

В. Н. Савельев, И. В. Савельева, Б. В. Бабенышев, А. Н. Куличенко

ЭВОЛЮЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ И КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ХОЛЕРЫ ЭЛЬ-ТОР

ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора, 355035, Ставрополь, ул. Советская, 13- 15

В сравнительном аспекте изучены вспышки холеры на Кавказе, обусловленные типичными токсигенными и генетически измененными (гибридными) вариантами Эль-Тор. Выявленные особенности генетической структуры генома, факторов и путей передачи возбудителя современной холеры Эль-Тор, следует учитывать при совершенствовании программы эпидемиологического надзора в плане усиления противоэпидемических и профилактических мероприятий при холере, этиологическим фактором которой являются гибридные варианты холерного вибриона Эль-Тор.

Ключевые слова: холера Эль-Тор, типичные и гибридные варианты холерных вибрионов Эль-Тор, патогенез, клиника, система эпидемического процесса

V. N. Savelyev, I. V. Savelyeva, B. V. Babenyshv, A. N. Kulichenko

THE EVOLUTION OF THE PATHOGEN AND THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE RECENT CHOLERA (EL TOR)

Federal Treasury Institution of Healthcare "Stavropol Anti-plague Institute" of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 13-15, Ul. Sovetskaya, Stavropol, Russian Federation, 355035

*In a comparative perspective studied cholera outbreak in the Caucasus due to typical toxigenic and genetically modified (hybrid) El Tor variant strains have been studied. Revealed features of the genetic structure of the genome, factors and ways of transmission of the causative agent of modern cholera El tor should be considered when improving the program of epidemiological supervision in terms of enhancing antiepidemic and prevention measures in cholera, the causative factor of which are of hybrid variants of *Vibrio cholerae* El tor.*

Key words: cholera El tor, typical and hybrid variants of *V. cholerae* El tor, pathogenesis, clinical features, the system of the epidemic process

Эпидемический процесс инфекционного заболевания, в том числе холеры, обусловлен специфическими свойствами возбудителя. В основе патогенетического механизма развития холерной инфекции, ее клинических проявлений также лежат биологические особенности этиологического фактора [1, 2, 5].

Анализ биологических свойств *Vibrio cholerae* O1 биотип *eltor* – основного возбудителя седьмой пандемии на протяжении более полувека – свидетельствует о глубоких эволюционных изменениях молекулярно-генетической организации холерного вибриона Эль-Тор, вектор которых направлен на адаптацию к меняющейся окружающей среде и на увеличение эпидемического потенциала этиологического агента современной холеры Эль-Тор. Так, начальный период пандемии (весна 1961 г.–октябрь 1962 г.) обязан своим появлением холерному вибриону Эль-Тор, гемолизположительному, открытому в 1905 г. F. Gotschlich [16]. В геноме данного вибриона отсутствуют гены, кодирующие биосинтез холерного токсина. Заболевания кишечной локализации, вызванные *V. cholerae* O1 биотип *eltor* Hly⁺, ctx⁻, проявлялись в виде легкой диареи или бессимптомно, отношение количества тяжелых форм (требующих госпитализации) к количеству вибрионосителей колебалось от 1:25 до 1:100, в отличие от классической

(азиатской) холеры, при которой данный показатель варьировал в пределах 1:5–1:10. Фекально-оральный механизм заражения реализовывался через водный путь передачи возбудителя, фактор заражения – вода поверхностных водоемов, контаминированных Hly⁺, ctx⁻ холерными вибрионами эльтор. В основе патогенеза такого заболевания лежит воздействие на энтероциты тонкой кишки человека эндо- и экзотоксинов вибрионов, что приводит к диарее, рвоте, обезвоживанию организма, степень которого невелика, гиповолемический шок не развивается [18].

Вместе с тем, учитывая возросшую «эпидемичность диареи», вызванной гемолитическим холерным вибрионом Эль-Тор, в августе 1962 г. Международный комитет ВОЗ по карантину вынес резолюцию об официальном признании гемолитических вибрионов Эль-Тор возбудителями холеры с рекомендациями предпринимать против этой инфекции те же меры, что и против классической холеры. Экспансия гемолитических вибрионов Эль-Тор продолжалась до октября 1962 г., когда в Ириане (запад Новой Гвинеи) возникла эпидемия холеры (заболело 1297 человек с высоким уровнем летальности – 35,8 %), возбудителем которой оказался холерный вибрион, потерявший способность гемолизировать эритроциты барана (Hly⁻). Новый вариант вибриона Эль-Тор был назван *Vibrio eltor* var. *anhaemolyticus* [13]. Его геном содержит гены оперона *ctxAB*, кодирующего синтез термолabileчного экзотоксина (холерогена, энтеротоксина) – главного патогенетического фактора холеры Эль-Тор.

Для корреспонденции: Савельев Вилорий Николаевич, доктор мед. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. диагностики холеры и других кишечных инфекций Ставропольского противочумного института.

Энтеротоксин *V. cholerae eltor* (Hly⁻, ctx⁺) проникает в эритроциты тонкой кишки человека, повышая в них уровень аденилатциклазы и циклического аденозинмонофосфата, что сопровождается гиперсекрецией воды и ионов Na⁺ и K⁺ [4, 10, 19]. Потеря жидкости при холерной диарее и рвоте происходит значительно интенсивнее, чем при любых других диареях. Развивается внеклеточная изотоническая дегидратация, которая приводит к деминерализации, гиповолемии, гемоконцентрации, нарушениям микроциркуляции, тканевой гипоксии, метаболическому ацидозу [8]. Клинические проявления: острое, часто внезапное начало, водянистая диарея, рвота без предвестников, быстрое нарастание обезвоживания организма, развитие гиповолемического шока, алгид. Механизм заражения тот же, что и при холере, вызванной *V. cholerae O1 eltor* Hly⁺, ctx⁻, – фекально-оральный с реализацией в основном водного пути передачи возбудителя болезни. Токсигенные вибрионы Эль-Тор более устойчивы к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, чем классические, что объясняется присутствием в геноме дополнительных блоков генов, обеспечивающих высокий уровень адаптации к меняющимся условиям окружающей среды: островков пандемичности VSP-I (*Vibrio seventh Pandemic Island*) и VSP-II. К основным генетическим различиям классического и токсигенного eltor-биоваров относят различия в нуклеотидных последовательностях генов *ctxB*, *tcpA*, *hlyA* и *rtxA-rtxD*, кодирующих соответственно биосинтез энтеротоксинов, основной субъединицы токсинрегулируемых пилей адгезии (ТКПА), продукцию термолabileного гемолизина и порообразующего токсина RTX (repeat toxin) [17, 19, 20]. Негемолитические токсигенные вибрионы эльтор менее вирулентны по сравнению с классическими, вследствие чего до 80 % людей, зараженных данными микроорганизмами, переносят легкую, часто бессимптомную форму заболевания [12].

В 90-е годы XX столетия произошло важное событие в эволюции генома возбудителя холеры Эль-Тор – возникли генетически измененные варианты, вирулентность которых оказалась выше, чем у типичных штаммов *V. cholerae eltor* (Hly⁻, ctx⁺) [14; 19], что, по мнению некоторых авторов, приводит к «изменению стандартного развития эпидемического процесса» [5]. По сравнению с типичными штаммами холерного вибриона Эль-Тор геном новых вариантов содержит, помимо эльторовских, ключевые гены классического биотипа – *ctxB^{Cl}*, кодирующего биосинтез энтеротоксина классического типа, и *rstR^{Cl}*, основного репрессора репликации фаговых частиц. Такие генетически измененные штаммы холерного вибриона Эль-Тор получили название гибридных, они продуцируют вместо эльторовского классический тип энтеротоксина (ХТ1) и в значительно большем количестве по сравнению с типичными *V. cholerae eltor* (Hly⁻, ctx⁺). Вследствие этого холера, обусловленная генетически измененными вибрионами Эль-Тор, протекает по типу классической (азиатской), преимущественно с контактно-бытовым и пищевым путями передачи возбудителя. Клинически это выражается в более тя-

желом течении заболевания, летальность достигает до 20% [21, 22].

В свете вышеизложенного в настоящей работе изучали клинико-эпидемиологические особенности холеры, вызванной типичными и гибридными вариантами холерного вибриона Эль-Тор, на примере вспышек холеры, имевших место в Ставропольском крае (1970–1975 гг. и 1990 г.) и в Республике Дагестан (1970–1981 гг. и 1994 г.).

Материалы и методы

В работе использованы результаты микробиологических и генетических исследований штаммов *V. cholerae O1 biomon eltor*, выделенных от больных и вибрионосителей (119 штаммов) и из воды родника и сточных вод (25 штаммов) в период вспышки холеры в 1990 г. в Ставрополе, а также 250 клинических изолятов холерного вибриона Эль-Тор, выделенных во время эпидемии холеры в 1994 г. в Республике Дагестан. Проведен клинико-эпидемиологический анализ 356 историй болезни и данных о вибрионосителях из очагов холеры в Ставропольском крае и Ставрополе и Дагестане (Бабаюртовский, Каякентский, Кизлярский районы, города Избербаш, Дербент).

Микробиологические исследования штаммов холерного вибриона Эль-Тор проводили общепринятыми методами [4], эпидзначимость данных микроорганизмов определяли по наличию генов токсинообразования с помощью ПЦР-тест-системы «ГенХолл» производства ФКУЗ НИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора. Обнаружение гибридных вариантов и генотипирование штаммов холерного вибриона Эль-Тор осуществляли посредством ПЦР-анализа с применением набора праймеров, разработанного в ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора [9].

Результаты и обсуждение

Результаты микробиологических и генетических исследований представлены в табл. 1, из которой следует, что микроорганизмы, выделенные от больных холерой и вибрионосителей, из воды родника и сточных вод в 1990 г. в г. Ставрополе, являются штаммами *V. cholerae O1 biomon eltor* (Hly⁻, ctx⁺), обозначенными нами как типичный вариант холерных вибрионов Эль-Тор I генотипа. Клинические изоляты, выделенные от больных холерой и вибрионосителей в 1994 г. в Дагестане, оказались генетически измененными – гибридными вариантами холерного вибриона Эль-Тор (II и III генотипы).

Установлено, что патогенетические особенности типичного (действие на энтероциты тонкой кишки холерного токсина 2-го типа) и гибридного варианта холерного вибриона Эль-Тор (действие на энтероциты тонкой кишки холерного токсина 1-го типа) определили характер и выраженность клинических проявлений инфекционного процесса (табл. 2).

Анализируя представленные в табл. 2 данные, можно прийти к выводу, что холера, обусловленная типичными токсигенными холерными вибрионами

Фенотипические и генотипические свойства токсигенных типичных *V. cholerae* O1 биотип eltor и их генетически измененных вариантов, выделенных на Кавказе

Место, год выделения, количество штаммов <i>V. cholerae</i> O1 биотип eltor	Фенотипические тесты					Количество изолятов с детектируемыми генами						Вариант	Генотип
	АКЭ	полимиксин	ФП	Фар С	Фар Эль-Тор	rstR ^{El}	rstR ^{Cl}	ctxA	ctxB ^{El}	ctxB ^{Cl}	rstC		
Ставрополь, 1990 (больные, вибрионосители, вода родника) (n = 144)	+	R	+	-	+	32	32	32	32	0	32	Типичный	I
Дагестан, 1994 (больные, вибрионосители) (n = 250)	±	R, S	+	-	±	31 0	31 3	31 3	0 0	31 3	31 3	Гибрид Гибрид	II III

Примечание: АКЭ – агглютинация куриных эритроцитов; ФП – реакция Фогеса–Проскауэра.

Эль-Тор (I генотип), характеризуется более легким течением (89,8 % случаев) по сравнению с заболеваниями, вызванными гибридными вариантами Эль-Тор (60,7% случаев легких форм). Течение болезни средней тяжести и тяжелое наблюдалось соответственно в 8,8 и 8 % (типичный Эль-Тор) и 21,5 и 18% случаев (гибридный вариант Эль-Тор). Количество летальных исходов при холере, вызванной типичным холерным вибрионом Эль-Тор, в 1990 г. в Ставрополе не зарегистрировано, в Дагестане оно составило менее 1% в 1970–1981 гг. При холере, обусловленной гибридными вариантами Эль-Тор, в 1994 г. этот показатель составил в среднем по Дагестану 1% и 4,8% по некоторым районам республики. Соотношение числа больных и вибрионосителей – 1:2,4 и 1:1,1 соответственно при холере, вызванной типичными и гибридными вариантами вибриона Эль-Тор.

Таким образом, холера, обусловленная гибридными вариантами холерного вибриона Эль-Тор, по своему течению соответствует классической (азиатской) холере, при которой количество больных с обезвоживанием III–IV степени составило 18%.

Изучая зависимость характера эпидемического процесса от биологических свойств различных вариантов токсигенных вибрионов Эль-Тор (табл. 3), мы пришли к выводу, что эпидемический тип проявления холеры Эль-Тор определяется как типичным *V. cholerae* O1 биотип eltor (Hly⁻, ctx⁺), так и гибридными вариантами холерного вибриона Эль-Тор с генетической формулой ctxB^{Cl}, rstR^{El}, rstR^{Cl}, rstC. При этом показатели заболеваемости и инфицированности при холере, вызванной типичными токсигенными холерными вибрионами Эль-Тор, колебались соответственно от 0,5 до 19,6 и от 0,5 до 28 на 100 тыс. населения, а обусловленные гибридными вариантами холерного вибриона Эль-Тор составили соответственно 55,8 и 117,6 на 100 тыс. населения. В некоторых районах Дагестана в 1994 г. показатели инфицированности населения гибридными вариантами Эль-Тор были еще выше – 568,1 на 100 тыс. населения (г. Избербаш) и 697,5 на 100 тыс. населения (Каякентский район) [7].

Механизм заражения типичным или гибридным вариантом холерного вибриона Эль-Тор один – фекально-оральный. Однако основной путь реализации этого механизма для типичного вибриона

Эль-Тор – водный (97 % в Ставрополе в 1990 г. и 80 % в Дагестане в 1970–1981 гг.), а для гибридного варианта Эль-Тор – контактно-бытовой (58,3 % в Дагестане в 1994 г.). Контактной-бытовой путь передачи возбудителя болезни был доминирующим в горных районах Дагестана в 1994 г., его удельный вес достигал 64,6–96,4 % (Шалинский, Тляртинский районы) [7]. При этом количество очагов с 2 случаями и более холеры, обусловленной типичными вибрионами Эль-Тор, составило 22% (Ставрополь, 1990). Первичные заражения здесь реализовывались непосредственно в семьях, все члены которых находились в одинаковых условиях водопользования родниковой водой, зараженной типичными холерными вибрионами Эль-Тор. Этот показатель оказался значительно более низким (12%) в Дагестане в 1970–1981 гг., когда первичные заражения происходили за пределами семейного очага при употреблении для питья и хозяйственно-бытовых нужд воды поверхностных водоемов, зараженных типичными вибрионами Эль-Тор. Семейные очаги вообще не были зарегистрированы при спорадической заболеваемости холерой, вызванной типичными вибрионами эльтор.

В 1994 г. в Дагестане во время эпидемии холеры, вызванной гибридными вариантами Эль-Тор, занос холеры в семью с последующим распространением

Таблица 2

Количество случаев и тяжесть течения холеры, вызванной типичными (1) и гибридными вариантами (2) холерного вибриона Эль-Тор

Тяжесть течения холеры Эль-Тор	Количество случаев			
	1		2	
	Ставрополь, 1990		Дагестан, 1994	
	абс.	%	абс.	%
Легкое течение (I–II степень дегидратации)	44	89,8	687	60,7
Течение средней тяжести (II–III степень дегидратации)	4	8,8	241	21,5
Тяжелое течение (III–IV степень дегидратации)	1	8,0	201	18,0
Вибрионосители	21	30,0	1240	58,6
Летальный исход	0	0	24	1,0

Таблица 3

Характеристика некоторых показателей эпидемического процесса холеры, обусловленной типичными (1) и гибридными (2) вариантами *V. cholerae* 01 eltor

Показатель	Ставропольский край		Дагестан	
	1970–1975	1990	1970–1981	1994
	1	1	1	2
Абсолютное число больных/ вибрионосителей	10/0	49/21	60/196	1119/1240
Заблеваемость на 100 тыс. населения	0,5–1,5	19,6	2,5	55,8
Инфицированность на 100 тыс. населения	0,5–1,5	28	12,8	117,9
Очаговость (доля очагов с 2 случаями и более), %	0	22	12	67
Инфицированность контактных лиц (в семье, на работе, по месту учебы и т. д.), %	0	В семье 22	В семье 10–12	В семье 40,3 на работе 27,2 по месту учебы 1,36
Фактор передачи возбудителя, %	Вода водоемов	Вода родника	Вода водоемов	К/б факторы, пища, вода
Путь передачи возбудителя, %	Водный 100	Водный 97	Водный 80, пищевой 15, к/б 5	К/б 58,3, пищевой 15, водный 3,3
Характер заболеваемости (форма реализации эпид-процесса)	Спорадическая	Эпидемическая	Спорадическая	Эпидемическая
Выявление первого случая холеры			Манифестация	
Генез случаев холеры			Завозной	

Примечание. К/б – контактно-бытовой.

Таблица 4

Функциональные взаимосвязи в системе эпидемического процесса при холере, обусловленной типичными токсигенными (1) и гибридными (2) вариантами холерного вибриона Эль-Тор

Уровень системы эпидпроцесса	Характеристика состояния уровня системы эпидпроцесса	
	1	2
Социально-экологический	Типичные эпидемические вспышки, эпидемическое и пандемическое распространение при низком санитарном и коммунальном барьерах	Интенсивные эпидемические вспышки с большим числом заболевших и вибрионосителей, продолжительные во времени и пространстве. Пандемическое распространение при низком санитарном и коммунальном барьерах
Экосистемный	Токсигенные клоны типичных холерных вибрионов Эль-Тор в воде поверхностных водоемов при температуре воды выше 16°C в период вспышки холеры	Высокотоксигенные клоны гибридных вариантов холерного вибриона Эль-Тор на загрязненных руках, предметах обихода, в приготовленной грязными руками пище. Циркуляция в воде водоемов клонов гибридного варианта холерного вибриона Эль-Тор в период вспышки холеры незначительна
Паразитарная система	Циркуляция в популяции хозяина популяций типичных токсигенных холерных вибрионов Эль-Тор с выходом возбудителя в окружающую среду	Циркуляция в популяции хозяина популяций гибридных вариантов холерного вибриона Эль-Тор с выходом в окружающую среду
Организменный	Клинически выраженные случаи заболеваний, количество которых невелико (8–10%). Преобладают легкие формы холеры (до 80–90%)	Количество клинически выраженных случаев заболеваний относительно велико (39,5%). Преобладают легкопротекающие формы холеры (60,5%)
Тканево-органный	Колонизация тонкой кишки хозяина, связывание холерного токсина 2-го типа (ХТ2) с Gm1 рецепторными клетками, активация в них систем аденилатциклазы и циклического аденозинмонофосфата, результатом чего являются выход воды и солей K ⁺ и Na ⁺ в просвет кишки	Тот же процесс взаимодействия, но протекающий более интенсивно за счет большого количества и качественного иного холерного энтеротоксина классического типа – ХТ1
Клеточный	Продукция типичным холерным вибрионом токсина эльторовского типа – ХТ2	Высокая продукция гибридным вариантом холерного вибриона Эль-Тор токсина классического типа – ХТ1.
Субклеточный	Наличие в хромосоме типичного холерного вибриона Эль-Тор генов вирулентности: <i>ctxA</i> , <i>ctxB^{el}</i> , <i>tcpA</i> , <i>toxR</i> и генов профагов <i>VPI-1</i> , <i>VPI-2</i>	Наличие в хромосоме гибридного варианта генов вирулентности <i>ctxA</i> , <i>ctxB^{cl}</i> , <i>tcpA</i> , <i>toxR</i> , <i>rstR^{el}+</i> , <i>rstR^{cl}</i> и генов профагов <i>VPI-1</i> и <i>VPI-2</i>

среди ее членов был обусловлен бытовыми факторами передачи при низком санитарном уровне населения, свидетельством чего являются случаи обнаружения гибридного варианта Эль-Тор в очагах в смывах с кухонного стола, умывальника, унитаза, ручек дверей в туалете. Анализ 84 очагов холеры в Дербенте и 38 очагов в сельской местности Дербентского и Каякентского районов показал, что количе-

ство очагов с 2 и более случаями инфицированности (больные и вибрионосители) оказалось довольно большим и было равно в Дербенте 37,6%, а в сельской местности – 43,3%. Имели место и очаги с 4–7 случаями. В целом по республике очаговость составила: на 3 административных территориях 25,1%, на 4–41,8%, на 24 – 50,2–94,7% [3].

Инфицированность в семьях типичным холерным

вибрионом Эль-Тор была на уровне 22% в Ставрополе в 1990 г. и 10–12% в Дагестане в 1970–1981 гг., а гибридным вариантом Эль-Тор в Дагестане в 1994 г. – 40,3%. В отличие от холеры, обусловленной типичными холерными вибрионами Эль-Тор, контактных лиц и больных холерой выявляли в Дагестане в 1994 г. по месту работы (27,2%), учебы (1,36%), в холерных госпиталях (4,4 %), в режимном учреждении (0,99%).

Первые выявленные случаи холеры, вызванной типичными или гибридными вариантами вибриона Эль-Тор, были завозными и манифестными.

Эффективность системы эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями во многом зависит от знания сложной, многоуровневой системы эпидемического процесса, функционирование которой определяется биологическими свойствами популяций возбудителя и хозяина, а также социально-экономическими и природно-экологическими условиями [11].

Характеристики функциональных взаимосвязей в системе эпидемического процесса на различных уровнях при холере, обусловленной типичными и гибридными вариантами холерных вибрионов Эль-Тор, представлены в табл. 4.

Таким образом, выявленные на всех уровнях системы эпидемического процесса клинико-эпидемиологические особенности холеры, вызванной типичными или гибридными вариантами вибрионов Эль-Тор, определяются их биологическими свойствами, связанными со спецификой молекулярно-генетической организации данных микроорганизмов. Обнаруженные особенности генетической структуры генома, факторов и путей передачи возбудителя современной холеры Эль-Тор следует учитывать при совершенствовании программы эпидемиологического надзора в плане усиления противоэпидемических и профилактических мероприятий при холере, этиологическим фактором которой являются гибридные варианты холерного вибриона Эль-Тор.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляков В.Д. Эпидемиология. – М., 1989.
2. Громашевский Л.В., Вайндрох Г.М. Частная эпидемиология. – М., 1947.
3. Грижебовский Г.М., Асваров Б.М., Попов В.А. и др. О механизмах внутривидового и территориального распространения холеры в Республике Дагестан //Ж. микробиол., эпидемиологии и иммунобиол., 1995. – № 2. Приложение. – С. 27–30.
4. Иванов К.К. Структура холерного, коклюшного, ботулинического, столбнячного токсинов и механизмы АДФ-рибозилирования в клетках эукариот //Успехи совр. биол., 1991. – Т. 3, вып. 5. – С. 667–689.
5. Кутырев В.В., Смирнова Н.И., Черкасский Б.Л. Влияние биологических свойств возбудителя холеры на характер эпидемического процесса //Эпидемиол. и инфекц. болезни, 2006. – № 4. – С. 43–47.

6. Лабораторная диагностика холеры. Методические указания. МУК 4.2.2218-07. – М., 2007.
7. Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А. Эпидемиологические особенности холеры в Республике Дагестан. – Ростов-на-Дону, 1995. – С. 10–17.
8. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. – М.: 2003. – С. 100–103.
9. Савельев В.Н., Васильева О.В., Савельева И.В., Бабеньшев Б.В., Куличенко А.Н. К генодиагностике возбудителя современной холеры эльтор // Матер. IX съезда Всеросс. науч.-практ. общ-ва эпидемиол., микробиол. и паразитол. – Москва, 2012. – Т. 2. – С. 318–319.
10. Сенько Л.Н., Великий Н.Н. Моно (АДФ-рибозилирование) белков //Успехи совр. биол., 1991. – Т. 3, вып. 4. – С. 560–576.
11. Черкасский Б.Л. Системный подход в эпидемиологии. – М., 1988.
12. Beyhan C.E., Tischler A.D., Camilli A. and Fitnat H. Yildiz Differences in Gene Expression between the Classical and El Tor Biotypes of *Vibrio cholerae* O1 // Infect. Immun., 2006. – 74 (6). – P. 3633–3642.
13. De Moor C.E. A non-haemolytic eltor *Vibrio* as the cause of an outbreak of paracholera in West New Guinea. The eltor problem paracholera in the West Pacific // Trop. Geograph. Med., 1963. – Vol. 12, N 2. – P. 97–107.
14. Faruque S.M., Tam V.C., Chowdhury N. et al. Genomic analysis of the Mozambique strains of *Vibrio cholerae* O1 reveals the origin of eltor strains carrying classical CTX prophage //Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007. – Vol. 104, N 12. – P. 5151–5156.
15. Ganguly N.K., Kaur T. Mechanism of cholera toxin //Yidian J. Med. Res., 1996. – Vol. 104. – P. 28–37.
16. Goetschlich F. Über cholera-und choleraähnliche Vibrionen unter den ans Mekka zuzukkehrenden Pilgern //Ztschr. Hyg. and Infektr., 1906. – Vol. 55. P. 30–34.
17. Lin W., Fullner K.J., Clayton R. et al. Identification of the *Vibrio cholerae* RTX toxin gene cluster that is tightly linked to the cholerae toxin prophage //Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999. – Vol. 96, no 3. – P. 1071–1076.
18. Mosley W.H. Эпидемиология холеры //Принципы и практика борьбы с холерой. – Женева. 1971. – С. 15–20.
19. Nair G.B., Faruque S.M., Bhuiyan N.A., Kamruzzaman M. et al. New Variants of *Vibrio cholerae* O1 Biotype El Tor with Attributes of the Classical Biotype from Hospitalized Patients with Acute Diarrhea in Bangladesh //American Society for Microbiology Journal of Clinical Microbiology. Lancet Infect. Dis. 2007. – 7. – P. 521–530.
20. Safa A., Bhuiyan N.A., Alam M.A. et al. Genomic relatedness of the new Matlab variants of *Vibrio cholerae* O1 to the classical and ElTor biotypes as determined by pals-field // J. Clin. Microbiol. 2005. – Vol. 43. – P. 1401–1404.
21. Safa A., Bhuiyan N.A., Nursin S. et al. Genetic characteristics of Matlab variants of *Vibrio cholerae* O1 that are hybrid //J. Med. Microbiol., 2006. – Vol. 55. – P. 1563–1569.
22. Taneja N., Mishra A., Sangar G. et al. Outbreaks caused by new variants of *Vibrio cholerae* O1 ElTor, India //Emerg. Infect. Dis., 2009. – Vol. 15, N 2. – P. 352–354.

Поступила 30.05.12

Сведения об авторах:

Савельева Ирина Вилорьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. питательных сред для культивирования микроорганизмов 1–4 групп патогенности Ставропольского противочумного института; **Бабеньшев Борис Викторович**, науч. сотр. лаб. диагностики холеры и других кишечных инфекций Ставропольского противочумного института; **Куличенко Александр Николаевич**, д-р мед. наук, проф., директор Ставропольского противочумного института, e-mail: snipchi@mail.stv.ru