

Холера Бенгал: эпидемиологический мониторинг и геномный анализ штаммов *Vibrio cholerae* O139

Э. А. Москвитина*

ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону

Резюме

Актуальность. Вспышки, спорадические случаи и межконтинентальные завозы холеры Бенгал, вызываемые выявленной впервые в 1992 г. *Vibrio cholerae* O139 серогруппы, отмечаются ежегодно преимущественно в Азии. *V. cholerae* O139 и *V. cholerae* O1 генетически родственны, и вызываемая ими болезнь протекает одинаково. **Цель.** Охарактеризовать распространение холеры Бенгал в России и мире во взаимосвязи со свойствами *V. cholerae* O139. **Результаты.** Приведены данные об эпидемических проявлениях холеры Бенгал во взаимосвязи с фенотипическими и молекулярно-биологическими свойствами *V. cholerae* O139. Описана эволюция генома и последовательные события интродукции *V. cholerae* O139. **Заключение.** Регистрация единичных случаев холеры Бенгал в последнее десятилетие, выявление в Китае большого холерой, вызванной *V. cholerae* O139 с геном *ctxAB+*, лекарственная устойчивость к ряду антибиотиков делает холеру Бенгал в настоящее время существенной проблемой.

Ключевые слова: холера Бенгал, распространение, *V. cholerae* O139, фенотипические и генотипические свойства
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Москвитина Э. А. Холера Бенгал: эпидемиологический мониторинг и геномный анализ штаммов *V. cholerae* O139. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(6):160-168. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-160-168>

Cholera Bengal: Epidemiological Monitoring and Genomic Analysis of Strains *V. cholerae* O139

EA Moskvitina**

Federal State Health Care Institution "Rostov-on-Don Anti-plague Institute" of the Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

Relevance. Major outbreaks, sporadic cases and intercontinental shipments of Bengal cholera caused by *Vibrio cholerae* O139 occurred from 1992 to 2018 in 26 countries, including 16 Asian countries. **Aim.** To characterize the spread of Bengal cholera in the world, including in Russia, in relation to the properties of *V. cholerae* O139. **Results.** Data on epidemic manifestations of Bengal cholera in the world, including in Russia, in relation to the phenotypic and molecular biological properties of *V. cholerae* O139 strains are presented. The evolution of their genome and the successive events of the introduction of *V. cholerae* O139 are described.

Conclusion. The isolation of *V. cholerae* O139 from a patient with *ctxAB+* gene, drug resistance to a number of antibiotics in China in 2023 indicates that the problem of Bengal cholera has been continued still in the modern period.

Keywords: Bengal cholera, distribution, *V. cholerae* O139, phenotypic and genotypic characteristics

No conflict of interest to declare.

For citation: Moskvitina EA. Cholera Bengal: epidemiological monitoring and genomic analysis of strains *V. cholerae* O139. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(6):160-168 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-6-160-168>

В период седьмой пандемии холеры, обусловленной *Vibrio cholerae* O1 El Tor, в 1990-е гг. зарегистрированы крупные вспышки холеры Бенгал, вызванные *V. cholerae* O139, в Азии с завозами в страны Европы и Америки. Следует отметить, что в эндемичных по холере регионах происходила смена возбудителя холеры с доминированием *V. cholerae* O139 или *V. cholerae* O1 El Tor. Установлено, что эпидемический клон *V. cholerae* O139, в геноме которого произошла замена кластера,

кодирующего биосинтез O-антигена, является производным штамма *V. cholerae* O1 El Tor седьмой пандемии. В результате этого события вибрионами была утрачена способность к продукции O1 антигена, взамен которого стал экспрессироваться O139 антиген. Общий план организации генома *V. cholerae* O139 близок к *V. cholerae* O1 El Tor [1,2]. В настоящее время создается впечатление, что холера, обусловленная холерными вибрионами O139 серогруппы, исчезла.

* Для переписки: Москвитина Эльза Афанасьевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, 344002, г. Ростов-на-Дону, М. Горького, 117/40. +7 (863) 240-27-03, +7 (863) 2-34-38-17, Elza_epid@mail.ru. ©Москвитина Э. А.

** For correspondence: Moskvitina Elsa A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rospotrebnadzor, 117/40, Gorky street, Rostov-on-Don, 344002, Russia. +7 (863) 240-27-03, +7 (863) 2-34-38-17, Elza_epid@mail.ru. ©Moskvitina EA.

Цель – охарактеризовать распространение холеры Бенгал в России и мире во взаимосвязи со свойствами *Vibrio cholerae* O139.

В обзоре анализировались публикации, представленные в авторитетных отечественных и зарубежных медицинских информационных базах (Федеральная электронная медицинская библиотека (ФЭМБ), RusMed, PubMed, Web of Science), Weekly Epidemiological Record of World Health Organization, а также результаты собственных исследований с использованием проблемно-ориентированной базы данных «Холера Бенгал. Эпидемиологический анализ заболеваемости в мире», разработанной во ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт», глубина ретроспективы с года выявления *Vibrio cholerae* O139 – 1992 г.

Распространение холеры Бенгал

До 1992 г. два биовара *V. cholerae* O1 *classical* и *V. cholerae* O1 El Tor были ответственны за пандемическое распространение холеры с 1817 г. по 1925 г. (I–VI пандемии) и с 1961 г. по настоящее время (VII пандемия). В 1992 г. появилась информация о эпидемии холероподобного заболевания, вызванного неустановленным тогда возбудителем *V. cholerae* O139 в Индии, затем – в Бангладеш [3]. В течение нескольких месяцев после появления в Мадрасе *V. cholerae* O139 распространился по Индийскому субконтиненту, проникнув в соседние азиатские страны [4–6]. Стремительность распространения холеры, вызванной *V. cholerae* O139, во времени и пространстве явилась основанием для прогнозирования некоторыми зарубежными исследователями возможности начала восьмой пандемии холеры [7]. Однако эксперты ВОЗ высказали точку зрения, что глобальная угроза распространения инфекции маловероятна [8]. При эпидемиологическом мониторинге холеры, обусловленной *V. cholerae* O139, установлено, что крупные вспышки, спорадические случаи и завозы имели место с 1992 г. по 2018 г. в 26 странах, в том числе в 16 странах Азии. Холера Бенгал зарегистрирована в Индии (1992–1996 гг., 1998 г., 2001–2002 гг., 2011–2015 гг.), Бангладеш (1992 г., 1993 г., 2002 г., 2013–2014 гг., 2020 г.), Камбодже (1993 г.), Китае (1993 г., 1998 г., 2003–2005 гг., 2007–2014 гг., 2023 г.), Непале (1993 г.), Пакистане (1993 г.), Мьянме (1994–1995 гг.), Таиланде (1994 г., 2007–2008 гг.). Зафиксированы завозы без последующего распространения в Малайзию, Южную Корею, Шри-Ланку (1993 г.), Таиланд (1993 г.), Узбекистан (1993 г.), Казахстан (1993 г.), Японию (1994 г., 1997 г.), Тайвань (1997 г.), Сингапур (1994 г.), Кыргызстан (1994 г.); в Америку, США (1993 г., 2009 г.); Европу, Великобританию (1993 г.), Эстонию (1993 г.), Германию (1993–1994 гг.), Данию, Швейцарию (1994 г.), Украину (2007 г.) [9–19]. При этом 99,9% случаев холеры, обусловленной *V. cholerae* O139, в мире приходилось на страны Азии с показателями заболеваемости

от 2,196⁰/₀₀₀₀ (1992 г.) до 0,0001⁰/₀₀₀₀ (2010–2011 гг.; 2015 г.), составив, например, в Пакистане 0,06⁰/₀₀₀₀, в Индии – 109,8⁰/₀₀₀₀. Летальность – 1,0%–5,0%.

Особенностью эпидемиологической ситуации в 1990-е гг. был завоз холеры, вызванной *V. cholerae* O139, в Ростовскую область, в 1993 г. туристами, возвратившимися из Индии [21]. Ситуация повторилась в 2008 г., когда имел место завоз этой инфекции в Республику Башкортостан, также из Индии [22].

Биологические свойства штаммов *V. cholerae* O139

Впервые идентифицированный в Мадрасе (ныне известном как Ченнаи – Chennai, южная Индия), уникальный для того времени штамм *V. cholerae* O139 не агглютинировался холерными O1 диагностическими сыворотками, а также существовавшими в то время сыворотками к холерным вибрионам 138 других серологических групп. Штаммы холерных вибрионов неизвестной не O1 серогруппы, выделенные от больных холерой в 1992–1993 гг., в результате изучения в Национальном институте холеры и кишечных инфекций в Калькутте были идентифицированы как содержащие *ctx* ген холерного токсина (СТ) холерные вибрионы O139 серогруппы. Эту серогруппу имеют «Бенгальский», «Бенгал» из-за ее первого появления в окрестностях Бенгальского залива [23–25]. Наряду со сходством с *V. cholerae* O1 El Tor, идентичности последовательности гена *ctxB* [26,27], бенгальские штаммы имели принципиальное отличие по продукции ранее неизвестного O139-антигена и полисахаридной капсулы [28], что, как было установлено U.H. Stroehner U. H, et al. (1995) и F. R. Mooi et E. M. Bik (1997), явилось результатом замены локуса O1 *rfb* (с 1999 г. – *wbf* [31], экзогенной ДНК, кодирующей гены O139 антигена, а также капсульных полисахаридов. При этом *wbf* (*rfb*) – локус холерных вибрионов O1, O139, O2, O22 и O155 серогрупп тесно ассоциирован с инсерционным элементом IS1358, что может играть важную роль в расшифровке механизма эволюции *wbf* (*rfb*)-генов и, следовательно, образования новых антигенных вариантов, поскольку именно в областях, где расположены IS-элементы, чаще всего и происходят генетические перестройки. При этом у холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп имеется всего по одной копии IS1358, у O2 – четыре, у других серогрупп – больше. Исследование этой области показали наличие генетического родства *V. cholerae* O1 и *V. cholerae* O22. При этом гомология генов *wb* кластеров O139 и O22, по данным ДНК-ДНК гибридизации, составила 91% [31], на основании чего высказано предположение, что донором генов O139 антигена и полисахаридной капсулы мог быть штамм *V. cholerae* O22 [32,33].

V. cholerae O139 отличались от *V. cholerae* O1 не только по антигенной структуре, но и по устойчивости к сульфаметоксазолу, триметоприму, стреп-

томицину и фуразолидону, что было связано с наличием SXT конъюгативного транспозона [34]. Вместе с тем при молекулярном анализе штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в 1995 г. в Бангладеш, после временного вытеснения их *V. cholerae* El Tor, выявлено 68,6% токсигенных штаммов, чувствительных к антибиотикам за счет возможной делеции области размером 3,6 т.н. элемента SXT [35]. *V. cholerae* O139, выделенные в Индии и Бангладеш в 1996–1997 гг., были различными в структуре и организации генетического элемента СТХ (СТХф). В частности, у штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в Дакке, две копии элемента СТХ были расположены в тандеме, как у эпидемических штаммов *V. cholerae* O139 1992 г. Штаммы *V. cholerae* O139 из Калькутты, напротив, несли три копии генетического элемента СТХ (СТХф), расположенные в тандеме. Сделано предположение, что реорганизация генетического элемента СТХ (СТХф) у штаммов *V. cholerae* O139 Calcutta, возможно, способствовала возрождению этой серогруппы в Индии [36].

J.J. Mekalanos, et al. (1997) в работе «Cholerae: Molecular basis for emergence and pathogenesis» высказали точку зрения, что в эволюции пандемических клонов *V. cholerae* O1 существенную роль играет горизонтальная передача *ctx*-гена, но неизменным участником события является микроб и бактериофаг (филаментозные фаги), а место, где оно происходит, – кишечник человека. Совокупность полученных сведений при анализе генетического контроля биосинтеза O139-антигена и полисахаридной капсулы позволила сделать, наряду с другими, предположение, что появление O-антигенного кластера, отличающегося от O1, помогало холерным вибрионам O139 преодолеть иммунитет у взрослой части населения, имевшей его к холерным вибрионам O1, распространению нового возбудителя холеры на различных континентах.

При рассмотрении хронологии появления холеры Бенгал в странах Азии небезынтересны данные о генетическом разнообразии и изменении генотипов *V. cholerae* O139 еще на ранних этапах их роли как возбудителя инфекции. Так, эпидемии холеры в Индии и Бангладеш в 1992–1993 гг., связанные с первым появлением *V. cholerae* O139, были вызваны штаммами, принадлежащими к риботипам B-I и B-II, с обнаружением в последующие годы штаммов *V. cholerae* O139 с новыми риботипами, обозначенными как B-VIIIa, B-VIIIb и B-IX, которые обусловили локальные вспышки в последующие годы [23]. При генетическом анализе профагов СТХф во взаимосвязи с аллелями *ctxB* и *rstR* выявлено преобладание двух новых генотипов холерного токсина (СТ), комбинаций аллелей, приведших к вариантным СТХф в штаммах, выделенных в Калькутте в 1993–2005 гг. Один из новых генотипов *V. cholerae* O139 *ctxB4* с фагом СТХф^{Calc} впервые появился в 1996 г., генотип *V. cholerae* O139 *ctxB5*

с СТХф^{ET}, *rstR* – в 1998 г., *V. cholerae* O139 *ctxB3* с прототипным СТХф^{ET} постепенно исчез, и с 2002 г. преобладающими профагами стали СТХф^{Calc} с генотипом *ctxB4* и СТХф^{ET} *ctxB5*. При периодической заболеваемости в течение более десятилетия в Калькутте были обнаружены пять генотипов СТ у штаммов O139. Это позволило сделать заключение, что указанные генетические изменения в штаммах *V. cholerae* O139 не способствуют их сохранению и распространению среди населения [38]. Спорадические случаи холеры в Дели в 2001–2006 гг. были преимущественно вызваны *V. cholerae* O139 с генотипом *ctxB1* субъединицы В холерного токсина, а также *V. cholerae* O139 с генотипами *ctxB3* и нового, *ctxB4*. При этом у всех штаммов был обнаружен интегративный конъюгативный элемент с преобладанием резистентности к ампициллину, фуразолидону и налидиксовой кислоте с сохранением чувствительности штаммов, выделенных в 2004–2006 гг., к ко-тримоксазолу [39]. При секвенировании штаммов *V. cholerae* O139, выделенных от больных с диареей в штате Kerala (Южная Индия) в 2011 г., выявлен ген *ctxB* классического типа у 16 штаммов с СТХф^{Calc} и у одного – с СТХф^{ET} с мутацией в 28-м аминокислотном положении Асп-Ала СТХф^{Calc}. Это свидетельствовало о генетической рекомбинации или мутации в консервативном *rrn*-опероне этого микроорганизма, о вариациях СТХф, которые могут иметь значение в эволюции [40].

Секвенирование клинических и водных штаммов *V. cholerae* O139, вызвавших вспышку холеры в 2017 г. в штате Одиша (Odisha), показало, что ген *ctxB* был прототипом *ctxB* *V. cholerae* El Tor с единственной мутацией в гене *ctxB* в положении 132 аминокислотной последовательности и цистеина, замещенного глутамином, что указывало на выявление нового генотипа [41]. Наличие генетических изменений в генах *ctxB*, *tcpA* и *rstR* в штаммах *V. cholerae* O139, выделенных в 1999–2017 гг. в Индии, в штате Одиша, отмечено также в работе D.R. Behera, et al. (2022).

В 1992–1993 гг. в Бангладеш штаммы *V. cholerae* O139 быстро вызвали эпидемию, заменив циркулировавшие штаммы *V. cholerae* O1. При изучении клонального разнообразия *V. cholerae* O139, выделенных от больных холерой и из поверхностных водоемов в 1995–1996 гг., установлено появление нового клона токсигенных штаммов *V. cholerae* O139 IV риботипа. Более поздние штаммы, выделенные в 1993–1997 гг., содержали ген *ctxB3* типа El Tor, штаммы *V. cholerae* O139, выделенные в 1999 г., 2001 г., 2005 г. – *ctxB4*, в 1998 г., 2000 г., 2002 г. – *ctxB4* и *ctxB5*. Кластеры генов патогенности VPI-1 и острова пандемичности VSP-I и VSP-II *V. cholerae* O139 не отличались от штаммов *V. cholerae* O1 El Tor [43,44]. Большинство изолятов O139 2004 г., содержали ген *ctxB1*, многие – *ctxB3* или новый тип *ctxB4*. В исследовании Nusrin S, et al. ген *ctx* был впервые обнаружен

в малой хромосоме *V. cholerae* O139, один изолят содержал 5 копий элемента CTX, из которых три были укорочены [45].

В 2002 г. в Дакке и прилегающих районах Бангладеш было зарегистрировано более 30 тыс. случаев холеры, вызванной *V. cholerae* O139. При оценке этой ситуации Sh.M. Faruque, et al. (2003) установили идентичные схемы рестрикции генов рРНК и принадлежность к риботипу В-II как у эпидемических штаммов *V. cholerae* O139, появившихся в 1992–1993 гг. При этом штаммы *V. cholerae* O139, выделяемые с 1992 г. по 1998 г., несли профаг CTX_φ^{ET}, тогда как недавно возникшие эпидемические штаммы – профаг CTX_φ^{Calc} в дополнение к профагу CTX_φ^{ET}. Все штаммы были положительными по генам *ctxA*, *tcpA*, *tcpl*, *acfB*, *toxT*, *zot* и *toxR*. В результате сделано заключение, что эпидемические штаммы 2002 г., по-видимому, возникли в результате приобретения фага CTX_φ^{Calc} штаммами, которые первоначально содержали только профаг CTX_φ^{ET}, поскольку новые штаммы несли оба профага, то это свидетельствует об изменении в генотипе CTX_φ. Полногеномное секвенирование штаммов *V. cholerae* O139, выделенных от больных холерой в Бангладеш в 2013–2014 гг., показало, что они были филогенетически тесно связаны с токсигенными, ранними изолятами *V. cholerae* O139 из этой и других стран. Один из изолятов оказался нетоксигенным *V. cholerae* O139 [47]. При эпидемиологическом надзоре за холерой в Даккской больнице Матлаб (Matlab) Международного центра исследований диарейных болезней в Бангладеш (ICDDR) выявлено в 1993–2020 гг. 2058 случаев холеры, вызванных *V. cholerae* O139. Установлено формирование у штаммов *V. cholerae* O139 устойчивости к тетрациклину в начале 2000-х г. и эритромицину – с 2009 г., в тоже время чувствительность к ципрофлоксацину и азитромицину была высокой [48].

По мере распространения по Азиатскому континенту *V. cholerae* O139 был выявлен в Китае в 1993 г. с распространением в Синьцзян-Уйгурском автономном районе, провинции Чжэцзян, в городах Пекин, Шанхай и других. *V. cholerae* O139 стал доминирующим штаммом, по сравнению с *V. cholerae* El Tor. Секвенирование изолированных в 1993–2013 гг. *V. cholerae* O139 в провинции Гуандун показало, что 113 (91,7%) изолятов обладали аллелем El Tor *ctxB* (генотип *ctxB3*); семь имели классический генотип *ctxB1*) и три – новый генотип *ctxB5* с сохранением относительно однородной клональной структуры [18,49]. B.S. Li, et al. (2016) при характеристике 211 штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в различных местностях Китая в 1993–2012 гг. от больных (n = 92) и из объектов окружающей среды (n = 119), установили, что среди клинических штаммов 88 (95,7%) были токсигенными, по сравнению с 47 (39,5%) из 119 природных штаммов. В клинических штаммах протестированы гены субъединицы В холерного токсина (*ctxB*), гены *rtxC* RTX токсина, восемь типов *rstR*,

включая *rstR*^{ET}, *rstR*^{class}, *rstR*^{calc}, *rstR*-4, *rstR*-5, *rstR*-6, *rstR*-232 и *rstR*^{VC06-18}, а также *tcpA*^{ET}, *VSP*-I/II, *профаг* CTX_φ^{ET}. В подгруппе из 42 токсигенных штаммов, которые были типированы также методом мультилокусного секвенирования (MLST), все штаммы отнесены к идентичному MLST-типу последовательности клинического штамма (MO45), выделенного во время вспышки, берущей начало в Индии. Эти данные позволили исследователям предположить, что токсигенные штаммы *V. cholerae* O139, широко разделенные географически, демонстрируя некоторое разнообразие, в течение двадцатилетнего периода сохранили устойчивую клональную структуру и генетическое родство.

Небезынтересны данные Y. Luo, et al. (2022), касающиеся геномной эпидемиологии *V. cholerae* O139 на примере штаммов, выделенных в 1994–2018 гг. в провинции Чжэцзян. Исследователи показали, что *V. cholerae* O139 были в основном *ctxB3* генотипа (> 90%), небольшую долю составили холерные вибрионы O139 генотипов *ctxB1* и *ctxB5*. Было установлено также наличие в большинстве штаммов генов устойчивости к антимикробным препаратам *varG* и *catB9*; *floR*, *dfr18*, *sul2*, *aph(3»)-Ib* и *aph(6)-Id*, включая штаммы из Индии, Бангладеш, Таиланда, взятые в исследование для сравнения. При этом 71,2% изолятов (74 из 104) имели мутации, связанные с устойчивостью к хинолонам. На основании наличия генов антимикробной резистентности, обуславливающих резистентность, сделан вывод, что эволюция устойчивости к противомикробным препаратам существенно менялась с течением времени. Не исключалось, что *V. cholerae* O139 распространился в окружающую среду в провинции Чжэцзян, сформировав местный резервуар. Однако при отборе проб речной воды в течение двух лет в двух городах провинции Чжэцзян выявлены только штаммы *V. cholerae* non O1/non O139. При этом отбор проб совпал с выделением холерных вибрионов O139 от больных в этих городах. Сделан вывод о маловероятной связи этих случаев инфицирования *V. cholerae* O139 с местными водными объектами.

Для более полного понимания влияния *V. cholerae* O139, выделенных из объектов окружающей среды, на эпидемиологическую ситуацию были протестированы штаммы, выделенные от больных и из воды эстуария реки Чжуцзян в 2006–2008 гг., на наличие генов *ctxA*, *tcpA*, *tcpl*, *zot*, *ace*, *hlyA*, *st*, *ompU*. Семь из восьми маркеров вирулентности были выявлены в шести клинических штаммах и одном из окружающей среды. Один клинический и один штамм из окружающей среды были положительны по шести маркерам вирулентности, что указывало на возможную реализацию соответствующего фактора передачи возбудителя инфекции [49]. В этой же работе при секвенировании положительных ампликонов 136 клинических штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в 1993–2013 гг. в провинции Гуандун Китая, по-

казано, что 113 штаммов (91,7%) несли аллель *ctxB3*, семь содержали аллели гена В-субъединицы *ctxB1* классического типа, а еще три – аллели гена В-субъединицы *ctxB5*. Результаты исследований позволили авторам предположить, что клинические штаммы *V. cholerae* O139 сохранили клональную структуру с некоторыми генетическими изменениями.

Рассматривая распространение холеры Бенгал, нельзя не отметить имевшие место завозы на Африканский континент, что подтверждено при выяснении эволюционных связей и молекулярного разнообразия штаммов холерных вибрионов, выделенных от больных и из объектов окружающей среды в Азии, Африке и Южной Америке. В частности, клинические штаммы *V. cholerae* O1 и *V. cholerae* O139 из Африки были генетически близкородственны и вошли в одну группу со штаммами, ответственными за эпидемии в Индии, Бангладеш и Таиланде [50]. В работах, посвященных изучению *V. cholerae* O139 на молекулярном уровне, имеются упоминания об обнаружении вибрионов из объектов окружающей среды в странах Латинской Америки, в частности, Аргентине и Мексике. При этом отмечено генетическое разнообразие нетоксигенных вибрионов из Аргентины, Шри-Ланки и Бангладеш [51], сходство также нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O139 с *V. cholerae* O1 Эль Тор, серовара Огава, изолированных в Мексике [52].

Штаммы *V. cholerae* O139, выделенные от прибывших из Индии в Россию в 1993 г., по фенотипическим и генотипическим свойствам, в частности, набору и регуляции экспрессии факторов патогенности не отличались от возбудителя седьмой пандемии холеры, *V. cholerae* O1 El Tor. Методом молекулярного зондирования было определено наличие холерного токсина в геноме штаммов. Токсинопродукция установлена также в ИФА с моноклональными антителами к токсину *V. cholerae* *classica*. У штаммов были выявлены нейраминидазная, лецитиназная и протеазная активности, а также способность к диссеминации в различные органы и ткани зараженных экспериментальных животных. Выделенные штаммы оказались чувствительными к левомицитину, тетрациклину, ципрофлоксацину, вибромицину, эритромицину, неомицину и фуразолидону. Сравнительное изучение выделенных в Ростовском-на-Дону противочумном институте трех штаммов *V. cholerae* не O1 группы со штаммом MO-45 (полученным из департамента микробиологии медицинского факультета университета г. Киото, Япония) показало, что штаммы относятся к *V. cholerae* O139 [53]. При микробиологическом мониторинге контаминации холерными вибрионами O1/O139 водных объектов штаммы впервые в России были выделены в Новосибирской области в 1996 г., впоследствии в разные годы в Московской (1997–1999 гг., 2001–2002 гг., 2005–2006 гг., 2008 г.) и Ростовской областях (1999 г.), Республике Калмыкия (1999 г., 2001 г.),

Иркутской (1999 г., 2000 г., 2006 г.), Кемеровской (2003 г.), Челябинской (2010 г., 2012 г.) областях, Хабаровском крае (2001 г., 2003 г.) [54]. В последующие годы выявление *V. cholerae* O139 не отмечено. А. А. Французов и др. (2000) выделение *V. cholerae* O139 в 1999 г. из поверхностного водоема в Республике Калмыкия связывали с завозом паломниками-буддистами из Индии и Непала.

При сравнительном анализе геномов токсигенных и нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в России в пробах клинического материала и из водных объектов с использованием ПЦР, установлены значительные различия в их структуре. В геноме клинических штаммов присутствовали гены патогенности (*ctxAB*, *tcpA*, *hap*, *toxR*, *toxT*, *zot*, *ace*), а также последовательность *attRS*, служащая сайтом интеграции для фага CTXφ. В хромосомах штаммов *V. cholerae* O139, выделенных из воды, указанные гены и сайт *attRS* не обнаружены. Отсутствие основных генов патогенности, включая гены *tcpA*, служащие рецепторами для фага CTXφ, а также сайта внедрения этого фага у штаммов *V. cholerae* O139, выделяемых из водных объектов в различных субъектах Российской Федерации, свидетельствовали о том, что они являются эпидемически незначимыми [56]. У нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в Краснодарском крае и Астраханской области из водных объектов, были выявлены гены *chxA* холерного токсина (*Chx*), которому отводится роль фактора, способствующего колонизации водных ракообразных и угнетающего рост дрожжевых грибов, т.е. повышающего персистентный потенциал вибрионов в объектах окружающей среды [57].

Эволюция генома *V. cholerae* O139

На основании генетического разнообразия бенгальских штаммов установлена эволюция их генома. В этом контексте заслуживают внимания исследования Т. Ramamurthy, et al. (2022), анализируя временную филогеографию эпидемий *V. cholerae* O139 в Азии, представили пространственно-временное распределение штаммов *V. cholerae* O139 ($n = 418$) и ранее изученных представителей линии O1 7PET ($n = 253$) [58]. При этом геномы *V. cholerae* O139 были сгруппированы в монофилетическую линию, имеющую общего предка со штаммом 7 PET волны-2 1989 г., THSTI_V12 (тип *ctxB3*), выделенным в Калькутте. Исследователями определены три различных клада *V. cholerae* O139, которые представляли последовательные события появления и интродукции в виде перекрывающихся во времени волн. Для соответствия названиям с широко принятыми 7PET-волнами (кладами) – 1, 2 и 3 исследователи назвали их O139 волнами (кладами) – А, В и С.

Первая волна, O139 волна-А, началась в 1992 г. в Мадрасе и Калькутте с последующим распространением на другие индийские города (Мадурай, Веллор, 1992–1994 гг.) и была единственной волной,

достигшей других азиатских стран (Малайзия, Китай, Бангладеш, Мьянма и Таиланд, 1994–1995 гг.). Штаммы *V. cholerae* O139 волны А наблюдались только в 1992–1998 гг. и дали начало второй волне O139 – волне-В, которая охватила 1994–2015 гг. и временно наложилась на O139 волну-А. Впервые доминировавшие в Нагпуре в 1994 г. штаммы выявлялись в Калькутте с 1996 г. по 2000 г. с завозом в Бангладеш. К волне-В O139 отнесены штаммы из Веллоры, Аурангабада (1997–2000 гг.), которые были тесно связаны со штаммами из Калькутты, как и штаммы, появившиеся в Дели в 2001 г. и снова в Веллоре в 2003 г. и 2005 г. Третья волна, O139 волна-С, наблюдалась в Индии, Калькутте и Дели, а также Бангладеш, где она возникла в 2013–2014 гг. Эта волна наложилась на волну-В O139, при этом штаммы *V. cholerae* O139 встречались одновременно в Бангладеш в 2002 г. и в Индии, Веллоре, в 2003 г., не выходя за пределы этих стран.

Геномное исследование штаммов *V. cholerae* O139 позволило выделить два ключевых эволюционных изменения в их геноме, которые, возможно, были ответственны за исчезновение генетически различных, но перекрывающихся во времени O139 волны-А и O139 волны-С. По мере развития волн произошел переход от гомогенного генотипа *ctxB3* в O139 волне-А к гетерогенному присутствию различных аллелей *ctxB*: *ctxB4* и *ctxB5* и трех новых вариантов в O139 волне-А (*ctxb3* + F69L, $n = 1$) и волне-С (H20, D24, A28, H34, T36, Y39, F46, K55, T68; $n = 2$). Отмечены ограниченные вариации в других маркерах вирулентности серогруппы O139 по всей линии 7PET. За исключением гена *rtxA*, который отсутствовал в пяти штаммах O139 волны-В, другие ключевые генные маркеры, такие как *als*, *makA*, *ompU*, *mshA*, *vasX*, *hlyA*, *vgrG* и *toxR*, присутствовали почти во всех штаммах (99,5%). Гены токсинов *zot* и *ace*, кодируемые фагом CTXφ, отсутствовали у 29 *ctxB*-негативных штаммов. В то же самое время в кластерах геномов O139 волны-С гены *zot* и *ace* были сохранены. Общий геном *V. cholerae* O139 включал в общей сложности 6362 гена. В то время как 3147 генов присутствовали у 99–100% штаммов, представляя основной геном, 239 генов формируют «мягкое ядро» генома (присутствуют у 95–99% геномов), а 235 генов были общими для 15–95% штаммов, вместе представляя собой вспомогательные гены со средней частотой встречаемости и 2741 ген (редкие вспомогательные гены) – только у 1–15% штаммов. Выявление в динамике приобретения генов или потери их сыграло огромную роль в эволюции *V. cholerae* O139 на Индийском субконтиненте [58].

У штаммов *V. cholerae* O139 наблюдалась постепенная потеря устойчивости к противомикробным препаратам (AMR – antimicrobial resistance – антимикробная резистентность) за счет уменьшения числа генов AMR с прогрессированием волн во времени. Потеря AMR в вол-

нах *V. cholerae* O139 была связана с присутствием генов транспозазы, фланкирующих гены AMR. Потеря *dfra18* в O139 волне-А привела к возникновению O139 волны-В, за которой последовала потеря других генов (*floR*, *strAB*, *sul2*), приведшая к O139 волне-С; не исключалась полная потеря всех генов кассеты AMR от O139 волны-А к O139 волне-С. Сделано предположение, что эти два основных геномных изменения, связанных с ключевыми AMR и вирулентностью в сочетании или в разных категориях, могут быть ответственны за исчезновение эпидемической линии O139. При этом ключевым фактором значимости *V. cholerae* O139 для здравоохранения является ее генетическая основа 7PET.

Формирование лекарственной устойчивости штаммов *V. cholerae* O139

Способность штаммов *V. cholerae* O139 к формированию лекарственной устойчивости отражена в упомянутых выше работах M.K Waldor, et al. (1996) [32], S.M. Faruque, et al. (1999) [33], значение в эволюции генома *V. cholerae* O139 – в исследовании T. Ramamurthy, et al. (2022) [58]. По мнению Y. Luo, et al. (2022), эволюция устойчивости к противомикробным препаратам *V. cholerae* O139 в Китае существенно менялась за счет наличия генов AMR. При филогенетическом анализе 104 штаммов, предоставленных Региональным Центром по контролю и профилактике болезней (Чжэцзян CDC), выделены три кластера (C1, C2 и C3) холерных вибрионов O139, последовательно заменившие друг друга в течение 1994–2018 гг. Разница в профилях генов AMR позволила предположить, что AMR, возможно, была фактором, который привел к замене C1 на C2 и C3. При этом C2 и C3 несли больше генов устойчивости, чем C1. Так, в штаммах *V. cholerae* O139 установлена устойчивость к тетрациклину (за счет злоупотребления тетрациклинами), β-лактамам антибиотикам (за счет двух несинонимичных мутаций по одной в генах, кодирующих пенициллинсвязывающий белок 2 и литическую муреин трансгликозилазу), к азитромицину – во время C3. Установлено, что *V. cholerae* O139 в кластерах волн C2 и C3 несли разные плазмиды IncA/C: C2 – известную плазмиду (pVC1447), тогда как штаммы *V. cholerae* C3 – различные плазмиды, IncA/C_1_FJ705807 – подобную *Aeromonas veronii* p158496 и *V. cholerae* pVC211. Эти плазмиды были носителями новых генов AMR в разных кластерах и обуславливали различия профилей генов AMR между кластерами. Здесь уместно сослаться на исследования R. Wang, et al. (2015), в которых впервые получены данные о полной последовательности плазмиды семейства IncA/C R994 с 10 генами AMP в штамме *V. cholerae* O139 с фенотипическим проявлением устойчивости к ампициллину, стрептомицину, тетрациклину, хлорамфениколу, канамицину и сульфаниламидам, что, как отмечено, способствовало бы-

строму распространению *V. cholerae* O139 с AMP [59]. Так, из 329 штаммов *V. cholerae* O139, выделенных в 18 провинциях Китая, включая 235 токсигенных клинических штаммов, плазмиды IncA/C была впервые обнаружена в токсигенном штамме ICDC1195, выделенном в 1997 г. от больного, с последующим ростом до 87,5% (7/8) в штаммах, выделенных в 1998 г., составляя более 40% до 2008 г., достигнув 93,3% (28/30) в 2003 г. После 2009 г. уровень положительных находок плазмид IncA/C в штаммах *V. cholerae* O139 сохранялся на уровне 20%. Следовательно, вариации в содержании генов AMR плазмид IncA/C в штаммах *V. cholerae* O139 имели определенную роль в их эволюции и распространении холеры Бенгал.

Заключение

Высказанное S.M. Faruque, et al. (1999) предположение о том, что появление и исчезновение новых клонов иногда остается незамеченным из-за отсутствия систематического генетического типирования штаммов подтверждает лишь то, что формирование эпидемического, а тем более пандемического клона – процесс сложный, в котором имеют значение как молекулярно-биологические механизмы его возникновения, так и многоступенчатый период адаптации к экологическим условиям с участием восприимчивого организма, его специфической и неспецифической резистентности.

Штаммы *V. cholerae* O139, появившиеся в Бенгальском заливе в 1992 г., до настоящего времени имели ограниченное распространение в Китае [15–19]. В 2023 г. появилось сообщение Y. Li, et al. «Drug Resistance and Genomic Characteristics of a Strain of O139 *Vibrio Cholerae* Isolated From Human Bloodstream Infection» (Лекарственная устойчивость

и геномные характеристики штамма *Vibrio cholerae* O139, выделенного из крови инфицированного) [19]. Штамм *V. cholerae* SH400 идентифицирован как токсигенный с генами *ctxAB*, множественными островками лекарственной устойчивости к стрептомицину, тетрациклину и котримоксазолу, а также имел плазмиду IncA/C размером 172914 bp с 10 генами лекарственной устойчивости. Примечательно, что во всем мире наблюдается рост заболеваемости, обусловленной *V. cholerae* nonO1/nonO139. X. Xiaohong, et al. (2023) приведен выявленный в Китае случай бактериемии, вызванной *V. cholerae* serotype Ob5, у пациента с циррозом печени [60]. Отмечено, что клинические проявления бактериемии, обусловленные *V. cholerae* nonO1/nonO139, могут значительно различаться, демонстрируя генетическое разнообразие этиологических агентов. На наш взгляд, в настоящее время существует проблема, связанная с возможностью новых осложнений эпидемиологической ситуации с холерой, обусловленной завозом в Россию *V. cholerae* O139. Подтверждением этому является выявление в июле 2024 г. у больной ОКИ с положительным результатом на маркеры ДНК *V. cholerae* O139 *ctxA tcpA*. В эпиданамнезе: возвратилась из Малайзии, употребление отварных морепродуктов, коктейлей со льдом.

Следует отметить, что современные тактика и подходы к эпидемиологическому надзору за холерой направлены на эпидемиологический мониторинг холеры, предусматривающий своевременное выявление больных холерой, в том числе холерой Бенгал, *V. cholerae* O1/O139 серогрупп из водных и других объектов окружающей среды, предотвращение осложнений эпидемиологической ситуации в России.

Литература

- Karaolis D.K., Lan R, Reeves PR. The sixth and seventh cholera pandemics are due to independent clones separately derived from environmental, nontoxigenic, non-O1 *Vibrio cholerae*. *J. Bacteriol.* 1995; 177:3191–8. doi.org/10.1128/jb.177.11.3191-3198.1995.
- Смирнова Н. И. Возбудитель холеры новой O139-серогруппы: молекулярно-генетические особенности и происхождение. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2002;3:23–33.
- Chongs-Nguan M., Chaicumpa W., Moolasart P., et al. *Vibrio cholerae* O139 Bengal in Bangkok. *Lancet.* 1993; 342(8868):430–1. doi.org/10.1016/0140-6736(93)92841
- Fisher-Hoch S.P., Khan A., Inam-ul-Haq, et al. *Vibrio cholerae* O139 in Karachi, Pakistan. *Lancet.* 1993; 342(8884):1422–3. doi.org/10.1016/0140-6736(93)92780-w.
- Москвитина Э. А., Ломов Ю. М., Беспалов И. А., Иванова Н.Г. Краткая характеристика состояния эпидемиологической ситуации по холере Бенгал в Мире. Прогноз. Проблемная комиссия «Холера и патогенные для человека вибрионы. Ростов-на-Дону. 1999; ОАО Ростовское книжное издательство Ростиздат; 12:19–21.
- Ramamurthy T., Garg S., Sharma R., et al. Emergence of novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. *Lancet.* 1993; 341(8846):703–4. doi: 10.1016/0140-6736(93)90480-5.
- Sverdlov D.L., Rics A.A. *Vibrio cholerae* non-O1: the eighth pandemic? *Lancet.* 1993; 341:382–383. doi: 10.1016/0140-6736(93)92806-5.
- WHO. Cholera. 1993. *Wkly Epidemiol. Rec.* 1994; 69(3):13–17.
- WHO. Cholera. 1994. *Wkly Epidemiol. Rec.* 1995; 70(28):207–8.
- WHO. Cholera. 1996. *Wkly Epidemiol. Rec.* 1997; 72(31):229–236.
- WHO. Cholera. 1997. *Wkly Epidemiol. Rec.* 1998; 73(27):205–9.
- WHO. Cholera. 2007. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2008; 83(31):261–284.
- WHO. Cholera. 2008. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2009; 84(31):309–24.
- WHO. Cholera. 2009. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2010; 85(31):293–308.
- WHO. Cholera. 2010. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2011; 86(31):325–39.
- WHO. Cholera. 2013. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2014; 89(31):345–55.
- WHO. Cholera. 2014. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2015; 90(40):517–29.
- Zhang P., Zhou H., Diao B., et al. A molecular surveillance reveals prevalence of *Vibrio cholerae* O139 isolates in China, 1993–2012. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(4):1146–1152. doi.org/10.1128/JCM.03354-13.
- Luo Y., Payne M., Hu D., et al. Genomic Epidemiology of *Vibrio cholerae* O139, Zhejiang Province, China, 1994–2018. *Emerging Infectious Diseases.* 2022; 28(11):2253–2260. doi: 10.3201/eid2811.212066.
- Li Y, Pang B, Du X.L., et al., Drug resistance and genomic characteristics of a strain of O139 *Vibrio cholerae* isolated from human bloodstream infection. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2023;57:93–100. doi: 10.3760/cma.j.cn.112150-20230119-00049.
- Ломов Ю. М., Мазрухо Б. Л., Мишанькин Б. Н. и др. Случай завоза на территорию России холеры, вызванной новым сероваром. *Журнал эпидемиологии, микробиологии и иммунобиологии.* 1995; 2:97–101.
- Топорков В. П., Кологоров А. И., Осина Н. А. и др. Ретроспективный анализ заносных случаев холеры в г. Белорецк Республики Башкортостан в 2008 году. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2009;3(101):63–67. doi.org/10.21055/0370-1069-2009-3(101)-31-3.
- Shimada T., Nair G.B., Deb B.C., et al. Outbreak of *Vibrio cholerae* non O1 in India and Bangladesh. *Lancet.* 1993; 341:1347. doi.org/10.1016/0140-6736(93)90855-b.
- Prabhakar H., Lal M., Kaur H. Outbreak of gastroenteritis due to a new strain of non O group 1 *Vibrio cholerae*, in Ludhiana in May-August 1993. *Indian J. Med. Res.* 1994; 99:107–8.

25. Johnson J.A., Salles C.A., Panigrahi P, et al. *Vibrio cholerae* O139 synonym bengali is closely related to *Vibrio cholerae* El Tor but has important differences. *Infect Immun*. 1994; 62:2108–2110. doi: 10.1128/iai.62.5.2108-2110.1994.
26. Lebens M., Holmgren J. Structure and arrangement of the cholera toxin genes in *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Microbiol Lett*. 1994; 117:197–202. doi: 10.1111/j.1574-6968.1994.tb06764.x.
27. Comstock L.E., Maneval D., Panigrahi P. The capsule and O antigen in *Vibrio cholerae* O139 Bengal are associated with a genetic region not present in *Vibrio cholerae* O1. *Infect Immun*. 1995; 63:P.317–323. doi: 10.1128/iai.63.1.317-323.1995.
28. Weintraub A., Widmalm G., Jansson P. E., et al. *Vibrio cholerae* O139 Bengal possesses a capsular polysaccharide which may confer increased virulence. *Microb Pathogen*. 1994; 16:235–241.
29. Stroehrer U. H., Jedani K. E., Dredge B. K., et al. Genetic rearrangements in the *rfb* regions of *Vibrio cholerae* O1 and O139. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92 1995. 1037. doi: 10.1073/pnas.92(2):1037-8.
30. Mooi F. R. and Bik E. M. The evolution of epidemic *Vibrio cholerae* strains. *Trends Microbiol*. 5 1997 161–165. doi: 10.1016/S0966-842X(96)10086-X.
31. Yamasaki S., Shimizu T., Hoshino K., et al. The genes responsible for O-antigen synthesis of *Vibrio cholerae* O139 are closely related to those of *Vibrio cholerae* O22. *Gene*. 1999; 237:321–332. doi:10.1016/S0378-1119(99)00344-3
32. Waldor M. K., Tschäpe H., Mekalanos J. J. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139. *J Bacteriol*. 1996; 178(14):4157–65. doi: 10.1128/jb.178.14.4157-4165.1996.
33. Faruque S.M., Siddique A.K., Saha M.N., et al. Molecular characterization of a new ribotype of *Vibrio cholerae* O139 Bengal associated with an outbreak of cholera in Bangladesh. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(5):1313–8. doi: 10.1128/JCM.37.5.1313-1318.1999.
34. Basu A., Mukhopadhyay A.K., Sharma C., et al. Heterogeneity in the organization of the CTX genetic element in strains of *Vibrio cholerae* O139 Bengal isolated from Calcutta, India and Dhaka, Bangladesh and its possible link to the dissimilar incidence of O139 cholera in the two locales. *Microb Pathog*. 1998; 24(3):175–83. doi: 10.1006/mpat.1997.0186.
35. Comstock L.E., Maneval D.Jr., Panigrahi P, et al. The capsule and O antigen in *Vibrio cholerae* O139 Bengal are associated with a genetic region not present in *Vibrio cholerae* O1. *Infect Immun*. 1995; 63(1):317–23. doi:org/10.1128/iai.63.1.317-323.1995.
36. Dumontier S., Berche P. *Vibrio cholerae* O22 might be a putative source of exogenous DNA resulting in the emergence of the new strain of *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Microbiol. Lett*. 1998; 164(1):91–98. doi: 10.1111/j.1574-6968.1998.tb13072.x.
37. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Waldor M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 1997; 18(4):241–8. doi: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01052.x
38. Raychoudhuri A., Mukherjee P., Ramamurthy T., et al. Genetic analysis of CTX prophages with special reference to *ctxB* and *rstR* alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Kolkata over a decade. *FEMS Microbiol Lett*. 2010; 303(2):107–15. doi:org/10.1111/j.1574-6968.2009.01856.x.
39. Ghosh R., Sharma N.C., Halder K., et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in *Vibrio cholerae* O139 isolated from cholera cases in Delhi, India during 2001–2006. *Front Microbiol*. 2016; 1250. doi: 10.3389/fmicb.2016.01250.
40. Fazil M.H., Bhanumathi R., Pandey H.P., et al. Characterization of *Vibrio cholerae* O139 belonging to multiple ribotypes and isolated from diarrhoeal patients in Kerala, southern India. *Infect. Genet. Evol*. 2011; 11(2):454–9. doi: 10.1016/j.meegid.2010.12.008.
41. Pal B.B., Mohanty A., Biswal B., et al. New Variant of *Vibrio cholerae* O139 in Odisha, India. *J. Clin. Microbiol*. 2019; 57(5):1877–1878. doi:org/10.1128/JCM.01877-18.
42. Behera D.R., Nayak A.K., Nayak S.R., et al. Genomic diversities of *ctxB*, *tcpA* and *rstR* alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Odisha, India. *Environ Microbiol Rep*. 2022; 14(3):376–384. doi:org/10.1111/1758-2229.13016.
43. Faruque S.M., Ahmed K.M., Siddique A.K., et al. Molecular analysis of toxigenic *Vibrio cholerae* O139 Bengal strains isolated in Bangladesh between 1993 and 1996: evidence for emergence of a new clone of the Bengal vibrios. *Clin Microbiol*. 1997; 35(3):624–30. doi: 10.1128/jcm.35.3.624-630.1997.
44. Bhuiyan N.A., Nusrin S., Alam M., et al. Changing genotypes of cholera toxin (CT) of *Vibrio cholerae* O139 in Bangladesh and description of three new CT genotypes. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009; 57:136–141. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00590.
45. Nusrin S., Khan G., Bhuiyan N.A., et al. Diverse CTX phages among toxigenic *Vibrio cholerae* O1 and O139 strains isolated between 1994 and 2002 in an area where cholera is endemic in Bangladesh. *J. Clin. Microbiol*. 2004; 42(12):5854–6. doi: 10.1128/JCM.42.12.5854-5856.2004.
46. Faruque S.M., Chowdhury N.M.K., Ahmad K.Q.Sh., et al. Reemergence of epidemic *Vibrio cholerae* O139, Bangladesh 2003. *Emerg. Infect. Dis*. 2003; 9(9):1116–22. doi:org/10.3201/eid0909.020443.
47. Chowdhury F., Mather A.E., Begum Y.A., et al. *Vibrio cholerae* Serogroup O139: Isolation from Cholera Patients and Asymptomatic Household Family Members in Bangladesh between 2013 and 2014. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015; 9(11). doi: 10.1371/journal.pntd.0004183.
48. Parvin I., Shahid B.A.S.M.S., Das S., et al. *Vibrio cholerae* O139 persists in Dhaka, Bangladesh since 1993–2020. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2021; 15(9):1–12. doi:org/10.1371/journal.pntd.0009721.
49. Li B.S., Xiao Wu, Wang D.K., et al. Genetic relationship of selected clinical isolates of cholera vibrio O139 from the southern coastal zone of China over a 20-year period. *Epidemiological infection* 2016; 144:2679–2687. doi: 10.1017/S09502688160160.
50. Jiang, S. C., Matte M., Matte G., et al. Genetic diversity of clinical and environmental isolates of *Vibrio cholerae* determined by amplified fragment length polymorphism fingerprinting. *Appl. Environ. Microbiol*. 2000; 66:148–153. doi: 10.1128/AEM.66.1.148-153.2000.
51. Gyobu Y., Hosorogi S., Shimada T. Molecular epidemiology of *Vibrio cholerae* O139. *Kansenshogakuzasshi. J. Jap. Assoc. Infect. Dis*. 1995; 69(5):501–505. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi.1970.69.501
52. Cravioto A., Beltran P., Delgado G., et al. Non-O1 *Vibrio cholerae* O139 Bengal Is Genetically Related to *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa Isolated in Mexico. *The Journal of Infectious Diseases*. 1994; 169(6): 1412–1413. doi:org/10.1093/infdis/169.6.1412.
53. Актуальные проблемы холеры. В. И. Покровского, Г. Г. Онищенко, ред. ГОУ ВУНМЦ; 2000:383. doi:org/10.36233/0372-9311-2016-1-89-10.
54. Москвитина Э. А., Мазрухо А. Б., Адаменко О. Л., и др. Характеристика эпидемиологической обстановки по холере в мире (2003–2012 гг.) и прогноз на 2013 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2013; 1:11-17. doi:org/10.21055/0370-1069-2013-1-11-17.
55. Французов А. А., Подсвилов А. В., Дмитриченко В. В. и др. О случаях завозной холеры в Республику Калмыкия за последние 30 лет. Природно-очаговые особо опасные инфекции на юге России, их профилактика и лабораторная диагностика: сборник научных трудов, посвященный 100-летию Астраханской противочумной станции. Астрахань: ГУИППК «Волга»; 2001: 114–115.
56. Ерошенко Г. А., Осин А. В., Щелканова Е. Ю. и др. Сравнительный анализ геномов вирулентных и авирулентных штаммов *Vibrio cholerae* O139. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2004; 2:11–16.
57. Тупова С. В., Монахова Е. В. О потенциальной опасности нетоксигенных штаммов холерных вибрионов, содержащих гены токсин-корегулируемых пилей аэзелии. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 5:65–72. doi:org/10.21055/0370-1069-2020-3-89-96.
58. Ramamurthy T., Pragasam A.K., Taylor-Brown A., et al. *Vibrio cholerae* O139 genomes provide a clue to why it may have failed to usher in the eighth cholera pandemic. *Nat Commun*. 2022; 13(1):3864. doi:org/10.1038/s41467-022-31391-4.
59. Wang R, Yu D, Zhu L, et al. IncA/C plasmids harboured in serious multidrug-resistant *Vibrio cholerae* serogroup O139 strains in China. *J Antimicrob Agents*. 2015 Mar; 45(3):249–54. doi: 10.1016/j.jantimicag.2014.10.021.
60. Xiaohong X., Qian J., Ke Q, et al. Bacteremia Caused By a Serotype Ob5 *Vibrio Cholerae* Strain in a Cirrhotic Patient in China. *Microbiology Spectrum*, 2023; 11,4: e0205423. doi: 10.1128/spectrum.02054-23.

References

1. Karaolis DK, Lan R, Reeves PR. The sixth and seventh cholera pandemics are due to independent clones separately derived from environmental, nontoxigenic, non-O1 *Vibrio cholerae*. *J Bacteriol*. 1995; 177:3191–8. doi:org/10.1128/jb.177.11.3191-3198.1995.
2. Smirnova NI. Wozbuditel kholeri novoi O139-serogrupperi:molekula jno-geneticheskije osobennosti b proischozhenie. *ZH Molekuljrhaj genetika, mikrobiologijaj et virusologijaj*. 2002; 3:23–33 (In Russ.).
3. Chongs-Nguan M, Chaicumpa W, Moolasart P, et al. *Vibrio cholerae* O139 Bengal in Bangkok. *Lancet*. 1993. 14.342(8868):430–1. doi: org/10.1016/0140-6736(93)92841-g.
4. Fisher-Hoch SP, Khan A., Inam-ul-Haq, et al. *Vibrio cholerae* O139 in Karachi, Pakistan. *Lancet*. 1993; 342(8884):1422–3. doi:org/0.1016/0140-6736(93)92780-w.
5. Moskvitina EA, Lomov YuM, Bespalov IA et al. Kratkaya kharakteristika sostoyaniya epidemiologicheskoy situatsii po kholere Bengal v Mire. *Prognoz. Problemnaya komisiya «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony. Rostov-on-Don. 1999; OAO Rostovskoye knizhnoye izdatel stvo Rostizdat; 12:19–21 (In Russ.)*.
6. Ramamurthy T, Garg S, Sharma R, et al. Emergence of novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. *Lancet*. 1993; 341(8846):703–4. doi: 10.1016/0140-6736(93)90480-5.
7. Sverdlov DL, Rics AA *Vibrio cholerae* non-O1: the eighth pandemic? *Lancet*. 1993; 341:382–383. doi: 10.1016/0140-6736(93)92806-5.
8. WHO. Cholera. 1993. *Wkly Epidem. Rec*. 1994; 69(3):13–17.
9. WHO. Cholera. 1994. *Wkly Epidem. Rec*. 1995; 70(28):207–8
10. WHO. Cholera. 1996. *Wkly Epidem. Rec*. 1997; 72(31):229–236.
11. WHO. Cholera. 1997. *Wkly Epidem. Rec*. 1998; 73(27):205–9.
12. WHO. Cholera. 2007. *Wkly Epidem. Rec*. 2008; 83(31):261–284.
13. WHO. Cholera. 2008. *Wkly Epidem. Rec*. 2009; 84(31):309–24.
14. WHO. Cholera. 2009. *Wkly Epidem. Rec*. 2010; 83(31):293–308.
15. WHO. Cholera. 2010. *Wkly Epidem. Rec*. 2011; 86(31):325–39.
16. WHO. Cholera. 2013. *Wkly Epidem. Rec*. 2014; 89(31):345–55.
17. WHO. Cholera. 2014. *Wkly Epidem. Rec*. 2015; 90(40):517–29.
18. Zhang P, Zhou H., Diao B., et al. A molecular surveillance reveals prevalence of *Vibrio cholerae* O139 isolates in China, 1993–2012. *J. Clin. Microbiol*. 2014; 52(4):1146–1152. doi:org/10.1128/JCM.03354-13.
19. Luo Y, Payne M., Hu D., et al. Genomic Epidemiology of *Vibrio cholerae* O139, Zhejiang Province, China, 1994–2018. *Emerging Infectious Diseases*, 2022; 28(11):2253–2260. doi: 10.3201/eid2811.212066.
20. Li Y, Pang B, Du X.L., et al., Drug resistance and genomic characteristics of a strain of O139 *Vibrio cholerae* isolated from human bloodstream infection. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2023; 57:93–100. doi: 10.3760/cma.j.cn 112150-20230119-00049.
21. Lomov Yu M., Mazrucho B L, Mischanin B N et al. Sluchay zavoza na territoriyu Rossii kholeriy, vyzvanny novym serovarov. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1995; 2:97–101. (In Russ.).

22. Toporkov WP, Kologorov AI, Osina NA, et al. Retrospektivnyy analiz zanosnykh sluchayev kholey v g. Beloretsk Respubliki Bashkortostan v 2008 godu. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2009; 3(101):63–67. (In Russ.) doi.org/10.21055/0370-1069-2009-3(101)-31-3.
23. Shimada T, Nair G.B., Deb B.C. et al. Outbreak of *Vibrio cholerae* non 1 in India and Bangladesh. *Lancet*. 1993; 341:1347. doi.org/10.1016/0140-6736(93)90855-b.
24. Prabhakar H., Lal M., Kaur H. Outbreak of gastroenteritis due to a new strain of non O group 1 *Vibrio cholerae*, in Ludhiana in May–August 1993. *Indian J. Med. Res.* 1994; 99:107–8.
25. Johnson J.A., Salles C.A., Panigrahi P., et al. *Vibrio cholerae* O139 synonym bengal is closely related to *Vibrio cholerae* El Tor but has important differences. *Infect Immun*. 1994; 62:2108–2110. doi: 10.1128/iai.62.5.2108-2110.1994.
26. Lebens M., Holmgren J. Structure and arrangement of the cholera toxin genes in *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Microbiol Lett.* 1994; 117:197–202. doi: 10.1111/j.1574-6968.1994.tb06764.x
27. Comstock L.E. Maneval D., Panigrahi P. The capsule and O antigen in *Vibrio cholerae* O139 Bengal are associated with a genetic region not present in *Vibrio cholerae* O1. *Infect Immun*. 1995;63:P317–323. doi: 10.1128/iai.63.1.317-323.1995.
28. Weintraub A., Widmalm G., Jansson P. E., et al. *Vibrio cholerae* O139 Bengal possesses a capsular polysaccharide which may confer increased virulence. *Microb Pathogen*. 1994; 16:235–241.
29. Stroehrer U. H., Jedani K. E., Dredge B. K., et al. Genetic rearrangements in the *rfb* regions of *Vibrio cholerae* O1 and O139. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92 1995. 1037. doi: 10.1073/pnas.92(22):10374–8.
30. Mooi F. R., Bik E. M. The evolution of epidemic *Vibrio cholerae* strains. *Trends Microbiol.* 5 1997 161–165. doi: 10.1016/S0966-842X(96)10086-X.
31. Yamasaki S., Shimizu T., Hoshino K., et al. The genes responsible for O-antigen synthesis of *Vibrio cholerae* O139 are closely related to those of *Vibrio cholerae* O22. *Gene*. 1999; 237:321–332. doi:10.1016/S0378-1119(99)00344-3
32. Waldor M. K., Tschäpe H., Mekalanos J. J. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholerae* O139. *J Bacteriol.* 1996; 178(14):4157–65. doi: 10.1128/jb.178.14.4157-4165.1996.
33. Faruque S.M., Siddique A.K., Saha M.N., et al. Molecular characterization of a new ribotype of *Vibrio cholerae* O139 Bengal associated with an outbreak of cholera in Bangladesh. *J Clin Microbiol.* 1999;37(5):1313–8. doi: 10.1128/JCM.37.5.1313-1318.1999.
34. Basu A., Mukhopadhyay A.K., Sharma C., et al., Heterogeneity in the organization of the CTX genetic element in strains of *Vibrio cholerae* O139 Bengal isolated from Calcutta, India and Dhaka, Bangladesh and its possible link to the dissimilar incidence of O139 cholera in the two locales. *Microb Pathog.* 1998; 24(3):175–83. doi: 10.1006/mpat.1997.0186.
35. Comstock L.E., Maneval D.J., Panigrahi P., et al. The capsule and O antigen in *Vibrio cholerae* O139 Bengal are associated with a genetic region not present in *Vibrio cholerae* O1. *Infect Immun*. 1995; 63(1):317–23. doi:org/10.1128/iai.63.1.317-323.1995.
36. Dumontier S., Berche P. *Vibrio cholerae* O22 might be a putative source of exogenous DNA resulting in the emergence of the new strain of *Vibrio cholerae* O139. *FEMS Microbiol. Lett.* 1998; 164(1):91–98. doi: 10.1111/j.1574-6968.1998.tb13072.x.
37. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Waldor M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1997; 18(4):241–8. doi: 10.1111/j.1574-695X.1997.tb01052.x
38. Raychoudhuri A., Mukherjee P., Ramamurthy T., et al. Genetic analysis of CTX prophages with special reference to *ctxB* and *rstR* alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Kolkata over a decade. *FEMS Microbiol Lett.* 2010; 303(2):107–15. doi:org/10.1111/j.1574-6968.2009.01856.x.
39. Ghosh R., Sharma N.C., Halder K., et al. Phenotypic and genetic heterogeneity in *Vibrio cholerae* O139 isolated from cholera cases in Delhi, India during 2001–2006. *Front Microbiol.* 2016; 12:50. doi: 10.3389/fmicb.2016.01250.
40. Fazil M.H., Bhanumathi R., Pandey H.P., et al. Characterization of *Vibrio cholerae* O139 belonging to multiple ribotypes and isolated from diarrhoeal patients in Kerala, southern India. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11(2):454–9. doi: 10.1016/j.meegid.2010.12.008.
41. Pal B.B., Mohanty A., Biswal B., et al. New Variant of *Vibrio cholerae* O139 in Odisha, India. *J. Clin. Microbiol.* 2019; 57(5):1877–1878. doi: org/10.128/JCM.01877-18.
42. Behera D.R., Nayak A.K., Nayak S.R., et al. Genomic diversities of *ctxB*, *tcpA* and *rstR* alleles of *Vibrio cholerae* O139 strains isolated from Odisha, India. *Environ Microbiol Rep.* 2022; 14(3):376–384. doi:org/10.1111/1758-2229.13016.
43. Faruque S.M., Ahmed K.M., Siddique A.K., et al. Molecular analysis of toxigenic *Vibrio cholerae* O139 Bengal strains isolated in Bangladesh between 1993 and 1996: evidence for emergence of a new clone of the Bengal vibrios. *Clin Microbiol.* 1997; 35(3):624–30. doi: 10.1128/jcm.35.3.624-630.1997.
44. Bhuiyan N.A., Nusrin S., Alam M., et al. Changing genotypes of cholera toxin (CT) of *Vibrio cholerae* O139 in Bangladesh and description of three new CT genotypes. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009; 57:136–141. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00590.
45. Nusrin S., Khan G., Bhuiyan N.A., et al., Diverse CTX phages among toxigenic *Vibrio cholerae* O1 and O139 strains isolated between 1994 and 2002 in an area where cholera is endemic in Bangladesh. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42(12):5854–6. doi: 10.1128/JCM.42.12.5854-5856.2004.
46. Faruque S.M., Chowdhury N.M.K., Ahmad K.Q.Sh., et al. Reemergence of epidemic *Vibrio cholerae* O139, Bangladesh 2003. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(9):1116–22. doi: org/10.3201/eid0909.020443.
47. Chowdhury F., Mather A.E., Begum Y.A., et al. *Vibrio cholerae* Serogroup O139: Isolation from Cholera Patients and Asymptomatic Household Family Members in Bangladesh between 2013 and 2014. *PLoS neglected tropical diseases.* 2015; 9(11). doi: 10.1371/journal.pntd.0004183.
48. Parvin I., Shahid B.A.S.M.S., Das S., et al. *Vibrio cholerae* O139 persists in Dhaka, Bangladesh since 1993–2020. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2021; 15(9):1–12. doi: org/10.1371/journal.pntd.0009721.
49. Li B.S., Xiao Wu, Wang D.K., et al. Genetic relationship of selected clinical isolates of cholera vibrio O139 from the southern coastal zone of China over a 20-year period. *Epidemiological infection* 2016;144:2679–2687. doi: 10.1017/S095026881610.
50. Jiang S. C., Matte M., Matte G., et al. Genetic diversity of clinical and environmental isolates of *Vibrio cholerae* determined by amplified fragment length polymorphism fingerprinting. *Appl. Environ. Microbiol.* 2000; 66:148–153. doi: 10.1128/AEM.66.1.148-153.2000.
51. Gyobu Y., Hosorogi S., Shimada T. Molecular epidemiology of *Vibrio cholerae* O139. *Kansenshogakuzasshi. J. Jap. Assoc. Infect. Dis.* 1995; 69(5):501–505. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi.1970.69.50.1
52. Cravioto A., Beltran P., Delgado G., et al. Non-O1 *Vibrio cholerae* O139 Bengal Is Genetically Related to *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa Isolated in Mexico. *The Journal of Infectious Diseases.* 1994; 169(6): 1412–1413, doi.org/10.1093/infdis/169.6.1412.
53. Aktualnyye problemy kholey. Pod red. akademika RAMN, professora VI Pokrovskogo i chlena-korrespondenta RAMN, professora GG Onishchenko GOU VUNMNTS. 2000:383. doi:org/10.36233/0372-9311-2016-1-89-101.
54. Moskvitina EA, Mazurcho AB, Adamenko OL et al. Kharakteristika epidemiologicheskoy obstanovki po kholeve v mire (2003–2012 gg.) i prognoz na 2013 g. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2013; 1:11–17. doi.org/10.21055/0370-1069-2013-1-11-17.
55. Phranzusov AA Podsvirov AW, Dmitrienko WW et al., O sluchajih zavoznoi kholey v Respubliku Kalmikiya za poslednie 30 let. *Prirodno-ochagovye osobo- opasnie inpekzii na uge Rossii? ich profilaktika i Laboratornaya diagnostika: sbornik naupnichnykh trudov posvayshchennii 100-letiu Astrachanskoi protivophumnoi stanzii. Astrachan: GUPIK «Volgaa»; 2001: 114–115.*
56. Yeroshenko GA, Osin AV, Shchelkanova EYU I dr. Svrnitelnyy analiz genomov virulentnykh i avirulentnykh shtammov *Vibrio cholerae* O139. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]* 2004; 2:11–16. (In Russ.).
57. Titova SW, Monakhova YeW. O potentsialnoy opasnosti netoksigennykh shtammov kholelynykh vibriionov, sodержashchikh geny toksin-koreguliruyemykh piley adgezii. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy.* 2016; 5:65–72 *Epidemiology and infectious diseases. Current items.* (In Russ.). doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-89-96.
58. Ramamurthy T., Pragasam A.K., Taylor-Brown A., et al. *Vibrio cholerae* O139 genomes provide a clue to why it may have failed to usher in the eighth cholera pandemic. *Nat Commun.* 2022; 13(1):3864. doi: org/10.1038/s41467-022-31391-4.
59. Wang R, Yu D, Zhu L, et al. IncA/C plasmids harboured in serious multidrug-resistant *Vibrio cholerae* serogroup O139 strains in China. *J Antimicrob Agents.* 2015 Mar; 45(3):249–54. doi: 10.1016/j.jantimicag.2014.10.021.
60. Xiaohong X, Qian J, Ke Q, et al. Bacteremia Caused By a Serotype Ob5 *Vibrio cholerae* Strain in a Cirrhotic Patient in China. *Microbiology Spectrum*, 2023;11.4:e0205423. doi: 10.1128/spectrum.02054-23.

Об авторе

- **Эльза Афанасьевна Москвитина** – д. м. н, профессор, главный научный сотрудник ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора. +7 (863) 240-27-03, +7 (863) 234-38-17, Elza_epid@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5020-1466.

Поступила: 13.08.2024. Принята к печати: 20.10.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Author

- **Elsa A. Moskvitina** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Federal State Health Care Institution «Rostov-on-Don Anti-plague Institute» of the Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don, Russia. +7 (863) 240-27-03, +7 (863) 234-38-17, Elza_epid@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5020-1466.

Received: 13.08.2024. Accepted: 20.10.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.