

Анализ устойчивости к антибактериальным препаратам холерных вибрионов, выделенных из объектов окружающей среды в России в 2019 г.

*Н. А. СЕЛЯНСКАЯ, Л. А. ЕГИАЗАРЯН, М. И. ЕЖОВА,
Н. И. ПАСЮКОВА, С. О. ВОДОПЬЯНОВ

Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Analysis of Antibiotic Resistance of *Vibrio Cholerae* Isolated From Environmental Objects in Russia in 2019

*NADEZHDA A. SELYANSKAYA, LIANA A. EGIAZARYAN, MARIA I. EZHOVA,
NINA I. PASYUKOVA, SERGEY O. VODOPYANOV

Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation

Резюме

Цель исследования — анализ резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных из водных объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2019 г. В работе использовали штаммы *V.cholerae* O1 El Tor (14) и *V.cholerae* nonO1/nonO139. Чувствительность/устойчивость к 11 антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений в плотной питательной среде. Наличие генов лекарственной устойчивости определяли с помощью ПЦР в формате реального времени. Обнаружены колебания чувствительности/устойчивости *V.cholerae* в разные годы. Фенотипическая устойчивость штаммов к тетрациклину и триметоприму/сульфаметоксазолу коррелировала с наличием в них генов *tetR* и *dfrA1*. В штаммах *V.cholerae*, содержащих гены *tetR*, *qnrVC1*, присутствие ICE не выявлено. Вариабельность и широкий спектр устойчивости *V.cholerae* требуют пристального внимания к проблеме антибиотикорезистентности холеры. Обнаружение ICE в изученных штаммах *V.cholerae*, а также генов антибиотикорезистентности, не связанных с ICE элементами, подчеркивают необходимость молекулярно-генетического мониторинга антибиотикорезистентности *V.cholerae*.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; гены антибиотикорезистентности; *V.cholerae*, ICE

Для цитирования: Селянская Н. А., Егиазарян Л. А., Ежова М. И., Пасюкова Н. И., Водопьянов С. О. Анализ устойчивости к антибактериальным препаратам холерных вибрионов, выделенных из объектов окружающей среды в России в 2019 г. *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 3–4: 4–11. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-4-11.

Abstract

The aim of the study was to analyze the resistance to antibacterial drugs of *Vibrio cholerae* strains isolated from environmental water bodies on the territory of Russia in 2019. *V.cholerae* O1 El Tor (14) and *V.cholerae* nonO1/nonO139 strains were used in this work. Sensitivity/resistance to 11 antibacterial drugs was determined using the method of serial dilutions in a solid nutrient medium. The presence of drug resistance genes was determined using real-time PCR. Fluctuations in sensitivity/resistance of *V.cholerae* were found in various years. The phenotypic resistance of the strains to tetracycline and trimethoprim/sulfamethoxazole correlated with the presence of the *tetR* and *dfrA1* genes in them. The presence of ICE was not detected in *V.cholerae* strains containing the *tetR* and *qnrVC1* genes. The variability and wide spectrum of *V.cholerae* resistance require close attention to the problem of antibiotic resistance of cholera. The detection of ICE in the studied *V.cholerae* strains, as well as antibiotic resistance genes not associated with ICE elements, emphasize the need for molecular genetic monitoring of *V.cholerae* antibiotic resistance.

Keywords: antibiotic resistance; antibiotic resistance genes; *V.cholerae*; ICE

For citation: Selyanskaya N. A., Egiazaryan L. A., Ezhova M. I., Pasyukova N. I., Vodopyanov S. O. Analysis of antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* isolated from environmental objects in Russia in 2019. *Antibiot i khimioter*. 2021; 66: 3–4: 4–11. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-3-4-4-11.

Чувствительность к антибактериальным препаратам является важной характеристикой микроорганизмов. Оптимизация и стандартизация методов и схем мониторинга устойчивости микроорганизмов, создание баз данных о распространении антимикробной резистентности в соответ-

ствии со Стратегией предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 года, принятой Правительством Российской Федерации [1], и планом мероприятий на 2019–2024 гг. по её реализации [2], относятся к числу необходимых мер для предупреждения и огра-

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: ул. М. Горького, 117/40, Ростовский-на-Дону противочумный институт, г. Ростов-на-Дону, 344002. E. mail: labbiobez@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 117/40 M.Gorkogo str. Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, 344002 Russian Federation. E. mail: labbiobez@yandex.ru

ничения распространения антимикробной резистентности на территории нашей страны.

Распространение антибиотикорезистентности бактерий, обусловленное мутациями, генетическими перестройками в связи с захватом генов антибиотикоустойчивости, происходящими в популяциях бактерий, требует постоянного динамического наблюдения. Возбудитель холеры способен приобретать гены лекарственной устойчивости посредством внедрения мобильных генетических элементов: плазмид, инсерционных последовательностей (IS-элементов), транспозонов и интегронов с генными кассетами. Так, доказана возможность передачи в штаммы *Vibrio cholerae* O1 El Tor от энтеробактерий R-плазмид различных групп несовместимости с генами антибиотикорезистентности [3, 4]. Важная роль в процессе распространения антибиотикорезистентности принадлежит также и другим сложно организованным структурам — интегративным конъюгативным элементам (ICE), которые широко распространены среди холерных вибрионов и других микроорганизмов [5, 6].

Существование угрозы заноса возбудителя холеры на территорию Российской Федерации с возможностью сохранения в окружающей среде, вариабельность и широта спектра антибиотикорезистентности выделяемых штаммов *V.cholerae* вызывают необходимость постоянного мониторинга холеры, в том числе контроля за изменениями чувствительности/устойчивости холерных вибрионов к антибактериальным препаратам.

Наряду с изучением антибиотикоустойчивости клинических изолятов, в настоящее время большое внимание уделяется исследованию микроорганизмов окружающей среды, поскольку доказано, что экологические места обитания, особенно водоёмы, реки и озёра, являются идеальной средой для передачи маркёров устойчивости среди микроорганизмов [7]. Так, природными резервуарами генов, расширяющих патогенный и эпидемический потенциал и способных передаваться штаммам холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп, являются штаммы *V.cholerae* nonO1/nonO139, которые могут служить источником ранее не встречавшихся комбинаций генов устойчивости к антимикробным препаратам для эпидемически значимых серогрупп вибрионов [8, 9]. Осведомлённость об антибиотикорезистентности микроорганизмов, обитающих в окружающей среде, наряду с клиническими изолятами, является основой масштабных комплексных действий по борьбе с антибиотикоустойчивостью.

Антибиотикорезистентные штаммы *V.cholerae* non O1/non O139 регистрируются во многих странах мира, включая Россию. Эти микроорганизмы, выделенные в 2016–2017 гг. в Ростовской области, были устойчивы к налидиксовой кислоте (1–2,6%), триметоприму/сульфаметоксазолу (35,2–33,6%),

фуразолидону (100%) [10]. Холерные вибрионы не O1/ не O139 серогрупп, выделенные из сточных вод и моллюсков в 2000–2001 гг. во Франции, в 54,6% случаев обладали резистентностью к антибактериальным препаратам, спектр которых включал стрептомицин, сульфаниламиды и ампициллин [11]. В Западной Бенгалии (Индия), штаммы *V.cholerae* non O1/non O139, выделенные в 2013 г., были устойчивы к ампициллину, фуразолидону, доксициклину, эритромицину, ванкомицину и в 69,01% случаев обладали множественной антибиотикоустойчивостью [12]. Большинство штаммов *V.cholerae* El Tor, выделяемых в настоящее время на эндемичных по холере территориях, обладают множественной антибиотикоустойчивостью. Так, штаммы холерных вибрионов O1 серогруппы, выделенные из воды местного и центрального водоснабжения в Камеруне в 2009 г., были устойчивы к амоксициллину (31,3%), тетрациклину (37,5%), доксициклину (9,4%), ко-тримоксазолу (34,4%), хлорамфениколу (6%) [13]. Холерные вибрионы Эль Тор, выделенные из различных водоисточников в 2015–2016 гг. в Гане, более чем в 97% характеризовались множественной антибиотикорезистентностью [14]. Во время эпидемии холеры в Йемене (2016–2017 гг.) циркулировали штаммы холерного вибриона Эль Тор с устойчивостью к налидиксовой кислоте и сниженной восприимчивостью к ципрофлоксацину [15]. В межэпидемический период при отсутствии случаев заболеваний холерой, культуры холерных вибрионов, циркулирующие в окружающей среде, обычно характеризуются меньшей антибиотикоустойчивостью [16], что и наблюдается в нашем исследовании.

На неэндемичной по холере территории России при проведении мониторинговых исследований проб из объектов окружающей среды на наличие холерных вибрионов ежегодно выделяются штаммы *V.cholerae* nonO1/nonO139 наряду с обнаружением единичных штаммов *V.cholerae* O1 El Tor. Преобладающее число выделенных из водных объектов *V.cholerae* El Tor являются атоксигенными. Такие штаммы могут вызывать единичные случаи заболеваний и локальные вспышки, не склонные к эпидемическому распространению, благодаря наличию в их геномах различных детерминант факторов патогенности/персистенции [17]. Кроме того, атоксигенные холерные вибрионы способны длительно сохраняться в межэпидемический период в водной среде, где имеются условия для передачи генов антибиотикорезистентности и вирулентности путём горизонтального переноса, что подтверждает важность постоянного мониторинга этих культур. В Ростовском противочумном институте ведётся ежегодная оценка эпидемиологической обстановки по холере на глобальном и территориальном уровнях, осуществляется анализ

фено- и генотипических свойств холерных вибрионов в аспекте многолетних данных об их циркуляции в водных объектах окружающей среды на территории Российской Федерации [18, 19]. Разработаны электронные базы данных (БД) и геоинформационные системы (ГИС) для систематизации результатов микробиологических, молекулярно-биологических исследований штаммов холерных вибрионов, в том числе позволяющие проводить анализ информации по антибиотикорезистентности. Так, БД «Фенотипы антибиотикорезистентности холерных вибрионов различных серогрупп, выделенных на территории Ростовской области» [20] даёт представление об антибиотикочувствительности штаммов *V.cholerae* O1, *V.cholerae* O139 и *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных от людей и из объектов окружающей среды в Ростовской области, начиная с 1993 г. БД «Антибиотикорезистентность клинических штаммов холерных вибрионов» [21] содержит информацию об антибиотикочувствительности штаммов *V.cholerae* O1, *V.cholerae* O139 и *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из клинического материала на территории России, Украины, Азербайджана, Киргизии, Узбекистана, Болгарии, Индии, Вьетнама, Японии, начиная с 1983 г. ГИС «Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации (2005–2016 гг.)» [22], интегрированная в геоинформационный портал ФКУЗ Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора (http://gis.antiplague.ru/s_vibrio_antibiotic.php), содержит информацию о чувствительности/устойчивости к антибактериальным препаратам штаммов *V.cholerae* El Tor различной эпидзначимости, выделенных от людей и из водных объектов на территории РФ с 2005 г. с привязкой к конкретным местам выделения. Такая БД, созданная в виде компьютерной программы, позволяет проводить графическую визуализацию пространственных (географических) данных.

Цель исследования — анализ резистентности к антибактериальным препаратам штаммов *V.cholerae* O1 El Tor и *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из водных объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2019 г.

Материал и методы

Из музея живых культур ФКУЗ Ростовского-на-Дону противочумного института Роспотребнадзора были получены штаммы, выделенные из объектов окружающей среды на территории РФ в 2019 г.: 14 штаммов *V.cholerae* O1 El Tor (*ctx⁺tcp⁺*) (Республика Крым (1), Калмыкия (9), Читинская область (2), Хабаровск (1), Ростов-на-Дону (1)), а также 38 штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139 (*ctx⁺tcp⁺*), выделенных в ходе мониторинга из стационарных точек г. Ростова-на-Дону.

Чувствительность/устойчивость изучаемых штаммов к 11 антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений на плотной питательной среде [агар Мюллера–Хинтон, pH 7,5 (HIMEDIA, Индия)]. Посевная доза взвесей 16–18 часовых

агаровых культур составляла $n \times 10^6$ м. к. по отраслевому стандарту мутности ФГБУ «НЦЭСМП» (ОСО-42-28-86). Интерпретацию результатов проводили в соответствии с МУК 4.2.2495-09 [23], используя контрольные антибиотикочувствительные штаммы: *V.cholerae* O1 El Tor P-5879 (*ctx⁺tcp⁺*, выделен от больного в Ростовской области в 1972 г.) и *V.cholerae* nonO1/nonO139 P-9741 (KM162) (*ctx⁺tcp⁺*), выделен из воды в Ростовской области в 1979 г.).

Для анализа и систематизации информации по антибиотикорезистентности были использованы БД «Фенотипы антибиотикорезистентности холерных вибрионов различных серогрупп, выделенных на территории Ростовской области» [20], ГИС «Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации (2005–2016 гг.)» [22].

Выделение ДНК, проведение ПЦР и учёт результатов выполняли, как описано ранее [24]. В качестве маркера для обнаружения ICE в штаммах использовался ген интегразы *int* [25]. Наличие генов лекарственной устойчивости к тетрациклинам (*tetR*), фторхинолонам (*qnrVCI*), триметоприму (*dhfrAI*) и хлорамфениколу (*floR*) определяли с помощью ПЦР в формате реального времени [26].

Доверительные интервалы для частот и долей рассчитывали по методу Вальда с коррекцией по Агрести–Коуллу с вероятностью 95% [27].

Результаты и обсуждение

Антибиотикограммы холерных вибрионов Эль Тор (*ctx⁺tcp⁺*) показали наличие у 35,7% этих возбудителей устойчивости к фуразолидону (МПК=16 мг/л) (табл. 1). Число штаммов, чувствительных ко всем антибактериальным препаратам, взятым в исследование, составило 64,3%.

Штаммы *V.cholerae* O1 El Tor (*ctx⁺tcp⁺*), выделенные из объектов окружающей среды на территории России в предыдущие годы (2007–2016), наряду с устойчивостью к фуразолидону (100%), в 4% случаев обладали устойчивостью к левомицетину и гентамицину, 16,3% — к стрептомицину, 6,7% — к цефтриаксону, 6,3% — к рифампицину, 58% — к триметоприму/сульфаметоксазолу, 22% — к налидиксовой кислоте [28]. Интересно отметить, что штаммы *V.cholerae* O1 (*ctx⁺tcp⁺*), выделенные в этот период из объектов окружающей среды и от людей на территории РФ, характеризовались устойчивостью к стрептомицину, фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу, налидиксовой кислоте. Штаммы *V.cholerae* O1 El Tor (*ctx⁺tcp⁺*), выделенные из объектов окружающей среды (в 2011, 2014 гг. в Ростовской области), дополнительно имели промежуточную устойчивость к левомицетину [29].

Спектр устойчивости штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139 отличался большим разнообразием. При отсутствии культур, устойчивых к доксициклину, левомицетину, гентамицину, цефтриаксону, эти штаммы характеризовались резистентностью к тетрациклину в 2,6% случаев, к стрептомицину — в 34,2%; к фуразолидону — в 47,4%; к рифампицину — в 26,3%; к триметоприму/сульфаметоксазолу — в 39,5% (см. табл. 1). К налидиксовой кислоте проявляли устойчивость 26,3% штаммов; к ципрофлоксацину — 5,3% (см. табл. 1).

Анализ фенотипических профилей антибиотикорезистентности штаммов *V.cholerae* nonO1/

Таблица 1. Значения МПК штаммов *V.cholerae* (*ctx⁻tcp⁻*), выделенных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2019 гг.

Table 1. MIC values of *V.cholerae* (*ctx⁻tcp⁻*) strains isolated from environmental objects on the territory of Russia in 2019

Антибактериальный препарат	Пограничные значения МПК, мг/л*		Контрольные штаммы		Штаммы <i>V.cholerae</i>	
	S**	R**	P-9741	P-5879	O1 El Tor (14)***	non O1/ non O139 (38)***
Диапазон значений МПК, мг/л						
Доксициклин	≤2	≥4	0,25	0,25	0,25	0,25–1
Тетрациклин	≤4	≥8	1	1	0,25	0,25–16
Левомецитин	≤4	≥16	2	2	1	1
Налидиксовая кислота	≤4	≥16	2	1	1	1–256
Ципрофлоксацин	<0,1	≥1	0,001	0,001	0,001	0,001–1
Стрептомицин	≤16	≥32	4	2	4–8	4–256
Гентамицин	≤4	≥8	2	0,5	1–2	1–4
Канамицин	≤16	≥32	4	8	4–8	4–16
Цефтриаксон	<1	≥4	0,04	0,01	0,25	0,25–1
Рифампицин	≤4	≥16	2	1	1–2	1–32
Фуразолидон	≤4	≥16	2	2	4–16	2–64
Триметоприм/сульфаметоксазол	≤2/38	≥8/152	1/5	2/10	0,5/2,5	1/5–128/640

Примечание. * — пограничные значения МПК (МУК 4.2.2495-09); ** — S — чувствительный; R — устойчивый; *** — количество исследованных штаммов.

Note. * — boundary values of the MIC (MIC 4.2.2495-09); ** S — sensitive; R — resistant; *** — the number of studied strains.

Таблица 2. Фенотипы антибиотикорезистентности штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из водных объектов окружающей среды в Ростове-на-Дону в 2019 гг.

Table 2. Phenotypes of antibiotic resistance of *V.cholerae* nonO1/nonO139 strains isolated from environmental water bodies in Rostov-on-Don in 2019.

Профили резистентности	Число г-детерминант антибиотикостойчивости	Количество культур	
		абс.	ДИ*, %
Чувствительные	0	7	18,4 (8,9–33,7)
<i>Fur^r</i>	1	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Km</i>	1	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Rif^r</i>	1	5	13,1 (5,2–27,8)
<i>Sm</i>	1	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmz</i>	1	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzRif^r</i>	2	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>Rif^rSm</i>	2	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>Fur^rKm</i>	2	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Fur^rNal^r</i>	2	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Fur^rRif^r</i>	2	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>SmRif^rNal^r</i>	3	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>Fur^rRif^rNal^r</i>	3	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Fur^rKmSm</i>	3	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>Rif^rKmSm</i>	3	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rKmRif^r</i>	4	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rSmKm</i>	4	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rSmNal^rKm</i>	5	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rSmRif^rKm</i>	5	2	5,2 (0,5–18,2)
<i>Fur^rTmpSmzNal^rRif^rKmSmTc</i>	7	1	2,6 (0,01–14,7)
<i>TmpSmzFur^rSmNal^rCip^rKmRif^r</i>	7	1	2,6 (0,01–14,7)

Примечание. *Cip^r* — устойчивость к ципрофлоксацину; *Fur^r* — фуразолидону; *Tmp* — триметоприму; *Smz* — сульфаметоксазолу; *Nal^r* — налидиксовой кислоте; *Rif^r* — рифампицину; *Sm* — стрептомицину; *Km* — канамицину; *Tc* — тетрациклину. * — доверительный интервал.

Note. *Cip^r* — resistance to ciprofloxacin; *Fur^r* — furazolidone; *Tmp* — trimethoprim; *Smz* — sulfamethoxazole; *Nal^r* — nalidixic acid; *Rif^r* — rifampicin; *Sm* — streptomycin; *Km* — kanamycin; *Tc* — tetracycline. * — confidence interval.

nonO139 показал наличие у них более 20 различных фенотипов антибиотикорезистентности с устойчивостью одновременно к 1–7 антибактериальным препаратам (табл. 2). К одному препарату было устойчиво 29 (16,9–44,9)% этих микроорганизмов, к двум — 21 (10,8–36,6)%, к трём — 13 (5,2–27,8)%, к четырём и к семи — по 5,2 (0,5–18,2)%, к пяти — 7,8 (2–21,5)% штаммов. В общей сложно-

сти, число полирезистентных культур равнялось 31,6 (19–47,6)%. Чувствительность ко всем исследованным антибактериальным препаратам сохранялась у 18,4 (8,9–33,7)% штаммов.

Использование современных компьютерных технологий позволяет провести временной и территориальный анализ динамики антибиотикорезистентности на основе информации, представ-

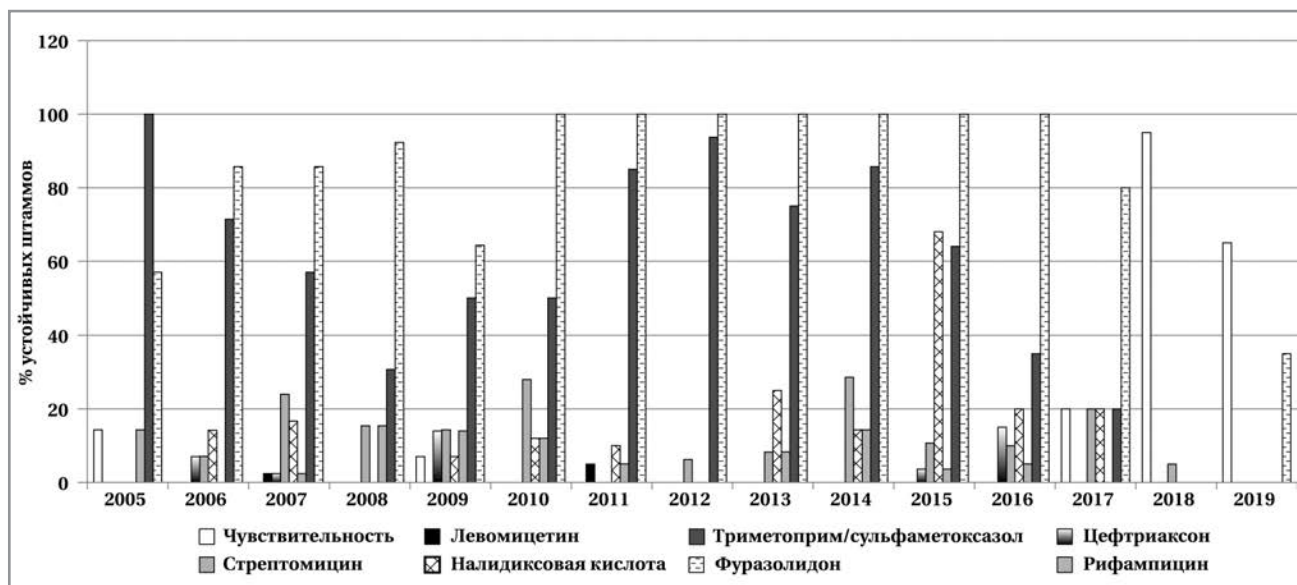


Рис. 1. Динамика устойчивости к различным антибактериальным препаратам штаммов *V.cholerae* O1 (*ctx⁺tcp⁻*), выделенных из внешней среды в Российской Федерации в 2006–2019 гг., (%).

Fig. 1. Dynamics of resistance to various antibacterial drugs of *V.cholerae* O1 (*ctx⁺tcp⁻*) strains isolated from the external environment in Russia in 2006–2019, (%).

ленной в разработанных нами базах данных и ГИС по устойчивости холерных вибрионов [20, 22].

Сравнение антибиотикоустойчивости штаммов *V.cholerae* O1 El Tor (*ctx⁺tcp⁻*), выделенных на территории РФ в разные годы, свидетельствует о колебаниях числа устойчивых культур и различном спектре резистентности у выделяемых штаммов (рис. 1).

За пятнадцатилетний период наблюдения больше всего чувствительных штаммов было выделено в последние годы (2018–2019). Наибольшее число штаммов *V.cholerae* O1(*ctx⁺tcp⁻*) было устойчиво к фуразолидону и триметоприму/сульфаметоксазолу. Небольшой процент штаммов имел устойчивость к рифампицину, левомицетину, цефтриаксону, стрептомицину. Характерны колебания резистентности к налидиксовой кислоте с подъемом количества устойчивых к этому препарату штаммов в 2015 г. Впервые устойчивость к налидиксовой кислоте в России была зарегистрирована во время вспышки холеры в г. Казань в 2001 г. [30]. Было доказано, что устойчивость к этому препарату может сопровождаться неэффективностью фторхинолонов [31]. О колебаниях устойчивости к антибактериальным препаратам холерных вибрионов сообщают ряд авторов. Так, устойчивость к ампициллину *V.cholerae* O1 El Tor, выделенных в Непале в 2006–2016 гг., снизилась с 93% в 2006 г. до 18% к 2010 г. и снова возросла до 100% к 2016 г. Устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу оставалась на постоянном уровне (77–100%). Устойчивость к налидиксовой кислоте составляла 100% с 2006 г. Устойчивость к ципрофлоксацину и тетрациклину появилась в 2007 г., достигла пика в 2010–2012 гг. и снизилась до 0% к 2016 г. [32].

Динамика антибиотикорезистентности штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из объектов окружающей среды в Ростовской области за период с 2011 по 2019 г., представлена на рис. 2.

У штаммов *V.cholerae* nonO1/nonO139, выделенных в 2016–2019 гг., произошло увеличение устойчивости к фуразолидону, триметоприму/сульфаметоксазолу (95 и 29%) по сравнению с 2011–2014 гг. (47 и 29% штаммов, соответственно) [10, 33]. При этом в 2016–2019 г. уменьшилось число изолятов, устойчивых к левомицетину (1% против 40% в 2011–14 гг.), рифампицину (1,8% против 11,8% в 2011–14 гг.), и не выделялись штаммы, резистентные к тетрациклину. Устойчивость к налидиксовой кислоте составила 5,9%. В 2016–2019 гг. появились культуры (0,7%), устойчивые к ципрофлоксацину (фторхинолонам).

Число вибрионов nonO1/nonO139 серогрупп, чувствительных ко всем изученным антибактериальным препаратам, колебалось в пределах 17,6–20% (см. рис. 2).

Исследования отечественных и зарубежных учёных свидетельствуют о важной роли интегративных конъюгативных элементов (ICE) в формировании антибиотикоустойчивости *V.cholerae*. В связи с этим мы провели выборочный поиск генов устойчивости и ICE в штаммах *V.cholerae* O1 El Tor (6 штаммов (*ctx⁺tcp⁻*) и (*ctx⁺tcp⁺*), выделенные от людей и из объектов окружающей среды в 2012–2019 гг. в г. Москве, Ростовской области) и *V.cholerae* nonO1/nonO139 (*ctx⁺tcp⁻*) (8 штаммов, выделенные из объектов окружающей среды в 2016–2019 гг. в Ростовской области).

Детекция генов антибиотикорезистентности выявила, что фенотипическая устойчивость

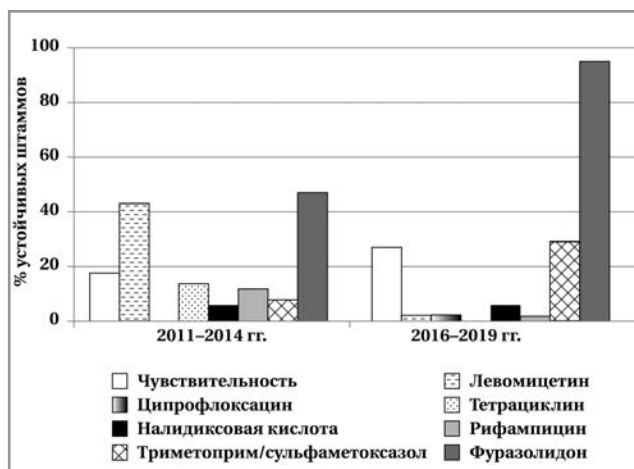


Рис. 2. Антибиотикорезистентность штаммов *V. cholerae* nonO1/nonO139, выделенных из объектов окружающей среды в Ростовской области в 2011–2014 гг. и 2016–2019 гг.

Fig. 2. Antibiotic resistance of *V. cholerae* nonO1/nonO139 strains isolated from environmental objects in the Rostov region in 2011–2014 and 2016–2019.

штаммов к тетрациклину и триметоприму/сульфаметоксазолу коррелировала с наличием в них генов *tetR* и *dfrA1* (табл. 3).

Ген *floR* содержался в резистентном к левомицетину штамме, а также еще в трёх штаммах, которые фенотипически были чувствительны к этому препарату. Аналогично, в трёх штаммах *V. cholerae* обнаружен ген *qnrVC1* при отсутствии фторхинолонорезистентности. Одной из причин отсутствия фенотипического проявления признака антибио-

тикоустойчивости может быть повреждение гена либо снижение его экспрессии [34].

В четырёх штаммах *V. cholerae* O1 El Tor и в одном *V. cholerae* nonO1/nonO139 обнаружены ICE, которые были сопряжены с наличием генов *dfrA1* и *floR*. Несмотря на сообщения о присутствии генов резистентности к тетрациклину и фторхинолонам в ICE холерных вибрионов, выделенных в разных регионах мира [35, 36], в нашем эксперименте в этих штаммах не был обнаружен ген интегразы (*int*), что может свидетельствовать либо об отсутствии ICE, либо о наличии нового типа этой генетической структуры, как было показано в предыдущих исследованиях [24, 36].

Обнаружение ICE в изученных штаммах *V. cholerae*, а также отсутствие связи генов антибиотикорезистентности с ICE элементами, свидетельствующее о наличии других генетических структур с генами устойчивости, подчёркивают необходимость молекулярно-генетического мониторинга антибиотикорезистентности *V. cholerae*.

Таким образом, мониторинг антибиотикорезистентности холерных вибрионов, выделенных на территории Российской Федерации из объектов окружающей среды в 2019 г., показал наличие у 37,5% штаммов *V. cholerae* O1 El Tor устойчивости к одному антимикробному препарату (фуразолидону). Более 80% штаммов *V. cholerae* nonO1/nonO139 были нечувствительны одновременно к 1–7 антибактериальным препаратам и имели 20 различных фенотипов. Анализ антибиотикорезистентности, проведённый с использованием авторских БД и ГИС, содержащих сведения

Таблица 3. Наличие генов резистентности и интегразы в штаммах *V. cholerae* O1 El Tor и *V. cholerae* nonO1/nonO139
Table 3. Presence of resistance and integrase genes in *V. cholerae* O1 El Tor and *V. cholerae* nonO1/nonO139 strains

№ п/п	Штаммы микроорганизмов	Фенотипы*	Гены**				
			<i>qnr</i>	<i>dfrA1</i>	<i>floR</i>	<i>tet</i>	<i>int</i>
1	<i>V. cholerae</i> nonO1/nonO139 5	<i>Nal^rSmRif^r</i>	–	–	–	–	–
2	<i>V. cholerae</i> nonO1/nonO139 Л-10	<i>Nal^rFur^rRif^rTmp/Smz</i>	–	–	–	–	–
3	<i>V. cholerae</i> nonO1/nonO139 Л-26	<i>Nal^rSmFur^rRif^rTmp/Smz</i>	–	–	–	–	–
4	<i>V. cholerae</i> nonO1/nonO139 20	<i>Nal^rRif^rTc</i>	–	–	–	+	–
5	<i>V. cholerae</i> nonO1/nonO139 24	<i>Nal^rSm</i>	–	–	–	–	–
6	<i>V. cholerae</i> nonO1/nonO139 372	<i>Nal^rTmp/Smz</i>	–	+	+	–	+
7	<i>V. cholerae</i> nonO1/nonO139 375	<i>Fur^rSmTmp/Smz</i>	+	+	–	–	–
8	<i>V. cholerae</i> nonO1/nonO139 117	<i>Fur^rSmTmp/Smz</i>	+	+	–	–	–
9	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor 6878	<i>Nal^rFur^rSmTmp/Smz</i>	–	+	+	–	+
10	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor 3265/80	<i>Nal^rFur^rSmCmTmp/Smz</i>	–	+	+	–	+
11	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor 301	<i>Nal^rFur^rSmTmp/Smz</i>	–	+	+	–	+
12	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor 363	<i>Fur^r</i>	–	–	–	–	–
13	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor 20430	<i>Nal^rFur^r</i>	+	–	–	–	–
14	<i>V. cholerae</i> O1 El Tor 81	<i>Nal^rFur^rSmTmp/Smz</i>	–	+	+	–	+

Примечание. * — маркеры устойчивости: *Nal^r* — к налидиксовой кислоте; *Rif^r* — к рифампицину; *Fur^r* — к фуразолидону; *Sm* — к стрептомицину; *Cm* — к левомицетину; *Tc* — к тетрациклину; *Tmp/Smz* — к триметоприму/сульфаметоксазолу. ** — гены: *int* — интегразы; *qnr* — устойчивости к фторхинолонам; *dfrA1* — устойчивости к триметоприму; *floR* — устойчивости к левомицетину; *tet* — устойчивости к тетрациклину. «+/-» — наличие либо отсутствие признака.

Note. * — resistance markers: *Nal^r* — to nalidixic acid; *Rif^r* — to rifampicin; *Fur^r* — to furazolidone; *Sm* — to streptomycin; *Cm* — to chloramphenicol; *Tc* — to tetracycline; *Tmp/Smz* — to trimethoprim/sulfamethoxazole. ** — genes: *int* — integrase; *qnr* — resistance to fluoroquinolones; *dfrA1* — resistance to trimethoprim; *floR* — resistance to chloramphenicol; *tet* — resistance to tetracycline. «+/-» — presence or absence of a trait.

по устойчивости/чувствительности к антибактериальным препаратам холерных вибрионов O1 и nonO1/nonO139 серогрупп, показал широкий спектр и колебания устойчивости к антибактериальным препаратам у штаммов *V.cholerae*, выделенных в разные годы. Наибольшее число штаммов проявляло устойчивость к фуразолидону и триметоприму/сульфаметоксазолу. Расположение генов устойчивости к антибактериальным препаратам на мобильных генетических

элементах способствует быстрому распространению устойчивости в популяции бактерий. Вариабельность и широкий спектр устойчивости *V.cholerae* требуют пристального внимания к проблеме антибиотикорезистентности холеры. Обнаружение ICE в изученных штаммах *V.cholerae*, а также генов антибиотикорезистентности, не связанных с ICE элементами, подчёркивают необходимость молекулярно-генетического мониторинга антибиотикорезистентности *V.cholerae*.

Литература/References

1. Распоряжение Правительства РФ № 2045-р об утверждении Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. М.: 25 сентября 2017 г. [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF № 2045-r ob utverzhdenii Strategii preduprezhdeniya rasprirostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossijskoj Federatsii na period do 2030 goda. M.: 25 sentyabrya 2017 g. (in Russian)]
2. Распоряжение Правительства РФ № 604-р об утверждении плана мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. М.: 30 марта 2019 г. [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF № 604-r ob utverzhdenii plana meropriyatij na 2019–2024 gody po realizatsii Strategii preduprezhdeniya rasprirostraneniya antimikrobnoy rezistentnosti v Rossijskoj Federatsii na period do 2030 goda. M.: 30 marta 2019 g. (in Russian)]
3. Рыжко И.В., Шутько А.Г., Дудина Н.А., Цураева Р.И., Шербанюк А.И., Молдаван И.А., Люкишина Е.Ю. Влияние нетрансмиссивных и трансмиссивных маркеров резистентности холерного вибриона биотипа эльтор на экспрессию R-плазмид incC и incJ групп несовместимости. Холера. Мат. IX Российской научно-практической конференции по проблеме «Холера». Ростов-на-Дону, 2004; 75–77. [Ryzhko I.V., Shut'ko A.G., Dudina N.A., Tsurayeva R.I., Shcherbanjuk A.I., Moldavan I.A., Lyukishina E.Yu. Vliyaniye netransmissivnykh i transmissivnykh markerov rezistentnosti kholernogo vibriona biotipa el'tor na ekspressiyu R-plazmid incC i incJ grupp nesovместимости. Kholera. Mat. IX Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii po probleme «Kholera». Rostov-na-Donu, 2004; 75–77. (in Russian)]
4. Шутько А.Г., Дудина Н.А., Рыжко И.В., Ломов Ю.М., Цураева Р.И. Экспрессия R-плазмид различных групп несовместимости в клетках штаммов холерного вибриона eltor. Новые технол. в профилакт., эпиднадзоре и леч. инфекц. забол. Мат. науч. конф., посвящ. 85-л. со дня рожд. акад. РАМН И. Н. Блохиной. Под ред. проф. Е. И. Ефимова, Н.Новгород: Изд-во ННГУ им. Н. И. Лобачевского, 2006; 140–141. [Shut'ko A.G., Dudina N.A., Ryzhko I.V., Lomov Yu.M., Tsurayeva R.I. Ekspressiya R-plazmid razlichnykh grupp nesovместимости v kletkakh shtammov kholernogo vibriona eltor. Novye tekhnol. v profilakt., epidnadzore i lech. infekts. zabol. Mat. nauch. konf., posvyashch. 85-l. so dnya rozhd. akad. RAMN I.N. Blokhinoj. Pod red. prof. E.I. Efimova, N.Novgorod: Izd-vo NNGU im. N.I. Lobachevskogo, 2006; 140–141. (in Russian)]
5. Подшивалова М.В., Кузюткина Ю.А., Захарова И.Б., Лопастейская Я.А., Викторова Д.В. Характеристика антибиотикорезистентных штаммов *Vibrio cholerae*, несущих интегративные конъюгативные элементы SXT-типа. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 3: 34–39. [Podshivayalova M.V., Kuzjytina Yu.A., Zakharova I.B., Lopastejskaya Ya.A., Viktorov D.V. Kharakteristika antibiotikorezistentnykh shtammov *Vibrio cholerae*, nesushchikh integrativnye kon#jyugativnye elementy SXT – tipa. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2014; 3: 34–39. (in Russian)]
6. Фадеева А.В., Ерошенко Г.А., Шавина Н.Ю., Кутырев В.В. Анализ SXT констина антибиотикочувствительного штамма *Vibrio cholerae* не O1/не O139 серогруппы. Проблемы особо опасных инфекций. 2012; 113: 102. [Fadeeva A.V., Eroshenko G.A., Shavina N.Yu., Kutyrev V.V. Analiz SXT konstina antibiotikochuvstvitel'nogo shtamma *Vibrio cholerae* ne O1/ne O139 serogruppy. Problemy Osobo Opasnykh Infektsij. 2012; 113: 102. (in Russian)]
7. Aminov R.I., Mackie R.I. Evolution and ecology of antibiotic resistance genes. FEMS Microbiology Letters. 2007; 271–2: 147–161.
8. Rodriguez-Blanco A., Lemos M., Osorio C. Integrating conjugative elements as vectors of antibiotic, mercury, and quaternary ammonium compound resistance in marine aquaculture environments. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56 (5): 2619–2626.
9. Carraro N., Rivard N., Ceccarelli D., Colwell R.R., Burrus V. IncA/C Conjugative Plasmids Mobilize a New Family of Multidrug Resistance Islands in Clinical *Vibrio cholerae* Non-O1/Non-O139 Isolates from Haiti. MBio. 2016; 7(4). e00509-16. Published online 2016 Jul 19. doi: 10.1128/mBio.00509-16.
10. Березняк Е.А., Тришина А.В., Селянская Н.А., Архангельская И.В., Симонова И.Р., Ежова М.М. Антибиотикочувствительность штаммов *V.cholerae* non O1 / non O139, изолированных из гидроэкосистем в 2016–2017 гг. ЖМЭИ. 2019; 2: 87–91. [Bereznyak E.A., Trishina A.V., Selyanskaya N.A., Arkhangel'skaya I.V., Simonova I.R., Ezhova M.M. Antibiotikochuvstvitel'nost' shtammov *V.cholerae* nonO1/nonO139, izolirovannykh iz gidroekosistem v 2016–2017 gg. Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Mikrobiologii (ZhMEI). 2019; 2: 87–91. (in Russian)]
11. Baron S., Larvor E., Chevalier S., Jouy E., Kempf L., Granier S. A., Lesne J. Antimicrobial Susceptibility among Urban Wastewater and Wild Shellfish Isolates of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* from La Rance Estuary (Brittany, France). Front Microbiol. 2017; 8: 1637. doi: 10.3389/fmicb.2017.01637.
12. Dua P., Karmakar A., Ghosh C. Virulence gene profiles, biofilm formation, and antimicrobial resistance of *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 bacteria isolated from West Bengal, India. Heliyon. 2018 Dec; 4 (12): e01040. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01040.
13. Akoachere J.T.K., Mbuntcha C.K.P. Water sources as reservoirs of *Vibrio cholerae* O1 and non-O1 strains in Bepanda, Douala (Cameroon): relationship between isolation and physico-chemical factors. BMC Infect Dis. 2014; 14: 421.
14. Abana D., Gyamf E.i., Dogbe M., Opoku G., Opere D., Boateng G., Mosi L. Investigating the virulence genes and antibiotic susceptibility patterns of *Vibrio cholerae* O1 in environmental and clinical isolates in Accra, Ghana BMC Infect Dis. 2019; 19: 76. Published online 2019 Jan 21. doi: 10.1186/s12879-019-3714-z.
15. Weill F.X., Domman D., Njamkepo E. et al. Quilici Genomic insights into the 2016–2017 cholera epidemic in Yemen. Nature. 2019 Jan; 565 (7738): 230–233. doi: 10.1038/s41586-018-0818-3.
16. Хайтович А.Б. Чувствительность к антибиотикам холерных вибрионов O1, выделенных от людей. Антибиотики и химиотерапия. 1998; 3: 14–18. [Khajtovich A.B. Chuvstvitel'nost' k antibiotikam kholernykh vibrirov O1, vydelennykh ot lyudej. Antibiotiki i Khimioterapiya. 1998; 3: 14–18. (in Russian)]
17. Семитрочев В.Л., Ривкус Ю.З. Классификация заболеваний, вызываемых микроорганизмами рода *Vibrio*. Здоровье населения и среда обитания. 2012; 2: 32–36. [Semiotrochev V.L., Rivkus Yu.Z. Klassifikatsiya zabolevanij, vyzyvayemykh mikroorganizmami roda *Vibrio*. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2012; 2: 32–36. (in Russian)]
18. Левченко Д.А., Кругликов В.Д., Архангельская И.В., Ежова М.И. Анализ динамики выделения штаммов холерных вибрионов из объектов окружающей среды на территории российской федерации с 1989 по 2016 гг. с помощью авторской ГИС. Вестник Пермского Университета. Серия: биология. 2017; 1: 112–117. [Levchenko D.A., Kruglikov V.D., Arkhangel'skaya I.V., Ezhova M.I. Analiz dinamiki vydeleniya shtammov kholernykh vibrirov iz ob#ektov okruzhajushchej sredy na territorii Rossijskoj federatsii s 1989 po 2016 gg. s pomoshch'ju avtorskoj GIS. Vestnik Permskogo Universiteta. Seriya: Biologiya. 2017; 1: 112–117. (in Russian)]
19. Левченко Д.А., Кругликов В.Д., Архангельская И.В., Ежова М.И., Москвитина Э.А., Титова С.В. Анализ результатов мониторинга холерных вибрионов в объектах окружающей среды на административных территориях России с помощью ГИС «Холера 1989–2014». Проблемы особо опасных инфекций. 2017; 4: 99–102. [Levchenko D.A., Kruglikov V.D., Arkhangel'skaya I.V., Ezhova M.I., Moskvitina E.A., Titova S.V. Analiz rezul'tatov monitoringa kholernykh vibrirov v ob#ektakh okruzhajushchej sredy na administrativnykh territoriyakh Rossii s pomoshch'ju GIS «Kholera 1989–2014». Problemy Osobo Opasnykh Infektsij. 2017; 4: 99–102. (in Russian)]
20. Селянская Н.А., Березняк Е.А., Егизарян Л.А., Тришина А.В., Архангельская И.В., Веркина Л.М., Симонова И.Р. База данных «Фенотипы антибиотикорезистентности холерных вибрионов различных серогрупп, выделенных на территории Ростовской области». Свидетельство о государственной регистрации №2018620078 от 12.01.2018. М.: Роспатент, 2018. [Selyanskaya N.A., Bereznyak E.A., Egizaryan L.A., Trishina A.V., Arkhangel'skaya I.V., Verkina L.M., Simonova I.R. Baza dannykh «Fenotipy antibiotikorezistentnosti kholernykh vibrirov razlichnykh serogrupp, vydelennykh na territorii Rostovskoj oblasti». Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registratsii №2018620078 ot 12.01.2018. Moscow: Rospatent, 2018. (in Russian)]
21. Селянская Н.А., Водопьянов А.С., Веркина Л.М. База данных «Антибиотикорезистентность клинических штаммов холерных вибрионов». Свидетельство о государственной регистрации № 2015621001 от 30.06.15. М.: Роспатент, 2015. [Selyanskaya N.A., Vodopyanov A.S., Verkina L.M. Baza dannykh «Antibiotikorezistentnost' klinicheskikh

- shtammov kholernykh vibriionov». Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii № 2015621001 ot 30.06.15. Moscow: Rospatent, 2015. (in Russian)]
22. Селянская Н.А., Водопьянов А.С., Егизарян Л.А., Веркина Л.М. Геоинформационная система «Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации (2005–2016 гг.)». Свидетельство о государственной регистрации № 2017621246 от 27.10.2017. М.: Роспатент, 2017. [Selyanskaya N.A., Vodopyanov A.S., Egizaryan L.A., Verkina L.M. Geoinformatsionnaya sistema «Antibiotikorezistentnost' kholernykh vibriionov El' Tor, vydelennykh na territorii Rossijskoj Federatsii (2005–2016 gg.)». Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii № 2017621246 ot 27.10.2017. Moscow: Rospatent, 2017. (in Russian)]
 23. Методические указания 4.2.2495-09 Определение чувствительности возбудителей опасных бактериальных инфекций (чума, сибирская язва, холера, туляремия, бруцеллёз, сеп, мелиоидоз) к антибактериальным препаратам. М.: 2009: 59. [Metodicheskie ukazaniya 4.2.2495-09 Opredelenie chuvstvitel'nosti vozbuditelej opasnykh bakterial'nykh infektsij (chuma, sibirskaya yazva, kholera, tulyaremiya, brutsellez, sap, melioidoz) k antibakterial'nym preparatam. Moscow: 2009: 59. (in Russian)]
 24. 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., Olejnikov I.P., Mishan'kin B.N., Kruglikov V.D., Arkhangel'skaya I.V., Zubkova D.A., Ezhova M.I. INDEL- i VNTR-tipirovanie shtammov *Vibrio cholerae*, vydelennykh v 2013 godu iz ob'ektov okruzhayushchej sredy na territorii Rossijskoj Federatsii. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2015; 5 (266): 41–44. (in Russian)]
 25. Spagnoletti M., Ceccarelli D., Colombo M.M. Rapid detection by multiplex PCR of Genomic Islands, prophages and Integrative Conjugative Elements in *V. cholerae* 7th pandemic variants. J Microbiol Methods. 2012; 88 (1): 98–102.
 26. Крицкий А.А., Челдышова 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. [Kritskij A.A., Cheldyshova L.B., Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Smirnova N.I. Sposob odnovernennogo vyavleniya shtammov *Vibrio cholerae* i opredeleniya v ikh genome genov lekarstvennoj ustojchivosti s pomoshch'yu PITSr v rezhime real'nogo vremeni. Biotekhnologiya. 2018; 34: 2: 70–72. (in Russian)]
 27. Гржибовский А.М. Доверительные интервалы для частот и долей. Экология человека. 2008; 5: 57–60. [Grzhibovskij A.M. Doveritel'nye intervaly dlya chastot i dolej. Ekologiya Cheloveka. 2008; 5: 57–60. (in Russian)]
 28. Селянская Н.А., Егизарян Л.А., Тришина А.В., Березняк Е.А., Симонова И.Р. Антибиотикорезистентность *Vibrio cholerae* El Tor, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации. Здоровье населения и среда обитания. 2019; 3: 61–64. [Selyanskaya N.A., Egizaryan L.A., Trishina A.V., Bereznyak E.A., Simonova I.R. Antibiotikorezistentnost' *Vibrio cholerae* El Tor, izolirovannykh iz ob'ektov okruzhayushchej sredy na territorii Rossijskoj Federatsii. Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya. 2019; 3: 61–64. (in Russian)]
 29. Егизарян Л.А., Селянская Н.А., Захарова И.Б., Подшивалова М.В., Березняк Е.А., Веркина Л.М., Тришина А.В. Антибиотикорезистентность холерных вибрионов Эль Тор, выделенных на территории Российской Федерации в 2006–2015 гг. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2017; 22 (1): 25–30. [Egizaryan L.A., Selyanskaya N.A., Zakharova I.B., Podshivalova M.V., Bereznyak E.A., Verkina L.M., Trishina A.V. Antibiotikorezistentnost' kholernykh vibriionov El' Tor, vydelennykh na territorii Rossijskoj Federatsii v 2006–2015 gg. Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2017; 22 (1): 25–30. (in Russian)]
 30. Рыжко И.В., Дудина Н.А., Ломов Ю.М., Шутко 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; 8–9: 38–42. [Ryzhko I.V., Dudina N.A., Lomov Ju.M., Shut'ko A.G., Tsuraeva R.I., Anisimov B.I. Antibakterial'naya aktivnost' 22 preparatov v otnoshenii shtammov kholernogo vibriona O1 i O139 serogrupp, vydelennykh ot lyudej v period s 1927 po 2005gg. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2005; 8–9: 38–42. (in Russian)]
 31. Дудина Н.А., Шутко А.Г., Рыжко И.В., Цураева Р.И., Молдаван И.А. Сравнительная оценка активности антибактериальных препаратов *in vitro* и при экспериментальной холере у белых мышей, вызванной штаммами холерного вибриона O1 и O139 серогруппы. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 11: 23–27. [Dudina N.A., Shut'ko A.G., Ryzhko I.V., Tsuraeva R.I., Moldavan I.A. Sravnitel'naya otsenka aktivnosti antibakterial'nykh preparatov *in vitro* i pri eksperimental'noj kholere u belykh myshej, vyzvannoj shtammami kholernogo vibriona O1 i O139 serogruppy. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2004; 11: 23–27. (in Russian)]
 32. Rijal N., Acharya J., Adhikari Sh., Upadhyaya B. Psd, Shaky G., P.Kansakar, Rajbhandari P. Changing epidemiology and antimicrobial resistance in *Vibrio cholerae*: AMR surveillance findings (2006–2016) from Nepal. BMC Infect Dis. 2019; 19: 801.
 33. Тришина А.В., Березняк Е.А., Архангельская И.В., Симонова И.Р., Ренгач М.В. Чувствительность к антибактериальным препаратам холерных вибрионов не O1 / не O139 серогрупп, выделенных из водных объектов г. Ростова-на-Дону. Холера и патоген. для человека вибрионы: сборник статей Проблемной комиссии. Ростов-на-Дону, 2019; Вып.32: 121–124. [Trishina A.V., Bereznyak E.A., Arkhangel'skaya I.V., Simonova I.R., Rengach M.V. Chuvstvitel'nost' k antibakterial'nym preparatam kholernykh vibriionov ne O1 / ne O139 serogrupp, vydelennykh iz vodnykh ob'ektov g. Rostova-na-Donu. Kholera i patogen. dlya cheloveka vibriony: sbornik statej Problemnnoj komissii. Rostov-na-Donu, 2019; Vyp.32: 121–124. (in Russian)]
 34. Селянская Н.А., Рыжко И.В., Веркина Л.М., Тришина А.В., Миронова А.В. Индукция *in vitro* трансмиссивной устойчивости к тетрациклину, левомицетину и ампициллину у культур *Vibrio cholerae* не O1/ не O139 серогрупп, выделенных в 1990–2005 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2011; 56 (7–8): 16–21. [Selyanskaya N.A., Ryzhko I.V., Verkina L.M., Trishina A.V., Mironova A.V. Induktsiya *in vitro* transmissivnoj ustojchivosti k tetratsiklinu, levomitsetinu i ampitsillinu u kul'tur *Vibrio cholerae* ne O1/ ne O139 serogrupp, vydelennykh v 1990–2005 gg. Antibiotiki i Khimioterapiya. 2011; 56 (7–8): 16–21. (in Russian)]
 35. Shah M.R., Nur A.H., Alam M., Sadique A., Sultana M., Hoq Md. 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. doi: 10.3389/fmicb.2017.00252.
 36. Ceccarelli D., Spagnoletti M., Hasan N.A., Lansing S., Huqa A., Colwell R.R. A new integrative conjugative element detected in Haitian isolates of *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139. Res Microbiol. 2013; 164 (9): 891–893.

Информация об авторах

Селянская Надежда Александровна — к. м. н., старший научный сотрудник, и. о. зав. лабораторией экспериментально-биологических моделей ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid:0000-0002-0008-4705

Егизарян Лиана Альбертовна — младший научный сотрудник лаборатории биологической безопасности и лечения ООИ ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0001-6350-065X

Ежова Мария Ивановна — младший научный сотрудник лаборатории микробиологии холеры ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0003-4254-3313

Пасюкова Нина Ивановна — научный сотрудник лаборатории экспериментально-биологических моделей ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. Orcid: 0000-0002-1525-5693

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

About the authors

Nadezhda A. Selyanskaya — Ph. D. in medicine, Senior Researcher, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0002-0008-4705

Liana A. Egizaryan — Junior Researcher at the Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6350-065X

Maria I. Ezhova — Junior Researcher at the Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0003-4254-3313

Nina I. Pasyukova — Researcher at the Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0002-1525-5693

Sergey O. Vodopyanov — D. Sc, in medicine, Leading Researcher, Rostov-on-Don Anti-plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation. Orcid: 0000-0003-4336-0439