

Анализ устойчивости холерных вибрионов, выделенных в России, к хинолонам и бета-лактамам

*Н. А. СЕЛЯНСКАЯ, С. О. ВОДОПЬЯНОВ, А. С. ВОДОПЬЯНОВ,
Л. А. ЕГИАЗАРЯН, В. Д. КРУГЛИКОВ

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

Резюме

Циркуляция в мире антибиотикорезистентных штаммов холерных вибрионов требует динамического наблюдения. *Цель работы:* оценить уровень чувствительности/устойчивости *Vibrio cholerae* к представителям хинолонов (включая фторхинолоны) и бета-лактамов. *Материал и методы.* Методом серийных разведений определены значения минимальных подавляющих концентраций (МПК) налидиксовой кислоты, ципрофлоксацина, ампициллина, цефтриаксона в отношении 682 штаммов *V. cholerae*, выделенных на территории России в 2005–2020 гг. от людей и из объектов окружающей среды. *Результаты.* К налидиксовой кислоте были устойчивы все токсигенные штаммы и 20,4% нетоксигенных; к цефтриаксону — от 30 до 50% токсигенных и 5,4% нетоксигенных штаммов. Устойчивости к имипенему не выявлено. При наличии генов резистентности к фторхинолонам и бета-лактамам около половины культур характеризовались чувствительностью к данным антибиотикам *in vitro*. Следовательно, существует риск появления антибиотикоустойчивых форм возбудителя холеры в процессе этиотропной терапии инфекции, что диктует необходимость контроля чувствительности/устойчивости вибрионов к фторхинолонам или бета-лактамам при лечении этими антибиотиками.

Ключевые слова: холерные вибрионы; антибиотикорезистентность; фторхинолоны; бета-лактамы

Для цитирования: Селянская Н. А., Водопьянов С. О., Водопьянов А. С., Егiazарян Л. А., Кругликов В. Д. Анализ устойчивости холерных вибрионов, выделенных в России, к хинолонам и бета-лактамам. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (5–6): 4–10. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-4-10>. EDN: GMILDB.

Resistance Analysis of *Vibrio cholerae* Isolated in Russia to Quinolones and Beta-Lactams

*NADEZHDA A. SELYANSKAYA, SERGEY O. VODOPYANOV, ALEXEY S. VODOPYANOV,
LIANA A. EGIAZARYAN, VLADIMIR D. KRUGLIKOV

Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Abstract

The circulation of antibiotic-resistant strains of *Vibrio cholerae* in the world requires dynamic monitoring. *The aim of the study* was to assess the level of sensitivity/resistance of *V. cholerae* to representatives of quinolones (including fluoroquinolones) and beta-lactams. *Material and methods.* The serial dilution method was used to determine the minimum inhibitory concentrations (MICs) of nalidixic acid, ciprofloxacin, ampicillin, and ceftriaxone for 682 strains of *V. cholerae* isolated in Russia in 2005–2020 from humans and environmental objects. *Results.* All toxigenic strains and 20.4% of non-toxigenic strains were resistant to nalidixic acid; 30 to 50% of toxigenic strains and 5.4% of non-toxigenic strains were resistant to ceftriaxone. No resistance to imipenem was detected. In the presence of resistance genes to fluoroquinolones and beta-lactams, about half of the cultures were characterized by sensitivity to these antibiotics *in vitro*. Consequently, there is a risk of the emergence of antibiotic-resistant forms of the cholera pathogen during the process of etiotropic therapy of the infection, which dictates the need to monitor the sensitivity/resistance of vibrios to fluoroquinolones or beta-lactams during treatment with these antibiotics.

Keywords: cholera vibrios; antibiotic resistance; fluoroquinolones; beta-lactams

For citation: Selyanskaya N. A., Vodopyanov S. O., Vodopyanov A. S., Egiazaryan L. A., Kruglikov V. D. Resistance analysis of *Vibrio cholerae* isolated in Russia to quinolones and beta-lactams. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2025; 70 (5–6): 4–10. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-5-6-4-10>. EDN: GMILDB.

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: ppdn@inbox.ru



*Correspondence to:
E-mail: ppdn@inbox.ru



Введение

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, пероральная регидратация является терапией выбора для инфекций, вызванных *Vibrio cholerae*, независимо от серотипа [1]. При инфекции средней и тяжёлой степени, септицемии рекомендуется назначать антимикробные препараты с учётом антибиотикочувствительности возбудителя. Антибиотикотерапия сокращает среднюю продолжительность диареи и выделение вибрионов, снижает общий объём стула, позволяет значительно уменьшить объём внутривенных вливаний солевых растворов и сроки медицинского наблюдения, помогает предотвратить формирование вибриононосительства [2]. В арсенале средств этиотропной терапии заболеваний, вызываемых холерными вибрионами, в том числе холеры, важное место занимают фторхинолоны. Эти препараты составляют основу лечения тяжёлых инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, включая штаммы с множественной лекарственной устойчивостью, и нацелены на ДНК-гиразу и ДНК-топоизомеразу IV, кодируемую генами *gyrA* и *parC* [3]. Доказанная высокая активность фторхинолонов в отношении холерных вибрионов позволила рекомендовать их для лечения и профилактики холеры [4, 5].

Чувствительность штаммов холерного вибриона к ампициллину — представителю группы бета-лактамов антибиотиков, ингибирующих биосинтез клеточной стенки бактерий, определила его применение для этиотропной терапии холеры [6], а в отношении штаммов, устойчивых к этому препарату, была доказана эффективность более современных представителей бета-лактамов — цефалоспоринов III поколения и карбапенемов, обладающих устойчивостью к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий [7, 8].

Налидиксовая кислота, цiproфлоксацин, ампициллин и цефтриаксон входят в перечень рекомендуемых препаратов для определения чувствительности/устойчивости возбудителя холеры [9].

Сведения об антибиотикорезистентности бактериальных патогенов имеют очень важное значение не только в клиническом плане, но и для анализа данных при количественной оценке распространённости антибиотикорезистентности, её временной динамики.

Цель работы — оценить уровень чувствительности/устойчивости *V. cholerae*, выделенных на территории Российской Федерации (2005–2020 гг.), к представителям хинолонов (включая фторхинолоны) и бета-лактамов.

Материал и методы

Штаммы. *V. cholerae* O1 El Tor, изолированные в 2005–2020 гг. на территории Российской Федерации от людей (8 штаммов *ctxA⁺tcpA⁺* — Мурманская область и г. Москва), из объектов

окружающей среды (2 штамма *ctxA⁺tcpA⁺* — Ростовская область; 24 штамма *ctxA⁺tcpA⁺* — Ростовская область, Республика Калмыкия, Алтайский и Хабаровский край, 274 штамма *ctxA⁺tcpA⁺* — Алтайский, Приморский, Забайкальский, Ставропольский, Краснодарский, Хабаровский края, Иркутская, Кемеровская, Тюменская, Ростовская, Воронежская области, Республики Калмыкия, Бурятия, Удмуртия, Татарстан и Крым); *V. cholerae* non O1/ non O139 (*ctxA⁺tcpA⁺*), выделенные в 2005–2020 гг. от людей (47 штаммов — Ростовская область, г. Челябинск, г. Москва, республика Крым); из объектов окружающей среды (327 штаммов — Ростовская область). Все штаммы получены из Музея живых культур ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора. В качестве контрольных антибиотикочувствительных взяты штаммы *V. cholerae* O1 El Tor P-5879 (*ctx⁺tcp⁺* выделен от больного в Ростовской области в 1972 г.) и *V. cholerae* non O1/ non O139 P-9741 (KM162) (*ctx⁺tcp⁺* выделен из воды в Ростовской области в 1979 г.).

Антибиотикочувствительность изучаемых штаммов определяли методом серийных разведений в плотной питательной среде (агар Мюллера–Хинтона, pH 7,5 (HIMEDIA, Индия), в соответствии с МУК 4.2.2495-09 (2009) [9]. Интерпретацию значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) налидиксовой кислоты, цiproфлоксацина, ампициллина, цефтриаксона проводили по критериям, разработанным в отношении *V. cholerae* [9], имипенема — с учётом пограничных значений МПК для бактерий Enterobacteriaceae [10].

В работе использовали налидиксовую кислоту (невиграмон, Chinoin, Венгрия), цiproфлоксацин (ООО «Озон», Россия), ампициллин (Белмедпрепараты РУП, Беларусь), цефтриаксон (ОАО «Синтез», Россия), имипенем (ООО «Рузфарма», Россия).

Выделение ДНК, проведение ПЦР и учёт результатов проводили как описано ранее [11]. Полногеномное секвенирование осуществляли на секвенаторе MiSeq (Illumina, США). Для тримминга использовали алгоритм Trimmomatic [12]. Сборку геномов проводили с применением геномного ассемблера Spades [13].

Гены, ответственные за формирование лекарственной устойчивости к фторхинолонам (*qnrVCI*) и бета-лактамам (*carbapenem-antibiotic inactivation subclass B1 Vibrio cholerae varG beta-lactamase* — AAF94716, *metallo-beta-lactamase superfamily protein*), а также системы выброса антибактериальных препаратов из клетки (*fluoroquinolone antibiotic; macrolide antibiotic; penam-antibiotic efflux CRB- antibiotic efflux resistance-nodulation-cell division (RND) antibiotic efflux pump* — ARO:3000518-BAE77933.1; *major facilitator superfamily (MFS) antibiotic efflux pump-antibiotic efflux* ARO:3005043 — ABZ01840.1) выявляли с помощью ПЦР в формате реального времени [14] и авторского программного обеспечения, анализирующего данные полногеномного секвенирования, с использованием базы CARD (Comprehensive Antibiotic Resistance Database) [15].

Доверительные интервалы для частот и долей рассчитывали по методу Вальда с коррекцией по Агрести–Коуллу с вероятностью 95% [16].

Результаты

Исследование показало, что чувствительность холерных вибрионов к изученным антибиотикам различалась в зависимости от их происхождения и токсигенности. Исключение составил имипенем, к которому чувствительными оказались все изученные штаммы.

Штаммы *V. cholerae* El Tor *ctxA⁺tcpA⁺*, выделенные от людей и из объектов окружающей среды, обладали устойчивостью к налидиксовой кислоте (100%), к ампициллину (50%) и цефтриаксону (30%) (табл. 1).

Таблица 1. Чувствительность/устойчивость к антибактериальным препаратам группы хинолонов (включая фторхинолоны) и бета-лактамов штаммов *V. cholerae*, выделенных на территории Российской Федерации
Table 1. Sensitivity/resistance of *V. cholerae* strains isolated in the Russian Federation to antibacterial drugs of the quinolone group (including fluoroquinolones) and beta-lactams

Антибактериальный препарат	Характеристика чувствительности	Штаммы <i>V. cholerae</i>									
		El Tor				non O1 / non O139				от людей	
		из объектов окружающей среды		от людей		из объектов окружающей среды		от людей		из объектов окружающей среды	
		<i>ctxA⁺tcpA⁺</i> (8)*	<i>ctxA⁺tcpA⁺</i> (2)*	<i>ctxA⁺tcpA⁺</i> (24)*	<i>ctxA⁺tcpA⁺</i> (274)*	<i>ctxA⁺tcpA⁺</i> (47)*	<i>ctxA⁺tcpA⁺</i> (327)*				
		абс.	% (ДИ)**	абс.	% (ДИ)**	абс.	% (ДИ)**	абс.	% (ДИ)**	абс.	% (ДИ)**
Налидиксовая кислота	S	0	0	22	88,5 (73–98,8)	218	79,4 (74,4–83,9)	46	95,9 (87,8–>99,9)	295	89,9 (86,5–93)
	R	8	100	2	11,5 (1,1–27)	56	20,6 (16–25,6)	1	4,1 (<0,01–12)	32	10,1 (6,9–13,5)
Ципрофлоксацин	S	8	100	24	100	274	100	47	100	324	98,8 (97–99,8)
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1,2 (0,2–2,8)
Ампициллин	S	4	50 (21,5–78)	16	65,4 (46,6–82)	220	78,3 (75–84,6)	31	65,3 (51,6–77,9)	209	63,8 (58,6–68,9)
	R	4	50 (21,5–78)	0	0	59	21,7 (17–26,8)	16	34,7 (22–48)	118	36,2 (31–41,4)
Цефтриаксон	S	6	70 (40–93,7)	0	0	259	94,2 (91–96,7)	39	81,6 (69,6–91,4)	326	99,4 (98–>99,9)
	R	2	30 (6,3–59,9)	2	100	15	5,8 (3,3–8,9)	8	18,4 (8,6–30,4)	1	0,6 (<0,01–1,9)
Имипенем	S	8	100	24	100	274	100	47	100	327	100
	R	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание. * — количество исследованных штаммов; ** — доверительный интервал; S — чувствительность к антибактериальному препарату; R — устойчивость либо промежуточная устойчивость к антибактериальному препарату.

Среди штаммов, изолированных из объектов окружающей среды и лишённых гена холерного токсина (*ctxA⁺tcpA⁺*), зарегистрирована устойчивость к налидиксовой кислоте (11,5%), к ампициллину (у 34,6%) при отсутствии резистентности к цефтриаксону.

У 20,6% штаммов *V. cholerae* El Tor *ctxA⁺tcpA⁺* выявлена устойчивость к налидиксовой кислоте, у 21,7 и 5,8% — к ампициллину и цефтриаксону соответственно.

Холерные вибрионы не O1 / не O139 серогрупп характеризовались наличием культур, устойчивых к налидиксовой кислоте (4,1 и 10,1%), ципрофлоксацину (1,2%), ампициллину (34,7 и 36,2%), цефтриаксону (0,6 и 18,4%) (см. табл. 1).

При этом все изученные штаммы по устойчивости к хинолонам (включая фторхинолоны) и бета-лактамам распределились на 8 фенотипов: от полностью чувствительных штаммов, до устойчивых одновременно к трём препаратам (табл. 2).

Таблица 2. Фенотипы устойчивости к хинолонам или бета-лактамам штаммов *V. cholerae*

Table 2. Quinolone or beta-lactam resistance phenotypes of *V. cholerae* strains

Число г-детерминант	Маркёры устойчивости
0	—
1	<i>Ap</i> <i>Nal^R</i>
2	<i>Nal^R</i> <i>Ap</i> <i>Nal^R</i> <i>Ctr</i> <i>Ap</i> <i>Ctr</i>
3	<i>Nal^R</i> <i>Ap</i> <i>Ctr</i> <i>Nal^R</i> <i>Cip</i> <i>Ap</i>

Примечание. *Ap* — устойчивость к ампициллину; *Nal^R* — устойчивость к налидиксовой кислоте; *Ctr* — устойчивость к цефтриаксону; *Cip* — устойчивость к ципрофлоксацину.

Note: *Ap* — resistance to ampicillin; *Nal^R* — resistance to nalidixic acid; *Ctr* — resistance to ceftriaxone; *Cip* — resistance to ciprofloxacin.

Далее нами был проведён анализ данных ПЦР и полногеномного секвенирования на наличие в штаммах холерных вибрионов, проявляющих как чувствительный, так и устойчивый к хинолонам и бета-лактамам фенотип, соответствующих генов. Для чего была сформирована выборка, состоящая из 36 штаммов *V. cholerae* O1 El Tor и 9 штаммов *V. cholerae* non O1 / non O139 (табл. 3).

Ген *qnrVC1* обнаружен в трёх штаммах *V. cholerae* (*V. cholerae* O1 El Tor 20430, *V. cholerae* non O1 / non O139 375 и *V. cholerae* non O1 / non O139 117), при отсутствии устойчивости к фторхинолонам.

Все исследованные штаммы (45), включая чувствительные к бета-лактамам (21), содержали ген *metallo-beta-lactamase superfamily protein*. В 13 (28,8%) штаммах, из которых 10 проявляли устойчивость к бета-лактамам, также присутствовал ген *carbapenem* — *an-*

Таблица 3. Наличие генов устойчивости к хинолонам и бета-лактамам в штаммах *V. cholerae*
 Table 3. Presence of quinolone and beta-lactam resistance genes in *V. cholerae* strains

Штамм <i>V. cholerae</i>	Фенотип	Количество культур	Гены антибиотикорезистентности				
			<i>qnrVCI</i>	<i>carbapenem — antibiotic inactivation subclass B1 V. cholerae varG beta-lactamase</i>	<i>MFS antibiotic efflux pump — V. cholerae varG antibiotic efflux</i>	<i>fluoroquinolone antibiotic; macrolide antibiotic; penam — antibiotic efflux CRP — antibiotic efflux — RND antibiotic efflux pump — antibiotic efflux</i>	<i>metallo-beta-lactamase superfamily protein</i>
Число штаммов, содержащих ген							
El Tor	—	12	0	0	0	0	12
	<i>Ap</i>	8	1	0	0	0	8
	<i>Nal^R</i>	5	0	3	3	3	5
	<i>Nal^R Ap</i>	2	0	1	0	2	2
	<i>Nal^R Ctr</i>	4	0	3	1	3	4
	<i>Nal^R Ap Ctr</i>	5	0	3	1	3	5
non O1/ non O139	—	4	2	0	0	0	4
	<i>Ap Ctr</i>	2	0	0	0	0	2
	<i>Nal^R Cip Ap</i>	3	0	3	0	3	3

tibiotic inactivation subclass B1 V. cholerae varG beta-lactamase.

В 14 и 5 штаммах (31,1 и 11% от общего количества исследованных культур) обнаружены гены антибактериального эффлюкса *RND* и *MFS* соответственно.

Обсуждение

Успехи использования в 40-х годах XX столетия антибактериальных препаратов для лечения холеры уже через двадцать лет омрачились регистрацией штаммов *V. cholerae*, устойчивых к аминогликозидам, хлорамфениколу, тетрациклину, ампициллину, а в девяностых годах прошлого века появились сообщения о выявлении вариантов, резистентных к налидиксовой кислоте, фторхинолонам и цефалоспорином [17]. На территории Российской Федерации клинические изоляты *V. cholerae* El Tor, резистентные к налидиксовой кислоте, впервые были выделены в г. Казани в 2001 г. [18], а в 2005 г. в г. Твери от алгидного больного, прибывшего из Индии, изолирован штамм *V. cholerae* El Tor с устойчивостью к налидиксовой кислоте, фторхинолонам, цефалоспорином [19]. Как показало настоящее исследование, начиная с 2007 г., устойчивостью к налидиксовой кислоте обладали уже все токсигенные штаммы *V. cholerae* El Tor, выделенные от людей и из окружающей среды, и до 20,6% штаммов, не содержащих ген холерного токсина. Кроме того, треть штаммов характеризовались резистентностью к бета-лактамам, включая цефалоспорины.

Полученные данные согласуются с данными зарубежных источников, свидетельствующими о нарастании случаев выделения штаммов холерных вибрионов O1 и не O1/ не O139 серогрупп, устой-

чивых к хинолонам и цефалоспорином. Например, Т. Mashe и соавт. [20] сообщают о высоком уровне резистентности к ципрофлоксацину (96,7%) и цефтриаксону (99,6%) у холерных вибрионов O1 серогруппы, вызвавших крупную вспышку холеры в 2018–2019 гг. в Зимбабве. Все *V. cholerae*, изолированные в Конго в 2014–2017 гг., проявляли устойчивость к налидиксовой кислоте, а часть штаммов — сниженную чувствительность к ципрофлоксацину и устойчивость к ампициллину [21]. Спектр множественной устойчивости штаммов non O1 / non O139 серогрупп из Южной Индии включал, наряду с аминогликозидами, хлорамфениколом и фуразолидоном, цефотаксим, налидиксовую кислоту и фторхинолоны [22]. Характеристика антибиотикоустойчивости клинических изолятов *V. cholerae* non O1 / non O139 в Калькутте (Индия) свидетельствует об устойчивости 55,5–57,6% штаммов к ампициллину и налидиксовой кислоте [23]. В Китае из 200 изученных изолятов *V. cholerae* non O1 / non O139 устойчивость к цефазолину зарегистрирована у 68,70% штаммов, к ампициллину — у 47,83%, имипенему — у 27,83% [24]. Высокие показатели резистентности к бета-лактамам, наряду с наличием множественной устойчивости, обнаружены у *V. cholerae* non O1 / non O139, полученных из поверхностных вод в Словакии [25].

Как известно, устойчивость к антибактериальным препаратам у холерного вибриона формируется либо за счёт хромосомных мутаций, либо за счёт приобретения мобильных генетических элементов. У *V. cholerae* найдены мобильные кассеты *qnr* генов, кодирующие устойчивость к ципрофлоксацину [26]. Есть сообщения о расположении генов резистентности к фторхинолонам в *ICE* холерных вибрионов [27]. В нашем исследовании у фторхинолонорезистентных штаммов от-

существовал ген *qnrVC1*, зато обнаружен ген *RND antibiotic efflux pump*, ответственный за выведение фторхинолонов, макролидов, карбапенемов. Это не исключает наличие в штаммах и других механизмов устойчивости, например мутаций в генах гиразы (*gyrA*) и топоизомеразы IV (*parC*) [28], что требует специального изучения.

Наряду с устойчивостью к фторхинолонам, беспокойство вызывают сообщения о выделении штаммов холерных вибрионов, резистентных к цефалоспорином и карбапенемам — препаратам, используемым для лечения тяжёлых инфекционных заболеваний у людей с множественной лекарственной устойчивостью.

Самые распространённые в настоящее время виды резистентности к бета-лактамам связаны с продукцией бактериями ферментов бета-лактамаз, которые представляют собой суперсемейство генетически и функционально различных ферментов, способных разрушать бета-лактамное кольцо. К настоящему времени описано 1300 ферментов. С точки зрения клинической практики наиболее значимыми являются бета-лактамазы широкого спектра действия молекулярного класса А (*TEM*-, *SHV*- и *CTX-M*-типы) [29].

Гены, кодирующие бета-лактамазы, большей частью локализуются на мобильных генетических элементах генома бактерий и часто несут одновременно гены устойчивости к антибиотикам других классов — аминогликозидам, фторхинолонам и др. Мобильные элементы *ICE*, способные к самопереносу, с генами *blaSPM-1*, *blaGES-6*, карбапенемазы *blaOXA* обнаружены в различных бактериях. Так, устойчивый к карбапенему штамм *Salmonella* serovar Senftenberg BCH 2406 с генами *bla-NDM-1* был изолирован от ребенка с диареей в Калькутте (Индия). За исключением тетрациклина, все изученные антибиотики были не активны в отношении этого изолята. Установлено, что *bla-NDM-1* находится на мегаплазмиде *pNDM-SAL* размером 146,13 Кб, которая может передаваться в конъюгации клеткам *Escherichia coli* и другим кишечным патогенам, таким как *V. cholerae* и *Shigella flexneri* 2a, что способствует распространению резистентности [30]. В Германии из прибрежных вод выделено 4 штамма *V. cholerae*, устойчивых к карбапенемам и содержащих ген *blaVCC-1* [31]. В Канаде карбапенемазы *VCC-1* обнаружены у холерных вибрионов, устойчивых к пенициллину, карбапенемам и монобактамным антибиотикам [32]. Среди вибрионов, выделенных из Манильского моллюска, с устойчивостью к ампициллину и цефалотину (100 и 68% соответственно), регистрировались гены *bla CTX-M* (87%), *blaTEM* (55%) и *Int1* (90%) и каскады генов *blaSHV*, *strA-strB*, *tetA*, *tetB* и *aadA2* в различных комбинациях [33]. Есть данные о хромосомной локализации бета-лактамаз у штаммов *V. cholerae*. Так, сообщается об обнаружении в хромосоме *V. cholerae*, выделенных из

образцов стула больных диареей в 2008–2014 гг., гена металло-бета-лактамазы *blaNDM-1*. Важно отметить, что этот ген придаёт устойчивость к различным бета-лактамным антибиотикам, включая имипенем [34]. Устойчивость к бета-лактамам может быть обусловлена также уменьшением проницаемости бактериальной мембраны или активацией систем эффлюкса [35].

В нашем исследовании все штаммы, устойчивые к бета-лактамам, содержали гены *metallo-beta-lactamase superfamily protein* или *carbapenem — antibiotic inactivation subclass B1 V. cholerae varG beta-lactamase* и до 31,1% — гены антибактериального эффлюкса *RND* или *MFS*. При этом около половины штаммов (45%), имеющих указанные гены, фенотипически обладали чувствительностью к бета-лактамам. Данное явление хорошо известно и описано в работах зарубежных авторов [36]. Возможно, это связано со снижением экспрессии подобных генов либо их повреждением. Тем не менее, нельзя исключить, что при селективном давлении антибиотика во время этиотропной терапии эти гены могут быть ответственны за формирование антибиотикорезистентности.

Заключение

Выделение штаммов холерных вибрионов, устойчивых к фторхинолонам и цефалоспорином, имеющих одновременно множественную резистентность, затрудняет выбор препаратов для эффективной этиотропной терапии. В этой связи назначение антибактериального препарата должно проводиться после определения антибиотикограммы возбудителя под строгим контролем антибиотикочувствительности в ходе лечения на третьи сутки. Перспективной является разработка более совершенных антимикробных средств, к которым бы не происходило формирование устойчивости или альтернативных методов лечения холеры. Постоянный мониторинг антибиотикорезистентности клинических и экологических штаммов холерного вибриона остается надёжной стратегией надзора за устойчивыми патогенами.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. При подготовке данной статьи отсутствовал конфликт интересов

Участие авторов. Н. А. Селянская — разработка модели, выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов, написание текста; С. О. Водопьянов — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; А. С. Водопьянов — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; Л. А. Егиазарян — выполнение исследований, анализ и интерпретация результатов; В. Д. Кругликов — редактирование, финальное утверждение рукописи.

Литература/References

- Global Task Force on Cholera Control. Cholera Outbreak: Assessing the Outbreak Response and Improving Preparedness. Geneva: World Health Organization, 2004.
- Chatterjee P, Kanungo S, Bhattacharya S. K., Dutta Sh. Mapping cholera outbreaks and antibiotic resistant *Vibrio cholerae* in India: An assessment of existing data and a scoping review of the literature. *Vaccine*. 2020; 38 (1): A93–A104. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.12.003.
- Яковлев В. П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (4): 8–14. [Yakovlev V. P. Antimikrobynye preparaty gruppy ftorkhinolonov. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (4): 8–14. (in Russian)]
- Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2521-09. Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории российской Федерации. Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. М.: 2009; 85. [Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.1.1.2521-09. Profilaktika kholyery. Obshchie trebovaniya k epidemiologicheskomu nadzoru za kholeroy na territorii Rossijskoi Federatsii. Federal'nyi tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii. Moscow: 2009; 85. (in Russian)]
- Методические указания 3.4.1030 Санитарная охрана территории. Организация, обеспечение и оценка противоэпидемической готовности медицинских учреждений к проведению мероприятий в случае завоза или возникновения особо опасных инфекций, контагиозных вирусных геморрагических лихорадок, инфекционных болезней неясной этиологии, представляющих опасность для населения РФ и международного сообщения. М.: 2001; 64. [Metodicheskie ukazaniya 3.4.1030 Sanitarnaya okhrana territorii. Organizatsiya, obespechenie i otsenka protivoepidemicheskoi gotovnosti meditsinskikh uchrezhdenii k provedeniyu meropriyatii v sluchae zavoza ili vozniknoveniya osobo opasnykh infektsii, kontagioznykh virusnykh gemorragicheskikh likhoradok, infektsionnykh boleznei neyasnoi etiologii, predstavlyayushchikh opasnost' dlya naseleniya RF i mezhdunarodnogo soobshcheniya. Moscow: 2001; 64. (in Russian)]
- Roy S. K., Islam A., Ali R., Islam K. E., Khan R. A., Ara S. H., Saifuddin N. M., Fuchs G. J. A randomized clinical trial to compare the efficacy of erythromycin, ampicillin and tetracycline for the treatment of cholera in children. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1998; 92 (4): 460–462. doi: 10.1016/s0035-9203 (98)91094-x.
- Clark R. B. Antibiotic susceptibilities of the *Vibrionaceae* to meropenem and other antimicrobial agents. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1992; 15 (5): 453–455. doi: 10.1016/0732-8893 (92)90088-b.
- Крамарев С. А., Евтушенко В. В. Карбапенемы в клинической практике. Актуальная инфектология. 2019; 7 (2): 57–62. [Kramarev S. A., Evtushenko V. V. Karbapenemy v klinicheskoi praktike. Aktual'naya Infektologiya. 2019; 7 (2): 57–62. (in Russian)]
- Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллёз, сепсис, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам. Метод. указ. МУ 4.2.2495-09. М.: 2009. [Identification of the pathogens of dangerous bacterial infections (plague, anthrax, cholera, tularemia, brucellosis, glanders, melioidosis) to antibacterial medicines. Method. the Decree. MU 4.2.2495-09. Moscow: 2009. (in Russian)]
- Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». 2018. [Klinicheskie rekomendatsii «Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam». 2018. (in Russian)]
- Водопьянов А. С., Водопьянов С. О., Олейников И. П., Мишанькин Б. Н., Кругликов В. Д., Архангельская И. В., Зубкова Д. А., Ежова М. И. INDEL- и VNTR-типирование штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных в 2013 году из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания. 2015; 5 (266): 41–44. [Vodopyanov A. S., Vodopyanov S. O., Oleynikov I. P., Mishan'kin B. N., Kruglikov V. D., Arkhangel'skaya I. V., Zubkova D. A., Yezhova M. I. INDEL- и VNTR-typing *Vibrio cholerae* strains, isolated in 2013 from the environment objects in the Russian Federation. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2015, 5 (266): 41–44. (in Russian)]
- Bolger A. M., Lohse M., Usadel B. Trimmomatic: a flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*. 2014; 30 (15): 2114–2120. doi: 10.1093/bioinformatics/btu170.
- Bankevich A., Nurk S., Antipov D. et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. *J Comput Biol*. 2012; 19 (5): 455–77. doi: 10.1089/cmb.2012.0021.
- Крицкий А. А., Чельдышова Л. Б., Заднова С. П., Плеханов Н. А., Смирнова Н. И. Способ одновременного выявления штаммов *Vibrio cholerae* и определения в их геноме генов лекарственной устойчивости с помощью ПЦР в режиме реального времени. Биотехнология. 2018; 34 (2): 70–72. [Kritskii A. A., Cheldyshova N. B., Zadnova S. P., Plekhanov N. A., Smirnova N. I. A Method for simultaneous detection of *Vibrio cholerae* strains and drug resistance genes in their genome by means of real-time PCR. *Biotechnology*. 2018, 34 (2): 70–72. (in Russian)]
- Alcock B. P., Raphenya A. R., Lau T. T. Y., Tsang K. K., Bouchard M., Edalatmand A., Huynh W., Nguyen A. V., Cheng A. et al. CARD 2020: antibiotic resistance surveillance with the comprehensive antibiotic resistance database. *Nucleic Acids Res*. 2020 Jan 8; 48 (D1): D517–D525. doi: 10.1093/nar/gkz935. PMID: 31665441; PMCID: PMC7145624.
- Гржибовский А. М. Доверительные интервалы для частот и долей. Экология человека. 2008; 5: 57–60. [Grzhibovskiy A. M. Confidence intervals for proportions. *Ekologiya Cheloveka*. 2008; 5: 57–60 (in Russian)]
- Garg P, Chakraborty S., Basu I., Datta S., Rajendran K., Bhattacharya T., Yamasaki S., Bhattacharya S. K., Takeda Y., Nair G. B., Ramamurthy T. Expanding multiple antibiotic resistance among clinical strains of *Vibrio cholerae* isolated from 1992–7 in Calcutta, India. *Epidemiol. Infect*. 2000; 124 (3): 393–399. doi: 10.1017/s0950268899003957.
- Дудина Н. А., Рыжко И. В., Ломов Ю. М., Цураева Р. И., Шутько А. Г. Активность антибактериальных препаратов различных групп *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов холерного вибриона эльтор, выделенных в г. Казани в 2001 г. Успехи современного естествознания. 2003; 6: 48–49. [Dudina N. A., Ryzhko I. V., Lomov Yu. M., Tsuraeva R. I., Shut'ko A. G. Aktivnost' antibakterial'nykh preparatov razlichnykh grupp *in vitro* i *in vivo* v otnoshenii shtammov kholeranogo vibriona el'tor, vydelennykh v g. Kazani v 2001 g. Uspekhi Sovremennogo Estestvoznaniya. 2003; 6: 48–49. (in Russian)]
- Рыжко И. В., Дудина Н. А., Ломов Ю. М., Шутько А. Г., Цураева Р. И., Анисимов Б. И. Антибактериальная активность 22 препаратов в отношении штаммов холерного вибриона O1 и O139 серогрупп, выделенных от людей в период с 1927 по 2005 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2005; 50 (8–9): 38–42. [Ryzhko I. V., Dudina N. A., Lomov Yu. M., Shutko A. G., Tsuraeva R. I., Anisimov B. I. Activity of 22 Antibacterials against O1 and O139 serogroup *Vibrio cholerae* strains isolated from humans within 1927–2005 in various regions of the world. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2005; 50 (8–9): 38–42. (in Russian)]
- Mashe T, Domman D., Tarupiuwa A., Manangazira P., Phiri I., Masunda K., Chonzi P., Njamkepo E., Ramudzulu M., Mtapuri-Zinyowera S., Smith A. M., Weill F. Highly resistant cholera outbreak strain in Zimbabwe. *N Engl J Med*. 2020; 383 (7): 687–689. doi: 10.1056/NEJMc2004773.
- Ireng L. M., Ambrose J., Mitangala P. N., Bearzatto B., Kabangwa R. K. S., Duran J. E., Gala J. L. Genomic analysis of pathogenic isolates of *Vibrio cholerae* from eastern Democratic Republic of the Congo (2014–2017). *PLoS Negl Trop Dis*. 2020; 14 (4): e0007642. doi: 10.1371/journal.pntd.0007642.
- Li F, Du P, Li B., Ke Ch., Chen A., Zhou H., Li J., Jr J. G. M., Kan B., Wang D. Distribution of virulence-associated genes and genetic relationships in non-O1/O139 *Vibrio cholerae* aquatic isolates from China. *Appl Environ Microbiol*. 2014; 80 (16): 4987–92. doi: 10.1128/AEM.01021-14.
- Dutta D., Chowdhury G., Pazhani G. P., Guin S., Dutta S., Ghosh S., Rajendran K., Nandy R. K., Mukhopadhyay A. K., Bhattacharya M. K., Mitra U., Takeda Y., Nair G. B., Ramamurthy Th. *Vibrio cholerae* Non-O1, non-O139 serogroups and cholera-like diarrhoea, Kolkata, India. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (3): 464–467. doi: 10.3201/eid1903.121156.
- Luo Y, Wang H., Liang J., Qian H., Ye J., Chen L., Yang X., Chen Z., Wang F, Octavia S., Payne M., Song X., Jiang J., Jin D., Lan R. Population structure and multidrug resistance of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* in freshwater rivers in Zhejiang, China. *Microb Ecol*. 2021. doi: 10.1007/s00248-020-01645-z.
- Valáriková J., Korcová J., Ziburová J., Rosinský J., Čížová A., Bieliková S., Sojka M. R., Farkaš P. Potential pathogenicity and antibiotic resistance of aquatic *Vibrio* isolates from freshwater in Slovakia. *Folia Microbiol (Praha)*. 2020; 65 (3): 545–555. doi: 10.1007/s12223-019-00760-w.
- Sharif N., Nobel N., Sakib N., Liza S., Khan S. T., Billah B., Parvez A. K., Haque A., Talukder A. A., Dey S. K. Molecular and epidemiologic analysis of diarrheal pathogens in children with acute gastroenteritis in Bangladesh during 2014–2019. *Pediatr Infect Dis J*. 2020; 39 (7): 580–585. doi: 10.1097/INF.0000000000002637.
- Shah M. R., Nur A. H., Alam M., Sadique A., Sultana M., Hoq M. M., Sack R. B., Colwell R. R. *Vibrio cholerae* O1 with reduced susceptibility to ciprofloxacin and azithromycin isolated from a Rural Coastal Area of Bangladesh. *Front Microbiol*. 2017; 8: 252. doi: 10.3389/fmicb.2017.00252.
- Gladkikh A. S., Feranchuk S. I., Ponomareva A. S., Bochalgin N. O., Mironova L. V. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae* El Tor strains isolated during cholera complications in Siberia and the Far East of Russia. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020; 78: 104096. doi: 10.1016/j.meegid.2019.104096.
- Уляшова М. М., Преснова Г. В., Поболелова Ю. И., Филиппова А. А., Езоров А. М., Рубцова М. Ю. Скрининг бактериальных генов, ответ-

ственных за устойчивость к бета-лактамам антибиотикам, с использованием микрочипов с ферментативной детекцией. Вестник Московского университета. сер. 2. Химия. 2016; 57 (4): 245–252. [Ulyashova M. M., Presnova G. V., Pobolelova Yu., Filippova A. A., Egorov A. M., Rubtsova M. Yu. Skirning bakterial'nykh genov, otvetstvennykh za ustoychivost' k beta-laktamnym antibiotikam, s ispol'zovaniem mikrochipov s fermentativnoy detektsiei. Vestnik Moskovskogo universiteta. ser. 2. Khimiya. 2016; 57 (4): 245–252. (in Russian)]

30. Sarkar A., Pazhani G. P., Chowdhury G., Ghosh A., Ramamurthy T. Attributes of carbapenemase encoding conjugative plasmid pNDM-SAL from an extensively drug-resistant *Salmonella enterica* Serovar Senftenberg. Front Microbiol. 2015; 6: 969. doi: 10.3389/fmicb.2015.00969.
31. Hammerl J. A., Jäckel C., Bortolaia V., Schwartz K., Bier N., Hendriksen R. S., Guerra B., Strauch E. Carbapenemase VCC-1-producing *Vibrio cholerae* in coastal waters of Germany. Emerg Infect Dis. 2017; 23 (10): 1735–1737. doi: 10.3201/eid2310.161625.
32. Mangat C. S., Boyd D., Janecko N., Martz S., Desruisseau A., Carpenter M., Reid-Smith R. J., Mulvey M. R. Characterization of VCC-1, a Novel Ambler Class A Carbapenemase from *Vibrio cholerae* Isolated from Imported Retail Shrimp Sold in Canada. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60 (3): 1819–1825. doi: 10.1128/AAC.00502-16
33. Aberkane S., Compain F., Barraud O., Ouédraogo A. S., Bouzinbi N., Vittecoq M., Jean-Pierre H., Decré D., Godreuil S. Non-O1/Non-O139

Vibrio cholerae Avian Isolate from France Cocarrying the bla (VIM-1) and bla (VIM-4) Genes. Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59 (10): 6594–6. doi: 10.1128/AAC.00400-15.

34. Verma J., Bag S., Saha B., Kumar P., Ghosh T. S., Dayal M., Senapati T., Mehra S., Dey P., Desigamani A., Kumar D., Rana P., Kumar B., Maiti T. K., Sharma N. C., Bhadra R. K., Mutreja A., Nair G. B., Ramamurthy T., Das B. Genomic plasticity associated with antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae*. Proc Natl Acad Sci USA. 2019; 116 (13): 6226–6231. doi: 10.1073/pnas.1900141116.
35. Lloyd N. A., Nazaret S., Barkay T. Genome-facilitated discovery of RND efflux pump-mediated resistance to cephalosporins in *Vibrio* spp. isolated from the mummichog fish gut. J. Glob Antimicrob Resist. 2019; 19: 294–300. doi: 10.1016/j.jgar.2019.05.006.
36. Siripap A., Leekitcharoenphon P., Kaas R. S., Theethakaw C., Aarestrup F. M., Suthethikul O. et al. Characterization and genetic variation of *Vibrio cholerae* isolated from clinical and environmental sources in Thailand. PLoS ONE. 2017; 12 (1): e0169324. doi: 10.1371/journal.pone.0169324.

Поступила / Received 02.02.2024

Принята в печать / Accepted 15.03.2024

Информация об авторах

Селянская Надежда Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник, отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-0008-4705

Водопьянов Сергей Олегович — д. м. н., ведущий научный сотрудник, и. о. зав. лабораторией биохимии микробов ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0003-4336-0439

Водопьянов Алексей Сергеевич — к. м. н., старший научный сотрудник группы вирусологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9056-3231

Егиазарян Лиана Альбертовна — младший научный сотрудник лаборатории биологической безопасности и лечения ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6350-065X

Владимир Дмитриевич Кругликов — д. м. н., главный научный сотрудник, врио начальника отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: 0000-0002-6540-2778

About the authors

Nadezhda A. Selyanskaya — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher at the Department of Microbiology of Cholera, Rostov-on-Don Anti-plague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-0008-4705

Sergey O. Vodopyanov — D. Sc. in Medicine, Leading Researcher, Acting Head of the Laboratory of Microbial Biochemistry, Rostov-on-Don Anti-plague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0003-4336-0439

Alexey S. Vodopyanov — Ph. D. in Medicine, Senior Researcher of the Virology Group, Rostov-on-Don Anti-plague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9056-3231

Liana A. Egiazaryan — Junior Researcher at the Laboratory of Biological Safety and Treatment of Especially Dangerous Infections, Rostov-on-Don Anti-plague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6350-065X

Vladimir D. Kruglikov — Dr. Sc. in Medicine, Chief Researcher, Acting Head of the Department of Microbiology of Cholera, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: 0000-0002-6540-2778