

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ / EPIDEMIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.26>

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ФОРМИРУЮЩИЕ ЭПИДЕМИЧЕСКИ ОПАСНЫЙ ШТАММ ХОЛЕРНОГО ВИБРИОНА

Научная статья

Смирнова А.П.<sup>1</sup>, Бочарова К.А.<sup>2</sup>, Пилюгин С.В.<sup>3</sup>, Пилькевич Н.Б.<sup>4,\*</sup>, Марковская В.А.<sup>5</sup>, Яворская О.В.<sup>6</sup><sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-5540-924X;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-7260-4629;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (pilkevich[at]bsuedu.ru)

**Аннотация**

В статье рассматриваются генетические механизмы, формирующие эпидемически опасный штамм холерного вибриона. Холера является серьезной проблемой общественного здравоохранения во многих развивающихся странах. Холерный вибрион постоянно эволюционирует, адаптируется к неблагоприятным условиям окружающей среды и в результате вспышек и растущей устойчивости к лекарственным препаратам появляются новые фенотипические и генотипические свойства. Быстрые изменения в эволюции бактерий происходят непрерывно благодаря горизонтальному переносу генов, из-за приобретения или потери геномных сегментов.

Приобретение в результате горизонтального переноса генов наиболее важных факторов вирулентности в патогенезе холеры, помогает патогену вызывать заболевание. В свою очередь, интенсивность, продолжительность и частота эпидемий холеры увеличиваются, что свидетельствует о необходимости более эффективных подходов к профилактике и борьбе. В этом отношении понимание эволюционных процессов, которые приводят к появлению пандемических клонов *V. cholerae*, может помочь в разработке новых методов борьбы с этим патогеном.

**Ключевые слова:** холерный вибрион, пандемия, штаммы, мобильные генетические элементы, вирулентность.

## GENETIC MECHANISMS SHAPING THE EPIDEMICALLY DANGEROUS STRAIN OF CHOLERA VIBRIO

Research article

Smirnova A.P.<sup>1</sup>, Bocharova K.A.<sup>2</sup>, Pilyugin S.V.<sup>3</sup>, Pilkevich N.B.<sup>4,\*</sup>, Markovskaya V.A.<sup>5</sup>, Yavorskaya O.V.<sup>6</sup><sup>2</sup> ORCID : 0000-0001-5540-924X;<sup>4</sup> ORCID : 0000-0001-7260-4629;<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6</sup> Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

\* Corresponding author (pilkevich[at]bsuedu.ru)

**Abstract**

The article examines the genetic mechanisms that form an epidemically dangerous strain of cholera vibrio. Cholera is a serious public health problem in many developing countries. The cholera vibrio is constantly evolving, adapting to unfavourable environmental conditions and developing new phenotypic and genotypic properties as a result of outbreaks and increasing drug resistance. Rapid changes in bacterial evolution occur continuously through horizontal gene transfer, due to the acquisition or loss of genomic segments.

The acquisition of the most important virulence factors in cholera pathogenesis as a result of horizontal gene transfer helps the pathogen to cause disease. In turn, the intensity, duration and frequency of cholera epidemics are increasing, indicating the necessity for more effective approaches to prevention and control. In this regard, understanding the evolutionary processes that lead to the emergence of pandemic clones of *V. cholerae* may help in the development of new methods to combat this pathogen.

**Keywords:** cholera vibrio, pandemic, strains, mobile genetic elements, virulence.

**Введение**

Холера является опасным для жизни инфекционным заболеванием [1], которое вызывает граммотрицательная бактерия, холерный вибрион (*V. cholerae*) [2]. Описание болезни, которая, как считается, является холерой, встречаются еще в 5 веке до нашей эры, и она существовала на Индийском субконтиненте на протяжении веков. Традиционным очагом распространения холеры является дельта Ганга в Индии и Бангладеш [3]. В 1817 году холера распространилась за пределы Индийского субконтинента, и в период с 1817 по 1923 год произошло шесть всемирных пандемий холеры [2], вызванных серогруппой O1 и унесших жизни миллионов людей по всему миру [1]. На протяжении веков холера была одним из самых смертельно опасных заболеваний [4]. В настоящее время она также остается значительной угрозой общественному здравоохранению во многих странах мира. В условиях ограниченных ресурсов она непропорционально сильно поражает тысячи бедных и уязвимых групп населения [5]. Впервые выделил холерный вибрион в чистой культуре в ходе работы, которая началась в Египте и продолжилась в Калькутте, Индия в 1884 году Роберт Кох [2].

Холера является заболеванием, которое носит эндемический, эпидемический и пандемический характер [3]. Зона, где холера является эндемичной, определяется как территория с подтвержденными случаями, выявленными за последние 3 года [5]. Так, она эндемична в Азии, Латинской и Центральной Америке, а также в Африке к югу от

Сахары [6]. Холера исторически была эндемичной на азиатском субконтиненте (Индонезия, Индия, Бангладеш, Вьетнам, Таиланд, Пакистан, Непал и Ирак), но в настоящее время также в Африке (Южная Африка, Мозамбик, Ботсвана, Замбия, Сьерра-Леоне, Нигерия, Ангола, Демократическая Республика Конго, Йемен, Зимбабве, Объединенная Республика Танзания и Гвинея), Латинской Америке (Бразилия, Перу, Чили, Колумбия и Эквадор) и Карибском бассейне (Гаити, Куба и Доминиканская Республика) [6], [7].

Продолжающаяся сейчас седьмая пандемия холеры началась в Индонезии в 1961 году [2] на острове Сулавеси и распространилась через Азию в Африку, Европу и Латинскую Америку. Эта пандемия вызвана новым биоваром *V. cholerae*, впервые выделенным в 1905 году в Эль Торе, Египет [8]. В 1992 году появились новые токсигенные серогруппы, которые вызвали вспышки холеры в Индии и Бангладеш и распространились по всей Азии [2], [8]. Распространение седьмой пандемии холеры на Американский континент было впервые задокументировано в Перу, которая затем быстро распространилась по Южной и Центральной Америке. С 1991 по 2002 год в регионе было зарегистрировано около 1,2 миллиона случаев заболевания [9].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно во всем мире регистрируется от 1,4 до 4,0 миллионов случаев заболевания холерой и от 21 000 до 143 000 смертей от неё [6], [7], преимущественно в Азии и Африке, с периодическими крупными эпидемиями [2]. После землетрясения на Гаити в октябре 2010 года в стране вспыхнула эпидемия холеры [10] с которой, страна не сталкивалась более века [4], эпидемия затронула десятки тысяч человек и привела к гибели более 4000 [10], а с 2017 по 2018 год из-за урагана Мэтью была новая вспышка, и ВОЗ сообщила о 800 000 случаях холеры и примерно 10 000 смертей [6].

Также, по оценкам ВОЗ, в период с 27 апреля по 19 июня 2017 года было зарегистрировано 172 286 предполагаемых случаев заболевания, включая 1170 смертей [11]. Вспышки биовара Эль Тор произошли в нескольких африканских странах с 1997 по 1999 год, с 2012 по 2014 год в Мозамбике и в 2010 году в Камеруне. Эпидемии штамма O139 были причиной инфекций среди пожилых людей в Пакистане в период с 1995 по 2010 год в Таиланде, и спорадически в Китае и Бангладеш [1].

С самой масштабной эпидемией холеры в 2016 году столкнулся Йемен, было зарегистрировано более 1,2 миллиона предполагаемых случаев заболевания и 3000 смертей [12]. В свою очередь, с 2021 года наблюдается рост случаев заболевания холерой в Африке (Камеруне, Демократической Республике Конго, Эфиопии, Кении, Малави, Мозамбике, Нигерии, Южном Судане, Объединенной Республике Танзания, Зимбабве, Нигере, Бурунди и Сомали), а также на Ближнем Востоке (Сирии, Ливане, Йемене и Ираке) [1].

По состоянию на 2022 год во всём мире было зарегистрировано 495 433 случаев холеры, а наибольшее количество было зарегистрировано в Бангладеш, Афганистане, Индии, Филиппинах, Ираке и Непале [13], Пакистане [14], Ливане, где заболевание возникло впервые за 30 лет [15] и Сирии [1].

Замена классического биовара на Эль Тор, появление серогруппы O139 и быстрое распространение устойчивых к антибиотикам штаммов указывают на непрерывную эволюцию *V. cholerae* [3]. В связи с чем, в мае 2018 года на 71-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения была принята резолюция «Ликвидация холеры: глобальная дорожная карта до 2030 года» [16] для сокращения смертности от холеры на 90% и ликвидации эндемической холеры в 20 странах к 2030 году [17].

Целью работы был анализ публикаций, посвященных изучению генетических механизмов, формирующих эпидемически опасный штамм холерного вибриона.

В данном обзоре мы рассматривали статьи, поиск которых проводился в электронных базах данных PubMed, Web of Science, eLibrary.ru, Google Scholar. Для поиска использовались следующие ключевые слова: холерный вибрион, пандемия, штаммы, мобильные генетические элементы, вирулентность.

### Результаты исследования

Уникальный генетический состав и удивительная жизнеспособность холерного вибриона являются ключевыми факторами, которые помогают возбудителю холеры быстро адаптироваться к неблагоприятным условиям окружающей среды и противостоять воздействию противомикробных препаратов [18]. Горизонтальный перенос генов может вызывать быстрые изменения в эволюции бактерии [19], из-за приобретения или потери геномных сегментов её эволюция непрерывна [17]. Так, около 5-10% от геномного содержания *V. cholerae* состоит из гибких генофондов, которые были приобретены в результате горизонтального переноса генов [18]. Способность обмениваться генами внутри видов и между видами, обусловленная различными мобильными генетическими элементами (МГЭ), [19], посредством естественной трансформации [19], [20], конъюгации и трансдукции [19]. Montero и соавт. [17] отмечают, что основной движущей силой эволюции вирулентности *V. cholerae* является приобретение МГЭ, которые являются определяющим фактором генетического расхождения между штаммами, находящимися в окружающей среде и пандемическими.

Штаммы *V. cholerae* определяются структурой их О-антигена [8] липополисахарида [17], серологически классифицируемые более чем на 200 серогрупп [1], но только токсигенные штаммы серогрупп O1 и O139 способны продуцировать холерный токсин [17] и являться причиной эпидемической и пандемической холеры [20] во время эпидемий. Новая серогруппа *V. cholerae*, O139, появилась на Индийском субконтиненте (Бангладеш) в 1992 году и распространилась по всему азиатскому субконтиненту к середине 2000-х годов. В 2004 году в Азии и Африке был выделен еще один новый тип *V. cholerae* O1 в виде гибридного биотипа Эль Тор [6].

Таким образом, 99% случаев заболевания во всем мире вызваны серогруппой O1 [1]. На основе биохимической структуры, *V. cholerae* O1 подразделяется на два биовара, классический и Эль Тор, а также, в последнее время, измененный биовар Эль Тор [6], [21]. Классический биовар был распространен до 1960-х годов [17], вызвал шестую и, вероятно, более ранние пандемии холеры [22], но в период, предшествующий седьмой пандемии (1923-1961), сообщалось о некоторых спорадических вспышках, связанных с биоваром Эль Тор [17]. Причиной продолжающейся седьмой пандемии холеры является биовар Эль Тор [22].

Каждый биовар дифференцируется на три серотипа [6], основанных на антигенных факторах [1]: Огава, Инаба и редкий тип Хикодзима [6], они группируются в зависимости от статуса метилирования концевого перозаминового фрагмента липополисахарида. Штаммы Огава метилированы, штаммы Инаба неметилированы, а штаммы Хикодзима экспрессируют как метилированные, так и неметилированные О-антигены [17]. Распространенность Огава и Инаба меняется со временем [2], они могут циркулировать одновременно во время эпидемий и способны переходить друг в друга, серотип Хикодзима встречается редко, и данные свидетельствуют о том, что это нестабильная переходная форма, которая возникает, когда штамм переходит из серотипа Огава в серотип Инаба [17].

Геном *V. cholerae* разделен на две кольцевые [21] негомологичные хромосомы (chr1 и chr2) [17], содержащие более 3900 открытых рамок считывания [18], [20], [21]. Niault и соавт. [23] считают, что Chr2 была приобретена предком *V. cholerae* в качестве плазмиды и эволюционировала вместе с Chr1, биовар Эль Тор не содержит плазмид, что связано с наличием защитных систем, расположенных в двух геномных островах, которые делают плазмиды нестабильными и устраняют их из популяции.

Основным фактором вирулентности *V. cholerae* [8] является выделяемый термолабильный экзотоксин на основе мультимерного белка типа АВ [6], который состоит из одной субъединицы А и пяти идентичных субъединиц В [8]. Субъединица В отвечает за связывание с рецептором ганглиозида GM1 на клетках кишечника и транслокацию холерного токсина в клетку, где субъединица А [8] проникает в клетку, что способствует увеличению уровня циклического АМФ (цАМФ) и впоследствии приводит к секреторной диарее, которая вызывает сильное обезвоживание [6]. Ген *ctxA* и *ctxB*, кодирующий субъединицу А и субъединицу В холерного токсина, является частью интегрированного генома нитчатого лизогенного профага СТХф [8].

Первый этап формирования патогенного варианта *V. cholerae* был связан с получением непатогенными вибрионами O1 серогруппы островов патогенности VPI (от *Vibrio pathogenicity island*) [24]. По мнению Chun и соавт. [25], диверсификация общего предшествующего штамма происходила под влиянием факторов окружающей среды посредством последовательного приобретения МГЭ, остров патогенности VPI-1 и VPI-2, которые повсеместно встречаются у штаммов шестой (классический биотип) и седьмой (биотип Эль Тор) пандемий. VPI-2 содержит ген нейраминидазы (*nanH*), усиливающего действие холерного токсина [24].

В свою очередь, Kumaг и соавт. [20] считают, что горизонтальная передача VPI-1 между различными штаммами *V. cholerae* не может происходить посредством конъюгации, бактерия может поглощать геномную ДНК, включая VPI-1, посредством трансформации.

VPI-1 кодирует токсинорегулируемые пили (TCP от *toxin-coregulated pilus*), которые являются основным фактором колонизации [8] в желудочно-кишечном тракте [20] и важны в патогенезе холеры [8]. Кроме того, они функционируют как рецептор для бактериофага СТХф [8], [25], несущего ген *ctxAB* и кодирующего ключевой фактор вирулентности холеры [20] холерный токсин, и, следовательно, необходимого для эволюции патогенного *V. cholerae* [8], а также развития эпидемий и пандемий [20].

Следующим важнейшим этапом превращения нетоксигенного штамма *V. cholerae* в токсигенный, является приобретение СТХф [20], [24]. СТХф и гены токсинов (*ace*, *zot*, *ctxAB*) играют важную роль в модуляции вирулентности и эволюции атипичных изолятов [16], [24].

Кодируемый VPI-1 TCP представляет собой гомополимер из нескольких субъединиц основного пиллингового белка TsrA. После выработки, TsrA перемещается на поверхность клетки и служит рецептором для СТХф. Штаммы *V. cholerae*, не содержащие СТХф или VPI-1, двух важных МГЭ, повсеместно присутствующих в токсигенных штаммах, являются нетоксигенными и не могут вызывать холеру [1], [20]. Таким образом, необратимая интеграция СТХф в хромосомную ДНК *V. cholerae* является одним из важных событий в эволюции холерного вибриона как патогена. Интегрированный СТХф может инициировать непрерывную репликацию для производства новых вирионов и распространяться в других клетках *V. cholerae* [20].

Кроме этого, *V. cholerae* штаммы биотипа O1 Эль Тор приобрели профаги RS1 [25], ген которых *rstC* усиливает транскрипцию структурных генов *ctxAB* [24] и два других острова, ассоциированных с островами пандемичности VSP-1 и VSP-2 (от *Vibrio seventh pandemic island-1* и 2) [25], [26]. Элемент RS1 находится рядом с профагом Эль Тор СТХф, он похож, но не идентичен элементу RS2 профага [8]. Однако считается, что RS1, VSP-1 и VSP-2 не являются предпосылкой для патогенеза холеры, но участвуют в приспособленности и устойчивости штаммов 7-й пандемии *V. cholerae* по сравнению с классическим штаммом серотипа O1 [20]. Важно отметить, что, хотя VSP-2 существует в нескольких различных конфигурациях, многие из которых содержат большие делеции, недавнее исследование показало, что совокупная способность VSP-1 и VSP-2 островов защищаться от различных МГЭ сыграла ключевую роль в эволюции 7-го пандемического штамма, вероятно, способствуя вытеснению 6-го пандемического штамма, у которого отсутствуют эти механизмы, и, следовательно, его становлению как наиболее успешной линии пандемического *V. cholerae* на сегодняшний день [19].

Также происходил горизонтальный перенос генов между штаммами седьмой пандемии. В отличие от штаммов первой волны, штаммы второй и третьей волн содержат самопередающийся интегративный конъюгативный элемент, несущий несколько генов устойчивости к антибиотикам (SXT ICE) [17]. SXT это мобильный элемент ДНК, принадлежащий к ICE, обладающий устойчивостью к лекарствам [16]. Приобретение SXT ICE, вероятно, повлияло на переход популяции от штаммов первой волны к штаммам второй/третьей волн. Интересно, что штаммы O139, появившиеся в 1990-х годах, также содержат SXT ICE. Кроме того, штаммы 2 и 3 волны претерпели множество замен и мутаций СТХф, что привело к появлению штаммов-вариантов Эль Тор [17]. Атипичные штаммы, несмотря на их изменчивость генотипических и фенотипических признаков, больше похожи на штаммы Эль Тор, но содержат классический ген *ctxB* [6].

**Заключение**

Таким образом, холера, по-прежнему является серьезной проблемой общественного здравоохранения во многих развивающихся странах. Холерный вибрион постоянно эволюционирует, адаптируется к неблагоприятным условиям окружающей среды и в результате вспышек и растущей устойчивости к лекарственным препаратам появляются новые фенотипические и генотипические свойства. В свою очередь, быстрые изменения в эволюции бактерий происходят непрерывно благодаря горизонтальному переносу генов, из-за приобретения или потери геномных сегментов.

Приобретение в результате горизонтального переноса генов наиболее важных факторов вирулентности в патогенезе холеры, помогает патогену вызывать заболевание.

В свою очередь, интенсивность, продолжительность и частота эпидемий холеры увеличиваются, что свидетельствует о необходимости более эффективных подходов к профилактике и борьбе. В этом отношении понимание эволюционных процессов, которые приводят к появлению пандемических клонов *V. cholerae*, может помочь в разработке новых методов борьбы с этим патогеном.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы / References**

- Ahmed A.K. Cholera rages in Africa and the Middle East: A narrative review on challenges and solutions / A.K. Ahmed, V.C. Sijercic, M.S. Akhtar [et al.] // Health Sci Rep. — 2024. — № 7 (5). — P. 2013. — DOI: 10.1002/hsr2.2013.
- Harris J.B. Cholera / J.B. Harris, R.C. LaRocque, F. Qadri [et al.] // Lancet. — 2012. — № 379 (9835). — P. 2466–2476. — DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60436-X.
- Goel A.K. Genetic determinants of virulence, antibiogram and altered biotype among the *Vibrio cholerae* O1 isolates from different cholera outbreaks in India / A.K. Goel, S.C. Jiang // Infect Genet Evol. — 2010. — № 10 (6). — P. 815–819. — DOI: 10.1016/j.meegid.2009.06.022.
- Eppinger M. Genomic epidemiology of the Haitian cholera outbreak: a single introduction followed by rapid, extensive, and continued spread characterized the onset of the epidemic / M. Eppinger, T. Pearson, S.S. Koenig [et al.] // mBio. — 2014. — № 5 (6). — P. 01721. — DOI: 10.1128/mBio.01721-14.
- Buliva E. Cholera prevention, control strategies, challenges and World Health Organization initiatives in the Eastern Mediterranean Region: A narrative review / E. Buliva, S. Elnossery, P. Okwarah [et al.] // Heliyon. — 2023. — № 9 (5). — P. 15598. — DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15598..
- Chowdhury F. Diagnosis, Management, and Future Control of Cholera / F. Chowdhury, A.G. Ross, M.T. Islam [et al.] // Clin Microbiol Rev. — 2022. — № 35 (3). — P. 0021121. — DOI: 10.1128/cmr.00211-21.
- Ramamurthy T. *Vibrio cholerae* O139 genomes provide a clue to why it may have failed to usher in the eighth cholera pandemic / T. Ramamurthy, A.K. Pragasam, A. Taylor-Brown [et al.] // Nat Commun. — 2022. — № 13 (1). — P. 3864. — DOI: 10.1038/s41467-022-31391-4.
- Zaw M.T. Atypical El Tor: new *Vibrio cholerae* O1 biotype causing epidemic cholera / M.T. Zaw, N.A. Emran, D.K.S. Naing [et al.] // Borneo Journal of Medical Sciences (BJMS). — 2016. — № 10 (1). — P. 36–46. — DOI: 10.51200/bjms.v10i1.566.
- Ramírez I.J. Deconstructing the spatial effects of El Niño and vulnerability on cholera rates in Peru: Wavelet and GIS analyses / I.J. Ramírez, J. Lee // Spat Spatiotemporal Epidemiol. — 2022. — № 40. — P. 100474. — DOI: 10.1016/j.sste.2021.100474.
- Dixit S.M. Cholera outbreaks (2012) in three districts of Nepal reveal clonal transmission of multi-drug resistant *Vibrio cholerae* O1 / S.M. Dixit, F.T. Johura, S. Manandhar [et al.] // BMC Infect Dis. — 2014. — № 14. — P. 392. — DOI: 10.1186/1471-2334-14-392.
- Rabaan A.A. Cholera: an overview with reference to the Yemen epidemic / A.A. Rabaan // Front Med. — 2019. — № 13 (2). — P. 213–228. — DOI: 10.1007/s11684-018-0631-2.
- Ng Q.X. Yemen's Cholera Epidemic Is a One Health Issue / Q.X. Ng, M.L.Z.Q. De Deyn, W. Loke [et al.] // J Prev Med Public Health. — 2020. — № 53 (4). — P. 289–292. — DOI: 10.3961/jpmph.20.154.
- Reda A. The emergence of cholera in multiple countries amidst current COVID-19 pandemic: Situation and implications for public health and travel medicine / A. Reda, R. Sah, A. Abdelaal [et al.] // Travel Med Infect Dis. — 2022. — № 49. — P. 102423. — DOI: 10.1016/j.tmaid.2022.102423.
- Khan H.A. The Cholera outbreak in Karachi, Pakistan: Challenges, efforts and recommendations / H.A. Khan, W. Masood, A. Siddiqui [et al.] // Ann Med Surg (Lond). — 2022. — № 78. — P. 103873. — DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103873.
- Malaeb D. Knowledge, Attitude, and Practice in a Sample of the Lebanese Population Regarding Cholera / D. Malaeb, M. Sallam, S. Younes [et al.] // Int J Environ Res Public Health. — 2022. — № 19 (23). — P. 16243. — DOI: 10.3390/ijerph192316243.
- Bhandari M. Evolution, distribution and genetics of atypical *Vibrio cholerae* – A review / M. Bhandari, A.V. Jennison, I.U. Rathnayake [et al.] // Infect Genet Evol. — 2021. — № 89. — P. 104726. — DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104726.

17. Montero D.A. *Vibrio cholerae*, classification, pathogenesis, immune response, and trends in vaccine development / D.A. Montero, R.M. Vidal, J. Velasco [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. — 2023. — № 10. — P. 1155751. — DOI: 10.3389/fmed.2023.1155751.
18. Das B. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae*: Understanding the ecology of resistance genes and mechanisms / B. Das, J. Verma, P. Kumar [et al.] // *Vaccine*. — 2020. — № 38. — P. 83–92. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.06.031.
19. Jaskólska M. Two defence systems eliminate plasmids from seventh pandemic *Vibrio cholerae* / M. Jaskólska, D.W. Adams, M. Blokesch // *Nature*. — 2022. — № 604 (7905). — P. 323–329. — DOI: 10.1038/s41586-022-04546-y.
20. Kumar A. *Vibrio* Pathogenicity Island-1: The Master Determinant of Cholera Pathogenesis. / A. Kumar, B. Das, N. Kumar // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2020. — № 10. — P. 561296. — DOI: 10.3389/fcimb.2020.561296.
21. Igere B.E. Atypical and dual biotypes variant of virulent SA-NAG-*Vibrio cholerae*: an evidence of emerging/evolving patho-significant strain in municipal domestic water sources / B.E. Igere, A.I. Okoh, U.U. Nwodo // *Ann Microbiol*. — 2022. — № 72. — P. 3. — DOI: 10.1186/s13213-021-01661-5.
22. Yamamoto S. Single Circular Chromosome Identified from the Genome Sequence of the *Vibrio cholerae* O1 bv. El Tor Ogawa Strain V060002. / S. Yamamoto, K.I. Lee, M. Morita [et al.] // *Genome Announc*. — 2018. — № 6 (25). — P. 00564–18. — DOI: 10.1128/genomeA.00564-18.
23. Niault T. Cell cycle-coordinated maintenance of the *Vibrio bipartite* genome / T. Niault, J. Czarnecki, M. Lambérioux [et al.] // *EcoSal Plus*. — 2023. — № 11 (1). — P. 00082022. — DOI: 10.1128/ecosalplus.esp-0008-2022..
24. Кутырев В.В. Эпидемически опасные штаммы холерного вибриона: молекулярно-генетические аспекты их происхождения и эволюции. / В.В. Кутырев, Н.И. Смирнова // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2004. — № 2 (88). — С. 5–9.
25. Chun J. Comparative genomics reveals mechanism for short-term and long-term clonal transitions in pandemic *Vibrio cholerae* / J. Chun, C.J. Grim, N.A. Hasan [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2009. — № 106. — P. 15442–7. — DOI: 10.1073/pnas.0907787106.
26. Смирнова Н.И. Изменчивость генома холерных вибрионов Эль Тор, выделенных до начала и в разные периоды текущей пандемии холеры / Н.И. Смирнова, Д.В. Баданин, Д.А. Рыбальченко [и др.] // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. — 2021. — № 39 (2). — С. 25–37. — DOI: 10.17116/molgen20213902125.

#### Список литературы на английском языке / References in English

1. Ahmed A.K. Cholera rages in Africa and the Middle East: A narrative review on challenges and solutions / A.K. Ahmed, V.C. Sijercic, M.S. Akhtar [et al.] // *Health Sci Rep*. — 2024. — № 7 (5). — P. 2013. — DOI: 10.1002/hsr2.2013.
2. Harris J.B. Cholera / J.B. Harris, R.C. LaRocque, F. Qadri [et al.] // *Lancet*. — 2012. — № 379 (9835). — P. 2466–2476. — DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60436-X.
3. Goel A.K. Genetic determinants of virulence, antibiogram and altered biotype among the *Vibrio cholerae* O1 isolates from different cholera outbreaks in India / A.K. Goel, S.C. Jiang // *Infect Genet Evol*. — 2010. — № 10 (6). — P. 815–819. — DOI: 10.1016/j.meegid.2009.06.022.
4. Eppinger M. Genomic epidemiology of the Haitian cholera outbreak: a single introduction followed by rapid, extensive, and continued spread characterized the onset of the epidemic / M. Eppinger, T. Pearson, S.S. Koenig [et al.] // *mBio*. — 2014. — № 5 (6). — P. 01721. — DOI: 10.1128/mBio.01721-14.
5. Buliva E. Cholera prevention, control strategies, challenges and World Health Organization initiatives in the Eastern Mediterranean Region: A narrative review / E. Buliva, S. Elnossery, P. Okwarah [et al.] // *Heliyon*. — 2023. — № 9 (5). — P. 15598. — DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e15598..
6. Chowdhury F. Diagnosis, Management, and Future Control of Cholera / F. Chowdhury, A.G. Ross, M.T. Islam [et al.] // *Clin Microbiol Rev*. — 2022. — № 35 (3). — P. 0021121. — DOI: 10.1128/cmr.00211-21.
7. Ramamurthy T. *Vibrio cholerae* O139 genomes provide a clue to why it may have failed to usher in the eighth cholera pandemic / T. Ramamurthy, A.K. Pragasam, A. Taylor-Brown [et al.] // *Nat Commun*. — 2022. — № 13 (1). — P. 3864. — DOI: 10.1038/s41467-022-31391-4.
8. Zaw M.T. Atypical El Tor: new *Vibrio cholerae* O1 biotype causing epidemic cholera / M.T. Zaw, N.A. Emran, D.K.S. Naing [et al.] // *Borneo Journal of Medical Sciences (BJMS)*. — 2016. — № 10 (1). — P. 36–46. — DOI: 10.51200/bjms.v10i1.566.
9. Ramírez I.J. Deconstructing the spatial effects of El Niño and vulnerability on cholera rates in Peru: Wavelet and GIS analyses / I.J. Ramírez, J. Lee // *Spat Spatiotemporal Epidemiol*. — 2022. — № 40. — P. 100474. — DOI: 10.1016/j.sste.2021.100474.
10. Dixit S.M. Cholera outbreaks (2012) in three districts of Nepal reveal clonal transmission of multi-drug resistant *Vibrio cholerae* O1 / S.M. Dixit, F.T. Johura, S. Manandhar [et al.] // *BMC Infect Dis*. — 2014. — № 14. — P. 392. — DOI: 10.1186/1471-2334-14-392.
11. Rabaan A.A. Cholera: an overview with reference to the Yemen epidemic / A.A. Rabaan // *Front Med*. — 2019. — № 13 (2). — P. 213–228. — DOI: 10.1007/s11684-018-0631-2.
12. Ng Q.X. Yemen's Cholera Epidemic Is a One Health Issue / Q.X. Ng, M.L.Z.Q. De Deyn, W. Loke [et al.] // *J Prev Med Public Health*. — 2020. — № 53 (4). — P. 289–292. — DOI: 10.3961/jpmph.20.154.
13. Reda A. The emergence of cholera in multiple countries amidst current COVID-19 pandemic: Situation and implications for public health and travel medicine / A. Reda, R. Sah, A. Abdelaal [et al.] // *Travel Med Infect Dis*. — 2022. — № 49. — P. 102423. — DOI: 10.1016/j.tmaid.2022.102423.
14. Khan H.A. The Cholera outbreak in Karachi, Pakistan: Challenges, efforts and recommendations / H.A. Khan, W. Masood, A. Siddiqui [et al.] // *Ann Med Surg (Lond)*. — 2022. — № 78. — P. 103873. — DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103873.

15. Malaeb D. Knowledge, Attitude, and Practice in a Sample of the Lebanese Population Regarding Cholera / D. Malaeb, M. Sallam, S. Younes [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. — 2022. — № 19 (23). — P. 16243. — DOI: 10.3390/ijerph192316243.
16. Bhandari M. Evolution, distribution and genetics of atypical *Vibrio cholerae* – A review / M. Bhandari, A.V. Jennison, I.U. Rathnayake [et al.] // *Infect Genet Evol*. — 2021. — № 89. — P. 104726. — DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104726.
17. Montero D.A. *Vibrio cholerae*, classification, pathogenesis, immune response, and trends in vaccine development / D.A. Montero, R.M. Vidal, J. Velasco [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. — 2023. — № 10. — P. 1155751. — DOI: 10.3389/fmed.2023.1155751.
18. Das B. Antibiotic resistance in *Vibrio cholerae*: Understanding the ecology of resistance genes and mechanisms / B. Das, J. Verma, P. Kumar [et al.] // *Vaccine*. — 2020. — № 38. — P. 83–92. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.06.031.
19. Jaskólska M. Two defence systems eliminate plasmids from seventh pandemic *Vibrio cholerae* / M. Jaskólska, D.W. Adams, M. Blokesch // *Nature*. — 2022. — № 604 (7905). — P. 323–329. — DOI: 10.1038/s41586-022-04546-y.
20. Kumar A. *Vibrio* Pathogenicity Island-1: The Master Determinant of Cholera Pathogenesis. / A. Kumar, B. Das, N. Kumar // *Front Cell Infect Microbiol*. — 2020. — № 10. — P. 561296. — DOI: 10.3389/fcimb.2020.561296.
21. Igere B.E. Atypical and dual biotypes variant of virulent SA-NAG-*Vibrio cholerae*: an evidence of emerging/evolving patho-significant strain in municipal domestic water sources / B.E. Igere, A.I. Okoh, U.U. Nwodo // *Ann Microbiol*. — 2022. — № 72. — P. 3. — DOI: 10.1186/s13213-021-01661-5.
22. Yamamoto S. Single Circular Chromosome Identified from the Genome Sequence of the *Vibrio cholerae* O1 bv. El Tor Ogawa Strain V060002. / S. Yamamoto, K.I. Lee, M. Morita [et al.] // *Genome Announc*. — 2018. — № 6 (25). — P. 00564–18. — DOI: 10.1128/genomeA.00564-18.
23. Niault T. Cell cycle-coordinated maintenance of the *Vibrio bipartite* genome / T. Niault, J. Czarnecki, M. Lambérioux [et al.] // *EcoSal Plus*. — 2023. — № 11 (1). — P. 00082022. — DOI: 10.1128/ecosalplus.esp-0008-2022..
24. Kutyrev V.V. Epidemiчески опасные штаммы холерного вибриона: молекулярно-генетические аспекты их происхождения и эволюции. [Epidemiologically dangerous strains of cholera vibrio: molecular genetic aspects of their origin and evolution.] / V.V. Kutyrev, N.I. Smirnova // *Problems of Especially Dangerous Infections*. — 2004. — № 2 (88). — P. 5–9. [in Russian]
25. Chun J. Comparative genomics reveals mechanism for short-term and long-term clonal transitions in pandemic *Vibrio cholerae* / J. Chun, C.J. Grim, N.A. Hasan [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 2009. — № 106. — P. 15442–7. — DOI: 10.1073/pnas.0907787106.
26. Smirnova N.I. Изменчивость генома холерных вибрионов El' Tor, выделенных до начала и в разные периоды текущей пандемии холеры [Variability of the genome of El Tor cholera vibrios isolated before and during different periods of the current cholera pandemic] / N.I. Smirnova, D.V. Badanin, D.A. Rybal'chenko [et al.] // *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. — 2021. — № 39 (2). — P. 25–37. — DOI: 10.17116/molgen20213902125. [in Russian]