



## Атипичность штаммов *Vibrio cholerae* O1 по признаку агглютинабельности

Левченко Д.А.<sup>✉</sup>, Архангельская И.В., Кругликов В.Д., Подойницына О.А.

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, 344002, Ростов-на-Дону, Россия

В обзоре проанализированы данные литературы о фенотипической изменчивости холерных вибрионов O1 серогруппы. У возбудителя холеры выделяют три типа полисахаридных структур: липополисахарид, или O-антиген, капсульный полисахарид и экзополисахарид. Ругозная форма штаммов *Vibrio cholerae* способна синтезировать экзополисахарид, образовывать морщинистые колонии, которые могут агглютинироваться холерными сыворотками в различных сочетаниях. Экзополисахарид обладает повышенной устойчивостью к противомикробным препаратам. На специфичности липополисахарида основана серологическая классификация, в том числе холерных вибрионов, при этом только холерные вибрионы O1 и O139 серогрупп вызывают эпидемии холеры, хотя известны штаммы non-O1/non-O139 серогрупп, обладающие основными факторами вирулентности. При переходе из S-формы в R-форму липополисахарид утрачивает O-полисахарид, а центральная область начинает выполнять функцию соматического антигена, проявляя R-специфичность. В основе серологических различий штаммов холерных вибрионов лежит изменение в регуляции или структурной организации генов, кодирующих биосинтез O-антигена (*rfb*). В 1988–2019 гг. на территории бывшего СССР и субъектов России из объектов окружающей среды выделено 168 штаммов холерных вибрионов, атипичных по признаку агглютинабельности и при выделении отнесенных к R-варианту. Генетическая организация этих штаммов полностью не изучена. Проведено определение эволюционных взаимоотношений атипичных штаммов холерных вибрионов, выделенных из объектов окружающей среды в Сибири и на Дальнем Востоке, на основании сравнительного анализа генов «домашнего хозяйства». Проведенный анализ результатов фундаментальных и прикладных исследований свидетельствует о том, что проблема изменчивости по признаку агглютинабельности штаммов *V. cholerae*, выделенных от людей и из объектов окружающей среды, продолжает оставаться актуальной на современном этапе развития седьмой пандемии холеры. Атипичность штаммов холерных вибрионов O1 по данному признаку рассматривается в аспектах экологических условий их существования и молекулярно-биологической детерминации фенотипических проявлений.

**Ключевые слова:** холерные вибрионы; изменчивость; агглютинабельность; липополисахарид.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Левченко Д.А., Архангельская И.В., Кругликов В.Д., Подойницына О.А. Атипичность штаммов *Vibrio cholerae* O1 по признаку агглютинабельности. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2020; 97(5): 482–491.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-10>

Поступила 12.03.2020

Принята в печать 20.06.2020

## Atypicality of *Vibrio cholerae* O1 strains based on agglutability

Darya A. Levchenko<sup>✉</sup>, Irina V. Arhangelskaya, Vladimir D. Kruglikov, Oksana A. Podoinitsina

Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, 344002, Rostov-on-Don, Russia

The review analyzes literature data on the phenotypic variability of *Vibrio cholerae* of the O1 serogroup. Three types of polysaccharide structures are distinguished in the cholera pathogen: lipopolysaccharide, or O-antigen, capsular polysaccharide and exopolysaccharide. The rugous form of *V. cholerae* strains is able to synthesize exopolysaccharide which is highly resistant to antimicrobials, and to form wrinkled colonies that can be agglutinated with cholera sera in various combinations. Serological classification of *V. cholerae* is based on the specificity of the lipopolysaccharide. *V. cholerae* of serogroups O1 and O139 causes cholera epidemics, although strains from non-O1/non-O139 serogroups with the main virulence factors are known. Upon transition from the S- to the R-form, lipopolysaccharide loses the O-polysaccharide, and the central region begins to fulfill the function of somatic antigen, exhibiting R-specificity. The serological differences in the strains of *V. cholerae* are based

on a change in the regulation or structural organization of genes encoding the biosynthesis of O-antigen (*rfb*). From 1988 to 2019, 168 strains of *V. cholerae* that are atypical for agglutinability and were isolated from the R variant were isolated from environmental objects in the territory of the former USSR and subjects of the Russian Federation; the genetic organization of these strains has not been fully studied. The evolutionary relationships of atypical strains of cholera vibrios isolated from environmental objects in Siberia and the Far East are determined on the basis of a comparative analysis of housekeeping genes. The analysis of the results of basic and applied research indicates that the problem of variability in agglutinability of *V. cholerae* strains isolated from humans and from environmental objects remains relevant at the current stage of development of the seventh cholera pandemic. The atypicality of strains of *V. cholerae* O1 on this basis is considered in aspects of the environmental conditions of their existence and the conditionality of phenotypic manifestations by molecular biological determination.

**Keywords:** *Vibrio cholerae*; variability; agglutinability; lipopolysaccharide.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Levchenko D.A., Arhangel'skaya I.V., Kruglikov V.D., Podoinitsina O.A. Atypicality of *Vibrio cholerae* O1 strains based on agglutinability. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(5): 482–491. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-5-10>

Received 12 March 2020

Accepted 20 June 2020

## Введение

Холерные вибрионы относятся к одному из наиболее изменчивых видов микроорганизмов. В период седьмой пандемии холеры регистрируются случаи выделения из поверхностных водоемов атипичных штаммов *Vibrio cholerae*, что затрудняет их идентификацию [1]. Известны случаи обнаружения штаммов, атипичных по фенотипическим признакам — от морфологии клеток и колоний до ослабления и утраты агглютинабельности холерными диагностическими серогрупповыми (O1, O139) и вариантоспецифическими (Инаба и Огава) сыворотками — или агглютинирующихся RO-сывороткой в различных сочетаниях с ними [2–7]. Установлено, что такие штаммы выделяются из поверхностных водоемов, морской и сточной воды [8–10]. Не менее распространенной, чем снижение или утрата агглютинабельности холерными сыворотками, является SR-диссоциация [11].

Вопросам фенотипической изменчивости *V. cholerae* посвящены в основном работы середины и конца XX в. [12]. У возбудителя холеры выделяют три типа полисахаридных структур: липополисахарид (ЛПС), компонентом которого является O-полисахарид, или O-антиген, капсульный полисахарид (КПС), или K-антиген, и ругозный полисахарид, также известный как экзополисахарид (ЭПС) или вибриополисахарид [13, 14]. Предполагают, что ЛПС и капсула в основном защищают штаммы *V. cholerae* в организме человека, а ЭПС — во внешней среде. При нахождении во внешней среде *V. cholerae* выработали несколько механизмов выживания. Один из них — способность *V. cholerae* синтезировать ЭПС и образовывать морщинистые колонии (ругозный фенотип), которые могут агглютинироваться сыворотками — как серогрупповыми и вариантоспецифическими,

так и сывороткой холерной RO в различных сочетаниях [15–19].

Ругозные варианты впервые описаны I. Baltepeau в 1926 г., впоследствии они были выделены и другими исследователями в популяции как клинических изолятов *V. cholerae*, так и штаммов, изолированных из внешней среды. Ряд авторов указывают на глубокие морфологические, биохимические и антигенные изменения, а также сниженную подвижность и вирулентность штаммов *V. cholerae* ругозной формы. Другие исследователи считают, что ругозные варианты могут сохранять типичную морфологию и неизменные биохимические признаки [20–24]. С.П. Задновой с соавт. (2010) установлено, что ругозные штаммы *V. cholerae* при смене морфологии колоний сохраняют полную вирулентность, а также обладают сниженной подвижностью, что связано с изменением экспрессии генов, необходимых для хемотаксиса и биосинтеза жгутика. Ругозные формы штаммов *V. cholerae* в сравнении с гладкими вариантами более устойчивы к действию сывороток, комплемента и различных повреждающих факторов внешней среды (хлор, кислая реакция среды, ультрафиолетовое излучение, осмотический и оксидативный стрессы) [21].

Повышенная продукция ЭПС на поверхности отдельных клеток приводит к изменению морфологии клеток и формированию ругозных колоний. Доказано, что сахара, входящие в состав ЭПС, способны инактивировать некоторые агенты, например хлор, что способствует сохранению патогена в хлорированной воде и имеет очень важное эпидемиологическое значение, т.к. вспышки холеры чаще всего развиваются при водном пути заражения [16, 18, 21, 25–31]. За синтез внеклеточного ЭПС отвечает кластер генов *VPS*. Ряд авторов считают, что ругозный фенотип в основном распространен

у эпидемических штаммов, на основании чего можно предположить, что продукция ЭПС играет важную роль в эпидемиологии холеры. А. Ali с соавт. (2005) показали, что в биосинтезе полисахарида, отвечающего за ругозный фенотип, участвует внеклеточная система секреции белка (ген *eps*) [16, 32]. В 2009 г. в Хайдарабаде (Индия) была зарегистрирована вспышка холеры, вызванная токсигенными штаммами *V. cholerae* как в гладкой, так и в ругозной форме [27, 33]. В результате проведенных исследований было установлено, что штаммы с измененной морфологией колоний обладали повышенной устойчивостью к противомикробным препаратам и характеризовались наличием мутаций в гене, кодирующем регуляторный белок гемагглютининовой протеазы (*hapR*).

Представляется важным и своевременным анализ результатов изучения атипичных по признаку агглютинабельности выделяемых штаммов *V. cholerae* (в ругозной или гладкой формах), в том числе в связи с возможным затруднением их идентификации в случае снижения или отсутствия агглютинации с холерной диагностической сывороткой O1 при отрицательном результате детекции гена *rfb* (*wbe*), кодирующего O-антиген.

### Основная часть

Основным защитным антигеном для *V. cholerae* является O-антиген, на котором построена схема типирования [3]. К настоящему времени идентифицировано 206 серогрупп, из которых только O1 и O139 вызывают эпидемию/пандемию холеры, хотя известно, что несколько штаммов, не относящихся к O1 и O139 серогруппам, обладают основными факторами вирулентности [34]. На специфичности ЛПС основана серологическая классификация многих грамотрицательных бактерий, в том числе *V. cholerae*. В структуре ЛПС различают три самостоятельных области: O-специфическую полисахаридную цепь, коровую область (кор-гидрофильный гетерополисахарид, состоящий из олигосахаридного остова) и липид А. При переходе из S- в R-форму ЛПС утрачивает O-полисахарид, а центральная область, после этого ставшая концевой структурой, начинает выполнять функцию соматического антигена, проявляя R-специфичность [35–38]. Л.П. Алексеевой с соавт. (1998) выявлены аналогичные различия в структуре S- и R-форм ЛПС *V. cholerae* на основе моноклональных антител [1]. Биосинтез ЛПС *V. cholerae* начинается с построения липида А, чья жирнокислотная часть встраивается во внешний слой наружной мембраны. В процессе перехода штаммов Огава в Инаба и к R-формам ЛПС редуцируется. Установлено, что мутация S- в R-форму сопровождается утратой аминокислот (квиновомозина и перозамина), характерных для ЛПС S-форм *V. cholerae*, и потерей

O-специфичности, что проявляется возникновением перекрестных серологических реакций между серовариантами Инаба и Огава. O-полисахарид синтезируется независимо от комплекса коровая область–липид А при участии фермента гликозилтрансферазы. При отсутствии этого фермента O-антиген не прикрепляется к коровой части и формируется на поверхности клетки самостоятельно. В неблагоприятных условиях окружающей среды повреждаются прежде всего боковые полисахаридные цепи ЛПС, отвечающие за серологическую специфичность *V. cholerae*. Антигенный состав R-формы может быть неоднороден и зависит от глубины изменений структур центральной области и липида А. Так, в основе серологических различий штаммов *V. cholerae* лежит изменение регуляции или структурной организации генов, кодирующих O-антиген. За синтез O-антигена *V. cholerae* ответственны гены *rfb* (*wbe*), определяющие его варибельность [11].

По данным ФКУЗ «Противочумный центр» и ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора (референс-центра по мониторингу холеры), штаммы *V. cholerae* с атипичной агглютинабельностью наиболее широко распространены в Республике Каракалпакстан (Узбекистан), Мангышлакской области (Республика Казахстан) и некоторых субъектах России (Приморский и Хабаровский края, Новосибирская область и др.). При этом в большинстве указанных районов измененные по агглютинабельности штаммы выделяются наряду с типичными штаммами. Выраженная неоднородность этой группы заключается в регистрации вариантов с различной степенью агглютинабельности холерными диагностическими сыворотками [11, 39–54]. На протяжении ряда лет в Ростовском-на-Дону противочумном институте проводилось изучение штаммов *V. cholerae* O1 серогруппы, атипичных по агглютинабельности. Так, в экспериментальной работе И.Я. Черепяхиной (2003) было изучено свыше 200 штаммов *V. cholerae* O1, в том числе атипичных по антигенному составу, которые в последующем были разделены на две группы: 1-я группа — обозначенная как R-фенотип (штаммы, агглютинирующиеся только холерной сывороткой RO в различных титрах, нетоксигенные, выделение только из объектов окружающей среды); 2-я группа — SR-варианты (штаммы *V. cholerae*, агглютинирующиеся всеми холерными сыворотками в различных сочетаниях, часть из них сохранила вирулентность, выделялись как из объектов окружающей среды, так и от людей) [11].

Известен случай выделения от больного токсигенного штамма *V. cholerae* R-варианта классического биовара в 1953 г. в Калькутте (Индия). Изолят оказался типичным по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам. По результатам анализа серологической диагностики

установлена принадлежность штамма к R-варианту, а также подтверждена его принадлежность к O1 серогруппе по наличию измененного гена *rfbN* [33]. Изолят *V. cholerae* R-варианта отнесен к биовару *Classical* на основании ряда тестов: чувствительности к классическому диагностическому фагу в диагностическом титре и устойчивости к фагу El Tor, чувствительности к 50 ед. полимиксина В, а также положительной реакции гемагглютинации с куриными эритроцитами. При определении эпидемиологической значимости установлено, что данный штамм был негемолитичен (проба Грейга отрицательна), по результатам ПЦР-генотипирования содержал гены профага СТХφ (*ctxAB<sup>clas</sup>tcpA<sup>clas</sup>*) и был токсигенным.

В то время как в эндемичных очагах (странах Азии, Африки и Карибского бассейна) идет процесс формирования новых антигенных вариантов, имеющих эпидемический потенциал, в неблагоприятных экологических условиях происходит адаптация штаммов *V. cholerae* [54].

Стоит отметить, что территория России не является эндемичной по холере, тем не менее из водоемов Приморского края на протяжении ряда лет выделяются нетоксигенные штаммы *V. cholerae* R-варианта, типичные по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам, т.е. в гладкой форме [55]. Н.О. Бочалгиным (2017) проведено определение эволюционных взаимоотношений выделенных из водоемов в Сибири и на Дальнем Востоке штаммов *V. cholerae* на основании сравнительного анализа генов «домашнего хозяйства». Так, он выделил подгруппу штаммов *V. cholerae*, включающих культуры, относящиеся как к R-варианту, так и к non-O1/non-O139 серогруппам, обособленную от токсигенных (*ctxA+tcpA+*) и нетоксигенных (*ctxA-tcpA+*) штаммов [56]. В дальнейшем Н.О. Бочалгиным (2019) разработан и апробирован подход к мультилокусному сиквенс-типированию для углубленной идентификации и оценки родства различных групп штаммов. Автор выявил, что штаммы *V. cholerae* R-варианта вошли в различные кластеры на основе сиквенс-типов — как в группу сиквенс-типов, включающих нетоксигенные культуры *V. cholerae* O1 серогруппы, так и в группу нетоксигенных штаммов *V. cholerae* O139 и non-O1/non-O139 [57]. Возможно, это связано с наличием специфических экологических условий для появления и переживания таких культур в поверхностных водоемах Приморского края [32].

За 1988–2019 гг. на территории бывшего СССР и субъектов Российской Федерации из объектов окружающей среды выделено порядка 168 штаммов холерных вибрионов, атипичных по признаку агглютинабельности (частота их встречаемости составляла 1,1–28,0%), а также частично (34,5%) не содержащих ген *rfb* (*wbe*), ответственный за синтез O-антигена [58, 59]. Наиболее часто такие штаммы

встречались в Приморском и Хабаровском краях, Республике Калмыкия, Иркутской, Московской, Амурской, Ростовской и Новосибирской областях. В ряде работ показано, что экологическая среда существенно влияет на свойства *V. cholerae* [25, 26, 28, 60–62]. Необходимо учитывать, что в приэкваториальной зоне, в которую входят эндемичные очаги по холере (Индия, Бангладеш, Пакистан, Индонезия, Южная Америка и Африка), существуют другие условия для выживания вибрионов, чем в средних и северных широтах нашей страны. Так, территория бывшего СССР и субъекты России — это регионы с умеренным климатом: от умеренно-континентального (на европейской территории России), континентального (Западная Сибирь), резко континентального (Восточная Сибирь, большая часть Дальнего Востока) до муссонного (юго-восток Дальнего Востока), с резкими колебаниями температуры, поэтому при попадании в объекты окружающей среды *V. cholerae* вынуждены приспосабливаться к различным условиям [11].

## Заключение

Характеристика атипичных по агглютинабельности штаммов *V. cholerae*, выделяемых на протяжении длительного периода в разных регионах, основывается на изучении комплекса фено- и генотипических свойств, что имеет значение для совершенствования методов дифференциации данной группы штаммов и оценки их патогенетического потенциала.

Таким образом, анализ результатов фундаментальных и прикладных исследований свидетельствует о том, что проблема изменчивости по признаку агглютинабельности штаммов *V. cholerae*, выделенных от людей и из объектов окружающей среды, продолжает оставаться актуальной на современном этапе развития седьмой пандемии холеры. Атипичность штаммов *V. cholerae* O1 по данному признаку рассматривается в аспектах экологических условий их существования и обусловленности фенотипических проявлений молекулярно-биологической детерминацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.П., Черпахина И.Я., Сальникова О.И., Бурлакова О.С. Изучение антигенных взаимосвязей атипичных R-форм холерного вибриона на основе моноклональных антител. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1998; (4): 9–12.
2. Заднова С.П., Плеханов Н.А., Крепостнова И.М., Смирнова Н.И. Устойчивость штаммов геновариантов *Vibrio cholerae* биовара Эль Тор к действию неблагоприятных факторов внешней среды. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 27. Ростов-на-Дону; 2014: 76–9.
3. Онищенко Г.Г., Кутырева В.В., ред. *Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. Практическое руководство*. М.: Шико; 2013.

4. Подосинникова Л.С., Черепихина И.Я. Изменчивость холерных вибрионов. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1998.
5. Савельева И.В., Савельева Е.И., Бабенышев Б.В. Анализ фенотипических свойств генетически измененных (гибридных) вариантов биовара Эльтор, выделенных на Кавказе. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 26. Ростов-на-Дону; 2013: 123–9.
6. Седина С.Г., Цитцер А.О. Об антигенных свойствах RO-вариантов холерного вибриона. В кн.: *Современные аспекты эпидемиологического надзора за особо опасными инфекциями: Тезисы XIII конференции противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана*. Алма-Ата; 1990: 189–92.
7. Silva A.J., Benitez J.A. *Vibrio cholerae* biofilms and cholera pathogenesis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(2): e0004330. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004330>
8. Ломов Ю.М., Мединский Г.М. Сохранение возбудителя холеры в межэпидемический сезон. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 17. Ростов-на-Дону; 1995: 17–24.
9. Подосинникова Л.С., Ломов М.Ю., Кудрякова Т.А. Характеристика холерных вибрионов, выделенных в России и некоторых странах СНГ в 90-е годы. В кн.: *Холера. Материалы VIII Российской научно-практической конференции по проблеме «Холера»*. Ростов-на-Дону; 1995: 76–9.
10. Подосинникова Л.С., Ломов Ю.М., Мазрухо Б.Л. Возбудители холеры: современные представления и характеристика штаммов, выделенных в 90-е годы в России. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 13. Ростов-на-Дону; 2000: 18–22.
11. Черепихина И.Я., Мишанькин Б.М., Буракова О.С., Баллахнова В.В., Помухина О.И., Фецайлова О.П. Некоторые экологические аспекты антигенной вариабельности холерных вибрионов. В кн.: *Холера. Материалы VIII Российской научно-практической конференции по проблеме «Холера»*. Ростов-на-Дону; 2003: 169–72.
12. Коробкова Е.И. *Микробиология и эпидемиология холеры*. М.: Медгиз; 1959.
13. Sozhamannan S., Yildiz F.H. Diversity and genetic basis of polysaccharide biosynthesis in *Vibrio cholerae*. In: *Epidemiological and Molecular Aspects on Cholera. Infectious Disease Series*. New York: Springer; 129–60.
14. Yamasaki S., Gard S., Nair G.B., Takeda Y. Distribution of *Vibrio cholerae* O1 antigen biosynthesis genes among O139 and other non-O1 serogroups of *Vibrio cholerae*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1999; 179(1): 115–21. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1999.tb08716.x>
15. Лобанов В.В., Колпикова Л.Д., Ханумьян Т.А. Штамм холерного вибриона шероховатой формы – продуцент холерного токсина. В кн.: *Сборник научных трудов. Том 1*. Новороссийск: Адыгея; 1994: 166–9.
16. Ali A., Morris J.G., Johnson J.A. Sugars inhibit expression of the rugose phenotype of *Vibrio cholerae*. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(3): 1426–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.43.3.1426-1429.2005>
17. Beyhan S., Yildiz F.H. Smooth to rugose phase variation in *Vibrio cholerae* can be mediated by a single nucleotide change that targets c-di-GMP signaling pathway. *Mol. Microbiol.* 2007; 63(4): 995–1007. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05568.x>
18. Rice E.W., Johnson C.H., Clark R.M., Fox K.R., Reasoner D.J., Dunnigan M.E., et al. Chlorine and survival of “rugose” *Vibrio cholerae*. *Lancet*. 1992; 340(8821): 740. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92289-r](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92289-r)
19. Yildiz F.H., Schoolnik G.K. *Vibrio cholerae* O1 El Tor: identification of a gene cluster required for the rugose colony type, exopolysaccharide production, chlorine resistance, and biofilm formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96(7): 4028–33. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.7.4028>
20. Безсмертный В.Е., Иванова С.М., Титов Г.В., Шуренкова Е.Н., Подосинникова Л.С., Мазрухо Б.Л. и др. Холерные вибрионы O1, изолированные от людей и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2004 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 18. Ростов-на-Дону; 2005: 42–5.
21. Заднова С.П., Смирнова Н.И. Роль внеклеточного экзополисахарида в адаптации возбудителя холеры во внешней среде. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2010; (3): 13–9.
22. Ali A., Rashid M.H., Karaolis D.K.R. High-frequency rugose exopolysaccharide production by *Vibrio cholerae*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2002; 68(11): 5773–8. <https://doi.org/10.1128/aem.68.11.5773-5778.2002>
23. White P.B. The rugose variant of *Vibrios*. *J. Pathol. Bacteriol.* 1938; 46(1): 1–6.
24. Yildiz F.H., Lie X.S., Heydorn A., Schoolnik G.K. Molecular analysis of rugosity in a *Vibrio cholerae* O1 El Tor phase variant. *Mol. Microbiol.* 2004; 53(2): 497–515. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04154.x>
25. Colwell R.R. Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science*. 1996; 274(5295): 2025–31. <https://doi.org/10.1126/science.274.5295.2025>
26. Colwell R.R., Epstein P.R., Gubler D., Maynard N., McMichael A.J., Patz J.A., et al. Climate change and human health. *Science*. 1998; 279(5353): 968–9. <https://doi.org/10.1126/science.279.5353.963g>
27. Chowdhury G.R., Bhadra R.K., Bag S., Pazhani G.P., Das B., Basu P., et al. Rugose atypical *Vibrio cholerae* O1 El Tor responsible for 2009 cholera outbreak in India. *J. Med. Microbiol.* 2016; 65(10): 1130–6. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000344>
28. Dalsgaard A., Forslund A., Mortensen H.F., Shimada T. Ribotypes of clinical non-O1 non-O139 strains in relation to O-serotypes. *Epidemiol. Infect.* 1998; 121(3): 535–45. <https://doi.org/10.1017/s0950268898001654>
29. Morris J.G., Szein M.B., Rice E.W., Nataro J.P., Losonsky G.A., Panigrahi P., et al. *Vibrio cholerae* O1 can assume a chlorine-resistant rugose survival form that is virulent for humans. *J. Infect. Dis.* 1996; 174(6): 1364–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.6.1364>
30. Rice E.W., Johnson C.J., Clark R.M., Fox K.R., Reasoner D.J., Dunnigan M.E., et al. *Vibrio cholerae* O1 can assume a ‘rugose’ survival form that resists killing by chlorine, yet retains virulence. *Int. J. Environ. Health Res.* 1993; 3(2): 89–98.
31. Wai S.N., Mizunoe Y., Takada A., Kawabata S., Yoshida S. *Vibrio cholerae* O1 strain TSI-4 produces the exopolysaccharide materials that determine colony morphology, stress resistance, and biofilm formation. *Appl. Environ. Microbiol.* 1998; 64(10): 3648–55. <https://doi.org/10.1128/aem.64.10.3648-3655.1998>
32. Ali A., Johnson J.A., Franco A.A., Metzger D.J., Connell T.D., Morris J.G., et al. Mutations in the extracellular protein secretion pathway genes (*eps*) interfere with rugose polysaccharide production in and motility of *Vibrio cholerae*. *Infect. Immun.* 2000; 68(4): 1967–74. <https://doi.org/10.1128/iai.68.4.1967-1974.2000>
33. Islam M.S., Ahsan S., Khan S.I., Ahmed Q.S., Rashid M.H., Islam K.M.N., et al. Virulence properties of rough and smooth strains of *Vibrio cholerae* O1. *Microbiol. Immunol.* 2004; 48(4): 229–35. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2004.tb03518.x>
34. Brenner D.J., Krieg N.R., Staley J.T. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. New York, NY: Springer; 2004.
35. Книрель Ю.А., Кочетков Н.К. Строение липополисахаридов грамотрицательных бактерий. I. Общая характеристика липополисахаридов и структура липида А (Обзор). *Биохимия*. 1993; 58(2): 166–81.

36. Книрель Ю.А., Кочетков Н.К. Строение липополисахаридов грамотрицательных бактерий. II. Структура кора (Обзор). *Биохимия*. 1993; 58(2): 182–201.
37. Лобанов В.В., Сухарь В.В. Особенности липополисахарида *Vibrio cholerae*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2002; (2): 102–7.
38. Ткаченко В.В. Липополисахариды холерного вибриона и некоторых бактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1982; (9): 20–8.
39. Безмертный В.Е., Иванова С.М., Титов Г.В., Мазрухо Б.Л., Смоликова Л.М., Подосинникова Л.С. Характеристика культур холерных вибрионов O1 и O139, изолированных от людей и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2002 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 16. Ростов-на-Дону; 2003: 13–6.
40. Безмертный В.Е., Иванова С.М., Титов Г.В., Подосинникова Л.С., Мазрухо Б.Л., Кудрякова Т.А. и др. Характеристика культур холерных вибрионов O1 и O139, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2003 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 17. Ростов-на-Дону; 2004: 27–31.
41. Безмертный В.Е., Подосинникова Л.С., Иванова С.М., Титов Г.В., Смоликова Л.М., Мазрухо Б.Л. и др. Характеристика культур холерных вибрионов O1 и O139, изолированных от людей и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2006 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 20. Ростов-на-Дону; 2007: 49–53.
42. Безмертный В.Е., Иванова С.М., Титов Г.В., Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Кругликов В.Д. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2007 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 21. Ростов-на-Дону; 2008: 52–5.
43. Безмертный В.Е., Иванова С.М., Титов Г.В., Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Кругликов В.Д. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2008 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 22. Ростов-на-Дону; 2009: 55–8.
44. Безмертный В.Е., Иванова С.М., Титов Г.В., Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Кругликов В.Д. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2009 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 23. Ростов-на-Дону; 2010: 106–9.
45. Иванова С.М., Титов Г.В., Безмертный В.Е., Ломов Ю.М., Телесманич Н.Р., Москвитина Э.А. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 и O139 серогрупп, изолированных от людей и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2010 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 24. Ростов-на-Дону; 2011: 62–6.
46. Иванова С.М., Титов Г.В., Безмертный В.Е., Мазрухо А.Б., Телесманич Н.Р., Кругликов В.Д. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных из объектов окружающей среды и от людей на территории Российской Федерации в 2012 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 26. Ростов-на-Дону; 2013: 21–5.
47. Иванова С.М., Титов Г.В., Безмертный В.Е., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А., Титова С.В. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2013 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 27. Ростов-на-Дону; 2014: 59–64.
48. Иванова С.М., Титов Г.В., Безмертный В.Е., Титова С.В., Кругликов В.Д., Москвитина Э.А. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных, из объектов окружающей среды и от людей на территории Российской Федерации в 2014 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 28. Ростов-на-Дону; 2015: 67–70.
49. Иванова С.М., Титов Г.В., Иванников В.В., Безмертный В.Е., Титова С.В., Кругликов В.Д. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2015 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 29. Ростов-на-Дону; 2016: 41–5.
50. Иванова С.М., Иванников В.В., Мискинова Т.А., Титова С.В., Кругликов В.Д., Чемисова О.С. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2016 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 30. Ростов-на-Дону; 2017: 54–7.
51. Иванова С.М., Иванников В.В., Мискинова Т.А., Лопатин А.А., Титова С.В., Кругликов В.Д. и др. Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2017 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 31. Ростов-на-Дону; 2018: 48–51.
52. Кюрегян А.А., Иванова С.М., Мазрухо Б.Л., Смоликова Л.М., Кудрякова Т.А., Титов Г.В. и др. Характеристика культур холерных вибрионов O1 и O139, изолированных от людей и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2000 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 14. Ростов-на-Дону; 2001: 26–30.
53. Кюрегян А.А., Иванова С.М., Мазрухо Б.Л., Смоликова Л.М., Кудрякова Т.А., Титов Г.В. и др. Характеристика культур холерных вибрионов O1 и O139, изолированных от людей и из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2001 году. В кн.: *Материалы проблемной комиссии «Холера и патогенные для человека вибрионы»*. Выпуск 15. Ростов-на-Дону; 2002: 34–9.
54. Подосинникова Л.С., Воронежская Л.Г., Лобанов Л.Н. О циркуляции холерных вибрионов на территории СССР в 1987–1991 г. В кн.: *Материалы Российской научной конференции «Холера. Вопросы эпидемиологии, микробиологии и лабораторной диагностики»*. Ростов-на-Дону; 1992: 67–71.
55. Бочалгин Н.О., Миронова Л.В., Хунхеева Ж.Ю., Солодская Н.С., Алленов А.В., Балахонов С.В. Аллельный полиморфизм генов «домашнего хозяйства» R-вариантов *Vibrio cholerae*, выделенных в Приморском крае в 2016 г. *Бактериология*. 2017; 2(3): 52.
56. Бочалгин Н.О. Филогенетический анализ штаммов *Vibrio cholerae*, выделенных из объектов окружающей среды в Сибири и на Дальнем Востоке. В кн.: *Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены»*. Иркутск; 2017: 27–8.

57. Бочалгин Н.О. Полногеномное мультилокусное сиквенс-типирование в изучении генетического разнообразия и филогении *Vibrio cholerae*. В кн.: *Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора «Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены»*. Уфа; 2019: 201–6.
58. Кругликов В.Д., Левченко Д.А., Титова С.В., Москвитина Э.А., Архангельская И.В., Гаевская Н.Е. и др. Холерные вибрионы в водоемах Российской Федерации. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(4): 393–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-4-393-399>
59. 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. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2017-99-102>
60. Москвитина Э.А., Янович Е.Г., Кругликов В.Д., Титова С.В., Куриленко М.П., Пичурин Н.Л. и др. Прогноз по холере на 2019 г. на основании анализа эпидемиологической обстановки в мире, СНГ и России в 2009–2018 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; (1): 64–73. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-64-73>
61. Borroto R.G. Ecology of *Vibrio cholerae* serogroup O1 in aquatic environments. *Rev. Panam. Salud Publica*. 1997; 1(1): 3–8. <https://doi.org/10.1590/s1020-49891997000100002> (in Spanish)
62. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Walder M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 1997; 18(4): 241–8. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.1997.tb01052.x>
1. Alekseeva L.P., Cherepakhina I.Ya., Sal'nikova O.I., Burlakova O.S. A monoclonal antibody-based study of the antigenic interrelations of typical and R forms of *Vibrio cholerae*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1998; (4): 9–12. (in Russian)
2. Zadnova S.P., Plekhanov N.A., Krepostnova I.M., Smirnova N.I. Resistance of *Vibrio cholerae* El Tor biovar genovariant strains to adverse environmental factors. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrions Pathogenic to Humans»*. Issue 27 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony»]. Vypusk 27]. Rostov-na-Donu; 2014: 76–9. (in Russian)
3. Onishchenko G.G., Kutryeva V.V., eds. *Laboratory Diagnosis of Dangerous Infectious Diseases. A Practical Guide [Laboratornaya diagnostika opasnykh infektsionnykh bolezney. Prakticheskoe rukovodstvo]*. Moscow: Shiko; 2013. (in Russian)
4. Podosinnikova L.S., Cherepakhina I.Ya. Variability of cholera vibrios. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 1998. (in Russian)
5. Savel'eva I.V., Savel'eva E.I., Babenyshev B.V. Analysis of phenotypic properties of genetically modified (hybrid) variants of the Eltor biovar isolated in the Caucasus. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrions Pathogenic to Humans»*. Issue 26 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony»]. Vypusk 26]. Rostov-na-Donu; 2013: 123–9. (in Russian)
6. Sedina S.G., Tsittser A.O. On the antigenic properties of the RO variants of the cholera vibrio. In: *Modern Aspects of Epidemiological Surveillance of Particularly Dangerous Infections: Theses of the XIII Conference of Anti-Plague Institutions in Central Asia and Kazakhstan [Sovremennyye aspekty epidemiologicheskogo nadzora za osobo opasnymi infektsiyami: Tezisy XIII konferentsii protivochumnykh uchrezhdeniy Sredney Azii i Kazakhstana]*. Alma-Ata; 1990: 189–92. (in Russian)
7. Silva A.J., Benitez J.A. *Vibrio cholerae* biofilms and cholera pathogenesis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(2): e0004330. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004330>
8. Lomov Yu.M., Medinskiy G.M. Preservation of the causative agent of cholera in the inter-epidemic season. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrions Pathogenic to Humans»*. Issue 17 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony»]. Vypusk 17]. Rostov-na-Donu; 1995: 17–24. (in Russian)
9. Podosinnikova L.S., Lomov M.Yu., Kudryakova T.A. Characterization of cholera vibrios isolated in Russia and some CIS countries in the 90s. In: *Cholera. Materials of the VIII Russian Scientific-Practical Conference on the Problem of «Cholera» [Kholera. Materialy VIII Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii po probleme «Kholera»]*. Rostov-na-Donu; 1995: 76–9. (in Russian)
10. Podosinnikova L.S., Lomov Yu.M., Mazrukho B.L. Pathogens of cholera: modern concepts and characteristics of strains isolated in the 90s in Russia. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrions Pathogenic to Humans»*. Issue 13 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony»]. Vypusk 13]. Rostov-na-Donu; 2000: 18–22. (in Russian)
11. Cherepakhina I.Ya., Mishan'kin B.M., Burlakova O.S., Balakhnova V.V., Pomukhina O.I., Fetsaylova O.P. Some environmental aspects of antigenic variability of cholera vibrios. In: *Cholera. Materials of the VIII Russian Scientific-Practical Conference on the Problem of «Cholera» [Kholera. Materialy VIII Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii po probleme «Kholera»]*. Rostov-na-Donu; 2003: 169–72. (in Russian)
12. Korobkova E.I. *Microbiology and Epidemiology of Cholera [Mikrobiologiya i epidemiologiya kholery]*. Moscow: Medgiz; 1959. (in Russian)
13. Sozhamannan S., Yildiz F.H. Diversity and genetic basis of polysaccharide biosynthesis in *Vibrio cholerae*. In: *Epidemiological and Molecular Aspects on Cholera. Infectious Disease Series*. New York: Springer; 129–60.
14. Yamasaki S., Gard S., Nair G.B., Takeda Y. Distribution of *Vibrio cholerae* O1 antigen biosynthesis genes among O139 and other non-O1 serogroups of *Vibrio cholerae*. *FEMS Microbiol. Lett.* 1999; 179(1): 115–21. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1999.tb08716.x>
15. Lobanov V.V., Kolpikova L.D., Khanum'yan T.A. The rough cholera vibrio strain is a producer of cholera toxin. In: *Collection of Proceedings. Volume 1 [Sbornik nauchnykh trudov. Tom 1]*. Novorossiysk: Adygeya; 1994: 166–9. (in Russian)
16. Ali A., Morris J.G., Johnson J.A. Sugars inhibit expression of the rugose phenotype of *Vibrio cholerae*. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43(3): 1426–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.43.3.1426-1429.2005>
17. Beyhan S., Yildiz F.H. Smooth to rugose phase variation in *Vibrio cholerae* can be mediated by a single nucleotide change that targets c-di-GMP signaling pathway. *Mol. Microbiol.* 2007; 63(4): 995–1007. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05568.x>
18. Rice E.W., Johnson C.H., Clark R.M., Fox K.R., Reasoner D.J., Dunnigan M.E., et al. Chlorine and survival of “rugose” *Vibrio cholerae*. *Lancet*. 1992; 340(8821): 740. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)92289-r](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)92289-r)
19. Yildiz F.H., Schoolnik G.K. *Vibrio cholerae* O1 El Tor: identification of a gene cluster required for the rugose colony type, exopolysaccharide production, chlorine resistance, and biofilm formation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96(7): 4028–33. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.7.4028>
20. Bezsmertnyy V.E., Ivanova S.M., Titov G.V., Shurenkova E.N., Podosinnikova L.S., Mazrukho B.L., et al. O1 cholera vibrios isolated from people and from environmental objects in the Russian Federation in 2004. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrions Pathogenic to Humans»*. Issue

- 18 [[Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 18]. Rostov-na-Donu; 2005: 42–5. (in Russian)
21. Zadnova S.P., Smirnova N.I. The role of extracellular exopolysaccharide in cholera agent adaptation in the environment. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2010; (3): 13–9. (in Russian)
22. Ali A., Rashid M.H., Karaolis D.K.R. High-frequency rugose exopolysaccharide production by *Vibrio cholerae*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2002; 68(11): 5773–8. <https://doi.org/10.1128/aem.68.11.5773-5778.2002>
23. White P.B. The rugose variant of *Vibrios*. *J. Pathol. Bacteriol.* 1938; 46(1): 1–6.
24. Yildiz F.H., Lie X.S., Heydorn A., Schoolnik G.K. Molecular analysis of rugosity in a *Vibrio cholerae* O1 El Tor phase variant. *Mol. Microbiol.* 2004; 53(2): 497–515. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2004.04154.x>
25. Colwell R.R. Global climate and infectious disease: the cholera paradigm. *Science*. 1996; 274(5295): 2025–31. <https://doi.org/10.1126/science.274.5295.2025>
26. Colwell R.R., Epstein P.R., Gubler D., Maynard N., Michael A.J., Patz J.A., et al. Climate change and human health. *Science*. 1998; 279(5353): 968–9. <https://doi.org/10.1126/science.279.5353.963g>
27. Chowdhury G.R., Bhadra R.K., Bag S., Pazhani G.P., Das B., Basu P., et al. Rugose atypical *Vibrio cholerae* O1 El Tor responsible for 2009 cholera outbreak in India. *J. Med. Microbiol.* 2016; 65(10): 1130–6. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000344>
28. Dalsgaard A., Forslund A., Mortensen H.F., Shimada T. Ribotypes of clinical non-O1 non-O139 strains in relation to O-serotypes. *Epidemiol. Infect.* 1998; 121(3): 535–45. <https://doi.org/10.1017/s0950268898001654>
29. Morris J.G., Szein M.B., Rice E.W., Nataro J.P., Losonsky G.A., Panigrahi P., et al. *Vibrio cholerae* O1 can assume a chlorine-resistant rugose survival form that is virulent for humans. *J. Infect. Dis.* 1996; 174(6): 1364–8. <https://doi.org/10.1093/infdis/174.6.1364>
30. Rice E.W., Johnson C.J., Clark R.M., Fox K.R., Reasoner D.J., Dunnigan M.E., et al. *Vibrio cholerae* O1 can assume a 'rugose' survival form that resists killing by chlorine, yet retains virulence. *Int. J. Environ. Health Res.* 1993; 3(2): 89–98.
31. Wai S.N., Mizunoe Y., Takade A., Kawabata S., Yoshida S. *Vibrio cholerae* O1 strain TSI-4 produces the exopolysaccharide materials that determine colony morphology, stress resistance, and biofilm formation. *Appl. Environ. Microbiol.* 1998; 64(10): 3648–55. <https://doi.org/10.1128/aem.64.10.3648-3655.1998>
32. Ali A., Johnson J.A., Franco A.A., Metzger D.J., Connell T.D., Morris J.G., et al. Mutations in the extracellular protein secretion pathway genes (*eps*) interfere with rugose polysaccharide production in and motility of *Vibrio cholerae*. *Infect. Immun.* 2000; 68(4): 1967–74. <https://doi.org/10.1128/iai.68.4.1967-1974.2000>
33. Islam M.S., Ahsan S., Khan S.I., Ahmed Q.S., Rashid M.H., Islam K.M.N., et al. Virulence properties of rough and smooth strains of *Vibrio cholerae* O1. *Microbiol. Immunol.* 2004; 48(4): 229–35. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2004.tb03518.x>
34. Brenner D.J., Krieg N.R., Staley J.T. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. New York, NY: Springer; 2004.
35. Knirel' Yu.A., Kochetkov N.K. The structure of lipopolysaccharides of gram-negative bacteria. I. General characteristics of lipopolysaccharides and the structure of lipid A (Review). *Biokhimiya*. 1993; 58(2): 166–81. (in Russian)
36. Knirel' Yu.A., Kochetkov N.K. The structure of lipopolysaccharides of gram-negative bacteria. II. The structure of the crust (Overview). *Biokhimiya*. 1993; 58(2): 182–201. (in Russian)
37. Lobanov V.V., Sukhar' V.V. Features of Lipopolysaccharide *Vibrio cholerae*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2002; (2): 102–7. (in Russian)
38. Tkachenko V.V. Lipopolysaccharides of cholera vibrio and some bacteria. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 1982; (9): 20–8. (in Russian)
39. Bezsmertnyy V.E., Ivanova S.M., Titov G.V., Mazrukho B.L., Smolikova L.M., Podosinnikova L.S. Characterization of cultures of cholera vibrios O1 and O139 isolated from people and from environmental objects in the Russian Federation in 2002. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans»*. Issue 16 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 16]. Rostov-na-Donu; 2003: 13–6. (in Russian)
40. Bezsmertnyy V.E., Ivanova S.M., Titov G.V., Podosinnikova L.S., Mazrukho B.L., Kudryakova T.A., et al. Characterization of cultures of cholera vibrios O1 and O139 isolated from environmental objects on the territory of the Russian Federation in 2003. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans»*. Issue 17 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 17]. Rostov-na-Donu; 2004: 27–31. (in Russian)
41. Bezsmertnyy V.E., Podosinnikova L.S., Ivanova S.M., Titov G.V., Smolikova L.M., Mazrukho B.L., et al. Characterization of cultures of cholera vibrios O1 and O139 isolated from people and from environmental objects in the Russian Federation in 2006. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans»*. Issue 20 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 20]. Rostov-na-Donu; 2007: 49–53. (in Russian)
42. Bezsmertnyy V.E., Ivanova S.M., Titov G.V., Lomov Yu.M., Telesmanich N.R., Kruglikov V.D., et al. Information on the biological properties of O1 cholera vibrios of the serogroup isolated from environmental objects on the territory of the Russian Federation in 2007. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans»*. Issue 21 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 21]. Rostov-na-Donu; 2008: 52–5. (in Russian)
43. Bezsmertnyy V.E., Ivanova S.M., Titov G.V., Lomov Yu.M., Telesmanich N.R., Kruglikov V.D., et al. Information on the biological properties of cholera vibrios O1 and O139 of serogroups isolated from environmental objects in the Russian Federation in 2008. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans»*. Issue 22 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 22]. Rostov-na-Donu; 2009: 55–8. (in Russian)
44. Bezsmertnyy V.E., Ivanova S.M., Titov G.V., Lomov Yu.M., Telesmanich N.R., Kruglikov V.D., et al. Information on the biological properties of O1 cholera vibrios of the serogroup isolated from environmental objects on the territory of the Russian Federation in 2009. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans»*. Issue 23 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 23]. Rostov-na-Donu; 2010: 106–9. (in Russian)
45. Ivanova S.M., Titov G.V., Bezsmertnyy V.E., Lomov Yu.M., Telesmanich N.R., Moskvitina E.A., et al. Information on the biological properties of cholera vibrios O1 and O139 of serogroups isolated from people and from environmental objects in the Russian Federation in 2010. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans»*. Issue 24 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 24]. Rostov-na-Donu; 2011: 62–6. (in Russian)
46. Ivanova S.M., Titov G.V., Bezsmertnyy V.E., Mazrukho A.B., Telesmanich N.R., Kruglikov V.D., et al. Information on the

- biological properties of cholera vibrios O1 serogroup isolated from environmental objects and from people on the territory of the Russian Federation in 2012. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans». Issue 26 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 26]*. Rostov-na-Donu; 2013: 21–5. (in Russian)
47. Ivanova S.M., Titov G.V., Bezsmertnyy V.E., Kruglikov V.D., Moskvitina E.A., Titova S.V., et al. Information on the biological properties of the cholera vibrios of the O1 serogroup isolated from environmental objects in the Russian Federation in 2013. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans». Issue 27 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 27]*. Rostov-na-Donu; 2014: 59–64. (in Russian)
  48. Ivanova S.M., Titov G.V., Bezsmertnyy V.E., Titova S.V., Kruglikov V.D., Moskvitina E.A., et al. Information on the biological properties of O1 cholera vibrios of the serogroup isolated from environmental objects and from people on the territory of the Russian Federation in 2014. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans». Issue 28 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 28]*. Rostov-na-Donu; 2015: 67–70. (in Russian)
  49. Ivanova S.M., Titov G.V., Ivannikov V.V., Bezsmertnyy V.E., Titova S.V., Kruglikov V.D., et al. Information on the biological properties of cholera vibrios O1 of the serogroup isolated from environmental objects in the Russian Federation in 2015. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans». Issue 29 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 29]*. Rostov-na-Donu; 2016: 41–5. (in Russian)
  50. Ivanova S.M., Ivannikov V.V., Miskinova T.A., Titova S.V., Kruglikov V.D., Chemisova O.S., et al. Information on the biological properties of O1 cholera vibrios of the serogroup isolated from environmental objects on the territory of the Russian Federation in 2016. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans». Issue 30 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 30]*. Rostov-na-Donu; 2017: 54–7. (in Russian)
  51. Ivanova S.M., Ivannikov V.V., Miskinova T.A., Lopatin A.A., Titova S.V., Kruglikov V.D., et al. Information on the biological properties of O1 cholera vibrios of the serogroup isolated from environmental objects on the territory of the Russian Federation in 2017. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans». Issue 31 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 31]*. Rostov-na-Donu; 2018: 48–51. (in Russian)
  52. Kyuregyan A.A., Ivanova S.M., Mazrukho B.L., Smolikova L.M., Kudryakova T.A., Titov G.V., et al. Characterization of cultures of cholera vibrios O1 and O139 isolated from people and from environmental objects in the Russian Federation in 2000. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans». Issue 14 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 14]*. Rostov-na-Donu; 2001: 26–30. (in Russian)
  53. Kyuregyan A.A., Ivanova S.M., Mazrukho B.L., Smolikova L.M., Kudryakova T.A., Titov G.V., et al. Characterization of cultures of cholera vibrios O1 and O139 isolated from people and from environmental objects in the Russian Federation in 2001. In: *Materials of the Problem Commission «Cholera and Vibrios Pathogenic to Humans». Issue 15 [Materialy problemnoy komissii «Kholera i patogennye dlya cheloveka vibriony». Vypusk 15]*. Rostov-na-Donu; 2002: 34–9. (in Russian)
  54. Podosinnikova L.S., Voronezhskaya L.G., Lobanova L.N. On the circulation of cholera vibrios in the USSR in 1987–1991. In: *Materials of the Russian Scientific Conference «Cholera. Questions of Epidemiology, Microbiology and Laboratory Diagnostics» [Materialy Rossiyskoy nauchnoy konferentsii «Kholera. Voprosy epidemiologii, mikrobiologii i laboratornoy diagnostiki»]*. Rostov-na-Donu; 1992: 67–71. (in Russian)
  55. Bochalgin N.O., Mironova L.V., Khunkheeva Zh.Yu., Solodskaya N.S., Allenov A.V., Balakhonov S.V. Allelic polymorphism of the “household” genes of R-variants of *Vibrio cholerae* isolated in the Primorsky Territory in 2016. *Bakteriologiya*. 2017; 2(3): 52. (in Russian)
  56. Bochalgin N.O. Phylogenetic analysis of *Vibrio cholerae* strains isolated from environmental objects in Siberia and the Far East. In: *Materials of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor "Modern Problems of Epidemiology, Microbiology and Hygiene" [Materialy IX Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh i spetsialistov Rospotrebnadzora «Sovremennye problemy epidemiologii, mikrobiologii i gigieny»]*. Irkutsk; 2017: 27–8. (in Russian)
  57. Bochalgin N.O. Full genomic multilocus sequence typing in the study of the genetic diversity and phylogeny of *Vibrio cholerae*. In: *Materials of the XI All-Russian Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists of Rospotrebnadzor "Modern Problems of Epidemiology, Microbiology and Hygiene" [Materialy XI Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii molodykh uchenykh i spetsialistov Rospotrebnadzora «Sovremennye problemy epidemiologii, mikrobiologii i gigieny»]*. Ufa; 2019: 201–6. (in Russian)
  58. Kruglikov V.D., Levchenko D.A., Titova S.V., Moskvitina E.A., Arkhangel'skaya I.V., Gaevskaya N.E., et al. *Vibrio cholerae* in the waters of the Russian Federation. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2019; 98(4): 393–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-4-393-399> (in Russian)
  59. Levchenko D.A., Kruglikov V.D., Arkhangel'skaya I.V., Ezhova M.I., Moskvitina E.A., Titova S.V. Analysis of the results of Cholera vibrios monitoring in environmental objects in the administrative territories of the Russian Federation using the GIS «CHOLERA 1989-2014». *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2017; (4): 99-102. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2017-99-102> (in Russian)
  60. Moskvitina E.A., Yanovich E.G., Kruglikov V.D., Titova S.V., Kurilenko M.P., Pichurina N.L., et al. Cholera forecast for the year 2019 based on assessment of epidemiological situation around the world, across CIS and Russia in 2009–2018. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2019; (1): 64–73. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-64-73> (in Russian)
  61. Borroto R.G. Ecology of *Vibrio cholerae* serogroup O1 in aquatic environments. *Rev. Panam. Salud Publica*. 1997; 1(1): 3–8. <https://doi.org/10.1590/s1020-49891997000100002> (in Spanish)
  62. Mekalanos J.J., Rubin E.J., Walder M.K. Cholera: molecular basis for emergence and pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 1997; 18(4): 241–8. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.1997.tb01052.x>

#### Информация об авторах

Левченко Дарья Александровна<sup>✉</sup> — к.м.н., с.н.с. лаб. микробиологии холеры ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, 344002, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4676-0377>. E-mail: [dasha26091987@hotmail.com](mailto:dasha26091987@hotmail.com)

#### Information about the authors

Darya A. Levchenko<sup>✉</sup> — Cand. Sci. (Med.), senior researcher, Cholera microbiology laboratory, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, 344002, Rostov-on-Don, Russia. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4676-0377>. E-mail: [dasha26091987@hotmail.com](mailto:dasha26091987@hotmail.com)

*Архангельская Ирина Викторовна* — к.м.н., н.с. лаб. микробиологии холеры ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, 344002, Ростов-на-Дону, Россия.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7569-8584>.

*Кругликов Владимир Дмитриевич* — д.м.н., г.н.с. лаб. микробиологии холеры ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, 344002, Ростов-на-Дону, Россия.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4749-3837>.

*Подойницына Оксана Андреевна* — к.б.н., н.с. группы молекулярной биологии ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора, 344002, Ростов-на-Дону, Россия.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9996-4189>.

**Участие авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

*Irina V. Arhangel'skaya* — Cand. Sci. (Med.), researcher, Cholera microbiology laboratory, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, 344002, Rostov-on-Don, Russia.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7569-8584>.

*Vladimir D. Kruglikov* — Doct. Sci. (Med.), main researcher, Cholera microbiology laboratory, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, 344002, Rostov-on-Don, Russia.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4749-3837>.

*Oksana A. Podoinitsina* — Cand. Sci. (Biol.), researcher, Molecular biology group, Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, 344002, Rostov-on-Don, Russia.

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9996-4189>.

**Contribution:** the authors contributed equally to this article.