов. Остальные гены, перечисленные в тексте, также представлены неидентичными аллелями. В скобках приведена длина прототипных генов, bp = п.н.
Note. The table shows the determinants that have the most noticeable differences between the two groups of strains. The remaining genes listed in the text are also represented by non-identical alleles. The length of the prototype genes, bp, is given in brackets.

Что касается измененного белка VesC-like, его биологическая активность не изучена, но вполне возможно, что он вносит в патогенез более или менее значимый вклад. Ген *cef* был отнесен к новому аллелю, который мы обозначили как E7, тогда как у возбудителя из Геническа он был представлен уже известным аллелем E4.

Детерминанты прототипной T6SS представлены основным и дополнительными кластерами [2], а у обоих исследуемых возбудителей присутствовали только основной и AUX-2, у штаммов из Геническа — также AUX-3, который может служить одним их отличительных маркеров, но достоверно оценить функциональное состояние этой системы секреции на данном этапе невозможно, для этого требуются дополнительные исследования.

Для выяснения степени родства исследуемых штаммов между собой, а также с другими штаммами, выделенными на территории РФ, мы провели филогенетический анализ их геномов в сравнении с множеством таковых других нетоксигенных *V. cholerae* O1. Как и следовало ожидать, на полученной дендрограмме штаммы из Мелитопольского района и из Геническа вошли в состав двух совершенно различных и удаленных друг от друга кластеров (рис.). При этом первые сгруппировались также с изолятами из водных ООС Мелитополя (2024 г.), Республики Калмыкия (Элиста, 2010, 2013), а вторые — с большой группой штаммов, выделенных в 2024 г. в Краснодарском крае (Сочи)

из воды рек Мацеста и Агура; близкородственными оказались также 3 водных штамма 2023 г. из Республики Крым, один из Херсонской области (2024), один их Приморского края (2024), 3 — из Ростова-на-Дону (2008, 2016) и 2 клинических (Адлер, 1999, и Сочи, 2004).

Таким образом, два удаленных друг от друга кластера могут рассматриваться как отдельные клональные комплексы, существующие на нескольких территориях РФ в водных ООС, они также включали и отдельные клинические изоляты. В пределах каждого из этих комплексов все штаммы не только имели, согласно данным программы BioEdit, одинаковые наборы генетических детерминант, но и содержали практически идентичные (99–100%) аллели генов, имеющиеся у представителей обоих кластеров, но отличных по структуре от таковых другого кластера.

Присутствие в каждом клональном комплексе штаммов, выделенных в разных регионах РФ в разные годы из разных объектов, свидетельствует о близком родстве нетоксигенных клинических и водных изолятов, о возможности их длительного сохранения в ООС, а также о вероятности водного фактора передачи инфекции. По всей видимости, клинические штаммы не связаны с заносами из-за рубежа, хотя такая возможность не может быть исключена полностью, поскольку клональные комплексы обнаруживаются и в других странах, например в Китае, США, Франции [6, 7].

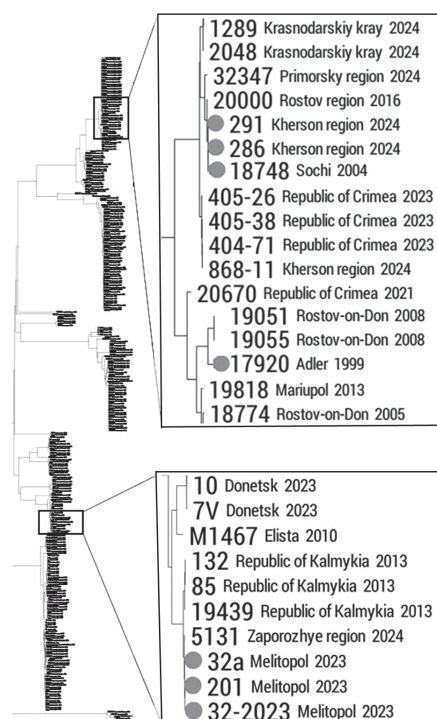


Рисунок. Фрагмент дендрограммы, построенной по итогам анализа данных полногеномного секвенирования нетоксигенных (*ctxAB*⁻) штаммов *V. cholerae* O1

Figure. Fragment of a dendrogram constructed based on the results of analysis of whole-genome sequencing data of non-toxigenic (*ctxAB*⁻) *V. cholerae* O1 strains

Примечание. Клинические изоляты отмечены серыми кружками. На дендрограмме показаны только 2 из 21 идентичного штамма из Краснодарского края 2024 г.
 Note. Clinical isolates are marked with grey circles. The dendrogram shows only 2 of 21 identical strains from Krasnodarskiy krai in 2024.

Список литературы/References

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 cholerae* — разработка алгоритма анализа данных полногеномного секвенирования // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016. № 3. С. 146–152. [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 infeksionnye bolezni* = *Epidemiology and Infectious Diseases*, 2016, vol. 21, no. 3, pp. 146–152. (In Russ.)] doi: 10.17816/EID40917
2. Заднова С.П., Плеханов Н.А., Кульшань Т.А., Швиденко И.Г., Крицкий А.А. Система секреции шестого типа *Vibrio cholerae* // Проблемы особо опасных инфекций. 2022. № 2. С. 27–35. [Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Kul'shan' T.A., Shvidenko I.G., Kritsky A.A. *Vibrio cholerae* secretion system of the type VI. *Problemy osobo opasnykh infektsii* = *Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2022, no. 2, pp. 27–35. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2022-2-27-35
3. Крицкий А.А., Смирнова Н.И., Каляева Т.Б., Оброткина Н.Ф., Грачева И.В., Катышев А.Д., Кутырев В.В. Сравнительный анализ молекулярно-генетических свойств нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 биовара Эль Тор, изолированных в России и на эндемичных по холере территориях // Проблемы особо опасных инфекций. 2021. № 3. С. 72–82. [Kritsky A.A., Smirnova N.I., Kalyaeva T.B., Obrotkina N.F., Gracheva I.V., Katyshev A.D., Kutyrev V.V. Comparative analysis of molecular-genetic properties of non-toxigenic strains of *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor isolated in Russia and in cholera endemic territories. *Problemy osobo opasnykh infektsiy* = *Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2021, no. 3, pp. 72–82. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2021-3-72-82
4. Методы лабораторной диагностики холеры: Методические указания МУК 4.2.3745-22. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2022. [Methods of laboratory diagnosis of cholera: Guidelines MUK 4.2.2218-07. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадzor, 2022. (In Russ.)]
5. Монахова Е.В. Стратегия вирулентности холерных вибрионов и пути ее реализации (обзор) // Проблемы особо опасных инфекций. 2013. № 4. С. 60–68. [Monakhova E.V. Cholera vibrio virulence strategy and ways of its realization (scientific review). *Problemy osobo opasnykh infektsiy* = *Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2022, no. 4, pp. 60–68. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2013-4-60-68

Заключение

В результате проведенных исследований на территории РФ были выявлены два новых клональных комплекса *V. cholerae* O1, отличающихся по фено- и генотипическим признакам друг от друга и от таковых, обнаруженных ранее в ООС Ростовской области [6, 9], Республики Калмыкия [3], Краснодарского края (р. Агура, 2015) [9], Сибири и Дальнего Востока [7]. Однако за все время их циркуляции о выделении вибрионов O1 серогруппы от людей до 2023 г. не сообщалось. Два последних случая гастроэнтероколита могли возникнуть на фоне ослабленного иммунитета у заболевших, обусловленного возрастными особенностями, возможным наличием сопутствующих хронических болезней, а также стрессом в условиях ЧС. Если в первом случае по анамнестическим данным водный путь заражения не очевиден, и скорее всего имел место пищевой путь передачи инфекции, то во втором случае трехлетний ребенок мог заразиться при купании в море, причем симптоматику могло утяжелить присутствие ротавируса, что позволяет предположить микст-инфекцию.

На основе многолетних наблюдений мы полагаем, что нетоксигенные штаммы обычно не вызывают масштабных эпидемиологических осложнений, хотя и обладают множеством различных генетических детерминант факторов патогенности и потенциальной способностью к их экспрессии. Это свидетельствует об актуальности обследования на холерные вибрионы больных ОКИ и водных ООС в рамках мониторинга за холерой на территории РФ.

6. Монахова Е.В., Носков А.К., Кругликов В.Д., Водопьянов А.С., Селянская Н.А., Меньшикова Е.А., Ежова М.И., Непомнящая Н.Б., Швиденко И.Г., Подойницына О.А., Писанов Р.В. Генотипическая характеристика клональных комплексов СТХ–VP1⁺ *Vibrio cholerae* O1, обнаруживаемых в водоемах Ростовской области // Проблемы особо опасных инфекций. 2023. № 3. С. 99–107. [Monakhova E.V., Noskov A.K., Kruglikov V.D., Vodop'yanov A.S., Selyanskaya N.A., Men'shikova E.A., Ezhova M.I., Nepomnyashchaya N.B., Shvidenko I.G., Podoinitsyna O.A., Pisanov R.V. Genotypic characteristics of СТХ–VP1⁺ clonal complexes of *Vibrio cholerae* O1 found in water bodies of the Rostov Region. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2023, no. 3, pp. 99–107. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2023-3-99-107
7. Носков А.К., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А., Миронова Л.В., Монахова Е.В., Соболева Е.Г., Чемисова О.С., Водопьянов А.С., Лопатин А.А., Иванова С.М., Меньшикова Е.А., Подойницына О.А., Ежова М.И., Евтеев А.В. Холера: анализ и оценка эпидемиологической обстановки в мире и России. Прогноз на 2023 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2023. № 1. С. 56–66. Noskov A.K., Kruglikov V.D., Moskvitina E.A., Mironova L.V., Monakhova E.V., Soboleva E.G., Chemisova O.S., Vodop'yanov A.S., Lopatin A.A., Ivanova S.M., Men'shikova E.A., Podoinitsyna O.A., Ezhova M.I., Evteev A.V. Cholera: analysis and assessment of epidemiological situation around the world and in Russia (2013–2022). Forecast for 2023. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2023, no. 1, pp. 56–66. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2023-1-56-66
8. Попова А.Ю., Носков А.К., Ежлова Е.Б., Кругликов В.Д., Монахова Е.В., Чемисова О.С., Лопатин А.А., Иванова С.М., Подойницына О.А., Водопьянов А.С., Левченко Д.А., Савина И.В. Эпидемиологическая ситуация по холере в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2024. № 1. С. 76–88. [Popova A.Yu., Noskov A.K., Ezhlova E.B., Kruglikov V.D., Monakhova E.V., Chemisova O.S., Lopatin A.A., Ivanova S.M., Podoinitsyna O.A., Vodop'yanov A.S., Levchenko D.A., Savina I.V. Epidemiological situation on cholera in the Russian Federation in 2023 and forecast for 2024. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2024, no. 1, pp. 76–88. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2024-1-76-88
9. Титова С.В., Москвитина Э.А., Кругликов В.Д., Самородова А.В., Тюленева Е.Г., Монахова Е.В., Писанов Р.В., Водопьянов А.С., Архангельская И.В., Ковалева Т.В., Водопьянов С.О. Холера: оценка эпидемиологической обстановки в мире и России в 2006–2015 гг. прогноз на 2016 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2016. № 1. С. 20–27. [Titova S.V., Moskvitina E.A., Kruglikov V.D., Samorodova A.V., Tyuleneva E.G., Monakhova E.V., Pisanov R.V., Vodop'yanov A.S., Arkhangel'skaya I.V., Ivanova S.M., Kovaleva T.V., Vodop'yanov S.O. Cholera: Analysis of Epidemiological Situation across the World and in Russia within a Period of 2006–2015. Prognosis for 2016. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*, 2016, vol. 1, pp. 20–27. (In Russ.)] doi: 10.21055/0370-1069-2016-1-20-27
10. Hao T., Zheng W., Wu Y., Yu H., Qian X., Yang C., Zheng Z., Zhang X., Guo Y., Cui M., Wang H., Pan J., Cui Y. Population genomics implies potential public health risk of two non-toxigenic *Vibrio cholerae* lineages. *Infect. Genet. Evol.*, 2023, vol. 112: 105441. doi: 10.1016/j.meegid.2023.105441
11. Huang Y., Jia L., Tian Y., Lyu B., Qu M., Zhang X., Liu B.W., Huo D., Wu X.N., Yan H.Q., Yang P. Etiological and epidemiological characteristics of *Vibrio cholerae* in Beijing, 2015–2021. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2022, vol. 43, no. 5, pp. 734–738. (In Chinese). doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20220123-00064
12. Islam A., Labbate M., Djordjevic S.P., Alam M., Darling A., Melvold J., Holmes A.J., Johura F.T., Cravioto A., Charles I.G., Stokes H.W. Indigenous *Vibrio cholerae* strains from a non-endemic region are pathogenic. *Open Biol.*, 2013, no. 3: 120181. doi: 10.1098/rsob.120181
13. Mondal A., Tapader R., Chatterjee N.S., Ghosh A., Sinha R., Koley H., Saha D.R., Chakrabarti M.K., Wai S.N., Pal A. Cytotoxic and inflammatory responses induced by outer membrane vesicle-associated biologically active proteases from *Vibrio cholerae*. *Infect. Immun.*, 2016, vol. 84, no. 5, pp. 1478–1490. doi: 10.1128/IAI.01365-15
14. Sakib S.N., Reddi G., Almagro-Moreno S. Environmental role of pathogenic traits in *Vibrio cholerae*. *J. Bacteriol.*, 2018, vol. 200, no. 15: e00795-17. doi: 10.1128/JB.00795-17
15. Zeb S., Shah M.A., Yasir M., Awan H.M., Prommeenate P., Klanchui A., Wren B.W., Thomson N., Bokhari H. Type III secretion system confers enhanced virulence in clinical non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae*. *Microb. Pathog.*, 2019, vol. 135: 103645. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103645

Авторы:

Монахова Е.В., д.б.н., главный научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Кругликов В.Д., д.м.н., начальник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Водопьянов А.С., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия;

Гаевская Н.Е., к.м.н., директор ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Authors:

Monakhova E.V., DSc (Biology), Head Researcher, Department of Microbiology of Cholera and Other Acute Intestinal Infections, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Kruglikov V.D., DSc (Medicine), Head of the Department of Microbiology of Cholera and Other Acute Intestinal Infections, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Vodop'yanov A.S., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation;

Gaevskaya N.E., PhD (Medicine), Director, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation.