

Е.В.Монахова, И.В.Архангельская

ХОЛЕРНЫЕ ВИБРИОНЫ НЕО1/НЕО139 СЕРОГРУПП В ЭТИОЛОГИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ: СОВРЕМЕННАЯ СИТУАЦИЯ В РОССИИ И В МИРЕ

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Холерные вибрионы неО1/неО139 серогрупп (НАГ-вибрионы) широко известны как естественные обитатели открытых водоемов и как возбудители острых кишечных инфекций (ОКИ) различной степени тяжести. На фоне текущего стремительного распространения новых высоковирулентных штаммов *Vibrio cholerae* Эль Тор моральный и экономический ущерб, наносимый НАГ-вибрионами, не столь заметен, но, тем не менее, реален и достаточно значителен. Несмотря на редкую причастность к крупным вспышкам, НАГ-вибрионы занимают не последнее место в этиологии ОКИ во всем мире и представляют потенциальную угрозу здоровью населения нашей страны. В обзоре рассматривается современная ситуация по заболеваемости НАГ-инфекциями в разных странах, включая Россию, а также молекулярные основы патогенности и лекарственной устойчивости возбудителей. Анализ литературных данных выявил крайнюю гетерогенность популяций НАГ-вибрионов, циркулирующих на определенных территориях, по наличию/отсутствию детерминант факторов патогенности, персистенции, жизнеобеспечения и антибиотикорезистентности. Совокупный генофонд популяции представлен достаточно большим набором генов и может пополняться за счет заносов штаммов с отличными от имеющихся генотипами из других регионов. Отсюда вытекает опасность формирования клонов с повышенным патогенетическим, а возможно, и эпидемическим потенциалом за счет генетического обмена, и последствия их возникновения непредсказуемы. Поэтому НАГ-вибрионы требуют внимания со стороны исследователей и санэпидслужб Российской Федерации.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae* nonO1/nonO139, НАГ-вибрионы, заболеваемость, факторы патогенности, антибиотикорезистентность, гетерогенность популяций.

Корреспондирующий автор: Монахова Елена Владимировна, e-mail: unicorn54@mail.ru.

E.V.Monakhova, I.V.Arkhangel'skaya

Cholera Vibrios of nonO1/nonO139 Serogroups in Etiology of Acute Intestinal Infections: Current Situation in Russia and Around the World

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

Cholera vibrios of nonO1/nonO139 serogroups (NAG vibrios) are well known as natural inhabitants of aquatic environments and as agents of acute intestinal infections (AII) with different degree of severity. On the background of the current vehement dissemination of the new highly virulent *Vibrio cholerae* El Tor strains, the moral and economic damage from NAG vibrios is not that evident, but still, not less real and rather significant. In spite of rare association with large outbreaks, NAG vibrios rank in the etiology of AII all over the world and pose a potential threat for the population health in our country. The paper reviews the present-day morbidity as regards NAG infections in various countries, including Russia; as well as the molecular premises of the agents' pathogenicity and drug resistance. Analysis of the published data has revealed an utter heterogeneity of NAG populations, circulating in certain territories, by reference to the presence/absence of genetic determinants of pathogenicity, persistence, housekeeping and antibiotic resistance factors. Nevertheless, the joint gene-pool of the population includes rather a wide set of genes and can expand due to importations of strains, which differ from resident ones in the genotypes, from other regions. This brings about the danger of emergence of clones with higher pathogenic and, probably, even epidemic potential driven by gene exchange, and the consequences of their occurrence are unpredictable. Therefore, the NAG vibrios demand proper attention from investigators and sanitary-epidemiological institutions of the Russian Federation.

Key words: *Vibrio cholerae* nonO1/nonO139, NAG vibrios, morbidity, pathogenicity factors, antibiotic resistance, population heterogeneity.

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

Corresponding author: Elena V. Monakhova, e-mail: unicorn54@mail.ru.

Citation: Monakhova E.V., Arkhangel'skaya I.V. Cholera Vibrios of nonO1/nonO139 Serogroups in Etiology of Acute Intestinal Infections: Current Situation in Russia and Around the World. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 2:14–23. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2016-2-14-23

Холерные вибрионы неО1/неО139 серогрупп (далее, для краткости, НАГ-вибрионы) известны как естественные обитатели открытых водоемов и как возбудители острых кишечных инфекций (ОКИ) различной степени тяжести – от слабой и умеренной диареи до алгидных форм с летальным исходом [2, 3, 22, 26, 35, 50]. На фоне текущего стремительного распространения новых высоковирулентных штам-

мов Эль Тор моральный и экономический ущерб, наносимый НАГ-вибрионами, не столь заметен, но реален и достаточно значителен. Практически по всему миру постоянно регистрируются случаи НАГ-инфекций как множественные (в пределах одного региона) [2, 11, 18, 23, 25, 27, 40, 44, 46, 50, 53], так и единичные – «домашние» (domestic), либо завозные («диарея путешественников») [37]; имеются сообще-

ния и о вспышках [2, 23, 42]. В середине прошлого столетия в литературе регулярно появлялись многочисленные публикации о ОКИ, вызванных НАГ-вибрионами в различных регионах, однако они почти не содержали данных о генотипических свойствах выделенных штаммов. В дальнейшем зарубежными и, в меньшей степени, отечественными авторами стали проводиться разносторонние ретроспективные и оперативные исследования их геномов. В настоящем обзоре рассматривается современная ситуация по заболеваемости кишечными НАГ-инфекциями в России и в мире, а также молекулярные основы патогенности возбудителей.

Роль НАГ-вибрионов в этиологии ОКИ. НАГ-вибрионы редко содержат детерминанты основных факторов патогенности – холерного токсина (*ctxAB*) и токсин-корегулируемых пилей ТСП (*tcpA*) и даже при их наличии не склонны к эпидемическому распространению. До настоящего времени крупная вспышка, вызванная одним холерогенным клоном O37 серогруппы в Судане в 1968 г. (460 заболевших, 125 летальных исходов), остается единственной описанной в литературе [3]. Напротив, локальная вспышка (10 случаев) в США в 2011 г., возбудителем которой был токсигенный клон O75 серогруппы, характеризовалась кратковременностью и легким течением заболевания, не требовавшим ни госпитализации, ни регидратационной терапии [42]. Из бывших республик СССР ОКИ, обусловленные токсигенны-

ми штаммами, были официально зарегистрированы только в Узбекистане [1, 3, 5], однако сведения о том носила ли заболеваемость вспышечный характер, к сожалению, недоступны. В остальных случаях множественной заболеваемости отдельные токсигенные штаммы изредка встречались вместе с превосходящими их по численности нетоксигенными, а *ctxAB*⁺ штаммы O141 серогруппы, которым приписывали потенциальную способность к глобальному распространению, до сих пор выделяются лишь от спорадических больных в разных регионах земного шара.

На эндемичных по холере территориях НАГ-инфекции, как правило, сопровождают эпидемические вспышки типичной холеры и находятся в меньшинстве по сравнению с числом случаев, обусловленных представителями O1 серогруппы. Часто НАГ-вибрионы выделяются и во время вспышек ОКИ иной этиологии наряду с галофильными патогенными вибрионами и другими бактериями кишечной группы [25, 43, 55]. Нередки случаи микст-инфекций с выделением от одного и того же больного *V. cholerae* nonO1/nonO139 и O1, либо иных возбудителей [29, 44]. Напротив, в благополучных по холере странах НАГ-вибрионы большей частью являются единственными возбудителями спорадических случаев и локальных вспышек. Данные о заболеваемости НАГ-инфекциями с 2000 г. по настоящее время представлены в табл. 1.

Таблица 1

Множественные случаи и вспышки ОКИ, вызванных *V. cholerae* nonO1/nonO139 в разных странах с 2000 по 2014 год, в том числе на фоне вспышек холеры и диарей иной этиологии

Страна	Регион	Год	Всего случаев	Идентифицировано штаммов	В том числе <i>V. cholerae</i>		Ссылка
					O1/O139	неO1/неO139	
Индия	Kolkata	2002–2010	12719	2206	1841/84	281	[25]
	Kolkata	2003	197	197	135/2	54	[18]
	East-Medinipur	2009	39	30	17/0	4	[43]
	Hubli, Karnataka	2000–2004	NI	256	129/61	66	[17]
Бангладеш	NI	2000–2001	NI	NI	NI	15	[41]
Китай	Zhejiang	2005–2011	795	40	0/0	40	[35]
	Guangzhou	2001–2009	3398	NI	0/0	101	[58]
	Maanshan	2012	6	6	0/0	6	[19]
Тайвань	Tainan	2009–2014	NI	45	NI	45	[20]
Индонезия	Jakarta <i>et al.</i>	2000–2001	NI	NI	153/0	14	[55]
	Bauchi, Maiduguri, Ife	2009–2010	NI	17	12/0	5	[36]
Ирак	NI	2007–2009	Тысячи	80	70/0	10	[47]
Аргентина	Tacuman	2003–2005	NI	34	0/0	34	[27]
Гаити	NI	2010	>0,5 млн	81	39/0	17	[29]
Куба	9 провинций	2007	422	422	0/0	422	[13]
США	Florida	2011	10	8	0/0	8	[42]
Австрия	NI	2005	NI	NI	0/0	8	[14]
Узбекистан	NI	2000–2001	NI	266	0/0	266	[1]
	NI	2002–2003	NI	510	228/0	282	[5]
Украина	Несколько обл.	2011–2013	NI	100	NI	100	[7]
Россия	Ростовская обл.	2000–2014	30	30	0/0	30	[2]

Примечание. NI – не указано.

В России и бывших республиках СССР большинство вспышек НАГ-инфекций было зарегистрировано в прошлом столетии [1, 2, 9], затем число сообщений о них значительно снизилось. Невозможно однозначно определить вызвано ли это ослаблением внимания со стороны санэпидслужб и недостаточно эффективной бактериологической диагностикой или тем, что массовые заболевания на множестве территорий действительно остались лишь историческим фактом. Тем не менее НАГ-инфекции продолжают регистрироваться в России и в нынешнем столетии, хотя по большей части в виде спорадических случаев.

Источники и пути передачи инфекции.

НАГ-вибрионы являются естественными обитателями открытых пресноводных и соленых водоемов и достаточно хорошо приспособлены к существованию в них как в виде планктонных микроорганизмов, так и в ассоциации с беспозвоночными и позвоночными гидробионтами, водоплавающими птицами, которые могут служить «промежуточными хозяевами», мигрирующими на большие расстояния, способствуя диссеминации возбудителей [12, 28]. Из воды и биотических объектов вибрионы выделяются гораздо чаще, чем от людей, в том числе и в периоды вспышек в конкретных регионах, и в литературе представлено намного больше публикаций о свойствах штаммов из окружающей среды по сравнению с таковыми клинических штаммов. Обращает на себя внимание глобальное распространение НАГ-вибрионов, затра-

гивающее как эндемичные, так и вполне благополучные по холере территории, расположенные не только в южных, но и в средних и даже северных широтах [2, 42, 49]. Независимо от наличия/отсутствия выявленных больных, многие водные штаммы сохраняют способность к реализации патогенетического потенциала, что было неоднократно показано при их тестировании на моделях *in vitro* и *in vivo* [22, 31, 44, 48, 50 и др.]. Водный путь заражения характерен для внекишечных форм НАГ-инфекций, которые носят спорадический характер, возникают в основном на фоне хронических системных заболеваний и выходят за рамки настоящего обзора. Причиной заражения ОКИ служит не только непосредственно вода, но и некачественные продукты питания, в которых размножаются и накапливаются НАГ-вибрионы [42]. Поэтому риск возникновения НАГ-инфекций существует везде, где имеются зоны рекреации и используются в пищу продукты из гидробионтов, в том числе импортные.

Серогруппы НАГ-вибрионов. Для характеристики НАГ-вибрионов широко используется их серотипирование, однако лишь в отдельных случаях его результаты позволяют говорить о клональности той или иной вспышки. В табл. 2 суммированы все опубликованные на сегодняшний день данные о серогрупповой принадлежности штаммов, вызвавших в ряде стран множественные заболевания. Как видно из табл. 2, подавляющее большинство возбудителей

Таблица 2

Серогрупповая принадлежность штаммов *V. cholerae* nonO2/nonO139, вызвавших множественные случаи и вспышки ОКИ в разных странах с 1987 по 2014 год

Место выделения	Год	Выделено штаммов	Серогруппы	CTX ⁺	Ссылка
Индия (Delhi)	1995	72	42 шт. – O10 , 30 н/т	NI	[46]
Индия (Kolkata)	1989–1991	26	O5, O7, O8, O11, O14, O26, O34, O39, O97, н/т	2 (н/т)	[44]
	1993–1995	93	29 серогрупп + н/т	1 (O74)	[40]
	1995–1996	11	O6, O8, O9, O19, O39, O58, O144	0	[11]
	1996	15	O6, O8, O11, O12, O19, O39, O58, O144, н/т	0	[50]
	1997–1998	77	Минимум 12 серогрупп	NI	[54]
	2003	54	18 серогрупп + н/т	1 (O36)	[18]
	2002–2010	281	80 серогр+н/т	0	[25]
Таиланд (Bangkok)	1993–995	69	37 серогрупп, в т.ч. 7 шт. – 1 клон O37	0	[23]
Бангладеш	2000–001	15	O2, O14, O15, O24, O37, O39, O49, O94, O145	0	[41]
Китай (Guangzhou)	2001–2009	101	26 серогрупп+ н/т	NI	[58]
Япония Токуо	1996	13	O2, O5, O8, O9, O12, O14, O27, O51, O88, O97, O161	0	[37]
Бразилия (Amasonas, Paraiba, Pernambuco, Ceara, Bahia)	1991–2000	131	54 серогруппы+ н/т	7 (O26+н/т)	[53]
Мексика (Cancun)	1983	22	7 серогрупп, в т.ч. 10 шт. – 12(Smith)	NI	[26]
Перу (Lima)	1994	58	O2, O10 , O12 , O28, O34, O53, н/т	0	[22]
США (Florida)	2011	8	O75	8	[42]
Австрия	2005	8	O12, O37	8	[14]
Узбекистан	1987–2001	266	34 серогруппы+ н/т	22 (O9, O15, O28, н/т)	[1]
Калмыкия	1990–2014	73	33 серогруппы+ н/т	0	[1]
Астраханская обл.	1990–2014	48	15 серогруппы+ н/т	0	[1]
Ростовская обл.	1980–2014	127	24. серогруппы + н/т	0	[2]

Примечания: NI – не указано, н/т – не типировались. Жирным шрифтом выделены преобладающие серогруппы.

отличалось крайним разнообразием серологических свойств, и даже охарактеризованные по этому признаку токсигенные штаммы относились более чем к одной серогруппе (кроме вспышки в США). Для нетоксигенных же изредка можно было выделить преобладающие, но далеко не единственные серогруппы. С одной стороны, это может быть связано с исходной неоднородностью популяции, присутствующей в источнике инфекции (воде, гидробионтах) и вытекающей отсюда возможностью заражения сразу несколькими штаммами, хотя в литературе имеется пока единственное сообщение о выделении от одного и того же больного (в Таиланде) штаммов O111 и O159 серогрупп [23]. С другой стороны, причина может заключаться в настолько высокой степени изменчивости локуса ДНК, ответственного за синтез О-антигена, что за ней «не поспевает» никакое расширение схем серотипирования. Действительно, если в 1930-е годы число известных серогрупп равнялось 7, то в 1970-х годах оно возросло до 60, в 1980-х – до 137, в 1990-х – до 193, а к началу текущего столетия их насчитывалось уже 206 [18, 44] и, тем не менее, при использовании соответствующего набора типизирующих сывороток часть штаммов по-прежнему не агглютинируется ни одной из них [18, 25, 58]. Еще сложнее обстоит дело в России: за неимением в распоряжении ни соответствующих мировым стандартам наборов сывороток, ни типовых штаммов для их получения (кроме O2–O11, O13–O22, O24, O25, O27–O39) отечественными исследователями (сотрудниками РосНИПЧИ «Микроб», а затем и РостНИПЧИ) была разработана собственная схема серотипирования [1], позволяющая идентифицировать 80 серогрупп НАГ-вибрионов, 45 из которых (O40–O84) не соответствуют описанным в мировой литературе, что делает невозможным сравнение полученных данных с данными зарубежных авторов. Если эта схема в прошлом столетии все же позволяла выявить хотя бы доминирующие серогруппы, то с течением времени при ее применении даже «для внутреннего пользования» наблюдалось все большее увеличение числа нетипизируемых штаммов [1, 2]. Поэтому вопрос о целесообразности использования серотипирования для характеристики НАГ-вибрионов, циркулирующих в нашей стране, остается дискуссионным. Возможно, дальнейшие исследования позволят решить является ли совершенствование этого направления действительно актуальным, либо всего лишь «безнадежной погоней за изменчивостью холерных вибрионов».

Факторы патогенности. Поскольку лишь небольшая часть НАГ-вибрионов обладает генами холерного токсина [18, 40, 44, 53], исследователей давно интересовал вопрос о том, за счет каких других факторов представляющие подавляющее большинство лишённые их штаммы проявляют патогенные свойства. По-видимому, ответом на данный вопрос может служить предложенная нами концепция о взаимозаменяемости факторов патогенности холерных вибрионов, которая распространяется и на нетокси-

генные штаммы O1 серогруппы [4]. Однако главная роль в вирулентности НАГ-вибрионов чаще отводится тем из известных токсических субстанций, которые были впервые выявлены именно у представителей данной группы микроорганизмов. В первую очередь, это термостабильный токсин – активатор гуанилатциклазы, вызывающий развитие тяжелой диареи за счет повышения уровня цГМФ [4]. Проблема состоит в том, что ген этого токсина встречается у вибрионов не намного чаще, чем гены *ctxAB*, хотя и присутствует во многих популяциях, «населяющих» разные страны. В частности, он был обнаружен у штаммов, выделенных в Индии, Таиланде, Вьетнаме, Китае, Японии, Кубе, Италии [23, 24, 32, 37, 41]. В России штаммов НАГ-вибрионов, достоверно содержащих этот ген, пока не выявлено. Другой фактор – cholix-токсин, блокатор белкового синтеза, действующий подобно экзотоксину А псевдомонад. Его ген достаточно широко распространен среди НАГ-вибрионов, он идентифицирован в геномах штаммов, циркулирующих в Индии, Китае, Кении, США [32, 34] и в Ростовской области России [2]. Его считают причастным в основном к развитию внекишечных форм заболеваний, однако поскольку его гены встречаются у штаммов, вызвавших диарею [2, 34], не исключено, что он может усиливать тяжесть НАГ-инфекций, способствуя развитию воспалительных процессов [34]. Наконец, значительная роль в вирулентности НАГ-вибрионов отводится контакт-зависимым системам секреции белков – третьего и шестого типов (T3SS и T6SS) [4]. Кластер генов T3SS и находящиеся за его пределами гены ряда эффекторов присутствуют у многих штаммов различного происхождения, но чаще у клинических [2, 18, 32, 35]. Что касается T6SS, то практически все штаммы содержат гены ее структурных компонентов, но лишь часть из них – последовательности, кодирующие актин-связывающий и пептидогликан-связывающий домены ее эффекторов. Способность к экспрессии T6SS свойственна в основном НАГ-вибрионам, хотя была выявлена и у некоторых вибрионов Эль Тор [4]. В отсутствие генов *ctxAB* ОКИ могут быть вызваны и другими факторами, такими как гемолизин HlyA, цитотоксин MARTX, цитотонический фактор Cef, протеазы и др. [2, 4]. Отдельные штаммы содержат гены токсинов Zot и Ace, а также факторы колонизации Ser в составе профага pre-CTX, ген *tcpA* в составе острова VPI, гены термостабильного и родственного ему гемолизина (*tdh, trh*) *V. parahemolyticus* [4]. Число известных токсинов продолжает увеличиваться. S.R.Isac *et al.* [31] недавно выделили из клинического штамма O54 серогруппы и описали внеклеточный фактор, обладающий цитотоксической и энтеротоксической активностями, который сочли возможным участником патогенеза. M.Sen *et al.* [48] было показано, что нетоксигенные НАГ-вибрионы продуцируют НАД-гликогидролазу (НАДазу). Ранее НАД-гликогидролазную активность приписывали только А-субъединице холерного токсина и исполь-

зовали для идентификации токсигенных штаммов. На основании способности этого фермента оказывать цитотоксическое действие на культуру клеток HeLa, а продуцирующих его нетоксигенных штаммов (в отличие от не продуцирующих) вызывать накопление жидкости в кишечнике мышей-сосунков авторы предположили, что он может играть существенную роль в патогенезе НАГ-инфекций.

Так или иначе, мнения разных исследователей сходятся в том, что энтеропатогенность НАГ-вибрионов обусловлена продукцией более чем одного фактора, и оценивать ее следует суммарно [40, 44 и др.]. Так, T.Ramamurthy *et al.* [44] при изучении 28 штаммов отнесли их к 6 «фенотипам вирулентности» и показали, что представители самого значимого из них одновременно продуцировали гемолизин(ы), цитотоксин и связанный с клеткой гемагглютинин. Исследованные нами НАГ-вибрионы из Ростовской области, вызвавшие ОКИ со сходной симптоматикой, также существенно различались по наборам генов факторов патогенности. Среди них были выявлены как штаммы с интактными детерминантами мощных факторов типа T3SS, VPI или MARTX, так и имеющие минимальный набор генов патогенности [2]. По-видимому, у разных штаммов основная роль в патогенезе принадлежит различным факторам и их сочетаниям: для одних это T3SS [40], для других – MARTX, либо гемолизин HlyA, для третьих – сериновая протеаза, либо гемагглютинин/протеаза (HарA) и т.д. [4].

Антибиотикорезистентность НАГ-вибрионов. Изучение спектров чувствительности НАГ-вибрионов к антибиотикам как в нашей стране, так и за рубежом носит скорее ретроспективный, чем оперативный характер. Во многих работах отмечено нарастание числа резистентных и полирезистентных штаммов с течением времени. Например, если среди штаммов, выделенных от больных в Калькутте в 1989–1991 гг., ни один не обладал устойчивостью к налидиксовой кислоте [44], то среди выделенных там же с 2002 по 2010 год резистентных к этому антибиотику было 57,6 % [25]. Приобретение как отдельных, так и множественных маркеров резистентности в течение нескольких лет констатировано рядом авторов при изучении клинических штаммов из Индии [17], Таиланда [23], Индонезии [55]. Согласно данным ретроспективных исследований, штаммы, выделенные ранее в ряде регионов России, не обладали антибиотикорезистентностью [9], тогда как выделенные в Ростовской области имели до 18 различных профилей, включающих и чувствительные, и с множественной устойчивостью (от 1 до 6 маркеров у одного штамма) [8]. Обращает на себя внимание частая встречаемость антибиотикорезистентных штаммов в водных объектах. В последние годы они были зарегистрированы в Индии, Китае, Вьетнаме, Индонезии, Марокко, бассейне Карибского моря, Мексике, России [8, 24, 32, 38, 54]. У ряда из них с помощью ПЦР выявлены гены β-лактамаз, детер-

минанты устойчивости к ампициллину, неомицину, стрептомицину, сульфаметизол-сульфадиазину [24, 54]. Гены антибиотикорезистентности чаще всего находятся в составе интегративных конъюгативных элементов (SXT/ICE). При молекулярно-генетических исследованиях они были идентифицированы в геномах НАГ-вибрионов из Индии, Таиланда, Бразилии [23, 54]. Описаны SXT, не содержащие генов антибиотикорезистентности. У клинических штаммов, выделенных на Гаити в 2010 г., выявлен ICE элемент нового типа (ICEVchHai2), в котором эти гены отсутствовали [16]. Другой «пустой» SXT был обнаружен А.В.Фадеевой и соавт. [9] у одного из штаммов из Ростовской области 1974 г. выделения. Такие штаммы могут рассматриваться как потенциальные реципиенты генов лекарственной устойчивости. Кроме SXT/ICE, гены антибиотикорезистентности могут находиться в составе других мобильных генетических элементов (МГЭ). Например, у штамма, выделенного в Китае, две кассеты генов, кодирующих устойчивость к триметоприму (*dhfr27*), стрептомицину и спектиномицину (*aadA16*), присутствовали в составе конъюгативной плазмиды; обе они отличались по нуклеотидным последовательностям от соответствующих кассет вибрионов O1 серогруппы [52]. Некоторые индийские штаммы также содержали интегроны класса 1 на плазидах [54]. У штамма из Аргентины ген β-лактамазы (также измененный) был выявлен в области мегаинтегрона VCR [38]. Наличие МГЭ и мегаинтегрона создает благоприятные условия для успешного горизонтального переноса генов от штамма к штамму и не исключает дальнейшего нарастания числа резистентных, что вызывает необходимость эффективного выбора средств этиотропной терапии НАГ-инфекций.

Гетерогенность популяций и генетический обмен. НАГ-вибрионы представляют собой крайне неоднородную группу, включающую множество геновариантов, выявляемых при анализе как отдельных генов и их кластеров, так и тотальной ДНК. Рядом авторов была показана высокая гетерогенность популяций этих микроорганизмов, циркулирующих в одних и тех же регионах, по наборам содержащихся в их геномах детерминант факторов патогенности [2, 41] и по другим молекулярно-генетическим характеристикам – риботипам [22], VNTR-типам [2, 6], MSLT-типам [41], PFGE-типам [25, 50], RAPD-PCR-профилям [53]. Лишь в отдельных случаях отмечена клональность по 1–2 характеристикам. Так, среди клинических штаммов, выделенных в Калькутте в 2003 г., пять *tcpA*-позитивных имели один и тот же риботип, но относились к разным серогруппам [18]; среди возбудителей вспышки 1994 г. в Лиме (Перу) все штаммы O12 серогруппы имели идентичные риботипы, к другому риботипу относились 83 % штаммов O10 серогруппы, однако риботипы остальных штаммов были уникальны [22]; в Бангкоке (Таиланд) в 1990-е годы среди представителей множества серогрупп были выявлены 7 штаммов O37 серогруппы

с общим риботипом, но один из них содержал плазмиду [23]; 6 штаммов (по два O6, O26 и O45 серогрупп) из Бразилии имели идентичные RAPD-PCR-профили [53]; 4 клинических штамма из Нигерии не различались по MLSA- и PFGE-профилям [36]; 10 из 22 изученных токсигенных штаммов, выделенных в Узбекистане, имели общий VNTR-генотип [6], RAPD-PCR-профиль, одинаковый набор генов факторов патогенности и персистенции, но при этом различались по числу мутаций в последних [3] и по серогрупповой принадлежности [3, 6].

Многообразие используемых разными авторами подходов не позволяет провести полноценный сравнительный анализ полученных ими данных, однако можно предположить, что результаты филогенетических исследований одних и тех же штаммов с применением неодинаковых методов в основном не совпадают. На примере популяции НАГ-вибрионов, циркулирующих в Ростовской области в течение полувека, нами было установлено, что 169 штаммов образуют 165 ПЦР-генотипов в составе 15 кластеров и 164 VNTR-генотипа в составе 16 кластеров, причем между ними не обнаруживалось никакой взаимосвязи, как и с серогрупповой принадлежностью [2].

Штаммы НАГ-вибрионов, циркулирующие в объектах окружающей среды, отличаются еще большей, чем клинические, генотипической изменчивостью и чаще обладают меньшими наборами генов факторов патогенности [2]. Тем не менее, они сохраняют детерминанты факторов, которые необходимы для жизнеобеспечения и в то же время обладают биологической активностью (мы называем их факторами патогенности/персистенции), такими как *NarA* и *Cef* [4]. Практически все содержат видоспецифичный ген гемолизина *HlyA*. Многие обладают генами цитотоксического комплекса MARTX, островом патогенности *VPI-2* с геном нейраминидазы, хотя оба эти кластера могут содержать делеции в разных участках [2, 4]. Иногда у них выявляют детерминанты токсинов, играющих существенную роль в патогенезе, причем это касается и штаммов, «населяющих» эндемичные территории, где отсутствует заболеваемость населения. Например, штаммы с СТХ-элементом либо геном термостабильного токсина, обнаружены среди обитателей открытых водоемов не только Юго-Восточной Азии, Латинской Америки, но и США, Италии, Германии, Австралии [29, 32, 41, 53], а содержащие кластеры T3SS довольно широко распространены среди представителей водных популяций во многих странах, включая Россию [2, 4, 29]. В Австралии и Китае выявлены штаммы, содержащие ген *cholix*-токсина [32]. Большинство зарубежных авторов считает НАГ-вибрионы, выделяемые из объектов окружающей среды, потенциально опасными независимо от качественного и количественного состава генов факторов патогенности, а также от «эндемичности» мест их выделения. В России им придается меньшее значение, вероятно, в связи с тем, что они обнаруживаются практически во всех водоемах,

где проводится мониторинг, тогда как случаи заражения людей на прилегающих территориях весьма немногочисленны. Более того, при выявлении больных с подтвержденным диагнозом «НАГ-инфекция» оперативное исследование предполагаемых источников заражения на наличие возбудителей не проводится, поэтому сравнить их с клиническими на генетическом уровне не представляется возможным. Осуществленное нами ПЦР- и VNTR-типирование 42 штаммов, выделенных из воды Азовского моря и рыбы в 2011–2012 гг., не выявило близкого родства со штаммами, вызвавшими в те же годы случаи ОКИ в Таганроге, однако изначально не было и сведений о контактах заболевших именно с этими водными объектами [2]. Очевидно, при наличии больных расширенные генетические исследования штаммов, выделяемых на той же территории из объектов окружающей среды, следует признать актуальными.

Несмотря на значительную гетерогенность популяций, циркулирующих в определенных регионах, в совокупности в них часто присутствует достаточно большой набор генов факторов патогенности, персистенции, жизнеобеспечения и антибиотикоустойчивости, что предполагает возможность их горизонтального переноса. «Виртуальные» свидетельства наличия процессов рекомбинации в генетически неоднородной эстуарной популяции НАГ-вибрионов на северо-востоке США были получены В.М. Schuster *et al.* [49] при биоинформационном анализе данных MLSA-типирования с использованием нескольких компьютерных программ. Реальная способность к горизонтальной передаче была неоднократно показана в условиях эксперимента для самых разнообразных генов как в пределах группы НАГ-вибрионов, так и между ними и представителями O1 серогруппы. Помимо «традиционной» передачи фага СТХφ TCP-позитивным штаммам, значительная роль отводится и другим фагам. В частности, в прибрежных водах Калифорнии обнаружены литические фаги, способные переносить СТХ-элемент от штаммов Эль Тор НАГ-вибрионам [21]. Штаммы O141 серогруппы, неспособные образовывать инфекционные вирионы СТХφ (классического типа), успешно передавали профаг штаммам Эль Тор в микрокосмах с хитиновым субстратом и O141-специфическим литическим бактериофагом за счет трансформации [56]. Описан конъюгативный перенос плазмиды, несущей несколько генов антибиотикорезистентности, от донора O1 серогруппы чувствительным штаммам НАГ-вибрионов [30]. На основании результатов секвенирования кластера генов биосинтеза O-антигенов (*rfb*) штамма O37 серогруппы M. Li *et al.* [33] пришли к выводу о возможности их горизонтального переноса. Впоследствии это предположение было подтверждено M. Blokesch, G. K. Schoolnik [12], успешно осуществившими передачу O37-специфичных генов с помощью трансформации ДНК штамма O37 серогруппы в штамм O1 серогруппы в присутствии хитина, при этом в ДНК рекомбинантов произошла

делеция O1-специфичных генов. S.Basu, R.K.Ghosh [10] показали, что заражение штамма *V. cholerae* O1 умеренным фагом PS166 приводит к образованию лизогенов, утративших агглютинабельность O1-холерной сывороткой при сохранении СТХ и VPI, а также обнаружили среди клинических нетоксигенных НАГ-вибрионов 2 штамма, способных к образованию инфекционных частиц этого фага. Однако еще до появления в печати указанных работ конъюгативная передача генов *rfb* от штамма *V. cholerae* nonO1/nonO139 токсигенным штаммам *V. cholerae* O1 и O139 и обратно с последующим изменением серогрупповой принадлежности была показана ответственными авторами [51].

Происхождение НАГ-вибрионов. По поводу происхождения НАГ-вибрионов и их эволюционных связей с *V. cholerae* O1 нет единого мнения. Одни авторы считают, что первые могут являться «потомками» последних, утративших способность к агглютинации O1-холерной сывороткой. Подтверждением этой гипотезы служит существование так называемых R-вариантов Эль Тор, которые не агглютинируются O1 сывороткой, но содержат ген O1-антигена [18, 39]. Шесть таких штаммов (*ctxAB⁺tcpA⁺*), выделенных в Калькутте в 2003 г., имели общие риботипы с одновременно выделенными там же штаммами Эль Тор [18]. Из 7 описанных R.K.Mitra *et al.* [39] индийских клинических штаммов 1992–1997 гг. выделения 6 содержали ген O1- и 1 – O139-антигена, но не агглютинировались соответствующими сыворотками. При их риботипировании было установлено близкое родство со штаммами O1 и O139 серогрупп, выделенными в тот же период. O1-специфичный ген *wbeN* был выявлен и у 2 клинических штаммов НАГ-вибрионов, выделенных в Бразилии во время вспышки холеры, причем один из них принадлежал к O26 серогруппе (второй не типировался). Оба содержали 4 гептануклеотидных повтора в промоторной области *ctxA* и по последовательностям генов рРНК были близко родственными штаммам O1 серогруппы в отличие от *wbeN*-негативных штаммов O26, попавшими в другой кластер [15]. Другие авторы, напротив, подчеркивают роль НАГ-вибрионов в возникновении новых клонов эпидемически опасных штаммов O1 и O139 серогрупп [40, 50, 56]. На наш взгляд, эволюция *V. cholerae* может происходить в обоих этих направлениях.

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что НАГ-вибрионы, несмотря на редкую причастность к крупным вспышкам, занимают не последнее место в этиологии ОКИ во всем мире и представляют потенциальную угрозу здоровью населения нашей страны. Будучи лучше (по сравнению с *V. cholerae* O1) приспособленными к персистенции в объектах окружающей среды даже в условиях умеренного климата, они служат природными резервуарами генов факторов патогенности, которые могут передавать другим холерным вибрионам. Это положение, высказанное подавляющим большин-

ством авторов [18, 29, 32], очевидно, имеет право на статус доказанного научного постулата. Популяции НАГ-вибрионов, «привязанные» к определенным территориям, отличаются крайней генетической гетерогенностью, однако в целом содержат достаточно широкий «ассортимент» генов факторов патогенности и антибиотикорезистентности, который может пополняться за счет заносов возбудителей из других регионов. По всей видимости, поддержание полного набора интактных и способных к экспрессии генов в сравнительно небольшом геноме одного штамма было бы невыгодно энергетически, но совокупный генофонд популяции позволяет ей сохранять патогенетический потенциал. Горизонтальный перенос генов в водной среде, либо в организме человека создает благоприятные условия для его реализации. Кроме того, генетический обмен, по всей видимости, не ограничивается пределами вида *V. cholerae*, в нем могут участвовать и другие патогенные для человека вибрионы. Косвенным подтверждением этому служит обнаружение, хотя и довольно редкое, генов холерного и термостабильного токсинов, острова VPI, прямого термостабильного гемолизина (*tdh*) *V. parahaemolyticus*, генов T3SS у *V. cholerae* nonO1/nonO139, *V. mimicus*, *V. alginolyticus* и *V. hollisae*; TDH-родственного гемолизина (*trh*) у *V. cholerae* nonO1/nonO139 и *V. (Listonella) anguillarum* [4, 57]. Отсюда вытекает опасность формирования новых клонов с повышенным патогенетическим, а возможно, и эпидемическим потенциалом (как в случае с *V. cholerae* O139), последствия распространения которых непредсказуемы. Поэтому данная группа возбудителей требует внимания со стороны исследователей и санэпидслужб Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева Е.П., Мазрухо Б.Л., Воронежская Л.Г., Цедова Э.Г., Монахова Е.В., Михась Н.К., Ньематов А.С., Иногамова И.А., Оброткина Н.Ф., Малькова Г.И., Давыдова В.К., Агапов Б.Л. Особенности циркуляции различных по происхождению холерных вибрионов неO1/неO139 серогрупп. *Эпидемиол. и инф. бол.* 2006; 2:19–22.
2. Архангельская И.В., Непомнящая Н.Б., Монахова Е.В., Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Кругликов В.Д. Генетическая неоднородность популяции *Vibrio cholerae* nonO1/nonO139, циркулирующих в Ростовской области. *Здоровье населения и среда обитания.* 2015; 3:25–7.
3. Ерошенко Г. А., Краснов Я. М., Фадеева А. В., Одинокоев Г. Н., Кутырев В. В. Генетическая характеристика токсигенных штаммов *Vibrio cholerae* неO1/неO139 из Средней Азии. *Генетика.* 2013; 49(10):1165–73.
4. Монахова Е.В. Стратегия вирулентности холерных вибрионов и пути ее реализации (обзор). *Пробл. особо опасных инф.* 2013; 4:60–8.
5. Мустанов А.Н., Нематов А.С., Миртазаев О.М. Определение эпидемической значимости холерных вибрионов, выделенных от людей и из объектов окружающей среды на территории республики Узбекистан. *Профилактика и клин. мед.* 2007; 3(8):147–9.
6. Онищенко Г.Г., Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С., Ломов Ю.М., Водопьянов С.О., Воронежская Л.Г., Сучков И.Ю., Черепанина И.Я., Дуванова О.В., Шишияну М.В. Холерные вибрионы серогрупп неO1, выделенные в Узбекистане в 1987–1990 гг.: ретроспективный VNTR-анализ. *Эпидемиол. и инф. бол.* 2003; 6:25–9.

7. Петренко Е.В., Хайтович А.Б., Пидченко Н.Н., Ильичев Ю.А. Изучение структуры генома *V. cholerae* non-O1, выделенных от больных острыми кишечными инфекциями в Украине. *Світ медицини та біології*. 2014; 4(47):52–6.
8. Селянская Н.А., Веркина Л.М., Архангельская И.В., Тришина А.В., Водяницкая С.Ю. Мониторинг антибиотикорезистентности штаммов холерных вибрионов неO1/не O139 серогрупп, выделенных из объектов окружающей среды в Ростовской области в 2011–2014 гг. *Здоровье населения и среда обитания*. 2015; 7:33–6.
9. Фадеева А.В., Ерошенко Г.А., Шавина Н.Ю., Кутырев В.В. Анализ SXT констита антибиотикоустойчивого штамма *Vibrio cholerae* неO1/неO139 серогруппы. *Пробл. особо опасных инф.* 2012; 3(113):102–3.
10. Basu S., Ghosh R.K. Identification and characterization of phage PS166 lysogens from non-O1, non-O139 strains of *Vibrio cholerae*. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15(10):BR281–8.
11. Bhattacharya M.K., Dutta D., Bhattacharya S.K., Deb A., Mukhopadhyay A.K., Nair G.B., Shimada T., Takeda Y., Chowdhury A., Mahalanabis D. Association of a disease approximating cholera caused by *Vibrio cholerae* of serogroups other than O1 and O139. *Epidemiol. Infect.* 1998; 120(1):1–5. DOI: 10.1017/S0950268897008352.
12. Blokesch M., Schoolnik G.K. Serogroup conversion of *Vibrio cholerae* in aquatic reservoirs. *PLoS Pathog.* 2007; 3(6):e81. DOI: 10.1371/journal.ppat.0030081.
13. Bravo F.L., Fernández A., Ramírez M.M., Llop A., Martínez G., Hernández R.I., Cabrera L.E., Morier L., Fraga J., Núñez F.A., Aguila A. Microbiological characterization of non-O1 *Vibrio cholerae* isolated in Cuba. *Rev. Cubana Med. Trop.* 2007; 59(3):227–33.
14. Browmick T.S., Das M., Ruppitsch W., Stoeger A., Pietzka A.T., Allerberger F., Rodrigues D.P., Sarkar B.L. Detection of virulence-associated and regulatory protein genes in association with phage typing of human *Vibrio cholerae* from several geographical regions of the world. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58:1160–7. DOI: 10.1099/jmm.0.008466-0.
15. Cariri F.A., Costa A.P., Melo C.C., Theophilo G.N., Hofer E., de Melo Neto O.P., Leal N.C. Characterization of potentially virulent non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strains isolated from human patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16(1):62–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02763.x.
16. Ceccarelli D., Spagnoletti M., Hasan N.A., Lansing S., Huq A., Colwell R.R. A new integrative conjugative element detected in Haitian isolates of *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139. *Res. Microbiol.* 2013; 164(9):891–3. DOI: 10.1016/j.resmic.2013.08.004.
17. Chandrasekhar M.R., Krishna B.V., Patil A.B. Changing characteristics of *Vibrio cholerae*: emergence of multidrug resistance and non-O1, non-O139 serogroups. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2008; 39(6):1092–7.
18. Chatterjee S., Ghosh K., Raychoudhuri A., Chowdhury G., Bhattacharya M.K., Mukhopadhyay A.K., Ramamurthy T., Bhattacharya S.K., Klose K.E., Nandy R.K. Incidence, virulence factors, and clonality among clinical strains of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* isolates from hospitalized diarrheal patients in Kolkata, India. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(4):1087–95. DOI: 10.1128/JCM.02026-08.
19. Chen D.L., Zhang P., Wang D.C., Chen J., Yu B.Q., Cheng X.F., Diao B.W., Zhou H.J., Zhu M., Hu W.F., Zhan S.W., Jing H.Q., Kan B. Molecular analysis on non-O1 and non-O139 *Vibrio cholerae* isolates. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2012; 33(12):1265–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.12.015.
20. Chen Y.T., Tang H.J., Chao C.M., Lai C.C. Clinical manifestations of non-O1 *Vibrio cholerae* infections. *PLoS One.* 2015; 10(1):e0116904. DOI: 10.1371/journal.pone.0116904.
21. Choi S., Dunams D., Jiang S.C. Transfer of cholera toxin genes from O1 to non-O1/O139 strains by vibriophages from California coastal waters. *J. Appl. Microbiol.* 2010; 108(3):1015–22. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2009.04502.x.
22. Dalsgaard A., Albert M.J., Taylor D.N., Shimada T., Meza R., Serichantalergs O., Echeverria P. Characterization of *Vibrio cholerae* non-O1 serogroups obtained from an outbreak of diarrhea in Lima, Peru. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33(10):2715–22.
23. Dalsgaard A., Forslund A., Bodhidatta L., Serichantalergs O., Pitarangsi C., Pang L., Shimada T., Echeverria P. A high proportion of *Vibrio cholerae* strains isolated from children with diarrhoea in Bangkok, Thailand are multiple antibiotic resistant and belong to heterogeneous non-O1, non-O139 O-serotypes. *Epidemiol. Infect.* 1999; 122(2):217–26. DOI: 10.1017/S0950268899002137.
24. Diep T.T., Nguyen N.T., Nguyen T.N., An H.K., Nguyen T.Q., Nguyen V.H., Nguyen T.V., Nguyen T.N., Izumiya H., Ohnishi M., Yamashiro T., Nguyen L.T. Isolation of New Delhi metallo- β -lactamase 1 (NDM-1)-producing *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 strain carrying *ctxA*, *st*, and *hly* genes in southern Vietnam. *Microbiol. Immunol.* 2015; 59(5):262–7. DOI: 10.1111/1348-0421.12248.
25. Dutta D., Chowdhury G., Pazhani G.P., Guin S., Dutta S., Ghosh S., Ranjendran K., Nandy R.K., Mukhopadhyay A.K., Bhattacharya M.K., Mitra U., Takeda Y., Nair G.B., Ramamurthy T. *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 serogroups and cholera-like diarrhea, Kolkata, India. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(3):464–7. DOI: 10.3201/eid1903.121156.
26. Finch M.J., Valdespino J.L., Wells J.G., Perez-Perez G., Arjona F., Sepulveda A., Bessudo D., Blake P.A. Non-O1 *Vibrio cholerae* infections in Cancun, Mexico. *Am. J. Med. Hyg.* 1987; 36(2):393–7.
27. González Fraga S., Villagra de Trejo A., Pichel M., Figueroa S., Merletti G., Caffer M.I., de Castillo M.C., Binsstein N. Characterization of *Vibrio cholerae* non-O1 and non-O139 isolates associated with diarrhea. *Rev. Argent. Microbiol.* 2009; 41(1):11–9.
28. Halpern M., Senderovich Y., Izhaki I. Waterfowl – the missing link in epidemic and pandemic cholera dissemination? *PLoS Pathog.* 2008; 4(10):e1000173. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000173.
29. Hasan N.A., Choi S.Y., Eppinger M., Clark P.W., Chen A., Alam M., Haley B.J., Taviani E., Hine E., Su Q., Tallon L.J., Prosper J.B., Furth K., Hoq M.M., Li H., Fraser-Liggett C.M., Cravioto A., Huq A., Ravel J., Cebula T.A., Colwell R.R. Genomic diversity of 2010 Haitian cholera outbreak strains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(29):E2010–7. DOI: 10.1073/pnas.1207359109.
30. Hofer E., Quintaes B.R., dos Reis E.M., Rodrigues Ddos P., Seki L.M., Feitosa I.S., Ribeiro L.H., Ferreira M.R. The emergence of multiple antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae* isolated from gastroenteritis patients in Ceará, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1999; 32(2):151–6.
31. Isac S.R., Nair G.B., Singh D.V. Purification and characterization of cytotoxin produced by a clinical isolate of *Vibrio cholerae* O54 TV113. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2012; 167(4):809–23. DOI: 10.1007/s12010-012-9718-4.
32. Li F., Du P., Li B., Ke C., Chen A., Chen J., Zhou H., Li J., Morris J.G. Jr, Kan B., Wang D. Distribution of virulence-associated genes and genetic relationships in non-O1/O139 *Vibrio cholerae* aquatic isolates from China. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014; 80(16):4987–92. DOI: 10.1128/AEM.01021-14.
33. Li M., Shimada T., Morris J.G. Jr, Sulakvelidze A., Sozhamannan S. Evidence for the emergence of non-O1 and non-O139 *Vibrio cholerae* strains with pathogenic potential by exchange of O-antigen biosynthesis regions. *Infect. Immun.* 2002; 70(5):2441–53. DOI: 10.1128/IAI.70.5.2441-2453.2002.
34. Lugo M.R., Merrill A.R. The father, son and cholix toxin: the third member of the DT group mono-ADP-ribosyltransferase toxin family. *Toxins (Basel).* 2015; 7(8):2757–72. DOI: 10.3390/toxins7082757.
35. Luo Y., Ye J., Jin D., Ding G., Zhang Z., Mei L., Octavia S., Lan R. Molecular analysis of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* isolated from hospitalised patients in China. *BMC Microbiol.* 2013; 13:52. DOI: 10.1186/1471-2180-13-52.
36. Marin M.A., Thompson C.C., Freitas F.S., Fonseca E.L., Aboderin A.O., Zailani S.B., Quartey N.K.E., Okeke I.N., Vicente A.C.P. Cholera outbreaks in Nigeria are associated with multidrug resistant atypical El Tor and non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7(2):e2049. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002049.
37. Matsushita S., Noguchi Y., Yanagawa Y., Igarashi H., Morita K., Wada H., Watanabe N., Shibata M., Kanamori M., Kudoh Y., Shimada T. Sporadic diarrhea caused by *Vibrio cholerae* non-O1 and characteristics of the isolates. *Kansenshogaku Zasshi.* 1997; 71(12):1204–9. DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.71.1204.
38. Melano R., Petroni A., Garutti A., Saka H.A., Mange L., Pasterán F., Rapoport M., Rossi A., Galas M. New carbencillin-hydrolyzing beta-lactamase (CARB-7) from *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 strains encoded by the VCR region of the *V. cholerae* genome. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(7):2162–8. DOI: 10.1128/AAC.46.7.2162-2168.2002.
39. Mitra R.K., Nandy R.K., Ramamurthy T., Bhattacharya S.K., Yamasaki S., Shimada T., Takeda Y., Nair G.B. Molecular characterisation of rough variants of *Vibrio cholerae* isolated from hospitalised patients with diarrhoea. *J. Med. Microbiol.* 2001; 50(3):268–76. DOI: 10.1099/0022-1317-50-3-268.
40. Mukhopadhyay A.K., Garg S., Mitra R., Basu A., Rajendran K., Dutta D., Bhattacharya S.K., Shimada T., Takeda Y., Takeda Y., Nair G.B. Temporal shifts in traits of *Vibrio cholerae* strains isolated from hospitalized patients in Calcutta: a 3-year (1993 to 1995) analysis. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34(10):2537–43.
41. Octavia S., Salim A., Kurniawan J., Lam C., Leung Q., Ahsan S., Reeves P.R., Nair G.B., Lan R. Population structure and evolution of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* by multilocus sequence typing. *PLoS ONE.* 2013; 8(6):e65342. DOI: 10.1371/journal.pone.0065342.
42. Onifade T.J.M., Hutchinson R., Van Zile K., Bodager D., Baker R., Blackmore C. Toxin producing *Vibrio cholerae* O75 outbreak, United States, March to April 2011. *Euro Surveill.* 2011; 16(20):19870.
43. Panda S., Pati K.K., Bhattacharya M.K., Koley H., Pahari S., Nair G.B. Rapid situation & response assessment of diarrhoea outbreak in a coastal district following tropical cyclone AILA in India. *Indian J. Med. Res.* 2011; 133:395–400.
44. Ramamurthy T., Bag P.K., Pal A., Bhattacharya S.K., Bhattacharya M.K., Shimada T., Takeda T., Karasawa T., Kurazono

H., Takeda Y., Karasawa T., Kurazono H., Takeda Y., Nair G.B. Virulence patterns of *Vibrio cholerae* non-O1 strains isolated from hospitalised patients with acute diarrhoea in Calcutta, India. *J. Med. Microbiol.* 1993; 39(4):310–7. DOI: 10.1099/00222615-39-4-310.

45. Ranjbar M., Rahmani E., Nooriamiri A., Gholami H., Golmohamadi A., Barati H., Rajabifar D., Barati S., Sabet M.S., Zamiri A., Haghighi S., Taifefhasemi P., Nojomi M. High prevalence of multidrug-resistant strains of *Vibrio cholerae*, in a cholera outbreak in Tehran-Iran, during June-September 2008. *Trop. Doct.* 2010; 40(4):214–6. DOI: 10.1258/td.2010.100015.

46. Rudra S., Mahajan R., Mathur M., Kathuria K., Talwar V. Cluster of cases of clinical cholera due to *Vibrio cholerae* O10 in east Delhi. *Indian J. Med. Res.* 1996; 103:71–3.

47. Saleh T.H., Sabbah M.A., Jassem K.A., Hammad Z.N. Identification of virulence factors in *Vibrio cholerae* isolated from Iraq during the 2007-2009 outbreak. *Can. J. Microbiol.* 2011; 57(12):1024–31. DOI: 10.1139/w11-094.

48. Sen M., Hajra T.K., Brownmick P., Naskar P., Bag P.K. Evaluation of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) glycohydrolase activity among the strains of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139. *Curr. Res. Microbiol. Biotechnol.* 2013; 1(2):46–9.

49. Schuster B.M., Tyzik A.L., Donner R.A., Striplin M.J., Almagro-Moreno S., Jones S.H., Cooper V.S., Whistler C.A. Ecology and genetic structure of a northern temperate *Vibrio cholerae* population related to toxigenic isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77(21):7568–75. DOI: 10.1128/AEM.00378-11.

50. Sharma C., Thungapathra M., Ghosh A., Mukhopadhyay A.K., Basu A., Mitra R., Basu I., Bhattacharya S.K., Shimada T., Ramamurthy T., Takeda T., Yamasaki S., Takeda Y., Nair G.B. Molecular analysis of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* associated with an unusual upsurge in the incidence of cholera-like disease in Calcutta, India. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36:756–63.

51. Smirnova N.I., Zhuravlyova E.A., Livanova L.F., Shopyreva S.V. Construction and characterization of recombinant *Vibrio cholerae* strains carrying heterologous genes encoding non-O1 antigen or cholera enterotoxin. *Microb. Pathog.* 1995; 19(2):65–72. DOI: 10.1006/mpat.1995.0046.

52. Sun J., Zhou M., Wu Q., Ni Y. Characterization of two novel gene cassettes, dfrA27 and aadA16, in a non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* isolate from China. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16(8):1125–9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03060.x.

53. Theophilo G.N., Rodrigues Ddos P., Leal N.C., Hofer E. Distribution of virulence markers in clinical and environmental *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 strains isolated in Brazil from 1991 to 2000. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2006; 48(2):65–70. DOI: 10.1590/S0036-46652006000200002.

54. Thungapathra M., Amita, Sinha K.K., Chaudhuri S.R., Garg P., Ramamurthy T., Nair G.B., Ghosh A. Occurrence of antibiotic resistance gene cassettes aac(6)-Ib, dfrA5, dfrA12, and ereA2 in class I integrons in non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* strains in India. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(9):2948–55. DOI: 10.1128/AAC.46.9.2948-2955.2002.

55. Tjaniadi P., Lesmana M., Subekti D., Machpud N., Komalarini S., Santoso W., Simanjuntak C.H., Punjabi N., Campbell J.R., Alexander W.K., Beecham H.J. III, Corwin A.L., Oyofa B.A. Antimicrobial resistance of bacterial pathogens associated with diarrheal patients in Indonesia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003; 68(6):666–70.

56. Udden S.M., Zahid M.S., Biswas K., Ahmad Q.S., Cravioto A., Nair G.B., Mekalanos J.J., Faruque S.M. Acquisition of classical CTX prophage from *Vibrio cholerae* O141 by El Tor strains aided by lytic phages and chitin-induced competence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(33):11951–6. DOI: 10.1073/pnas.0805560105.

57. Ulloa F.M.T., Porte L., Braun J.S., Dabanch P.J., Fica C.A., Henriquez A.T., Osorio A.C.G. Acute gastroenteritis caused by a *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 strain harboring a genetic region homologous to the VpaI-7 pathogenicity island. *Rev. Chilena Infectol.* 2011; 28(5):470–3. DOI: 10.4067/S0716-10182011000600012.

58. Xu S.H., Li Y.X., Li S.T., Wu Q., Sun F.Q., Huang F., Zeng A.F. Epidemic condition and biological characteristics of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* in Haizhu District of Guangzhou. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2010; 44(12):1087–90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2010.12.006.

References

1. Avdeeva E.P., Mazrukho B.L., Voronezhskaya L.G., Tsedova E.G., Monakhova E.V., Mikhas' N.K., Nematov A.S., Inogamova I.A., Obrotkina N.F., Mal'kova G.I., Davydova V.K., Agapov B.L. [Peculiarities of circulation of cholera vibrios nonO1/nonO139 serogroups different in the origin]. *Epidemiol. Infek. Bol.* 2006; 2:19–22.
2. Arkhangel'skaya I.V., Nepomnyashchaya N.B., Monakhova E.V., Vodop'yanov A.S., Vodop'yanov S.O., Kruglikov V.D. [Genetic heterogeneity of *Vibrio cholerae* nonO1/nonO139 population, circulating in the Rostov Region]. *Zdor. Naselen. Sreda Obit.* 2015; 3:25–7.
3. Eroshenko G.A., Krasnov Ya.M., Fadeeva A.V., Odnokov G.N., Kuttyrev V.V. [Genetic characteristics of toxigenic *Vibrio cholerae* nonO1/nonO139 strains from Central Asia]. *Genetika.* 2013; 49(10):1165–73.
4. Monakhova E.V. [Cholera vibrio virulence strategy and ways of its

realization (Scientific review)]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2013; 4:60–8.

5. Mustanov A.N., Nematov A.S., Mirtazaev O.M. [Determination of epidemic significance of cholera vibrios, isolated from humans and ambient environment objects in the territory of the Republic of Uzbekistan]. *Profilakt. Klinich. Meditsina.* 2007; 3(8):147–9.

6. Onishchenko G.G., Mishan'kin B.N., Vodop'yanov A.S., Lomov Yu.M., Vodop'yanov S.O., Voronezhskaya L.G., Suchkov I.YU., Cherepakhina I.Ya., Duvanova O.V., Shishiyanu M.V. [Cholera vibrios of nonO1 serogroup, isolated in Uzbekistan in 1987-1990: retrospective VNTR-analysis]. *Epidemiol. Infek. Bol.* 2003; 6:25–9.

7. Petrenko E.V., Khaitovich A.B., Pidchenko N.N., Il'ichev Yu.A. [Studies of genomic structure of *V. cholerae* nonO1, isolated from patients with acute intestinal infections in Ukraine]. *Svit Meditsini ta Biologii.* 2014; 4(47):52–6.

8. Selyanskaya N.A., Verkina L.M., Arkhangel'skaya I.V., Trishina A.V., Vodyanitskaya S.Yu. [Monitoring of antibiotic resistance in *Vibrio cholerae* nonO1/nonO139 strains, isolated from ambient environment objects in the Rostov Region in 2011-2014]. *Zdor. Naselen. Sreda Obit.* 2015; 7:33–6.

9. Fadeeva A.V., Eroshenko G.A., Shavina N.Yu., Kuttyrev V.V. [Analysis of SXT constin of antibiotic-sensitive *Vibrio cholerae* strain of non-O1/ non-O139 serogroup]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2012; 3(113):102–3.

10. Basu S., Ghosh R.K. Identification and characterization of phage PS166 lysogens from non-O1, non-O139 strains of *Vibrio cholerae*. *Med. Sci. Monit.* 2009; 15(10):BR281–8.

11. Bhattacharya M.K., Dutta D., Bhattacharya S.K., Deb A., Mukhopadhyay A.K., Nair G.B., Shimada T., Takeda Y., Chowdhury A., Mahalanabis D. Association of a disease approximating cholera caused by *Vibrio cholerae* of serogroups other than O1 and O139. *Epidemiol. Infect.* 1998; 120(1):1–5. DOI: 10.1017/S0950268897008352.

12. Blokesch M., Schoolnik G.K. Serogroup conversion of *Vibrio cholerae* in aquatic reservoirs. *PLoS Pathog.* 2007; 3(6):e81. DOI: 10.1371/journal.ppat.0030081.

13. Bravo F.L., Fernández A., Ramírez M.M., Llop A., Martínez G., Hernández R.L., Cabrera L.E., Morier L., Fraga J., Núñez F.A., Aguila A. Microbiological characterization of non-O1 *Vibrio cholerae* isolated in Cuba. *Rev. Cubana Med. Trop.* 2007; 59(3):227–33.

14. Brownmick T.S., Das M., Ruppitsch W., Stoeger A., Pietzka A.T., Allerberger F., Rodrigues D.P., Sarkar B.L. Detection of virulence-associated and regulatory protein genes in association with phage typing of human *Vibrio cholerae* from several geographical regions of the world. *J. Med. Microbiol.* 2009; 58:1160–7. DOI: 10.1099/jmm.0.008466-0.

15. Carri F.A., Costa A.P., Melo C.C., Theophilo G.N., Hofer E., de Melo Neto O.P., Leal N.C. Characterization of potentially virulent non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strains isolated from human patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16(1):62–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02763.x.

16. Ceccarelli D., Spagnoletti M., Hasan N.A., Lansing S., Huq A., Colwell R.R. A new integrative conjugative element detected in Haitian isolates of *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139. *Res. Microbiol.* 2013; 164(9):891–3. DOI: 10.1016/j.resmic.2013.08.004.

17. Chandrasekhar M.R., Krishna B.V., Patil A.B. Changing characteristics of *Vibrio cholerae*: emergence of multidrug resistance and non-O1, non-O139 serogroups. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health.* 2008; 39(6):1092–7.

18. Chatterjee S., Ghosh K., Raychoudhuri A., Chowdhury G., Bhattacharya M.K., Mukhopadhyay A.K., Ramamurthy T., Bhattacharya S.K., Klose K.E., Nandy R.K. Incidence, virulence factors, and clonality among clinical strains of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* isolates from hospitalized diarrheal patients in Kolkata, India. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(4):1087–95. DOI: 10.1128/JCM.02026-08.

19. Chen D.L., Zhang P., Wang D.C., Chen J., Yu B.Q., Cheng X.F., Diao B.W., Zhou H.J., Zhu M., Hu W.F., Zhan S.W., Jing H.Q., Kan B. Molecular analysis on non-O1 and non-O139 *Vibrio cholerae* isolates. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2012; 33(12):1265–8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.12.015.

20. Chen Y.T., Tang H.J., Chao C.M., Lai C.C. Clinical manifestations of non-O1 *Vibrio cholerae* infections. *PLoS One.* 2015; 10(1):e0116904. DOI: 10.1371/journal.pone.0116904.

21. Choi S., Dunams D., Jiang S.C. Transfer of cholera toxin genes from O1 to non-O1/O139 strains by vibriophages from California coastal waters. *J. Appl. Microbiol.* 2010; 108(3):1015–22. DOI: 10.1111/j.1365-2672.2009.04502.x.

22. Dalsgaard A., Albert M.J., Taylor D.N., Shimada T., Meza R., Serichantalergs O., Echeverria P. Characterization of *Vibrio cholerae* non-O1 serogroups obtained from an outbreak of diarrhea in Lima, Peru. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33(10):2715–22.

23. Dalsgaard A., Forslund A., Bodhidatta L., Serichantalergs O., Pitarangsi C., Pang L., Shimada T., Echeverria P. A high proportion of *Vibrio cholerae* strains isolated from children with diarrhoea in Bangkok, Thailand are multiple antibiotic resistant and belong to heterogeneous non-O1, non-O139 O-serotypes. *Epidemiol. Infect.* 1999; 122(2):217–26. DOI: 10.1017/S0950268899002137.

24. Diep T.T., Nguyen N.T., Nguyen T.N., An H.K., Nguyen T.Q., Nguyen V.H., Nguyen T.V., Nguyen T.N., Izumiya H., Ohnishi M., Yamashiro T., Nguyen L.T. Isolation of New Delhi metallo-β-lactamase I (NDM-1)-producing *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 strain carrying ctxA, st, and hly genes in southern Vietnam. *Microbiol. Immunol.* 2015; 59(5):262–7. DOI: 10.1111/1348-0421.12248.

25. Dutta D., Chowdhury G., Pazhani G.P., Guin S., Dutta S., Ghosh S., Ranjendran K., Nandy R.K., Mukhopadhyay A.K., Bhattacharya M.K., Mitra U., Takeda Y., Nair G.B., Ramamurthy T. *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 serogroups and cholera-like diarrhea, Kolkata, India. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(5):464–7. DOI: 10.3201/eid1903.121156.

26. Finch M.J., Valdespino J.L., Wells J.G., Perez-Perez G., Arjona F., Sepulveda A., Bessudo D., Blake P.A. Non-O1 *Vibrio cholerae* infections in Cancun, Mexico. *Am. J. Med. Hyg.* 1987; 36(2):393–7.

27. González Fraga S., Villagra de Trejo A., Pichel M., Figueroa S., Merletti G., Caffer M.I., de Castillo M.C., Binsstein N. Characterization of *Vibrio cholerae* non-O1 and non-O139 isolates associated with diarrhea. *Rev. Argent. Microbiol.* 2009; 41(1):11–9.

28. Halpern M., Senderovich Y., Izhaki I. Waterfowl – the missing link in epidemic and pandemic cholera dissemination? *PLoS Pathog.* 2008; 4(10):e1000173. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000173.
29. Hasan N.A., Choi S.Y., Eppinger M., Clark P.W., Chen A., Alam M., Haley B.J., Taviani E., Hine E., Su Q., Tallon L.J., Prosper J.B., Furth K., Hoq M.M., Li H., Fraser-Liggett C.M., Cravioto A., Huq A., Ravel J., Cebula T.A., Colwell R.R. Genomic diversity of 2010 Haitian cholera outbreak strains. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109(29):E2010–7. DOI: 10.1073/pnas.1207359109.
30. Hofer E., Quintaes B.R., dos Reis E.M., Rodrigues Ddos P., Seki L.M., Feitosa I.S., Ribeiro L.H., Ferreira M.R. The emergence of multiple antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae* isolated from gastroenteritis patients in Ceará, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1999; 32(2):151–6.
31. Isac S.R., Nair G.B., Singh D.V. Purification and characterization of cytotoxin produced by a clinical isolate of *Vibrio cholerae* O54 TV113. *Appl. Biochem. Bacteriol.* 2012; 167(4):809–23. DOI: 10.1007/s12010-012-9718-4.
32. Li F., Du P., Li B., Ke C., Chen A., Chen J., Zhou H., Li J., Morris J.G. Jr, Kan B., Wang D. Distribution of virulence-associated genes and genetic relationships in non-O1/O139 *Vibrio cholerae* aquatic isolates from China. *Appl. Environ. Microbiol.* 2014; 80(16):4987–92. DOI: 10.1128/AEM.01021-14.
33. Li M., Shimada T., Morris J.G. Jr, Sulakvelidze A., Sozhamannan S. Evidence for the emergence of non-O1 and non-O139 *Vibrio cholerae* strains with pathogenic potential by exchange of O-antigen biosynthesis regions. *Infect. Immun.* 2002; 70(5):2441–53. DOI: 10.1128/IAI.70.5.2441-2453.2002.
34. Lugo M.R., Merrill A.R. The father, son and cholix toxin: the third member of the DT group mono-ADP-ribosyltransferase toxin family. *Toxins (Basel).* 2015; 7(8):2757–72. DOI: 10.3390/toxins7082757.
35. Luo Y., Ye J., Jin D., Ding G., Zhang Z., Mei L., Octavia S., Lan R. Molecular analysis of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* isolated from hospitalised patients in China. *BMC Microbiol.* 2013; 13:52. DOI: 10.1186/1471-2180-13-52.
36. Marin M.A., Thompson C.C., Freitas F.S., Fonseca E.L., Aboderin A.O., Zailani S.B., Quartey N.K.E., Okeke I.N., Vicente A.C.P. Cholera outbreaks in Nigeria are associated with multidrug resistant atypical El Tor and non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7(2):e2049. DOI: 10.1371/journal.pntd.0002049.
37. Matsushita S., Noguchi Y., Yanagawa Y., Igarashi H., Morita K., Wada H., Watanabe N., Shibata M., Kanamori M., Kudoh Y., Shimada T. Sporadic diarrhea caused by *Vibrio cholerae* non-O1 and characteristics of the isolates. *Kansenshogaku Zasshi.* 1997; 71(12):1204–9. DOI: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.71.1204.
38. Melano R., Petroni A., Garutti A., Saka H.A., Mange L., Pasterán F., Rapoport M., Rossi A., Galas M. New carbencillin-hydrolyzing beta-lactamase (CARB-7) from *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 strains encoded by the VCR region of the *V. cholerae* genome. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(7):2162–8. DOI: 10.1128/AAC.46.7.2162-2168.2002.
39. Mitra R.K., Nandy R.K., Ramamurthy T., Bhattacharya S.K., Yamasaki S., Shimada T., Takeda Y., Nair G.B. Molecular characterisation of rough variants of *Vibrio cholerae* isolated from hospitalised patients with diarrhoea. *J. Med. Microbiol.* 2001; 50(3):268–76. DOI: 10.1099/0022-1317-50-3-268.
40. Mukhopadhyay A.K., Garg S., Mitra R., Basu A., Rajendran K., Dutta D., Bhattacharya S.K., Shimada T., Takeda T., Takeda Y., Nair G.B. Temporal shifts in traits of *Vibrio cholerae* strains isolated from hospitalized patients in Calcutta: a 3-year (1993 to 1995) analysis. *J. Clin. Microbiol.* 1996; 34(10):2537–43.
41. Octavia S., Salim A., Kurniawan J., Lam C., Leung Q., Ahsan S., Reeves P.R., Nair G.B., Lan R. Population structure and evolution of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* by multilocus sequence typing. *PLoS ONE.* 2013; 8(6):e65342. DOI: 10.1371/journal.pone.0065342.
42. Onifade T.J.M., Hutchinson R., Van Zile K., Bodager D., Baker R., Blackmore C. Toxin producing *Vibrio cholerae* O75 outbreak, United States, March to April 2011. *Euro Surveill.* 2011; 16(20):19870.
43. Panda S., Pati K.K., Bhattacharya M.K., Koley H., Pahari S., Nair G.B. Rapid situation & response assessment of diarrhoea outbreak in a coastal district following tropical cyclone AILA in India. *Indian J. Med. Res.* 2011; 133:395–400.
44. Ramamurthy T., Bag P.K., Pal A., Bhattacharya S.K., Bhattacharya M.K., Shimada T., Takeda T., Karasawa T., Kurazono H., Takeda Y., Karasawa T., Kurazono H., Takeda Y., Nair G.B. Virulence patterns of *Vibrio cholerae* non-O1 strains isolated from hospitalised patients with acute diarrhoea in Calcutta, India. *J. Med. Microbiol.* 1993; 39(4):310–7. DOI: 10.1099/00222615-39-4-310.
45. Ranjbar M., Rahmani E., Noori Amir A., Gholami H., Golmohamadi A., Barati H., Rajabifard D., Barati S., Sabet M.S., Zamiri A., Haghighi S., Taifehashemi P., Nojomi M. High prevalence of multidrug-resistant strains of *Vibrio cholerae*, in a cholera outbreak in Tehran-Iran, during June-September 2008. *Trop. Doct.* 2010; 40(4):214–6. DOI: 10.1258/td.2010.100015.
46. Rudra S., Mahajan R., Mathur M., Kathuria K., Talwar V. Cluster of cases of clinical cholera due to *Vibrio cholerae* O10 in east Delhi. *Indian J. Med. Res.* 1996; 103:71–3.
47. Saleh T.H., Sabbah M.A., Jassem K.A., Hammad Z.N. Identification of virulence factors in *Vibrio cholerae* isolated from Iraq during the 2007–2009 outbreak. *Can. J. Microbiol.* 2011; 157(12):1024–31. DOI: 10.1139/w11-094.
48. Sen M., Hajra T.K., Brownick P., Naskar P., Bag P.K. Evaluation of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) glycohydrolase activity among the strains of *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139. *Curr. Res. Microbiol. Biotechnol.* 2013; 1(2):46–9.
49. Schuster B.M., Tyzik A.L., Donner R.A., Striplin M.J., Almagro-Moreno S., Jones S.H., Cooper V.S., Whistler C.A. Ecology and genetic structure of a northern temperate *Vibrio cholerae* population related to toxigenic isolates. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77(21):7568–75. DOI: 10.1128/AEM.00378-11.
50. Sharma C., Thungapathra M., Ghosh A., Mukhopadhyay A.K., Basu A., Mitra R., Basu I., Bhattacharya S.K., Shimada T., Ramamurthy T., Takeda T., Yamasaki S., Takeda Y., Nair G.B. Molecular analysis of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* associated with an unusual upsurge in the incidence of cholera-like disease in Calcutta, India. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36:756–63.
51. Smirnova N.I., Zhuravlyova E.A., Livanova L.F., Shopyreva S.V. Construction and characterization of recombinant *Vibrio cholerae* strains carrying heterologous genes encoding non-O1 antigen or cholera enterotoxin. *Microb. Pathog.* 1995; 19(2):65–72. DOI: 10.1006/mpat.1995.0046.
52. Sun J., Zhou M., Wu Q., Ni Y. Characterization of two novel gene cassettes, *dfrA27* and *aadA16*, in a non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* isolate from China. *Clin. Microbiol. Infect.* 2010; 16(8):1125–9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03060.x.
53. Theophilo G.N., Rodrigues Ddos P., Leal N.C., Hofer E. Distribution of virulence markers in clinical and environmental *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 strains isolated in Brazil from 1991 to 2000. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2006; 48(2):65–70. DOI: 10.1590/S0036-46652006000200002.
54. Thungapathra M., Amita, Sinha K.K., Chaudhuri S.R., Garg P., Ramamurthy T., Nair G.B., Ghosh A. Occurrence of antibiotic resistance gene cassettes *aac(6)*-Ib, *dfrA5*, *dfrA12*, and *ereA2* in class I integrons in non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* strains in India. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(9):2948–55. DOI: 10.1128/AAC.46.9.2948-2955.2002.
55. Tjamiadi P., Lesmana M., Subekti D., Machpud N., Komalarini S., Santoso W., Sumanjatak C.H., Punjabi N., Campbell J.R., Alexander W.K., Beecham H.J. III, Corwin A.L., Oyofo B.A. Antimicrobial resistance of bacterial pathogens associated with diarrheal patients in Indonesia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2003; 68(6):666–70.
56. Udden S.M., Zahid M.S., Biswas K., Ahmad Q.S., Cravioto A., Nair G.B., Mekalanos J.J., Faruque S.M. Acquisition of classical CTX prophage from *Vibrio cholerae* O141 by El Tor strains aided by lytic phages and chitin-induced competence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008; 105(33):11951–6. DOI: 10.1073/pnas.0805560105.
57. Ulloa F.M.T., Porte L., Braun J.S., Dabanch P.J., Fica C.A., Henriquez A.T., Osorio A.C.G. Acute gastroenteritis caused by a *Vibrio cholerae* non-O1, non-O139 strain harboring a genetic region homologous to the Vpa1-7 pathogenicity island. *Rev. Chilena Infectol.* 2011; 28(5):470–3. DOI: 10.4067/S0716-10182011000600012.
58. Xu S.H., Li Y.X., Li S.T., Wu Q., Sun F.Q., Huang F., Zeng A.F. Epidemic condition and biological characteristics of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* in Haizhu District of Guangzhou. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2010; 44(12):1087–90. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2010.12.006.

Authors:

Monakhova E.V., Arkhangel'skaya I.V. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, 117/40, M.Gor kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aanet.ru

Об авторах:

Монахова Е.В., Архангельская И.В. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40. E-mail: plague@aanet.ru

Поступила 26.08.15.