

DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-24-34

УДК 616.932:614.4

А.К. Носков¹, В.Д. Кругликов¹, Э.А. Москвитина¹, Е.В. Монахова¹, Л.В. Миронова², А.А. Крицкий³,
А.А. Лопатин⁴, О.С. Чемисова¹, Е.Г. Соболева¹, С.М. Иванова⁴, А.С. Водопьянов¹, С.И. Стенина¹,
Р.В. Писанов¹, Д.А. Левченко¹, О.А. Подойницына¹, Н.Б. Непомнящая¹, М.И. Ежова¹

ХОЛЕРА: ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА В 2021 г., ПРОГНОЗ НА 2022 г.

¹ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация;
²ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск,
Российская Федерация; ³ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов,
Российская Федерация; ⁴ФКУЗ «Противочумный центр», Москва, Российская Федерация

Цель работы – обобщение результатов мониторинга холеры в 2021 г., оценка современных тенденций развития эпидемического процесса и прогнозирование эпидемиологической ситуации в Российской Федерации на 2022 г. В период 2012–2021 гг. в мире зарегистрировано 4117264 случая холеры с распространением инфекции в 83 странах всех континентов с тенденцией снижения заболеваемости в странах Азии и Африки. Динамика месячной заболеваемости в 2021 г. связана с чрезвычайными ситуациями как факторами эпидемиологического риска. Эпидемии и вспышки холеры регистрировались на фоне пандемии COVID-19 и представляли двойную нагрузку для систем здравоохранения. Вместе с тем обобщение результатов мониторинга холеры на территориях субъектов РФ показало, что прогноз об эпидемическом благополучии на 2021 г. полностью оправдался. Определено, что увеличение количества нетоксигенных штаммов *Vibrio cholerae* O1 (67), выделенных из водных объектов, по сравнению с 2020 г. (25) в основном связано с принадлежностью ряда изолятов к клональным комплексам. Изучение филогенетических связей продемонстрировало, что обнаружение штаммов, имеющих генотипы, которые уже выявлялись у выделенных в предыдущие годы, свидетельствовало об их персистентном потенциале. Выявление штаммов с новыми генотипами, которые ранее устанавливались у штаммов, циркулирующих на других территориях, указывало на возможность их периодических завозов. Прогноз эпидемиологической ситуации по холере в России на 2022 г. связан с продолжением существования рисков завоза. При отсутствии реализации данных эпидемиологических рисков прогнозируется стабильная эпидемиологическая обстановка по этой инфекции на территории страны. Предполагается продолжение обнаружения в водных объектах окружающей среды эпидемически незначимых штаммов холерных вибрионов O1 серогруппы, в том числе их клонов и/или клональных комплексов, включая штаммы, которые могут явиться этиологическим фактором спорадических случаев или вспышек заболеваний.

Ключевые слова: холера, эпидемический процесс, *Vibrio cholerae* O1, эпидемиологическая ситуация, нетоксигенные штаммы, генотипирование, филогенетические связи, прогноз.

Корреспондирующий автор: Кругликов Владимир Дмитриевич, e-mail: vdkru58@mail.ru.

Для цитирования: Носков А.К., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А., Монахова Е.В., Миронова Л.В., Крицкий А.А., Лопатин А.А., Чемисова О.С., Соболева Е.Г., Иванова С.М., Водопьянов А.С., Стенина С.И., Писанов Р.В., Левченко Д.А., Подойницына О.А., Непомнящая Н.Б., Ежова М.И. Холера: тенденции развития эпидемического процесса в 2021 г., прогноз на 2022 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2022; 1:24–34. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-24-34
Поступила 19.01.2021. Принята к публ. 28.02.2022.

A.K. Noskov¹, V.D. Kruglikov¹, E.A. Moskvitina¹, E.V. Monakhova¹, L.V. Mironova², A.A. Kritsky³,
A.A. Lopatin⁴, O.S. Chemisova¹, E.G. Soboleva¹, S.M. Ivanova⁴, A.S. Vodop'yanov¹, S.I. Stenina¹,
R.V. Pisanov¹, D.A. Levchenko¹, O.A. Podoinitsyna¹, N.B. Nepomnyashchaya¹, M.I. Ezhova¹

Cholera: Trends in the Development of the Epidemic Process in 2021, Forecast for 2022

¹Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation;
²Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation;
³Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation;
⁴Plague Control Center, Moscow, Russian Federation

Abstract. The aim of the work was to summarize the results of cholera monitoring in 2021, to assess current trends in the development of the epidemic process, and to predict the epidemiological situation in the Russian Federation for 2022. It was established that within the period of 2012–2021, 4117264 cases of cholera with the spread of infection across 83 countries on all continents were registered in the world and there was a downward trend in the incidence in Asia and Africa. The dynamics of monthly morbidity in 2021 was associated with emergencies as factors of epidemiological risk. Epidemics and outbreaks of cholera were documented against the background of COVID-19 pandemic and laid a double burden on healthcare systems. At the same time, based on the overview of the results of cholera monitoring in the constituent entities of the Russian Federation, it was shown that the forecast of epidemic well-being given for 2021 was fully justified. It has been determined that the increase in the number of non-toxicogenic strains of *Vibrio cholerae* O1 (67) isolated from water bodies compared to 2020 (25) is mainly due to the appurtenance of a number of isolates to clonal complexes. The study of phylogenetic relation has demonstrated that the detection of strains with genotypes which were previously identified in the isolates evidences the persistence potential. The identification of strains with new genotypes, which were earlier established in the strains circulating in other territories, pointed at the possibility of the occasional im-

portations. The forecast of the epidemiological situation on cholera in Russia for 2022 is associated with the continuous existence of risks of introduction. If these epidemiological risks are not realized, a favorable epidemiological situation is predicted regarding this infection in the country. It is expected that the detection of epidemiologically insignificant strains of *V. cholerae* O1 in environmental water bodies, along with their clones and/or clonal complexes, will remain, including strains that may be an etiological factor in sporadic cases or outbreaks of disease.

Key words: cholera, epidemic process, *Vibrio cholerae* O1, epidemiological situation, non-toxigenic strains, genotyping, phylogenetic relations, forecast.

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

Corresponding author: Vladimir D. Kruglikov, e-mail: vdkru58@mail.ru.

Citation: Noskov A.K., Kruglikov V.D., Moskvitina E.A., Monakhova E.V., Mironova L.V., Kritsky A.A., Lopatin A.A., Chemisova O.S., Soboleva E.G., Ivanova S.M., Vodop'yanov A.S., Stenina S.I., Pisanov R.V., Levchenko D.A., Podoinitsyna O.A., Nepomnyashchaya N.B., Ezhova M.I. Cholera: Trends in the Development of the Epidemic Process in 2021, Forecast for 2022. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2022; 1:24–34. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2022-1-24-34

Received 19.01.2021. Accepted 28.02.2022.

Noskov A.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-05502221>
 Kruglikov V.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6540-2778>
 Moskvitina E.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5020-1466>
 Monakhova E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9216-7777>
 Mironova L.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8481-6442>
 Kritsky A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5506-4285>
 Lopatin A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5426-3311>
 Chemisova O.S., ORCID: <https://orcid.org/000-0002-4059-2878>
 Soboleva E.G., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7571-7848>

Ivanova S.M., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6999-1875>
 Vodop'yanov A.S., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9056-3231>
 Stenina S.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4879-6717>
 Pisanov R.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7178-8021>
 Levchenko D.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5073-2918>
 Podoinitsyna O.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9996-4189>
 Nepomnyashchaya N.B., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0868-6791>
 Ezhova M.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4254-3313>

Холера остается актуальной проблемой для здравоохранения ряда стран мира с учетом регистрации непрогнозируемых вспышек, крупномасштабных эпидемий на фоне чрезвычайных ситуаций (ЧС) различного происхождения в странах Азии (Йемен, Бангладеш, Индия, Непал), Африки (Нигерия, Нигер, Демократическая Республика Конго (ДРК), Мозамбик и др.), ранее в странах Карибского бассейна (Гаити). Природные чрезвычайные ситуации, приравненные к стихийным бедствиям (засухи и наводнения), и продолжающаяся пандемия COVID-19 усугубляют социальные проблемы [1–7]. Внутри-, межгосударственная и межконтинентальная миграция населения, играющая основную роль в генезе вспышек и эпидемий на различных континентах, продолжает определять эпидемиологические риски завоза холеры в Россию.

Цель работы состояла в оценке современных тенденций развития эпидемического процесса, обобщении результатов мониторинга холеры в 2021 г. и прогнозировании эпидемиологической ситуации в Российской Федерации на 2022 г.

Тенденции развития эпидемического процесса при холере в мире за период 2012–2021 гг. и эпиде-

миологические риски, связанные с возможностью завоза холеры на территорию России. При мониторинге холеры в мире установлено, что за рассматриваемый временной период ВОЗ информировала о 4117264 случаях холеры с распространением инфекции в 83 странах всех континентов: в Африке – в 36 странах, Азии – 24, Америке – 10, Европе – 11 и Австралии с Океанией – 2. В структуре заболеваемости холерой наибольший удельный вес приходился на Азию – 68,7 % (2829443), в Африке он составил 23,8 % (979923), в Америке – 7,5 % (307761), Европе – 0,003 % (118) и Австралии с Океанией – 0,0005 % (19) [8–15]. Летальность в 2021 г. в мире – 1,4 %, в Африке – 2,9 %, Азии – 0,03 %. В динамике заболеваемости холерой с 2012 по 2021 год выявлена тенденция снижения с прогнозом на один год (коэффициент аппроксимации $R^2=0,5123$) (рис. 1).

Тренды на снижение заболеваемости определены в Азии ($R^2=0,5587$) и Африке ($R^2=0,4084$). При среднем многолетнем показателе заболеваемости в мире 6,598 $\frac{0}{0000}$, в Азии он составил 7,572 $\frac{0}{0000}$, в Африке – 12,307 $\frac{0}{0000}$, что было обусловлено ЧС различного происхождения, способствующими активизации и функционированию эпидемического процес-

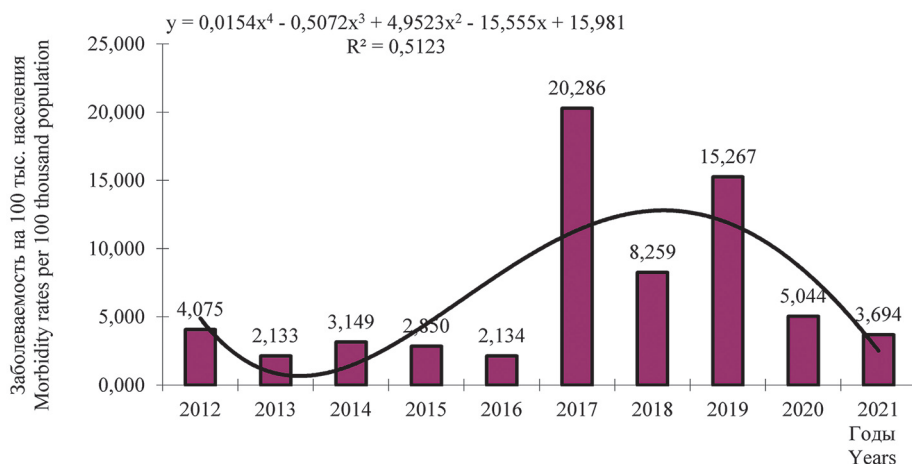


Рис. 1. Динамика заболеваемости холерой в мире, 2012–2021 гг.

Fig. 1. Dynamics of cholera incidence in the world, 2012–2021

са на указанных континентах. Установлена взаимосвязь между динамикой месячной заболеваемости в 2021 г. и имевшими место ЧС, природными и социальными условиями как факторами эпидемиологического риска. Так, рост заболеваемости относительно среднемесячного уровня ($0,236 \text{ }^0/_{0000}$) с июня ($0,348 \text{ }^0/_{0000}$) по октябрь ($0,386 \text{ }^0/_{0000}$) был обусловлен продолжающимися во времени и по территориям эпидемиями в Нигерии, Нигере, ДРК и Йемене на фоне ЧС социального (политическая и экономическая нестабильность, внутренняя миграция населения), природного (ливни, наводнения с частичным или полным разрушением социальной инфраструктуры городов, в части, касающейся водоснабжения и водоотведения) характера, других социальных и природных условий и, как следствие, гуманитарных кризисов.

Небезынтересно отметить, что после февраля 2019 г. холеру в Гаити, которая определяла интенсивность заболеваемости в Америке, регионе Карибского бассейна и мире (с 2011 г.), не регистрировали при продолжающемся гуманитарном кризисе, ЧС природного происхождения (землетрясение, 2021 г.) и других социальных рисках [16].

За анализируемый период зарегистрировано 1591 завоз холеры, в том числе в страны Азии – 1244 (78,2 %), Африки – 143 (9,0 %), Америки – 89 (5,6 %), Европы – 99 (6,2 %) и Австралию с Океанией – 16 (1,0 %). Характерно, что в Азии и Африке завозы были в основном межгосударственными, в том числе трансграничными, как правило, с распространением инфекции; в Европе – без распространения.

Эпидемиологическая обстановка в мире характеризовалась наличием в Азии стойких (Индия, Бангладеш) и формированием вторичных эндемичных очагов в 14 административных территориях Непала и Йемена. По данным T. Zohra *et al.* [17], холера являлась эндемичной в Пакистане на основании обнаружения токсигенных штаммов *Vibrio cholerae* в сточных водах ряда регионов. В Африке выявлена 41 эндемичная административная территория в 16 странах Восточной (Зимбабве, Кения, Замбия, Сомали, Танзания, Уганда, Мозамбик, Малави, Эфиопия), Западной (Нигерия, Гана, Либерия), Центральной (Ангола, ДРК, Камерун) и Северной (Южный Судан) Африки. Молекулярно-биологическая характеристика штаммов *V. cholerae* O1 El Tor, обусловивших эпидемии и вспышки на различных континентах (Азия, Африка) в последнее десятилетие, приведена в работах M.P. Bugariong *et al.* [18], S.R. Nayak *et al.* [19], E. Ekeng *et al.* [20], B.V. Pal *et al.* [21], A.M. Smith *et al.* [22], K.L. Thong *et al.* [23] и др.

Отмечены случаи холеры, обусловленные *V. cholerae* O139, в течение последних десяти лет в Бангладеш [24] и Индии [25]. Заслуживает внимания метаанализ клинических штаммов *V. cholerae* O1 из различных стран мира, показавший общую, относительно высокую устойчивость к тетрациклинам [26].

Необходимо подчеркнуть, что эпидемии и вспышки холеры регистрировались на фоне пандемии COVID-19 и представляли двойное бремя для систем здравоохранения Африки. При этом ущерб, вызванный пандемией COVID-19 на континенте, превышал все предыдущие и современные вспышки заболеваний с точки зрения масштабов и стойкости последствий [27]. Из-за отсутствия эффективного надзора и ослабления системы здравоохранения, поскольку усилия были направлены на борьбу с COVID-19, данные о вспышках холеры в большинстве африканских стран были ограничены и неопределенны [28]. M. AlSabri *et al.* [29] констатируют, что Йемен в условиях гуманитарного кризиса борется не только с COVID-19, но и с другими инфекциями, в том числе холерой, не имея ресурсов для решения социальных проблем.

Вместе с тем нельзя не отметить реализацию резолюции Семьдесят первой Всемирной ассамблеи здравоохранения (WHA71.4), пункт 11.2, 26 мая 2018 г., раздел «Профилактика холеры и борьба с ней», Глобальной дорожной карты, включающей мероприятия по улучшению водоснабжения, гигиены и санитарии (WASH), а также вакцинации, направленных на снижение бремени холеры в странах Азии и Африки [30–35].

Обобщение результатов мониторинга холеры в РФ в 2021 г., прогноз эпидемиологической ситуации на 2022 г. При эпидемиологическом мониторинге холеры на территории России в 2021 г. больных (вибрионосителей) холерой не зарегистрировано, как и выделения из объектов окружающей среды (ООС) эпидемически значимых штаммов *V. cholerae*.

Удельный вес изолированных нетоксигенных штаммов холерных вибрионов O1 серогруппы из водных объектов по точкам отбора за период 2012–2021 гг. приведен на рис. 2.

Установлено, что наибольший процент штаммов *V. cholerae* O1 приходился ежегодно на точки отбора проб в местах неорганизованного рекреационного водопользования. Отмечено снижение доли холерных вибрионов в местах организованного рекреационного водопользования и сброса хозяйственно-бытовых сточных вод и др. Приведенные результаты мониторинга контаминации *V. cholerae* O1 водных объектов указывают на оправданность существующей тактики эпидемиологического надзора в части, касающейся выявления потенциальных факторов эпидемиологического риска в реализации водного пути распространения возбудителя в случае завоза холеры. По аналитическим данным Референс-центра по мониторингу холеры (Ростовский-на-Дону противочумный институт) и Противочумного центра Роспотребнадзора, в 2021 г. в 10 субъектах РФ из ООС выделено 67 нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1, т.е. в 2,7 раза больше, чем в 2020 г. [7]. Установлено, что 83,5 % штаммов изолировано на территориях субъектов, входящих в Южный федеральный округ (Республика

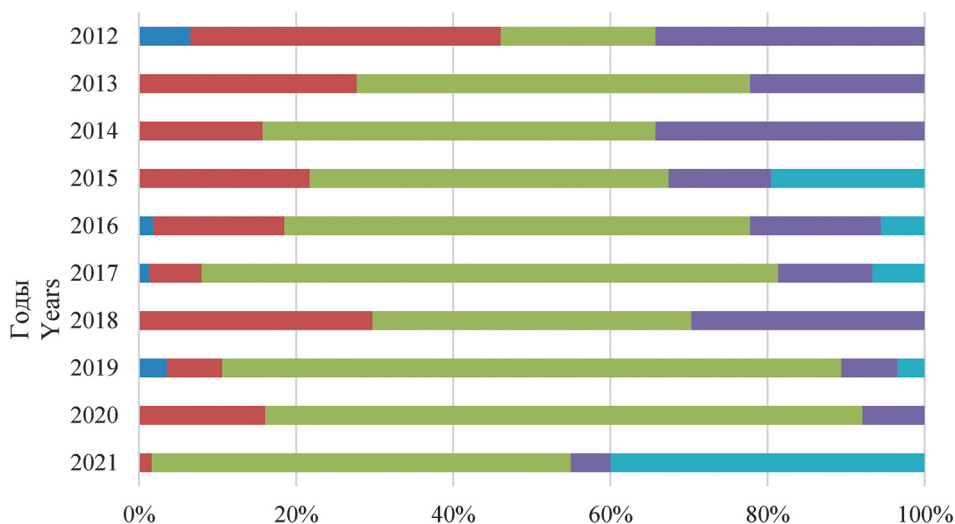


Рис. 2. Удельный вес штаммов *V. cholerae*, выделенных из водных объектов с учетом точек отбора проб. РФ, 2012–2021 гг.

Fig. 2. Specific gravity of *V. cholerae* strains isolated from water bodies taking into account sampling points. Russian Federation, 2012–2021

- зоны санитарной охраны поверхностных водоемов, используемых для централизованного питьевого водоснабжения
sanitary protection zones for surface water bodies used for centralized drinking water supply
- места организованного рекреационного водопользования
places of organized recreational water use
- места неорганизованного рекреационного водопользования
places of unorganized recreational water use
- места сброса хозяйственно-бытовых сточных вод
places of discharge of domestic wastewater
- точки по санитарно-гигиеническим и эпидемиологическим показаниям
points for sanitary-hygienic and epidemiological indications

Калмыкия – 15 штаммов; Ростовская область – 10; Республика Крым – 10) и Дальневосточный федеральный округ (Приморский край – 21 штамм). Выявлено, что обнаруженные штаммы были типичными по родовым и видовым свойствам, принадлежали к биовару Эль Тор. По сравнению с 2020 г., сохранилась тенденция количественного преобладания штаммов *V. cholerae* O1 El Tor, относящихся к серовару Инаба (64,2 %).

В результате скрининга по ПЦР-генотипам [36] показано, что выделенные штаммы разделились на две ветви: первая – с генетической характеристикой *ctxA-tcpA⁻*, а вторая – *ctxA-tcpA⁺*. Штаммы, отнесенные к первой ветви, представлены семью генотипами, объединенными в четыре кластера. Штаммы второй ветви принадлежали к одному ПЦР-генотипу.

При INDEL-типировании не выявлено новых генотипов среди штаммов 2021 г. по сравнению с установленными нами ранее [7]. При этом оказалось, что увеличение числа изолятов в 2021 г. связано с выявлением клональных комплексов. Так, штаммы (*ctxA-tcpA⁺*), выделенные в Ростовской области, распределились между двумя генотипами, которые встречались на данной территории ранее. Все штаммы, изолированные в Республике Крым, составляли один клон, прежде не установленный на данной территории. Однако штаммы с указанным генотипом циркулировали в предыдущие годы в водоемах

Ростовской и Свердловской областей, Приморского края и Республики Калмыкия. Все штаммы, выделенные в 2021 г. в Приморском крае, представляли собой один клон, так же как и три штамма, изолированных в Свердловской области. Штаммы, выделенные в Забайкальском крае, кроме одного, также имели один генотип. Среди штаммов, выделенных в водоемах Республики Калмыкия, были штаммы, которые имели генотипы, не встречавшиеся ранее на этой территории.

Итоги сравнительного анализа SNP-типирования [37] имеющихся на сегодняшний день полногеномных сиквенсов ДНК (WGSs) штаммов 2021 г. в сравнении с изолятами предшествующих лет представлены на дендрограмме (рис. 3).

Как видно из рис. 3, штаммы, выделенные в Ростовской области в 2020–2021 гг., сформировали общий кластер, дистанцированный от других штаммов, однако образовали две ветви, соответствующие клональным комплексам, выявленным при ПЦР- и INDEL-типировании. При этом в первую ветвь (2021 г.) попал также штамм, выделенный в этом регионе в 2018 г. Штаммы, выделенные в Республике Крым, распределились по четырем различным группам, что может быть следствием нескольких независимых заносов. Штаммы, изолированные в Свердловской области, были отнесены к одному клону и имели одинаковый генотип.

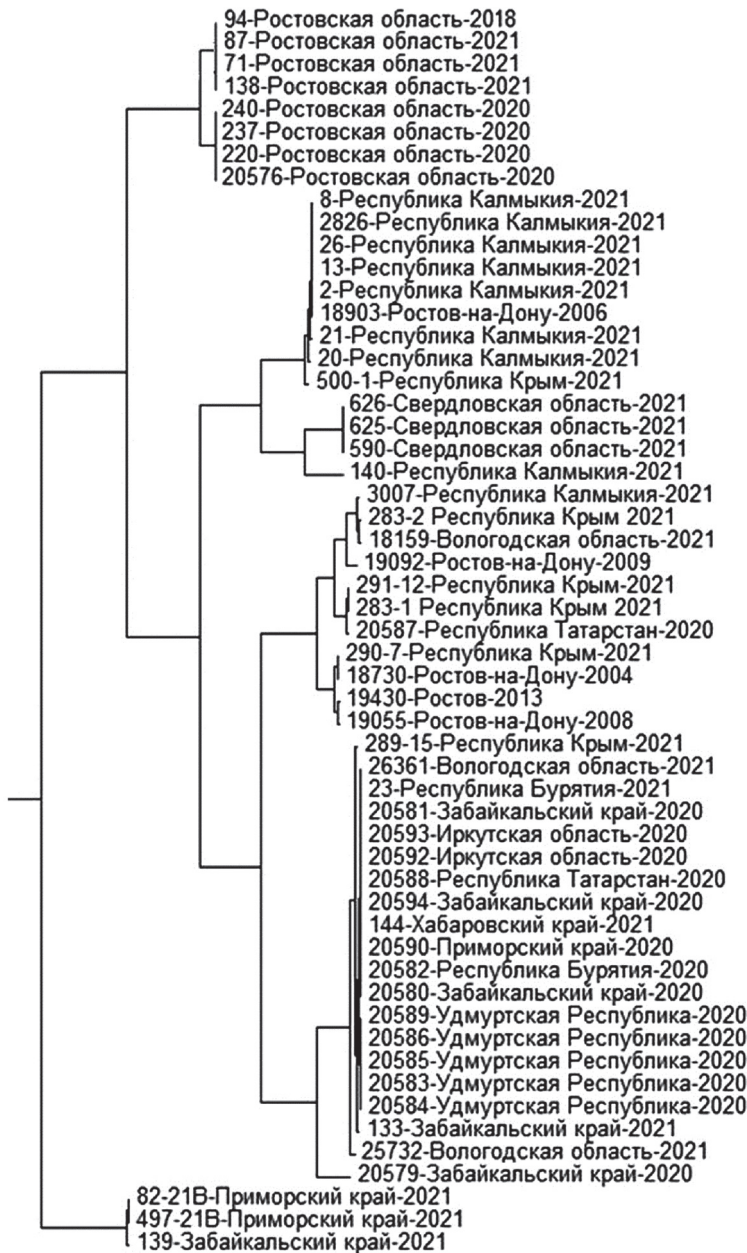


Рис. 3. Дендрограмма SNP-генотипов штаммов *V. cholerae* O1, выделенных в РФ

Fig. 3. Dendrogram of SNP-genotypes of *V. cholerae* O1 strains isolated in the Russian Federation

Штаммы из Республики Калмыкия распределились между двумя кластерами, они оказались близки штаммам из Ростовской и Свердловской областей, республик Татарстан и Крым. Генотипы штаммов из Вологодской области близки к таковым штаммов из Ростовской области и республик Крым и Калмыкия, а также штаммов из республик Бурятия, Татарстан, Иркутской области и Забайкальского края. Отдельный кластер образован штаммами 2020–2021 гг. из Бурятии, Татарстана, Иркутской области, Забайкальского и Приморского краев. Помимо этого, три штамма (два из Приморского и один из Забайкальского края) образовали отдельный кластер, существенно отличающийся от других изолятов.

С целью определения структуры детерминант факторов персистенции, обеспечивающих выживание вибрионов в ООС, и факторов патогенности,

определяющих их потенциальную опасность как возбудителей ОКИ, мы провели более подробный биоинформационный анализ на примере WGSs штаммов, выделенных в Ростове-на-Дону (4 изолята 2020 г., 3 – 2021 г. и 1 – 2018 г.). Как известно, многие из искомых факторов являются, по сути, факторами патогенности/персистенции, реализуя те или иные функции в разных экологических нишах.

По результатам Blast-поиска представители двух клональных комплексов содержали наборы интактных генов факторов патогенности/персистенции, перечисленных в таблице.

Все штаммы объединяло присутствие острова патогенности VPI с геном *tcpA* типа Эль Тор. Пили TCP являются не только ключевым фактором колонизации кишечника, но и способствуют биопленкообразованию на хитиновых поверхностях водных членистоногих [38], повышая таким образом персис-

Основные различия штаммов холерных вибрионов – представителей клональных комплексов по данным биоинформационного анализа полногеномных сиквенсов

Main differences between *Vibrio cholerae* strains – representatives of clonal complexes according to bioinformatics analysis of whole genome sequences

Детерминанты Determinants	Годы / Штаммы Years / Strains		
	2020 / 173, 220, 237, 240 (4 из 8) 2020 / 173, 220, 237, 240 (4 of 8)	2021 / 71, 87, 138 (3 из 10) 2021 / 71, 87, 138 (3 of 10)	2018 / 94 (единичный) 2018 / 94 (single)
Кластер T3SS Cluster T3SS	полный complete	–	–
Остров VPI-2 Island VPI-2	неполный incomplete	полный complete	полный complete
<i>nanH</i> *	66–67 SNP	pt	pt
<i>nagA</i> *	37 SNP	12 SNP	12 SNP
<i>vchC</i>	pt	Δ9пн без сдвига рамки Δ9bp without frame shift	Δ9пн без сдвига рамки Δ9bp without frame shift
<i>cytR</i> **	pt	11 SNP	11 SNP
<i>aphA</i> **	Δ8пн, усечен (342 пн) Δ8bp, truncated (342 bp)	pt (540 пн) pt (540 bp)	pt (540 пн) pt (540 bp)
Другие детерминанты, общие для всех штаммов и в большинстве идентичные Other determinants shared by all strains and mostly identical	остров VPI с геном <i>tcpA^{ET}</i> , основной и 3 дополнительных кластера T6SS, кластеры, ответственные за синтез цитотоксина MARTX и биопленкообразование <i>msh</i> , <i>vps1-rbm-vps2</i> , гены гемолизина <i>hlyA</i> , металлопротеаз <i>hapA</i> , <i>prtV</i> , сериновых протеаз <i>vesA</i> , <i>vesB</i> , <i>vesC</i> , <i>ivaP</i> , <i>rssP</i> цитотонического фактора/эстеразы <i>cef</i> , регуляторов <i>toxR</i> , <i>luxO</i> , <i>hapR</i> , <i>hns</i> , <i>cytR</i> , <i>vpsR</i> , <i>vpsT</i> VPI island with <i>tcpA^{ET}</i> gene, main and 3 auxilliary T6SS clusters, clusters responsible for synthesis of MARTX cytotoxin and biofilm formation <i>msh</i> , <i>vps1-rbm-vps2</i> , genes of hemolysin <i>hlyA</i> , metalloproteases <i>hapA</i> , <i>prtV</i> , serine proteases <i>vesA</i> , <i>vesB</i> , <i>vesC</i> , <i>ivaP</i> , <i>rssP</i> , cytotonic factor/esterase <i>cef</i> , regulators <i>toxR</i> , <i>luxO</i> , <i>hapR</i> , <i>hns</i> , <i>cytR</i> , <i>vpsR</i> , <i>vpsT</i>		
Отсутствующие у всех штаммов Absent in all strains	профаги CTX, preCTX, RS1, острова пандемичности VSP-1 и VSP-2, гены cholix-токсина <i>chxA</i> , термостабильного токсина <i>stn/sto</i> CTX, preCTX, RS1 prophages, pandemicity islands VSP-1 and VSP-2, genes of cholix toxin <i>chxA</i> , thermostable toxin <i>stn/sto</i>		

Примечания: pt – прототипные гены; Δ – делеция; * – гены *nan-nag*-области; ** – гены регуляторов транскрипции.

Notes: pt – prototype genes; Δ – deletion; * – genes from *nan-nag* region; ** – genes of transcription regulators.

тентный потенциал. Общим было и отсутствие ряда генетических маркеров (таблица). Вместе с тем имелись и различия по некоторым детерминантам, представленным разными аллелями.

Самым заметным отличием явилось наличие в WGSs штаммов 2020 г. кластера генов системы секреции третьего типа (T3SS), отсутствующего у штаммов 2021 и 2018 гг. Данный кластер содержал все гены регуляторов транскрипции, транслоконов и эффекторов, аллели которых отличались от таковых референс-штамма AM-19226 (AATY0200000000), но сохраняли интактность, что указывает на возможность их экспрессии. Известно, что эффекторы T3SS способствуют колонизации кишечника и вызывают тяжелую летальную диарею у лабораторных животных [39]. Высказывалось предположение о ее возможном вкладе в выживаемость вибрионов в водных ООС в ассоциации с их обитателями [40].

У представителей обоих клональных комплексов выявлены и кластеры другой контакт-зависимой системы секреции (T6SS): основные и три дополнительных [41] – Auh1, Auh2 и Auh3, тогда как Auh4 отсутствовал. Все перечисленные детерминанты T6SS с большой долей вероятности обеспечивают

экспрессию данной системы секреции, которая играет важную роль не только в персистенции, убивая конкурентные бактерии, способствуя колонизации хитина ракообразных и защищая от поедания одноклеточными хищниками [42], но и является мощным фактором патогенности, участвующим в колонизации кишечника и убивающим макрофаги [43].

Остров патогенности VPI-2 штаммов 2021 и 2018 гг. был полным, тогда как у клонов 2020 г. утратил протяженный дистальный участок, но сохранил *nan-nag*-область, ответственную за катаболизм и транспорт сиаловых кислот – источника углерода для питания как в ООС, так и в кишечнике [44]. Гены этой области различались по числу и локализации SNP у представителей двух комплексов.

У всех штаммов присутствовали интактные гены других факторов патогенности/персистенции, в большинстве своем идентичные либо близкие друг другу, кроме гена коллагеназы *vchC* штаммов 2021 и 2018 гг., содержащего делецию 9 п.н., не вызвавшую сдвига рамки считывания. С другой стороны, штаммы 2020 г. отличались усеченным геном глобального регулятора *aphA* в результате делеции 8 п.н., сдвига рамки и образования преждевременного стоп-кодона.

Таким образом, как показали данные анализа WGSs, представители обоих клональных комплексов, несмотря на некоторые различия, обладают наборами интактных детерминант факторов, обеспечивающих высокий персистентный потенциал. Очевидно, их экспрессия в совокупности с условиями ООС и явилась причиной довольно продолжительного присутствия в водоемах. Более того, не исключена и возможность переживания штамма 2018 г., который, не встретив в свое время благоприятных условий для размножения, каким-то образом сохранился и спустя три года дал начало клональному комплексу 2021 г. Все изученные штаммы представляют потенциальную опасность возникновения спорадических заболеваний либо локальных вспышек.

Проведенное специалистами Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока дополнительное молекулярно-генетическое исследование на основании MLVA-типирования по пяти локусам варибельных tandemных повторов [45] штаммов, выделенных из водоема в Приморском крае в 2021 г., подтвердило их принадлежность к одному клону: все штаммы входили в один кластер на дендрограмме (рис. 4). Характерной особенностью указанного кластера оказалось отсутствие амплификации локуса VcD. При этом, несмотря на относительно продолжительное (на протяжении двух недель) обнаружение холерного вибриона в пробах воды, изолированные штаммы характеризовались идентичным MLVA-генотипом (13_0_12_5_0) и лишь в одном случае идентифицирован однолокусный вариант с увеличенным числом повторов по VcA (14_0_12_5_0). Варианты холерно-

го вибриона с аллельным профилем, идентифицированным у приморских штаммов, ранее на территории Сибири и Дальнего Востока не обнаруживались. При реконструкции филогении с использованием глобальной выборки геномов *V. cholerae* группа штаммов из Приморского края также сформировала отдельный кластер в составе филогенетической линии L4, включающей выделенные на разных территориях в мире нетоксигенные варианты холерного вибриона. Кластер приморских штаммов дистанцирован от изолятов с других территорий Сибири и Дальнего Востока 2021 г. выделения. Уникальность молекулярно-генетических свойств клона *V. cholerae* O1 из р. Седанки Приморского края позволяет предполагать его заносное происхождение.

Изолированные в Забайкальском крае в 2021 г. два штамма *V. cholerae* O1 распределились на два самостоятельных генотипа как при MLVA-типировании, так и при полногеномном анализе. Следует отметить, что один из них по MLVA-профилю оказался идентичен изоляту из Республики Бурятия (2021 г.). Однако при полногеномном анализе, несмотря на принадлежность изолятов из Забайкальского края и Республики Бурятия к одному кластеру, штамм из Забайкальского края демонстрирует большее сходство с ранее выделенным (2019 г.) на указанной территории *V. cholerae* O1. Второй изолят из Забайкальского края входит в гетерогенную группу, включающую как ранее выделенные на данной территории штаммы, так и штаммы с других территорий, в том числе из Хабаровского края 2021 г.

Эпидемически незначимые штаммы *V. cholerae* O1 ежегодно выделяются из водных объектов в

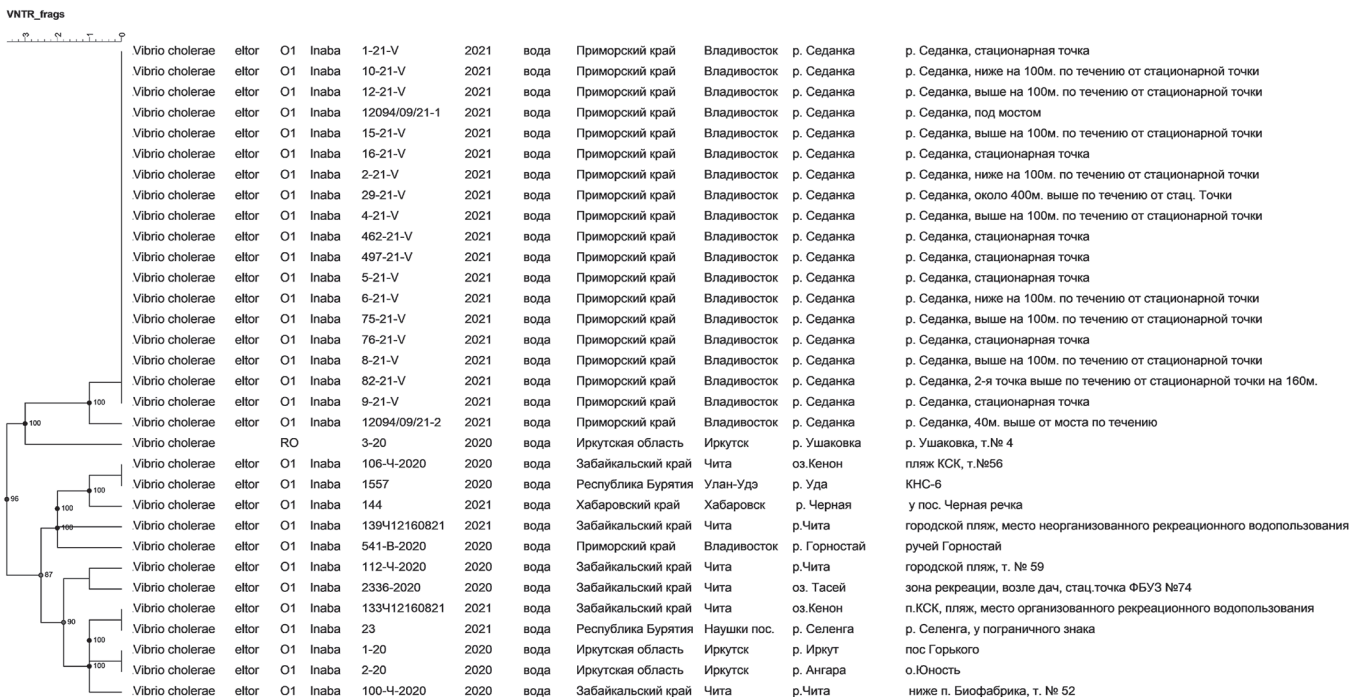


Рис. 4. Дендрограмма, построенная по алгоритму UPGMA на основании результатов MLVA-типирования штаммов *V. cholerae*, выделенных в 2020–2021 гг. на территории Сибири и Дальнего Востока

Fig. 4. Dendrogram built using the UPGMA algorithm based on the results of MLVA typing of *V. cholerae* strains isolated in Siberia and the Far East in 2020–2021

Республике Калмыкия. Результаты ретроспективного анализа свойств изолятов 2009–2018 гг., проведенного сотрудниками Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб» с помощью SNP-типирования [46], показали их генетическое разнообразие и выявили циркулирующие на этой территории уникальные сиквенс-типы, что послужило основанием для предположения об их длительной персистенции. Наряду с этим установлена генетическая близость штаммов, отнесенных к генотипу *ctxA-tcpA*⁺*VPI-2Δ*⁺*VSP*⁻, (где *VPI-2Δ*⁺ означает наличие делеций в этом острове патогенности, а *VSP* – остров пандемичности), со штаммами, обнаруженными в эндемичных по холере регионах мира, что свидетельствует о вероятности их периодического завоза на территорию России. Проведенный нами сравнительный ПЦР-, INDEL- и SNP-анализ изолятов 2015–2021 гг. также позволил выявить как «персистирующие» генотипы, так и ранее не встречавшиеся в Калмыкии, но выделявшиеся в других регионах РФ, откуда и могли быть занесены [47].

Таким образом, результаты анализа тенденций развития эпидемического процесса по холере в мире дают основание отметить, что в 2022 г., несмотря на снижение заболеваемости в странах Африки и Азии, сохраняются эпидемиологические риски завоза инфекции на территорию России. Об этом свидетельствуют зарегистрированные в 2021 г. завозы холеры (1591 случай, в основном межгосударственный, в том числе трансграничный). Установлена взаимосвязь между динамикой месячной заболеваемости в 2021 г. и имевшими место факторами эпидемиологического риска – ЧС, связанными с природными и социальными условиями.

На основании обобщения и анализа результатов мониторинга холеры в РФ в 2021 г. следует отметить, что больных (вибрионосителей) холерой не зарегистрировано. Не зарегистрировано выделение из ООС эпидемически значимых штаммов *V. cholerae*. Увеличение количества выделенных из водных объектов эпидемически незначимых штаммов, по сравнению с предыдущим годом, связано с принадлежностью ряда изолятов к клональным комплексам, а не с расширением их пространственного распространения по субъектам. Обнаружение нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O1, имеющих генотипы, которые ранее уже выявлялись у штаммов, выделенных в предыдущие годы, а также повторные выделения из одного водного объекта штаммов, принадлежащих к одному клону (клональному комплексу), на наш взгляд, может свидетельствовать об их персистентном потенциале и о наличии в водоемах условий, способствующих сохранению холерных вибрионов. Обнаружение штаммов с новыми генотипами, т.е. не встречавшимися у штаммов, изолированных из ООС в конкретном субъекте РФ, но выявлявшимися у штаммов, циркулирующих на других территориях, указывает на возможность их периодических завозов. Следовательно, прогноз об эпидемическом

благополучии и стабильности эпидемиологической ситуации по холере на территориях субъектов РФ, данный на 2021 г., полностью оправдался.

Прогноз на 2022 г. состоит в том, что будут оставаться актуальными эпидемиологические риски, связанные с возможностью завоза инфекции на территорию страны. При отсутствии их реализации эпидемиологическая обстановка по холере в России будет характеризоваться стабильностью. С высокой долей вероятности предполагается продолжение обнаружения в водных объектах окружающей среды нетоксигенных штаммов холерных вибрионов O1-серогруппы, в том числе их клонов и/или клональных комплексов, включая штаммы, которые могут явиться этиологическим фактором спорадических случаев или вспышек.

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

Список литературы

1. Charnley G.E.C., Kelman I., Murray K.A. Drought-related cholera outbreaks in Africa and the implications for climate change: a narrative review. *Pathog. Glob. Health.* 2022; 116(1):3–12. DOI: 10.1080/20477724.2021.1981716.
2. Crise Humanitaire Complexe – République démocratique du Congo: Rapport hebdomadaire de Situation Semaine 33 (du 16 au 22 août 2021) 06 septembre 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/crise-humanitaire-complexe-r-publique-d-mocratique-du-congo-4> (дата обращения 09.09.2021).
3. Nigeria and Niger. Cholera outbreak. Crisis overview. [Электронный ресурс]. URL: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/20211117_acaps_thematic_report_cholera_outbreak_in_niger_and_nigeria.pdf (дата обращения 23.11.2021).
4. Uganda: Floods, Landslides and Hailstorm. [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/MDRUG044dul1.pdf> (дата обращения 22.12.2021).
5. Uwishema O., Okereke M., Onyeaka H., Hasan M.M., Donatus D., Martin Z., Oluwatomisin L.A., Mhanna M., Olumide A.O., Sun J., Adanur I. Threats and outbreaks of cholera in Africa amidst COVID-19 pandemic: a double burden on Africa's health systems. *Trop. Med. Health.* 2021; 49(1):93. DOI: 10.1186/s41182-021-00376-2.
6. Owoicho O., Abechi P., Olwal C.O. Cholera in the era of COVID-19 pandemic: a worrying trend in Africa? *Int. J. Public Health.* 2021; 66:1604030. DOI: 10.3389/ijph.2021.1604030.
7. Носков А.К., Круликов В.Д., Москвитина Э.А., Монахова Е.В., Левченко Д.А., Янович Е.Г., Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Непомнящая Н.Б., Ежова М.И., Подойнищина О.А. Характеристика эпидемиологической ситуации по холере в мире и в Российской Федерации в 2020 г. и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021; 1:43–51. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-43-51.
8. Cholera, 2013. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2014; 89(31):345–356. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/wer/2014/wer8931.pdf?ua=1> (дата обращения 04.08.2014).
9. Cholera, 2014. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2015; 90(40):517–529. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/wer/2015/wer9040.pdf?ua=1> (дата обращения 05.10.2015).
10. Cholera, 2015. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2016; 91(38):433–440. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250142/WER9138.pdf?sequence=1> (дата обращения 26.09.2016).
11. Cholera, 2016. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2017; 92(36):521–536. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258910/WER9236.pdf?sequence=1> (дата обращения 11.09.2017).
12. Cholera, 2017. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2018; 93(38):489–497. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274654/WER9338.pdf?ua=1> (дата обращения 24.09.2018).
13. Cholera, 2018. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2019; 94(48):561–580. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274654/WER9448.pdf?ua=1> (дата обращения 01.12.2019).

14. Cholera, 2019. WklyEpidem. Rec. WHO. 2020; 95(37):441–448. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334241/WER9537-eng-fre.pdf?ua=1> (дата обращения 12.09.2020).
15. Cholera, 2020. WklyEpidem. Rec. WHO. 2021; 96(37):445–460. [Электронный ресурс]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334241/WER9537-eng-fre.pdf?ua=1> (дата обращения 29.09.2021).
16. Communicable disease threats report, 21–27 November 2021, week 47. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-21-27-november-2021-week-47> (дата обращения 29.11.2021).
17. Zohra T., Ikram A., Salman M., Amir A., Saeed A., Ashraf Z., Ahad A. Wastewater based environmental surveillance of toxigenic *Vibrio cholerae* in Pakistan. *PLoS One*. 2021; 16(9):e0257414. DOI: 10.1371/journal.pone.0257414.
18. Buggyong M.P., Izumiya H., Bilar J.M., Morita M., Arakawa E., Saito-Obata M., Oshitani H., Ohnishi M. Molecular characterization of *Vibrio cholerae* O1 isolates obtained from outbreaks in the Philippines, 2015–2016. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(11). DOI: 10.1099/jmm.0.001443.
19. Nayak S.R., Nayak A.K., Biswal B.L., Pati S., Pal B.B. Spread of Haitian variant *Vibrio cholerae* O1 causing cholera outbreaks in Odisha, India. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2021; 74(2):137–43. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.364.
20. Ekeng E., Tchatchouang S., Akenji B., Issaka B.B., Akintayo I., Chukwu C., Dano I.D., Melingui S., Ousmane S., Popoola M.O., Nzuouankeu A., Boum Y., Luquero F., Ahumbe A., Naidoo D., Azman A., Lessler J., Wohl S. Regional sequencing collaboration reveals persistence of the T12 *Vibrio cholerae* O1 lineage in West Africa. *Elife*. 2021; 10:e65159. DOI: 10.7554/eLife.65159.
21. Pal B.B., Mohanty A., Biswal B., Nayak S.R., Das B.K., Lenka P.P. Haitian variant *Vibrio cholerae* O1 Ogawa caused cholera outbreaks in Odisha. *Indian J. Med. Microbiol.* 2021; 39(4):513–17. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2021.03.019.
22. Smith A.M., Weill F.X., Njamkepo E., Ngomane H.M., Ramalwa N., Sekwadi P., Thomas J. Emergence of *Vibrio cholerae* O1 sequence type 75, South Africa, 2018–2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(11):2927–31. DOI: 10.3201/eid2711.211144.
23. Thong K.L., Tham K.B.L., Ngoi S.T., Tan S.C., Wan Yusoff W.N., Ahmad Hanapi R., Mohamad N., Teh C.S.J. Molecular characterization of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains in Malaysia revealed genetically diverse variant lineages. *Transbound Emerg. Dis.* 2021; Nov 1. DOI: 10.1111/tbed.14368.
24. Parvin I., Shahid A.S.M.S.B., Das S., Shahrin L., Ackhter M.M., Alam T., Khan S.H., Chisti M.J., Clemens J.D., Ahmed T., Sack D.A., Faruque A.S.G. *Vibrio cholerae* O139 persists in Dhaka, Bangladesh since 1993. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(9):e0009721. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009721.
25. Behera D.R., Nayak A.K., Nayak S.R., Nayak D., Swain S., Maharana P.K., Biswal B., Pany S., Pati S., Pal B.B. Genomic diversities of *ctxB*, *tcpA* and *rstR* alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Odisha, India. *Environ. Microbiol. Rep.* 2021; Oct 19. DOI: 10.1111/1758-2229.13016.
26. Ahmadi M.H. Global status of tetracycline resistance among clinical isolates of *Vibrio cholerae*: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2021; 10(1):115. DOI: 10.1186/s13756-021-00985-w.
27. Disease Surveillance, Emergency Preparedness and Response in Eastern and Southern Africa. [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/world/disease-surveillance-emergency-preparedness-and-response-eastern-and-southern-africa> (дата обращения 10.05.2021).
28. Hassan O.B., Nellums L.B. Cholera during COVID-19: The forgotten threat for forcibly displaced populations. *EClinicalMedicine*. 2021; 32:100753. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.100753.
29. AlSabri M., Alhadheri A., Alsakkaf L.M., Cole J. Conflict and COVID-19 in Yemen: beyond the humanitarian crisis. *Global Health*. 2021; 17(1):83. DOI: 10.1186/s12992-021-00732-1.
30. Cholera prevention and control. Seventy-first world health assembly, Agenda item 11.2. 26 May 2018. [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_R4-en.pdf (дата обращения 23.09.2021).
31. Yemen Country Office Humanitarian Situation Report. [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/UNICEF%20Yemen%20Humanitarian%20Situation%20Report%20-%201-31%20May%202021.pdf> (дата обращения 19.07.2021).
32. Cholera, diarrhea & dysentery update (05): Africa. Archive Number: 20210326.8271347. [Электронный ресурс]. URL: <https://promedmail.org/promed-post/?id=8271347> (дата обращения 31.03.2021).
33. Borno state ministry of health – Cholera outbreak situation report No. 2 (6th September 2021). [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/nigeria/borno-state-ministry-health-cholera-outbreak-situation-report-no-2-6th-september-2021> (дата обращения 09.09.2021).
34. Ethiopia conducts an oral cholera vaccination campaign to protect populations in cholera affected districts. [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/ethiopia/ethiopia-conducts-oral-cholera-vaccination-campaign-protect-populations-cholera> (дата обращения 04.02.2021).
35. République Démocratique du Congo: Cluster Santé Sitrep S33 Aout 2021. [Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/r-publique-d-mocratique-du-congo-cluster-sant-sitrep-s33-aout-2021> (дата обращения 01.09.2021).
36. Левченко Д.А., Кругликов В.Д., Водопьянов А.С., Непомнящая Н.Б. Способ идентификации нетоксигенных штаммов холерных вибрионов O1 серогруппы с помощью ПШР для выделения генетических детерминант. Патент РФ № 2665542, опубл. 30.08.2018. Бюл. № 25.
37. Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Водопьянов С.О., Олейников И.П. Совершенствование методики SNP-типирования штаммов *Vibrio cholerae* на основе анализа первичных данных полногеномного секвенирования. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(6):587–93. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-9.
38. Reguera G., Kolter R. Virulence and the environment: a novel role for *Vibrio cholerae* toxin-coregulated pili in biofilm formation on chitin. *J. Bacteriol.* 2005; 187(10):3551–5. DOI: 10.1128/JB.187.10.3551-3555.2005.
39. Shin O.S., Tam V.C., Suzuki M., Ritchie J.M., Bronson R.T., Waldor M.K., Mekalanos J.J. Type III secretion is essential for the rapidly fatal diarrheal disease caused by non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae*. *mBio*. 2011; 2(3):e00106–11. DOI: 10.1128/mBio.00106-11.
40. Dziejman M., Serruto D., Tam V.C., Sturtevant D., Diraphat P., Faruque S.M., Rahman M.H., Heidelberg J.F., Decker J., Li L., Montgomery K.T., Grills G., Kucherlapati R., Mekalanos J.J. Genomic characterization of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* reveals genes for a type III secretion system. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2005; 102(90):3465–70. DOI: 10.1073/pnas.0409918102.
41. Crisan C.V., Hammer B.K. The *Vibrio cholerae* type VI secretion system: toxins, regulators and consequences. *Environ. Microbiol.* 2020; 22(10): 4112–22. DOI: 10.1111/1462-2920.14976.
42. Pukatzki S., Provenzano D. *Vibrio cholerae* as a predator: lessons from evolutionary principles. *Front. Microbiol.* 2013; 4:384. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00384.
43. Blokesch M. Competence-induced type VI secretion might foster intestinal colonization by *Vibrio cholerae*: Intestinal interbacterial killing by competence-induced *V. cholerae*. *Bioessays*. 2015; 37(11):1163–68. DOI: 10.1002/bies.201500101.
44. Jermyn W.S., Boyd E.F. Characterization of a novel *Vibrio* pathogenicity island (VPI-2) encoding neuraminidase (*nanH*) among toxigenic *Vibrio cholerae* isolates. *Microbiology (Reading)*. 2002; 148(Pt 11):3681–93. DOI: 10.1099/00221287-148-11-3681.
45. Миронова Л.В., Пономарева А.С., Хунхеева Ж.Ю., Гладких А.С., Балахонов С.В. Генетическое разнообразие *Vibrio cholerae* O1 El Tor при эпидемических осложнениях в Сибирском и Дальневосточном регионах. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019; 37(4):165–72. DOI: 10.17116/molgen201937041165.
46. 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; 3:72–82. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-72-82.
47. Москвитина Э.А., Янович Е.Г., Куриленко М.Л., Кругликов В.Д., Носков А.К. Эколого-эпидемиологические аспекты контаминации *V. cholerae* O1 водных объектов в Республике Калмыкия. *Здоровье населения и среда обитания – 3НУСО*. 2021; 29(12):79–86. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-12-79-86.

References

- Charnley G.E.C., Kelman I., Murray K.A. Drought-related cholera outbreaks in Africa and the implications for climate change: a narrative review. *Pathog. Glob. Health*. 2022; 116(1):3–12. DOI: 10.1080/20477724.2021.1981716.
- Crise Humanitaire Complexe – République démocratique du Congo: Rapport hebdomadaire de Situation Semaine 33 (du 16 au 22 août 2021) 06 septembre 2021. (Cited 9 Sept 2021) [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/crise-humanitaire-complexe-r-publique-d-mocratique-du-congo-4>.
- Nigeria and Niger. Cholera outbreak. Crisis overview. (Cited 11 Nov 2021) [Internet]. Available from: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/20211117_acaps_thematic_report_cholera_outbreak_in_niger_and_nigeria.pdf.
- Uganda: Floods, Landslides and Hailstorm. (Cited 22 Dec 2021) [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/MDRUG044du1.pdf>.

5. Uwishema O., Okereke M., Onyeaka H., Hasan M.M., Donatus D., Martin Z., Oluwatomisin L.A., Mhanna M., Olumide A.O., Sun J., Adanur I. Threats and outbreaks of cholera in Africa amidst COVID-19 pandemic: a double burden on Africa's health systems. *Trop. Med. Health.* 2021; 49(1):93. DOI: 10.1186/s41182-021-00376-2.
6. Owoicho O., Abechi P., Olwal C.O. Cholera in the era of COVID-19 pandemic: a worrying trend in Africa? *Int. J. Public Health.* 2021; 66:1604030. DOI: 10.3389/ijph.2021.1604030.
7. Noskov A.K., Kruglikov V.D., Moskvitina E.A., Monakhova E.V., Levchenko D.A., Yanovich E.G., Vodop'yanov A.S., Pisanov R.V., Nepomnyashchaya N.B., Ezhova M.I., Podoinitsyna O.A. [Characteristics of the epidemiological situation on cholera in the world and in the Russian Federation in 2020 and forecast for 2021]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (1):43–51. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2021-1-43-51.
8. Cholera, 2013. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2014; 89(31):345–356. (Cited 9 Aug 2014) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/wer/2014/wer8931.pdf?ua=1>.
9. Cholera, 2014. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2015; 90(40):517–529. (Cited 5 Oct 2015) [Internet]. Available from: <https://www.who.int/wer/2015/wer9040.pdf?ua=1>.
10. Cholera, 2015. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2016; 91(38):433–440. (Cited 26 Sept 2016) [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250142/WER9138.pdf?sequence=1>.
11. Cholera, 2016. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2017; 92(36):521–536. (Cited 11 Sept 2017) [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/258910/WER9236.pdf?sequence=1>.
12. Cholera, 2017. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2018; 93(38):489–497. (Cited 24 Sept 2018) [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274654/WER9338.pdf?ua=1>.
13. Cholera, 2018. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2019; 94(48):561–580. (Cited 1 Dec 2019) [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274654/WER9448.pdf?ua=1>.
14. Cholera, 2019. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2020; 95(37):441–448. (Cited 12 Sept 2020) [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334241/WER9537-engfre.pdf?ua=1>.
15. Cholera, 2020. *WklyEpidem. Rec. WHO.* 2021; 96(37):445–460. (Cited 29 Sept 2021) [Internet]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334241/WER9537-engfre.pdf?ua=1>.
16. Communicable disease threats report, 21–27 November 2021, week 47. (Cited 29 Nov 2021) [Internet]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-21-27-november-2021-week-47>.
17. Zohra T., Ikram A., Salman M., Amir A., Saeed A., Ashraf Z., Ahad A. Wastewater based environmental surveillance of toxigenic *Vibrio cholerae* in Pakistan. *PLoS One.* 2021; 16(9):e0257414. DOI: 10.1371/journal.pone.0257414.
18. Bugayong M.P., Izumiya H., Bilal J.M., Morita M., Arakawa E., Saito-Obata M., Oshitani H., Ohnishi M. Molecular characterization of *Vibrio cholerae* O1 isolates obtained from outbreaks in the Philippines, 2015–2016. *J. Med. Microbiol.* 2021; 70(11). DOI: 10.1099/jmm.0.001443.
19. Nayak S.R., Nayak A.K., Biswal B.L., Pati S., Pal B.B. Spread of Haitian variant *Vibrio cholerae* O1 causing cholera outbreaks in Odisha, India. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2021; 74(2):137–43. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2020.364.
20. Ekeng E., Tchatchouang S., Akenji B., Issaka B.B., Akintayo I., Chukwu C., Dano I.D., Melingui S., Ousmane S., Popoola M.O., Nzouankeu A., Boum Y., Luquero F., Ahumbe A., Naidoo D., Azman A., Lessler J., Wohl S. Regional sequencing collaboration reveals persistence of the T12 *Vibrio cholerae* O1 lineage in West Africa. *Elife.* 2021; 10:e65159. DOI: 10.7554/eLife.65159.
21. Pal B.B., Mohanty A., Biswal B., Nayak S.R., Das B.K., Lenka P.P. Haitian variant *Vibrio cholerae* O1 Ogawa caused cholera outbreaks in Odisha. *Indian J. Med. Microbiol.* 2021; 39(4):513–17. DOI: 10.1016/j.ijmmb.2021.03.019.
22. Smith A.M., Weill F.X., Njamkepo E., Ngomane H.M., Ramalwa N., Sekwadi P., Thomas J. Emergence of *Vibrio cholerae* O1 sequence type 75, South Africa, 2018–2020. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27(11):2927–31. DOI: 10.3201/eid2711.211144.
23. Thong K.L., Tham K.B.L., Ngoi S.T., Tan S.C., Wan Yusoff W.N., Ahmad Hanapi R., Mohamad N., Teh C.S.J. Molecular characterization of *Vibrio cholerae* O1 El Tor strains in Malaysia revealed genetically diverse variant lineages. *Transbound Emerg. Dis.* 2021; Nov 1. DOI: 10.1111/tbed.14368.
24. Parvin I., Shahid A.S.M.S.B., Das S., Shahrin L., Ackhter M.M., Alam T., Khan S.H., Chisti M.J., Clemens J.D., Ahmed T., Sack D.A., Faruque A.S.G. *Vibrio cholerae* O139 persists in Dhaka, Bangladesh since 1993. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021; 15(9):e0009721. DOI: 10.1371/journal.pntd.0009721.
25. Behera D.R., Nayak A.K., Nayak S.R., Nayak D., Swain S., Maharana P.K., Biswal B., Pany S., Pati S., Pal B.B. Genomic diversities of *ctxB*, *tcpA* and *rstR* alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Odisha, India. *Environ. Microbiol. Rep.* 2021; Oct 19. DOI: 10.1111/1758-2229.13016.
26. Ahmadi M.H. Global status of tetracycline resistance among clinical isolates of *Vibrio cholerae*: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2021; 10(1):115. DOI: 10.1186/s13756-021-00985-w.
27. Disease Surveillance, Emergency Preparedness and Response in Eastern and Southern Africa (Cited 10 May 2021) [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/world/disease-surveillance-emergency-preparedness-and-response-eastern-and-southern-africa>.
28. Hassan O.B., Nellums L.B. Cholera during COVID-19: The forgotten threat for forcibly displaced populations. *EClinicalMedicine.* 2021; 32:100753. DOI: 10.1016/j.eclim.2021.100753.
29. Alsabri M., Alhadheri A., Alsakkaf L.M., Cole J. Conflict and COVID-19 in Yemen: beyond the humanitarian crisis. *Global Health.* 2021; 17(1):83. DOI: 10.1186/s12992-021-00732-1.
30. Cholera prevention and control. Seventy-first world health assembly, Agenda item 11.2. 26 May 2018. (Cited 23 Sept 2021) [Internet]. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA71/A71_R4-en.pdf.
31. Yemen Country Office Humanitarian Situation Report. (Cited 19 Jul 2021) [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/UNICEF%20Yemen%20Humanitarian%20Situation%20Report%20-%201-31%20May%202021.pdf>.
32. Cholera, diarrhea & dysentery update (05): Africa. Archive Number: 20210326.8271347. (Cited 31 Mar 2021) [Internet]. Available from: <https://promedmail.org/promed-post/?id=8271347>.
33. Borno state ministry of health – Cholera outbreak situation report No. 2 (6th September 2021). (Cited 9 Sept 2021) [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/nigeria/orno-state-ministry-health-cholera-outbreak-situation-report-no-2-6th-september-2021>.
34. Ethiopia conducts an oral cholera vaccination campaign to protect populations in cholera affected districts. (Cited 4 Feb 2021) [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/ethiopia/ethiopia-conducts-oral-cholera-vaccination-campaign-protect-populations-cholera>.
35. République Démocratique du Congo: Cluster Santé Sitrep S33 Aout 2021. (Cited 1 Sept 2021) [Internet]. Available from: <https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/r-publique-d-mocratique-du-congo-cluster-sant-sitrep-s33-aout-2021>.
36. Levchenko D.A., Vodop'yanov V.D., Vodop'yanov A.S., Nepomnyashchaya N.B. [A method for identifying non-toxicogenic strains of *Vibrio cholerae* serogroup O1 using PCR to isolate genetic determinants]. RF patent No. 2665542, publ. 08/30/2018.
37. Vodop'yanov A.S., Pisanov R.V., Vodop'yanov S.O., Oleinikov I.P. [Improvement of the method of SNP typing of *Vibrio cholerae* strains based on the analysis of primary data of whole-genome sequencing]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2020; 97(6):587–93. DOI: 10.36233/0372-9311-2020-97-6-9.
38. Reguera G., Kolter R. Virulence and the environment: a novel role for *Vibrio cholerae* toxin-coregulated pili in biofilm formation on chitin. *J. Bacteriol.* 2005; 187(10):3551–5. DOI: 10.1128/JB.187.10.3551-3555.2005.
39. Shin O.S., Tam V.C., Suzuki M., Ritchie J.M., Bronson R.T., Waldor M.K., Mekalanos J.J. Type III secretion is essential for the rapidly fatal diarrheal disease caused by non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae*. *mBio.* 2011; 2(3):e00106–11. DOI: 10.1128/mBio.00106-11.
40. Dziejman M., Serruto D., Tam V.C., Sturtevant D., Diraphat P., Faruque S.M., Rahman M.H., Heidelberg J.F., Decker J., Li L., Montgomery K.T., Grills G., Kuchelapati R., Mekalanos J.J. Genomic characterization of non-O1, non-O139 *Vibrio cholerae* reveals genes for a type III secretion system. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2005; 102(90):3465–70. DOI: 10.1073/pnas.0409918102.
41. Crisan C.V., Hammer B.K. The *Vibrio cholerae* type VI secretion system: toxins, regulators and consequences. *Environ. Microbiol.* 2020; 22(10):4112–22. DOI: 10.1111/1462-2920.14976.
42. Pukatzki S., Provenzano D. *Vibrio cholerae* as a predator: lessons from evolutionary principles. *Front. Microbiol.* 2013; 4:384. DOI: 10.3389/fmicb.2013.00384.
43. Blokesch M. Competence-induced type VI secretion might foster intestinal colonization by *Vibrio cholerae*: Intestinal interbacterial killing by competence-induced *V. cholerae*. *Bioessays.* 2015; 37(11):1163–68. DOI: 10.1002/bies.201500101.
44. Jermyn W.S., Boyd E.F. Characterization of a novel *Vibrio* pathogenicity island (VPI-2) encoding neuraminidase (*nanH*) among toxigenic *Vibrio cholerae* isolates. *Microbiology (Reading).* 2002; 148(Pt 11):3681–93. DOI: 10.1099/002221287-148-11-3681.
45. Mironova L.V., Ponomareva A.S., Khunkheeva Zh.Yu., Gladkikh A.S., Balakhonov S.V. [Genetic diversity of *Vibrio cholerae*

rae O1 El Tor during epidemic complications in the Siberian and Far Eastern regions]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2019; 37(4):165–72. DOI: 10.17116/molgen201937041165.

46. 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-toxicogenic strains of *Vibrio cholerae* O1 biovar El Tor isolated in Russia and in cholera-endemic territories]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; (3):72–82. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-72-82.

47. Moskvitina E.A., Yanovich E.G., Kurylenko M.L., Kruglikov V.D., Noskov A.K. [Ecological and epidemiological aspects of *V. cholerae* O1 contamination of water bodies in the Republic of Kalmykia]. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya [Public Health and Life Environment]*. 2021; 29(12):79–86. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-29-12-79-86.

Authors:

Noskov A.K., Kruglikov V.D., Moskvitina E.A., Monakhova E.V., Chemisova O.S., Soboleva E.G., Vodopyanov A.S., Stenina S.I., Pisanov R.V., Levchenko D.A., Podoinitsyna O.A., Nepomnyashchaya N.B., Ezhova M.I. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M. Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aaaanet.ru.

Mironova L.V. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Kritsky A.A. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Lopatin A.A., Ivanova S.M. Plague Control Center. 4, Musorgskogo St., Moscow, 127490, Russian Federation. E-mail: protivochym@nlm.ru.

Об авторах:

Носков А.К., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А., Монахова Е.В., Чемисова О.С., Соболева Е.Г., Водопьянов А.С., Стенина С.И., Писанов Р.В., Левченко Д.А., Подойницына О.А., Непомнящая Н.Б., Ежова М.И. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaaanet.ru.

Миронова Л.В. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилисера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Крицкий А.А. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Лопатин А.А., Иванова С.М. Противочумный центр. Российская Федерация, 127490, Москва, ул. Мусоргского, 4. E-mail: protivochym@nlm.ru.