

Ж.Ю. Хунхеева ¹, Л.В. Миронова ¹, М.В. Афанасьев ¹, А.С. Пономарева ¹, Л.Я. Урбанович ¹,
Т.В. Хоменко ², А.С. Ким ², В.П. Борзов ², А.В. Алленов ², С.В. Балахонов ¹

MLVA-ТИПИРОВАНИЕ В АНАЛИЗЕ СТРУКТУРЫ ПОПУЛЯЦИИ ШТАММОВ *VIBRIO CHOLERAЕ*, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ

¹ ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (Иркутск)

² ФКУЗ Приморская ПЧС Роспотребнадзора (Уссурийск)

С целью изучения популяционной структуры штаммов *Vibrio cholerae*, циркулирующих в водоемах Приморского края в период эпидемиологического благополучия проведено ретроспективное MLVA-типирование 50 культур, изолированных с 1976 по 2011 гг. В результате выявлена гетерогенность нетоксигенных *V. cholerae*, заключающаяся в вариативности структуры исследуемых локусов тандемных повторов. Показано, что на фоне эпидемиологического благополучия в водоемах Приморского края циркулируют *V. cholerae*, представленные не менее чем 30 уникальными и 8 кластерными генотипами. Метод MLVA-типирования обладает высокой дискриминирующей способностью в отношении исследуемых изолятов, индекс Хантера-Гастона составляет 0,988. В отдельных случаях выявлена взаимосвязь генотипа (идентичные и близкородственные аллельные профили) со временем и местом выделения штаммов *V. cholerae*.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, MLVA-типирование, эпидемиологическое благополучие аллельный профиль, популяционная структура

MLVA-TYPING IN THE ANALYSIS OF THE POPULATION STRUCTURE OF *VIBRIO CHOLERAЕ*, CIRCULATING IN PRIMORSKY KRAI TERRITORY, DURING EPIDEMIOLOGICAL WELFARE

Zh.Yu. Khunkheeva ¹, L.V. Mironova ¹, M.V. Afanasjev ¹, A.S. Ponomareva ¹,
L.Ya. Urbanovich ¹, T.V. Khomenko ², A.V. Allenov ², S.V. Balakhonov ¹

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, Irkutsk

² Primorsky Antiplague Station, Ussuriisk

In order to study the population structure of *Vibrio cholerae*, circulating in the waters of Primorsky Region territory during epidemiological welfare, was carried out a retrospective MLVA-typing of 50 *V.cholerae* strains isolated since 1976 up to 2011 years. There was revealed non-toxicogenic *V. cholerae* strains heterogeneity, consisting in the variability of structure of these tandem repeat loci. The waters circulation of Primorsky Region territory during epidemiological welfare *V.cholerae*, submitted by no less than 30 unique genotypes and 8 clusters is represented. There is a high discriminatory power of the MLVA. The Hunter Gaston index of isolates studied is 0.988. In some cases, was revealed relationship between genotype (identical and closely related allelic profiles) with time and place of *V.cholerae* strains isolation.

Key words: *Vibrio cholerae*, MLVA-typing, epidemiological welfare, allelic profile, population structure

ВВЕДЕНИЕ

Холера продолжает оставаться одной из актуальных и социально значимых опасных инфекционных болезней, которая отнесена к группе «новых и возвращающихся инфекций» [13]. Седьмая пандемия холеры, начавшаяся в 1961 г., в отличие от шести предыдущих пандемий, длившихся от 5 до 25 лет, не проявляет признаков «затухания» [12]. Обнаружение нетоксигенных *V. cholerae* в поверхностных водоемах на фоне эпидемиологического благополучия является одной из характерных черт седьмой пандемии. В данном аспекте территория Приморского края представляет интерес, поскольку на протяжении многих десятилетий, начиная с 1976 г. из объектов окружающей среды (ООС) этого региона выделяются нетоксигенные вибрионы, что свидетельствует о наличии оптимальных условий для длительной циркуляции и размножения возбудителя [3, 4]. В дополнение, Приморский край находится на развязке торгово-экономических, миграционных и туристических потоков [6]. Это определяет возможность реального заноса

токсигенных вариантов возбудителя с последующим накоплением в благоприятных экологических нишах и развитием эпидемических осложнений, что имело место в 1999 году на данной территории [7]. Несмотря на официальные данные ВОЗ о снижении заболеваемости в 2012 г., по сравнению с неуклонными темпами роста в предыдущие годы [15], прогноз по холере на ближайшие годы остается неблагоприятным, что создает необходимость углубленного изучения возбудителя, его генетической структуры как в рамках оперативного микробиологического мониторинга водоемов, так и в ретроспективе с применением современных молекулярно-генетических методов типирования.

Одним из широко применяемых методов для решения эпидемиологических и филогенетических задач является мультилокусный анализ числа вариативных тандемных повторов (MLVA, multiple locus variable-number tandem repeats analysis) [8, 9, 11]. Данный метод молекулярно-генетического типирования, заключающийся в исследовании структуры

повторяющихся элементов генома, является доступным и высокоинформативным и дает возможность осуществлять дифференциацию микроорганизмов не только на внутривидовом, но и в ряде случаев на межштаммовом уровне.

Цель настоящей работы – ретроспективное исследование генетической структуры методом MLVA популяции штаммов *V. cholerae*, циркулирующих на территории Приморского края в различные периоды седьмой пандемии холеры при эпидемиологическом благополучии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовано 57 штаммов *V. cholerae*, выделенных на территории Приморского края при разных эпидемиологических ситуациях, из них 50 штаммов *V. cholerae* (в т.ч. O1 серогруппы биовара элтор – 45 штаммов, RO-варианта – 5 штаммов) изолированы в период с 1976 по 2011 гг. на фоне эпидемиологического благополучия из поверхностных водоемов. В качестве группы сравнения в исследование включено семь штаммов *V. cholerae* O1, выделенных из клинического материала и ООС региона в 1999 г. при эпидемических осложнениях (заносный очаг, вспышка). Исследуемые штаммы *V. cholerae* типичны по тинкториальным, культурально-морфологическим и биохимическим свойствам.

Для характеристики эпидемической опасности штаммов проводилась детекция основных детерминант вирулентности – гена холерного токсина *ctxAB*, гена токсин-корегулируемых пилей адгезии *tcpA* и регуляторного гена *toxR* в мультиплексной ПЦР [1, 5].

MLVA-типирование осуществляли по пяти локусам тандемных повторов VcA, VcB, VcC, VcD, VcG, предложенных А.С. Водопьяновым с соавт. [2]. Анализируемые повторы локализованы на обеих хромосомах холерного вибриона, размер их составляет от 6 до 9 п.н. с кратностью от 7 до 23, установленной для референсного штамма *V. cholerae* eltor N16961 (табл. 1).

Аmplification локусов, содержащих повторы в геноме исследуемых штаммов проводили в ПЦР с использованием праймеров [2], меченных флуоресцентной краской (FAM, R6G, TAMRA, ROX) (табл. 1).

Размер полученных ампликонов определяли методом капиллярного электрофореза на ДНК-анализаторе ABI Prism® 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США; Hitachi, Япония) с использованием приложения GeneMapper 4.0 путем сравнения с маркером молекулярного веса GeneScan™ 500 LIZ™ Size Standard. Расчет числа повторов производили исходя из размера амплифицированного фрагмента, размера фланкирующей области и числа нуклеотидов в повторе, вычисленной для референсного штамма *V. cholerae* eltor N16961. На основании числа повторов в локусе определяли индивидуальный аллельный профиль штамма.

Биоинформационный анализ результатов MLVA-типирования осуществлялся с применением программного комплекса Bionumerics v 6.01 («Applied Maths», Бельгия).

Расчет дискриминирующей способности метода проводили по формуле Хантера – Гастона [10], оценку вариабельности локусов – посредством расчета индекса аллельного полиморфизма (*h*) [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первые находки возбудителя холеры в ООС на территории Приморского края датированы 1976 г, когда из поверхностных водоемов было изолировано 110 нетоксигенных культур. Именно на 70-е годы прошлого столетия пришелся пик выделения холерных вибрионов, что связано с обострением эпидемиологической ситуации в стране и увеличением интенсивности исследований проб из поверхностных водоемов на наличие возбудителя холеры [4, 6]. В период с 1976 по 2013 гг. в регионе изолировано 1213 культур, что составляет 45 % от общего количества вибрионов, изолированных в Сибири и на Дальнем

Таблица 1
Структура вариабельных тандемных повторов и последовательности праймеров для детекции исследуемых локусов

Исследуемый локус	Структура локуса		Флуоресцентная метка	Праймер	Последовательности праймеров
	Нуклеотидная последовательность повтора	Длина повтора (п.н.), число повторов*			
VcA (VCA0171)	TGCTGT	6 (23)	FAM	VcA F	TCTTCTTGCCTTCTTGACC
				VcA R	TCATCAAGATGCACGACACA
VcB (VCA0283)	ACCAGA	6 (14)	R6G	VcB F	GCCTCCTCAGAAGTTGAGAATC
				VcB R	CCGATGAACTCTCTGAACTGG
VcC (VC0147)	AACAGA	6 (9)	TAMRA	VcC F	CGGAAACTGCGTTAACAGAAA
				VcC R	CTTTAAGCGCGCAAAGA AAC
VcD (VC0437)	GACCCTA	7 (7)	ROX	VcD F	ATTTAA AAGCCCTGCCGTTTG
				VcD R	GAACGTAGATCCCAGAAAACAATC
VcG (VC1650)	GATAATCCA	9 (7)	TAMRA	VcG F	AATTACTGGGTGAACGCTATAACA
				VcG R	CTAACTGAGTGACCGCATTGG

Примечание: * – установлено для референсного штамма *V. cholerae* eltor № 16961.

Востоке и, несомненно, служит доказательством наличия благоприятных условий для размножения и сохранения нетоксигенных и токсигенных вариантов в поверхностных водоемах длительное время.

При анализе эпидемической значимости установлено, что штаммы периода эпидемиологического благополучия по холере характеризуются отсутствием детерминант холерного токсина и токсин-корегулируемых пилей адгезии (эпидемически неопасные), в то время как в геноме штаммов, изолированных при эпидемических осложнениях выявлено присутствие указанных детерминант вирулентности.

MLVA-типирование показало наличие в геноме практически всех эпидемически неопасных штаммов *V. cholerae* четырех локусов варибельных tandemных повторов (VcA, VcC, VcD, VcG). Исключение составил изолированный из проб воды р. Славянки штамм *V. cholerae* 211-95-с с отсутствием VcG локуса. VcB локус, ассоциированный с геном *tcpA* [2], у нетоксигенных штаммов не выявлен. Анализ аллельного полиморфизма показал высокую варибельность локусов VcA и VcC, для которых установлено наличие 17 и 10 аллелей, соответственно. Локусы VcD, VcG оказались более консервативны – 4 и 7 вариантов, соответственно. С целью точной оценки варибельности локусов был рассчитан индекс аллельного полиморфизма (*h*) для каждого локуса, который варьировал от 0,413 (VcG) до 0,927 (VcA).

В отличие от вышеупомянутых вариантов, токсигенные штаммы *V. cholerae eltor* характеризуются полным набором исследуемых локусов VcA, VcB, VcC, VcD, VcG и их относительной однородностью с индексами аллельного полиморфизма для локусов VcA, VcC – 0,119, VcB – 0,994; локусы VcD, VcG охарактеризованы как инварибельные с наличием одного аллельного варианта с восемью и девятью повторами.

При кластерном анализе MLVA-генотипы исследуемых 57 штаммов *V. cholerae* сгруппировались в два клональных комплекса, образованных различными по эпидемической значимости вариантами холерного вибриона (рис. 1).

Дискриминирующая способность метода для всей выборки штаммов высокая: индекс Хантера-Гастона составил 0,988. В первом клональном комплексе, включающем нетоксигенные изоляты, выявлена высокая гетерогенность генотипов. Внутри данного клонального комплекса прослеживается выделение двух групп кластеров. Первая группа образована 21 генотипом с разделением на 8 кластерных и 13 уникальных. В состав второй группы входят штаммы с 16 уникальными генотипами. Отдельной дистанцированной ветвью представлен *V. cholerae* RO, изолированный из воды б. Лазурная, характеризующийся наибольшим количеством повторов в локусе VcG (13) из всей группы нетоксигенных штаммов.

В обе кластерные группы первого клонального комплекса вошли нетоксигенные штаммы *V. cholerae*, выделенные из различных водоемов на территории Приморского края независимо от времени изоляции. Необходимо отметить относительно равномерное распределение штаммов, изолированных из реки

Раздольная по обеим группам. Возможно, это связано с большой площадью бассейна реки, гидрологическими особенностями территории [6], воздействием природно-климатических, антропогенных факторов, а также влиянием микробного сообщества взаимосвязанных с ней водоемов.

При анализе связи аллельного профиля штаммов с периодом их выделения обращает на себя внимание меньшая варибельность генотипов штаммов, изолированных в последние годы. Так, выделенные из различных стационарных точек реки Комаровка в 2011 г. штаммы относятся к одному MLVA-профилю (VcA14 VcB0 VcC15 VcD4 VcG3). Следует отметить, что типирование этих штаммов осуществлялось непосредственно после выделения. Из четырех штаммов, изолированных в 2008 г., два (из воды реки Репьевка) характеризуются идентичным аллельным профилем, а два других изолята из рек Раздольная и Славянка имеют отличающиеся генотипы. Незначительным полиморфизмом VNTR-локусов характеризуются штаммы, изолированные в 2007 г. в Приморском крае: восемь из них образуют два кластерных генотипа (по три штамма в каждом), объединяющие изоляты независимо от объекта выделения, и два уникальных.

Для *V. cholerae*, выделенных в более ранние периоды, оказалась свойственна большая гетерогенность структуры локусов. Образованные в редких случаях кластерные генотипы практически не объединены ни общей территорией, ни одним временем изоляции.

Интерес представляет выделение в отдельный кластер трех штаммов RO-варианта, изолированных за год (1998 г.) и после (2000 г.) возникновения эпидемических осложнений в регионе. Их профили отличаются от *V. cholerae* O1 наличием большего количества повторов в локусе VcG (от 7 до 9).

Эпидемически опасные штаммы *V. cholerae*, вошедшие во второй клональный комплекс, сгруппировались в пять генотипов, среди которых один кластерный и четыре уникальных. Идентичность аллельных профилей штаммов (И-1330, И-1336, И-1345), выделенных в период вспышки и в заносном очаге на территории Приморского края (1999 г.), дает основание судить о возможной связи указанных эпидемических осложнений.

Таким образом, выявлена значительная популяционная гетерогенность нетоксигенных *V. cholerae*, заключающаяся в особенностях структуры варибельных tandemных повторов, в отличие от эпидемически опасных заносных и вспышечных вариантов вибриона эльтор. В отдельных случаях установлена взаимосвязь генотипа штаммов *V. cholerae* (изоляты с идентичными и близкородственными аллельными профилями) с временем и местом выделения. Высокая гетерогенность MLVA-генотипов при ретроспективном анализе может быть обусловлена генетической изменчивостью в процессе хранения и пассажа штаммов на питательных средах и определяет необходимость проведения дальнейших экспериментальных исследований по изучению стабильности структуры варибельных tandemных повторов в геноме *V. cholerae*.

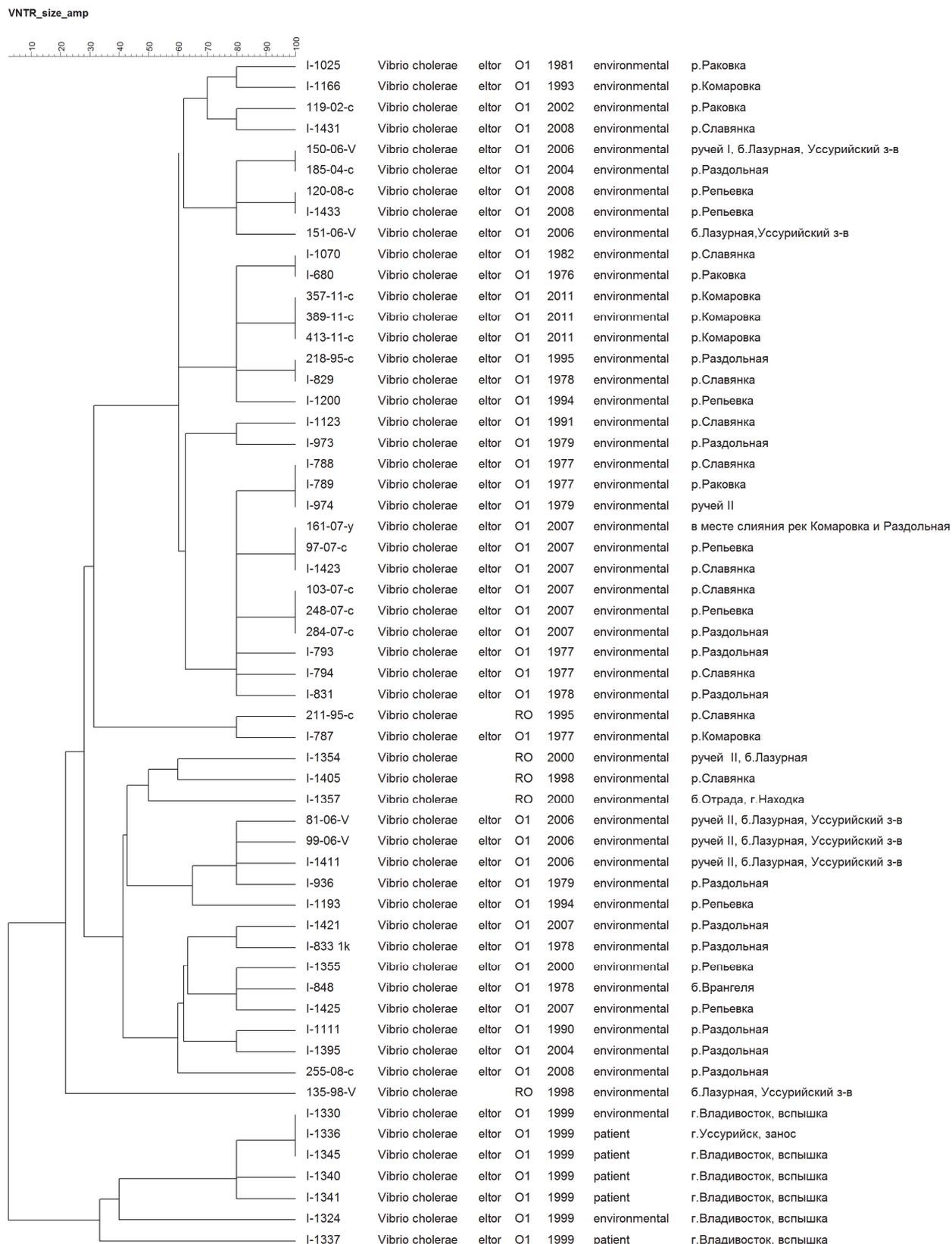


Рис. 1. Дендрограмма, построенная по результатам MLVA-типирования (с использованием алгоритма UPGMA) штаммов *V. cholerae*, выделенных в период эпидемиологического благополучия и эпидемических осложнений на территории Приморского края.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балахонов С.В., Миронова Л.В., Урбанович Л.Я. и др. К использованию ПЦР для детекции маркеров патогенности штаммов *Vibrio cholerae* // Генная диагностика особо опасных инфекций : Материалы 1-й Всероссийской научно-практ. конф. – Саратов, 2000. – С. 23–26.
2. Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Мишанькин М.Б., Сучков И.Ю. и др. Вариабельные тандемные повторы, выявленные при компьютерном анализе генома *Vibrio cholerae* // Биотехнология. – 2001. – № 6. – С. 85–88.
3. Марамович А.С., Урбанович Л.Я., Ганин В.С., Миронова Л.В. и др. Холера в Сибири и на Дальнем Востоке на этапах VII пандемии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1, Т. 2. – С. 116–123.
4. Марамович А.С. Научное обоснование системы эпидемиологического надзора за холерой в условиях Сибири и Дальнего Востока : дис. ... докт. мед. наук: 14.00.30. – Иркутск, 1983. – 402 с.
5. Миронова Л.В., Балахонов С.В., Урбанович Л.Я. и др. Определение геномных маркеров патогенности штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных в Сибири и на Дальнем Востоке // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1, Т. 2. – С. 132–138.
6. Мурначев Г.П., Марамович А.С., Маслов Д.В., Алленов А.В. Холера в Приморье: Эколого-эпидемиологические аспекты – Владивосток, 2009. – 279 с.
7. Онищенко Г.Г., Марамович А.С., Голубинский Е.П., Урбанович Л.Я. и др. Холера на Дальнем Востоке России. Сообщение 1. Эпидемиологическая характеристика вспышки холеры эльтор в г. Владивостоке // Журн. микробиол. – 2000. – № 5. – С. 26–31.
8. Danin-Poleg Y, Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y et al. *Vibrio cholerae* Strain Typing and Phylogeny Study Based on Simple Sequence Repeats // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45, N 3. – P. 736–746.
9. Ghosh R., Nair G.B, Tang L., Morris J.G. et al. Epidemiological study of *Vibrio cholerae* using variable number of tandem repeats // FEMS Microbiol Lett. – 2008. – N 288. – P. 196–201.
10. Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity // J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 26 (11). – P. 2465–2466.
11. Kendall E.A., Chowdhury F, Begum Y, Khan A.I. et al. Relatedness of *Vibrio cholerae* O1/O139 isolates from patients and their household contacts, determined by multilocus – variable number tandem repeat analysis // J. Bacteriol. – 2010. – Vol. 192, N 17. – P. 4367–4376.
12. Ryan E.T. Haiti in the context of the current global cholera pandemic // Emerging Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 17, N 11. – P. 2175–2176.
13. Satcher D. Emerging infections: getting ahead of the curve // Emerging Infectious Diseases. – 1995. – Vol. 1, N 1. – P. 1–6
14. Selander R.K., Caugant D.A., Ochman H., Musser J.M. et al. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematic // Appl. Environ. Microbiol. – 1986. – Vol. 51. – P. 873–884.
15. Weekly epidemiological record. – 2013. – Vol. 88, N 31 – P. 321–336.

REFERENCES

1. Balahonov S.V., Mironova L.V., Urbanovich L.Ja. i dr. To the use of PCR for detection of the markers of *Vibrio cholerae* strains pathogenicity // Gennaja diagnostika osobo opasnyh infekcij : Materialy 1-j Vserossijskoj nauchno-prakt. konf. – Saratov, 2000. – S. 23–26.
2. Vodop'janov A.S., Vodop'janov S.O., Mishan'kin M.B., Suchkov I.Ju. i dr. Variable tandem repeats detected at the computer analysis of *Vibrio cholerae* genome // Biotechnologija. – 2001. – № 6. – S. 85–88.
3. Maramovich A.S., Urbanovich L.Ja., Ganin V.S., Mironova L.V. i dr. Cholera in Siberia and on the Far East at the stages of VII pandemic // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2004. – № 1, T. 2. – S. 116–123.
4. Maramovich A.S. Scientific ground of a system of epidemiological surveillance of cholera in the conditions of Siberia and Far East: dis. ... dokt. med. nauk: 14.00.30. – Irkutsk, 1983. – 402 s.
5. Mironova L.V., Balahonov S.V., Urbanovich L.Ja. i dr. Determination of genome markers of pathogenicity of *Vibrio cholerae* strains, detected in Siberia and on the Far East // Bjul. VSNC SO RAMN. – 2004. – № 1, T. 2. – S. 132–138.
6. Murnachev G.P., Maramovich A.S., Maslov D.V., Allenov A.V. Cholera in Primorye: Ecologic-epidemic aspects. – Vladivostok, 2009. – 279 s.
7. Onishchenko G.G., Maramovich A.S., Golubinskij E.P., Urbanovich L.Ja. i dr. Cholera on the Far East of Russia. Report 1. Epidemiological characteristics of El Tor cholera break in Vladivostok // Zhurn. mikrobiol. – 2000. – № 5. – S. 26–31.
8. Danin-Poleg Y, Cohen L.A., Gancz H., Broza Y.Y et al. *Vibrio cholerae* strain typing and phylogeny study based on simple sequence repeats // J. Clin. Microbiol. – 2007. – Vol. 45, N 3. – P. 736–746.
9. Ghosh R., Nair G.B, Tang L., Morris J.G. et al. Epidemiological study of *Vibrio cholerae* using variable number of tandem repeats // FEMS Microbiol. Lett. – 2008. – N 288. – P. 196–201.
10. Hunter P.R., Gaston M.A. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity // J. Clin. Microbiol. – 1988. – Vol. 26 (11). – P. 2465–2466.
11. Kendall E.A., Chowdhury F, Begum Y, Khan A.I. et al. Relatedness of *Vibrio cholerae* O1/O139 isolates from patients and their household contacts, determined by multilocus – variable number tandem repeat analysis // J. Bacteriol. – 2010. – Vol. 192, N 17. – P. 4367–4376.
12. Ryan E.T. Haiti in the context of the current global cholera pandemic // Emerging Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 17, N 11. – P. 2175–2176.
13. Satcher D. Emerging infections: getting ahead of the curve // Emerging Infectious Diseases. – 1995. – Vol. 1, N 1. – P. 1–6
14. Selander R.K., Caugant D.A., Ochman H., Musser J.M. et al. Methods of multilocus enzyme electrophoresis for bacterial population genetics and systematic // Appl. Environ. Microbiol. – 1986. – Vol. 51. – P. 873–884.
15. Weekly epidemiological record. – 2013. – Vol. 88, N 31 – P. 321–336.

Сведения об авторах

Хунхеева Жанна Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78)

Миронова Лилия Валерьевна – кандидат медицинских наук, и. о. заведующей лабораторией холеры ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (e-mail: mironova-lv@yandex.ru)

Афанасьев Максим Владимирович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора (e-mail: afanasev-max@mail.ru)

Урбанович Людмила Яковлевна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории холеры ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Хоменко Тамара Владимировна – начальник Владивостокского противочумного отделения ФКУЗ Приморская ПЧС Роспотребнадзора (690065, г. Владивосток, ул. Морозова, 7Б)

Борзов Владимир Петрович – заведующий лабораторией ФКУЗ Приморская ПЧС Роспотребнадзора

Алленов Александр Васильевич – начальник ФКУЗ Приморская ПЧС Роспотребнадзора (692512, г. Уссурийск, ул. Дзержинского, 46)

Балахонov Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

Information about the authors

Khunkheeva Zhanna Yurievna – junior scientific officer of the laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (Trilissera str., 78, Irkutsk, 664047)

Mironova Liliya Valerievna – candidate of medical science, acting chief of the laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (e-mail: mironova-lv@yandex.ru)

Afanasjev Maksim Vladimirovich – candidate of medical sciences, leading research officer of the department of epidemiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (e-mail: afanasev-max@mail.ru)

Urbanovich Lyudmila Yakovlevna – doctor of medical sciences, senior scientific officer of the laboratory of cholera of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East

Khomenko Tamara Vladimirovna – head of Vladivostok branch of Primorsky Antiplague Station (Morozov str., 7B, Vladivostok, 690065)

Borzov Vladimir Petrovich – chief of the laboratory of Primorsky Antiplague Station

Allenov Aleksandr Vasiljevich – head of Primorsky Antiplague Station (Dzerzhinskiy str., 48, Ussuriysk, 692512)

Balakhonov Sergey Vladimirovich – doctor of medical sciences, professor, director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East