

Устойчивость к антибактериальным препаратам штаммов холерного вибриона, выделенных в Казахстане

*З. А. САГИЕВ, И. Б. УТЕПОВА, Р. С. МУСАГАЛИЕВА, С. Д. АЛЫБАЕВ,
М. М. КУЛЬБАЕВА, А. О. ИСМАИЛОВА, А. А. АЛДИБЕКОВА

Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. Масгута Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан

Antibiotic Resistance of *Vibrio cholera* Strains Isolated in Kazakhstan

Z. A. SAGIYEV, I. B. UTEPOVA, R. S. MUSSAGALIYEVA, S. D. ALYBAYEV,
M. M. KULBAYEVA, A. O. ISMAILOVA, A. A. ALDIBEKOVA

M. Aikimbayev's Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan

Представлены данные о чувствительности и устойчивости к антибактериальным препаратам 52 коллекционных штаммов разных серологических групп (O1, O139 и non O1), выделенных в г. Алматы, Алматинской, Жамбылской и Кызылординской областях Республики Казахстан от людей и из проб воды открытых водоёмов в период с 1993 по 2014 гг. к 11 антибактериальным препаратам. Чувствительность к антибактериальным препаратам изучали диско-диффузионным методом. Все штаммы по культурально-морфологическим, биохимическим и серологическим свойствам были типичными представителями семейства *Vibrionaceae*, рода *Vibrio*, вида *cholerae*, O1, O139 и non O1 серогрупп. Фенотипические маркеры резистентности имели 38,4% изученных изолятов, при этом преобладали штаммы с монорезистентностью (23,1%); 9,6% — имели по два и более маркеров резистентности. Чаше проявлялась фенотипическая устойчивость к канамицину (17,3 %). Среди изолятов *V.cholerae* O1 серогруппы доля резистентных составила 38,5%, среди *V.cholerae* non O1 серогруппы — 40%. Доля резистентных штаммов выделенных в Кызылординской области была значительной и составила 45,8%. Резистентные штаммы, выделенные из воды в Алматы, Алматинской и Жамбылской областях, были одного фенотипа, резистентные к эритромицину. Частота выделения полирезистентных штаммов по годам статистически не изменяется. Различий в отношении к антибиотикам по серогруппам не отмечается.

Ключевые слова: штаммы холерного вибриона, холера, антибиотики, резистентность, чувствительность, статистика.

In this research work 52 collection strains of *Vibrio cholerae* of different serological groups (O1, O139 and non O1) isolated in Almaty city, Almaty, Zhambyl and Kyzylorda regions of the Republic of Kazakhstan from people and from water samples taken from open reservoirs in different years (1993—2014) were used. The sensitivity of *V.cholerae* strains to 11 antibacterial drugs was studied. In order to assess the sensitivity to antibacterial drugs we used a disc-diffusion method according to the International Standard of the Institute of Clinical and Laboratory Standards. The studied isolates (38.4%) had phenotypic resistance markers, and the strains with mono-resistant features prevailed (23.1%); 9.6% of the studied strains had two or more resistant markers. Phenotypic resistance to kanamycin was more frequent (17.3%). Among the isolates of *V.cholerae* O1 serogroup, the proportion of resistant to antibiotics was 38.5%, among *V.cholerae* non O1 serogroup — 40%. The share of resistant strains isolated in the isolates Kyzylorda region was significant and amounted to 45.8%. Resistant strains, isolated from water in Almaty city, Almaty and Zhambyl oblasts, had one phenotype resistant to erythromycin. Modeling the incidence of multi-resistance strains of *V.cholerae* did not show their statistical significance. There are no differences in relation to antibiotics for serogroups.

Keywords: cholera strains, antibiotics, resistance, sensitivity, statistics.

Введение

Эпидемиологическая обстановка по холере представляет серьёзную проблему для мирового здравоохранения. Это обусловлено эпидемическими осложнениями на эндемичных территориях, многочисленными заносами инфекции практически на все континенты, тенденцией роста заболеваемости в мире [1]. Холерой ежегодно заболевает 3—5 млн человек, из которых около 100—120 тыс

умирают. В 2015 г. было зарегистрировано 172 454 случаев холеры. При этом 41% случаев были зарегистрированы в Африке и 37% — в Азии [2].

Холерный вибрион *Vibrio cholerae* O1 является этиологическим фактором холеры. [3]. *V.cholerae* O139 является первым представителем non O1 серогруппы, который вызвал эпидемию холеры в 1992 г. [4]. Штаммы, не принадлежащие к O1 и O139 серогруппам, представлены микроорганизмами *V.cholerae* non O1, которые схожи по биохимическим тестам с *V.cholerae* O1 серогруппы, но они не агглютинируются «О»-холерной сывороткой. *V.cholerae* non O1 вызывают спорадические

© Коллектив авторов, 2018

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: zaurbeksagiyev@gmail.com

случаи кишечных заболеваний. У детей *V.cholerae* non O1 вибрионы могут вызывать тяжёлые осложнения [5].

Как и многие бактерии, холерные вибрионы вырабатывают устойчивость к антибактериальным препаратам, что вынуждает назначение новых дорогих антибиотиков для лечения холеры [3]. Исследования по изучению клинических штаммов *V.cholerae* non O1 и *V.cholerae* O139 и штаммов, выделенных из окружающей среды, показали, что полирезистентность к антибактериальным препаратам среди клинических штаммов встречалась чаще [6].

Полирезистентность к антибиотикам штаммов *V.cholerae* non O1 и *V.cholerae* O139 была выявлена у детей в Бангкоке (Тайланд) [7]. Описаны случаи устойчивости штаммов *V.cholerae* O139 к стрептомицину, сульфаметоксазол–триметоприму и фуразолидону [8–10]. Большинство штаммов *V.cholerae* O1 в Бангладеш были резистентны к тетрациклину [8]. В другом исследовании в Танзании был изучен 181 штамм *V.cholerae* O1 во время двух эпидемических периодов, когда тетрацилин или эритромицин были использованы для лечения пациентов, заболевших холерой. Среди 94 штаммов *V.cholerae* O1, выделенных в 1997 г., в 98,6%, 93,6%, 83%, 81,9%, 36,2%, 35,5%, 3,2% штаммы были чувствительны к ципрофлоксацину, тетрациклину, ампициллину, эритромицину, налидиксовой кислоте, хлорфениколу и триметоприму, соответственно.

Среди 87 штаммов *V.cholerae* O1, выделенных в 1999 г., 100%; 58,6%; 46,0%; 46%; 47,1%; 19,5%; 3,4% были чувствительны к ципрофлоксацину, тетрациклину, ампициллину, эритромицину, хлорамфениколу, налидиксовой кислоте и триметоприму, соответственно. Между 1997 и 1999 гг. было отмечено увеличение доли штаммов *V.cholerae* O1, резистентных к тетрациклину, ампициллину, налидиксовой кислоте и эритромицину, но в то же время не было изменений чувствительности к ципрофлоксацину и триметоприму [3].

Изучение 173 штаммов *V.cholerae* O13 и 221 штамма *V.cholerae* O1 показало, что они были высокочувствительны к азитромицину, цефему, миноциклину, пенему [16]. Штаммы *V.cholerae* O139 (94,8%), *V.cholerae* O1, штаммы Indian Eltor (97%) и штаммы Bangladesh Eltor Эльтор (50%) были высокорезистентны к стрептомицину, сульфаметоксазолу, триметоприму, и умеренно устойчивы к хлорамфениколу и фуразолидону. Некоторые Эльтор штаммы (43,3%) в Бангладеш были устойчивы к тетрациклину [12].

В настоящее время регистрируется мультирезистентность к антибиотикам штаммов *V.cholerae*, выделенных как от людей, так и из объектов окружающей среды. Штаммы холерного вибриона, выделенные в период эпидемиологических ос-

ложнений по холере на Кавказе с 1970 по 1994 гг. были чувствительными к препаратам хинолонового ряда.

Выделены штаммы с резистентностью к эритромицину, канамицину, ампициллину, фуразолидону, полимиксину. При этом были определены фенотипы холерных вибрионов по резистентности и чувствительности к антибиотикам [13]. Во время эпидемии холеры в 1993 г. в Республике Казахстан медицинская служба испытывала серьёзные трудности в лечении больных. Выделенные штаммы холерных вибрионов проявляли стабильную устойчивость к тетрациклину и левомицетину, традиционно используемых при этой инфекции [1].

Данная проблема является актуальной, так как необходимо определить какие антибиотики нужно использовать для лечения и профилактики холеры, какие антибиотики нужно ограничить для вышеуказанных целей [14].

Полагают, что микробные клетки, содержащие генетические элементы полиантибиотикорезистентности, получают селективное преимущество в кишечнике теплокровного макроорганизма и количественно доминируют здесь над чувствительными клетками. На искусственных питательных средах (без антибиотиков), наоборот, преобладают клетки, не содержащие гены резистентности. Таково одно из современных объяснений нестабильности признака антибиотикоустойчивости холерного вибриона [13].

Цель работы — получение базовой информации о чувствительности и резистентности штаммов холерного вибриона, изолированных от людей и из объектов окружающей среды в 1993–2014 гг. для совершенствования эпидемиологического мониторинга за холерой в Республике Казахстан.

Материал и методы

В работе использованы 52 коллекционных штамма *V.cholerae* разных серогрупп (O1, O139 и non O1), выделенные в г. Алматы, Алматинской, Жамбылской и Кызылординской областях Республики Казахстан от людей и из проб воды открытых водоёмов. Изученные штаммы были изолированы с 1993 по 2014 гг., из них 26 штаммов отнесены к серогруппе O1 биовара Eltor *V.cholerae*, 1 штамм — *V.cholerae* O139 серогруппы и 25 штаммов — *V.cholerae* non O1. Исследованы 17 штаммов из г. Алматы, 8 — из Алматинской области, 24 — из Кызылординской и 2 — из Жамбылской областей (табл. 1).

Все штаммы по культурально-морфологическим, биохимическим и серологическим свойствам были типичными представителями семейства *Vibrionaceae*, рода *Vibrio*, вида *cholerae*, O1, non O1 серогрупп.

Штаммы хранились в 0,3% агаре Хоттингера, при температуре 20–25°C. Чувствительность/устойчивость штаммов холерных вибрионов к антибактериальным препаратам (ципрофлоксацин (cipr), карбенициллин (carb), ампициллин (amp), стрептомицин (str), эритромицин (eritr), тетрацилин (tetr), канамицин (kan), доксицилин (dox), гентамицин (gent), левомицетин (lev), амоксициллин (amox) производства ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Россия) определяли диско-диффузионным методом [15].

Таблица 1. Распределение изученных штаммов *V.cholerae* по серогруппам, объектам выделения и областям Казахстана

Территория выделения, годы выделения	01 серогруппа		0139 серогруппа	01 серогруппы	Всего
	люди	вода	люди	люди	
г. Алматы (1993, 1995, 1997, 2000, 2001, 2003, 2004, 2009, 2014 гг.)	9	2	1	5	17
Алматинская область (1993, 1997, 2000, 2001, 2003, 2005, 2008, 2010, 2014 гг.)	—	4	—	5	9
Кызылординская область (1997, 1998, 2000, 2001, 2003, 2005, 2008, 2009, 2010, 2012, 2014 гг.)	8	1	—	15	24
Жамбылская область (2005, 2008 гг.)	—	2	—	—	2
Итого	17	9	1	25	52

Таблица 2. Критерии интерпретации результатов определения чувствительности, пограничные значения диаметров зон подавления роста (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Escherichia coli* ATCC 24922)

Антибиотик	Содержимое диска	Диаметр зоны подавления роста (мм)		
		S*	I**	R***
Ампициллин	10 мкг	≥17	14—18	≤13
Карбенициллин	100 мкг	≥23	20—22	≤19
Гентамицин	10 мкг	≥15	13—14	≤12
Канамицин	30 мкг	≥18	14—17	≤13
Стрептомицин	10 мкг	≥15	12—14	≤11
Тетрациклин	30 мкг	≥15	12—14	≤11
Ципрофлоксацин	5 мкг	≥21	16—20	≤15
Доксициклин	30 мкг	≥14	11—13	≤10
Хлорамфеникол	30 мкг	≥18	13—17	≤12
Амоксициллин	20/10 мкг	≥18	14—17	≤13
Эритромицин	15 мкг	≥23	14—22	≤13

Примечание. S* — высокочувствительные; I** — умеренно чувствительные; R*** — резистентные.

Взвеси штаммов готовились из суточной культуры холерного вибриона по стандарту мутности МакФарланда (0,5 единицы), соответствующей $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Посевы на чашки Петри проводили стерильными тампонами для получения равномерного газона культуры. После подсушивания на агар накладывались диски с антибактериальными препаратами. Посевы штаммов инкубировали при 37°C. Результаты учитывались по истечении 24 ч. Измерялся диаметр зоны задержки роста. Результаты учитывали согласно данным, представленным в табл. 2 [15,16].

В качестве питательной среды использовалась среда Мюллера—Хинтона (HI MEDIA). Контроль качества питательной среды и антибактериальных препаратов осуществлялся с использованием референтных тест-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 и *Escherichia coli* ATCC 24922.

Была проведена статистическая обработка данных по динамике частоты выделения полирезистентных штаммов в разные годы с помощью программы R. В качестве модели использовали линейное моделирование [17].

Результаты исследования

По отношению к антибактериальным препаратам штаммы холерного вибриона подразделяются на фенотипы — антибиотикоустойчивые, антибиотикочувствительные. Анализ фенотипических профилей показал, что 32 (61,5%) штамма холерного вибриона были чувствительны ко всем 11 антибактериальным препаратам, взятым в эксперимент, и имели фенотип (cipr⁺carb⁺amp⁺str⁺eritr⁺tetr⁺kan⁺dox⁺gent⁺lev⁺amox⁺).

Остальные 20 штаммов холерного вибриона (38,5% от общего количества изученных) имели

разный спектр резистентности к антибиотикам: монорезистентность определялась у 15 штаммов, полирезистентность (к двум и более антибиотикам) — у пяти штаммов. Монорезистентность у штаммов выявлена к стрептомицину, канамицину, эритромицину и амоксициклину. Полирезистентность отмечалась преимущественно у штаммов, выделенных в Кызылординской области (4 штамма).

К ципрофлоксацину, гентамицину и тетрациклину были чувствительны все штаммы (табл. 3). К доксициклину был резистентен один штамм (Алматы, 2005 г.), к левомицетину — один (Кызылординская обл., 1997 г.) к карбенициллину (Кызылординская обл. 2010, 2014 гг.) и стрептомицину (Алматы, 2005 и 2009 гг.) — по два штамма. К ампициллину, эритромицину и амоксициллину были устойчивы по 4 штамма. Самый высокий уровень резистентности выявлен к канамицину — 12 штаммов (Алматы, Алматинская и Кызылординская обл., 1995, 1997, 2000, 2003, 2005, 2008, 2014 гг.).

При анализе результатов мы основывались на выделении фенотипов чувствительности и резистентности холерных вибрионов, использованных авторами [13].

В результате проведенной работы было определено 9 фенотипов резистентности к 8 маркерам антибактериальных препаратов (carb⁺; amp⁺; str⁺; eritr⁺; kan⁺; dox⁺; lev⁺; amox⁺) в различных сочетаниях (табл. 4).

Таблица 3. Чувствительность штаммов холерного вибриона к антибиотикам

Антибиотик	Степень чувствительности			Объект выделения резистентных штаммов	Территория выделения резистентных штаммов	Годы выделения резистентных штаммов
	высоко чувствительные	умеренно чувствительные	резистентные			
Ципрофлоксацин	49	3	—	—	—	—
Карбенициллин	48	2	2	Люди	Кызылорд. обл.	2010, 2014
Ампициллин	47	1	4	Люди	Алматы, Кызылорд обл.	2000, 2005, 2010, 2014
Стрептомицин	46	4	2	Люди	Алматы,	2005, 2009
Эритромицин	12	36	4	Люди	Алматы, Кызылорд обл.	2003, 2005, 2012
Тетрациклин	51	1	—	—	—	—
Канамицин	19	21	12	Люди, вода	Алматы, Алматинская, Кызылорд. обл.	1995, 1997, 2000, 2003, 2005, 2008, 2014
Доксициклин	51	—	1	Люди	Алматы	2005
Гентамицин	52	—	—	—	—	—
Левомецетин	47	4	1	Люди	Кызылорд. обл.	1997
Амоксициклин	47	1	4	Люди	Кызылорд. обл.	2000, 2009, 2010, 2014

Таблица 4. Фенотипы резистентности холерного вибриона к антибиотикам

Номер фенотипа	Содержание фенотипа	Частота фенотипа	Территория распространения фенотипа, годы выделения
1	str	2	г. Алматы (2005, 2009)
2	kan	9	г. Алматы (1995, 1997, 2003), Алматинская (1997), Кызылординская (2000, 2001, 2005, 2008) и Жамбылская (2008) области
3	eritr	3	Алматинская (2001) и Кызылординская (2003, 2012) области
4	amox	1	Кызылординская область (2009)
5	kan-lev	1	Кызылординская область (1997)
6	carb-amp-amox	1	Кызылординская область (2010)
7	amp-eritr-dox	1	г. Алматы (2005)
8	amp-kan-amox	1	Кызылординская область (2000)
9	carb-amp-kan-amox	1	Кызылординская область (2014)
20			

Таблица 5. Резистентные штаммы *V.cholerae* по серогруппам, объектам выделения и территориям

Территория выделения, годы выделения	01 серогруппа		non 01 серогруппы	Всего
	люди	вода	люди	
г. Алматы	4	1	1	6
Алматинская область	—	1	1	2
Кызылординская область	3	—	8	11
Жамбылская область	—	1	—	1
Итого	7	3	10	20

Четыре фенотипа были монорезистентными (str⁻; kan⁻; eritr⁻; amox⁻); один фенотип представлял сочетание резистентности по двум антибиотикам (kan⁻ lev⁻); три фенотипа — к трём антибиотикам (carb-amp-amox⁻; amp-eritr-dox⁻; amp-kan-amox⁻), и один — к четырём антибиотикам (carb-amp-kan-amox⁻).

При этом у четырёх фенотипов (12 штаммов) отмечается наличие резистентности к канамицину (2, 5, 8, 9 фенотипы), у трёх фенотипов (3 штамма) — к ампициллину (7, 8, 9 фенотипы), к амоксициклину (4 штамма) (4, 6, 8, 9 фенотипы), к эритромицину — у двух фенотипов (4 штамма) (3, 7 фенотипы).

К карбенициллину, левомецетину, доксициклину устойчивость проявлялась по одному разу, но в составе полирезистентности (фенотипы 6, 7, 9).

Таблица 6. Частота фенотипов *V.cholerae* по серогруппам и годам выделения

Годы	Серогруппы <i>V.cholerae</i>	
	01	non 01
1993	—	—
1995	1 (2)	—
1997	2 (2; 5)	1 (2)
1998	—	—
2000	—	2 (8; 2)
2001	—	2 (3; 2)
2003	2 (2; 3)	—
2004	—	—
2005	2 (1; 7)	1 (2)
2008	2 (2; 2)	—
2009	1 (1)	1 (4)
2010	—	1 (6)
2012	—	1 (3)
2014	—	1 (9)
	10	10

Примечание. В скобках указан номер фенотипа.

Таблица 7. Статистическая значимость частоты выделения полирезистентных штаммов *V.cholerae*

Коэффициент	Estimate	Стандартная ошибка	t-value	Pr(> t)
Intercept	2003.533	1.433	1398.024	<2e-16
Antibiotics	1.667	2.866	0.581	0.568

Таким образом, чаще проявлялась устойчивость штаммов холерного вибриона к канамицину (23,1%) и эритромицину (5,8%).

Нами проведён анализ по выявлению резистентных штаммов холерного вибриона в зависимости от их серогрупп, объектов выделения, территории (табл. 5).

При анализе распределения фенотипов резистентности по серогруппам и годам определено, что фенотип 2 равномерно встречается в обеих серогруппах. Полирезистентные штаммы преимущественно отмечены среди *V.cholerae* non O1 (табл. 6).

При анализе по годам выделения штаммы были разделены условно на два периода: с 1993 по 2003 и с 2004 по 2014 годы. При этом из 29 штаммов первого периода устойчивость отмечалась у 11 (37,9%), а среди 22 штаммов второго периода — у 14 (63,6%). Как видно из вышесказанного наблюдается динамика роста полирезистентных штаммов и для подтверждения этого была проведена статистическая обработка данных с использованием программы R [17].

Линейное моделирование (lm) частоты выделения полирезистентных штаммов за исследуемые периоды (1993—2003 гг. и 2004—2014 гг.) показало, что частота их выделения не имеет статистической значимости (табл. 7). Таким образом, частота выделения полирезистентных штаммов по годам не изменяется.

Но, тем не менее, выделение полирезистентных штаммов указывает о циркуляции штаммов *V.cholerae*, обладающих устойчивостью к нескольким антибиотикам.

Информирование о выделении полирезистентных штаммов является одной из основных задач общественного здравоохранения.

Выводы

1. Коллекционные штаммы холерного вибриона, выделенные на территории Казахстана в период с 1993 по 2014 годы в 38,4% случаев имеют фенотипические маркеры резистентности к различным антибиотикам.

2. В коллекции КНЦКЗИ имеется девять фенотипов холерного вибриона, различающихся по чувствительности к антибиотикам (1—9).

3. Среди изолятов O1 серогруппы доля резистентных составила 38,5%, среди non O1 серогруппы — 40%.

4. Преобладающее большинство резистентных к антибиотикам фенотипов (фенотипы 2, 4, 5, 6, 8, 9) отмечается в Кызылординской области (45,8%). В Алматы и Алматинской области резистентные штаммы (фенотипы 1, 2, 3, 7) составили 30,8%.

5. Чаще проявлялась устойчивость к канамицину (17,3%).

6. Частота выделения полирезистентных штаммов по годам не изменяется.

Заключение

Всего исследовано 52 штамма *V.cholerae*. Фенотипические маркеры резистентности имели 38,4% изученных изолятов, при этом преобладали штаммы с монорезистентностью (1, 2, 3, 4) (23,1%); 9,6% — имели по 2 и более маркеров резистентности (5, 6, 7, 8, 9). Чаще проявлялась фенотипическая устойчивость к канамицину (17,3%).

Среди изолятов *V.cholerae* O1 серогруппы доля резистентных составила 38,5%, среди *V.cholerae* non O1 серогруппы — 40%.

Доля резистентных штаммов, выделенных в Кызылординской области, была значительной и составила 45,8%. Резистентные штаммы, выделенные из воды в Алматы, Алматинской и Жамбылской областях, были одного фенотипа, резистентные к эритромицину.

Учитывая чувствительность всех штаммов к ципрофлоксацину, тетрациклину, гентамицину можно рекомендовать эти антибиотики для лечения и профилактики холеры в указанных областях. Принимая во внимание наличие полирезистентных штаммов *V.cholerae*, считаем необходимым определять чувствительность к антибиотикам.

Источник финансирования — Грант МОН РК «Генотипирование и филогенетический анализ штаммов холерного вибриона, выделенных из окружающей среды и от людей, в Республике Казахстан».

ЛИТЕРАТУРА

1. Айкимбаев А.М., Аракелян И.С., Машкеев А.К., Поублан Ф., Семиотрочев В.Л., Темиралиева Г.А. Действие интетрикса на холерные вибрионы с комплексной антибиотикоустойчивостью. Здравоохранение Казахстана. — 1994. — № 8. — С. 68. / Ajkimbaev A.M., Arakelyan I.S., Mashkeev A.K., Poublan F., Semiotrochev V.L., Temiralieva G.A. Dejstvie inetriksa na kholernye vibriony s kompleksnoj antibiotikoustojchivost'yu. Zdravookhranenie Kazakhstana. 1994; 8: 68. [in Russian]
2. WHO Number of reported cholera cases (<http://www.who.int>).
3. Urassa W.K., Mhando Y.B., Mhalu F.S., Mgonja S.J. Antimicrobial susceptibility patterns of *Vibrio cholerae* O1 strains during two cholera outbreaks in Dar es Salaam, Tanzania. East African Med J 2000; 77: 350—353.
4. Waldor M.K., Tschape H., Mekalanos J.J. A new type of conjugative transposon encodes resistance to sulfamethoxazole, trimethoprim, and streptomycin in *Vibrio cholera* O139. J Bacteriol 1996; 178: 14: 4157—4165.
5. Safrin S., Morris J.G., Adams M., Pons V., Jacobs R., Contle J.E. Non - O:1 *Vibrio cholerae* Bacteremia: Case Report and Review. Rev Infect Dis 1988; 10 (5): 1012—1017.

6. Thungapathra A.M., Sinha K.K., Chaudhuri S.R., Garg P., Ramamurthy T., Nair B.G., Ghosh A. (2002). Occurrence of Antibiotic Resistance Gene Cassettes aac (6)-Ib, dfrA5, dfrA12, and ereA2 in Class 1 Integrons in Non O1, Non O139 *Vibrio cholerae* strains in India. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 9: 2948–2955.
7. Dalsgaard A., Forslund A., Bodhidatta D., Serichantalergs O., Pitarangsi C., Pang L., Shimadas T., Echeverria P. A. high proportion of *V. cholerae* isolated from children with diarrhoea in Bangkok, Thailand are multiple antibiotic resistant and belong to heterogeneous non-O1, non-O139 O-serotypes. *Epidemiol Infect* 1999; 122, 217–226.
8. Albert M.J., Siddique A.K., Islam M.S., Farugue A.S., Ansaruzzaman M., Farugue S.M., Sack R.B. Large outbreak of clinical cholera due to *Vibrio cholerae* non O1 in Bangladesh. *Lancet* 1993; 341 (8846): 704.
9. Ramamurthy T., Garg S., Sharma R., Bhattacharya S.K., Nair G.B., Shimada T. Emergence of novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. *Lancet* 1993; 341 (8846): 703–704.
10. Washington J.A., Wilson W.R. Erythromycin: a microbial and clinical perspective after 30 years of clinical use. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 271–278.
11. *Lancet*, 341, 703–704.
12. Yamamoto T., Nair G.B., Albert J.M., Parodi C.C., Takeda Y. Survey of in vitro susceptibility of *Vibrio cholerae* O1 and O139 to Antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1: 241–244.
13. Савельев В. Н., Бабенюшев Б. В., Савельева И. В., Васильева О. В., Гусева Л. В., Грижебовский Г. М., Курбанов Ш. Х., Асваров Б. М., Батырова Б. А., Дорошенко И. Г., Антоненко А. Д. Чувствительность/устойчивость к антибактериальным препаратам клинических штаммов холерного вибриона Эльтор, выделенных на Кавказе в период седьмой пандемии холеры. *Антибиотики и химиотер.* — 2010. — № 5. — С. 8–13. / Savel'ev V. N., Babenyshv B. V., Savel'eva I. V., Vasil'eva O. V., Guseva L. V., Grizhebovskij G. M., Kurbanov SH. KH., Asvarov B. M., Batoryova B. A., Doroshenko I. G., Antonenko A. D. CHuvstvitel'nost'/ustojchivost' k antibakterial'nym preparatam klinicheskikh shtammov kholernogo vibriona EH'tor, vydelennykh na Kavkaze v period sed'moj pandemii kholery. *Antibiotiki i khimioter* 2010; 5: 8–13. [in Russian]
14. Kitoaka M., Miyata S.T., Unterweger D., Pukatzki S. Antibiotic resistance mechanisms of *Vibrio cholerae*. *J Med Microbiol* 2011; 60: 397–407.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. M100-S24 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement (2014), 230.
16. Coyle M.B., Cavalieri S.J., Harbeck R.J., McCarter Y.S., Ortiz J.H., Rankin I.D., Sautter R.I., Sharp S.E., Spiegel S.E. Manual of antimicrobial susceptibility testing [American Society for Microbiology], 2005; 232.
17. Venables W.N., Smith D. M., Core R. (2017). Team An Introduction to R Notes on R: A Programming Environment for Data Analysis and Graphics Version 3.4.1, 99.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сагиев Заурбек Акимханович — к.м.н., заведующий лабораторией холеры, Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. Масгута Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан

Утепова И.Б. — к.м.н., начальник центра подготовки специальных кадров, региональный тренинг-центр по биобезопасности и биозащите, Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. Масгута Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан

Мусагалиева Р.С. — к.м.н., с.н.с лаборатории эпидемиологии, микробиологии чумы, Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. Масгута Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан

Алыбаев С.Д. — младший научный сотрудник, лаборатория холеры, Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. Масгута Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан

Кульбаева М.М. — младший научный сотрудник, лаборатория холеры, Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. Масгута Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан

Исмаилова А.О. — младший научный сотрудник, лаборатория холеры, Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. Масгута Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан

Алдибекова А. А. — лаборант, лаборатория холеры, Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. Масгута Айкимбаева, Алматы, Республика Казахстан