

Характеристика генетической природы устойчивости *Vibrio cholerae* к теллуру

С.О.Водопьянов, А.В.Евтеев, М.И.Ежова, А.С.Водопьянов, Р.В.Писанов, В.Д.Кругликов

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора,
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Изучена встречаемость генов резистентности к теллуру у представителей рода *Vibrio* и *Vibrio cholerae* при анализе данных GenBank и выборки из 1880 секвенированных геномов. В дополнение к первоначально идентифицированному в одном штамме *V. cholerae* гену *vc2323*, являющемуся гомологом гена резистентности к теллуру *tehA* *Echerichia coli*, идентифицирован второй ген устойчивости *vca0524*. Установлено, что оба гена резистентности присутствуют только у пяти из 155 типовых референтных представителей рода *Vibrio*. Данные протеомного анализа свидетельствуют, что функционально активными являются: протеин VC2323 (322 аминокислотных остатка), присутствующий в составе 1824 секвенированных геномов, и протеин VCA0524 (320 аминокислотных остатков), идентифицированный в 1736 геномах. Ряд штаммов несли трунктированные протеины VC2323 и VCA0524. Среди трунктированных протеинов в выборке секвенированных геномов в 51 структуре обнаружен вариант VCA0524 из 112 аминокислот, что явилось результатом делеции аденозина в позиции 266. Штаммы с делеционным VCA0524 относились к «классическому» биовару, циркулировали в период 1953–1999 гг. преимущественно в Индии. Последний случай выделения подобной культуры зарегистрирован в 1999 г. в России. Все штаммы с трунктированным *vca0524* несли «нормальный» ген *vc2323*. Компьютерное моделирование трехмерной структуры протеинов VC2323, VCA0524 показало, что они являются субъединицами, при этом три молекулы собираются в трансмембранную четвертичную структуру с центральным осевым каналом. Субъединицы трунктированного протеина VCA0524 из 112 аминокислот не способны к сборке в полноценную структуру. Признак устойчивости *V. cholerae* к теллуру, опосредуемый двумя генами *vc2323*, *vca0524*, можно рассматривать как видовой, что подтверждает ценность использования теллурита калия в практике лабораторной диагностики холеры как фактора элективности.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, теллур, тяжелые металлы, секвенирование, гены устойчивости

Для цитирования: Водопьянов С.О., Евтеев А.В., Ежова М.И., Водопьянов А.С., Писанов Р.В., Кругликов В.Д. Характеристика генетической природы устойчивости *Vibrio cholerae* к теллуру. Бактериология. 2025; 10(2): 22–27. DOI: 10.20953/2500-1027-2025-2-22-27

Characterization of the genetic nature of *Vibrio cholerae* resistance to tellurium

S.O.Vodopyanov, A.V.Evteev, M.I.Yezhova, A.S.Vodopyanov, R.V.Pisanov, V.D.Kruglikov

Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute, Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russian Federation

The occurrence of tellurium resistance genes in representatives of the genus *Vibrio* and *Vibrio cholerae* was studied by analyzing GenBank data and a sample of 1,880 sequenced genomes. In addition to the *vc2323* gene originally identified in one *V. cholerae* strain, which is a homologue of the *tehA* *Echerichia coli* tellurium resistance gene, a second resistance gene *vca0524* has been identified. It was found that both resistance genes are present in only five out of 155 typical reference representatives of the genus *Vibrio*. Proteomic analysis data indicate that the functionally active proteins are VC2323 with a mass of 322 amino acids, present in 1824 sequenced genomes, and VCA0524 protein with a mass of 320 amino acids, identified in 1736 genomes. A number of strains carried trunked proteins VC2323 and VCA0524. Among the trunked proteins in the sample of sequenced genomes, a variant of VCA0524 with a mass of 112 amino acids was found in 51 cases, which was the result of deletion of adenosine at position 266. The strains with deletion VCA0524 belonged to the “classic” biovar, and circulated in the period 1953–1999 mainly in India. The last case of isolation of such a culture was registered in 1999 in Russia. All strains with trunked *vca0524* carried the “normal” *vc2323* gene. Computer modeling of the three-dimensional structure of VC2323 and VCA0524 proteins showed that they are subunits, three molecules are assembled into a transmembrane quaternary structure with a central axial channel. The 112-AC trunked VCA0524 protein subunits are not capable of assembling into a full-fledged structure. The sign of *V. cholerae* resistance to tellurium, mediated by two genes *vc2323*, *vca0524* can be considered as a species, which confirms the value of using potassium tellurite in the practice of laboratory diagnosis of cholera as an electivity factor.

Key words: *Vibrio cholerae*, tellurium, heavy metals, sequencing, resistance genes

For citation: Vodopyanov S.O., Evteev A.V., Yezhova M.I., Vodopyanov A.S., Pisanov R.V., Kruglikov V.D. Characterization of the genetic nature of *Vibrio cholerae* resistance to tellurium. Bacteriology. 2025; 10(2): 22–27. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2025-2-22-27

Для корреспонденции:

Водопьянов Сергей Олегович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. М.Горького, 117/40
ORCID: 0000-0003-4336-0439

Статья поступила 14.11.2024, принята к печати 30.06.2025

For correspondence:

Sergey O. Vodopyanov, MD, PhD, DSc, Chief Researcher,
Department of microbiology of cholera and other acute intestinal infections,
Rostov-on-Don Antiplague Scientific Research Institute of Rospotrebnadzor

Address: 117/40 M.Gorky str., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation
ORCID: 0000-0003-4336-0439

The article was received 14.11.2024, accepted for publication 30.06.2025

Теллур является тяжелым металлом, обладает высокой токсичностью и относится к веществам 1-го класса опасности (чрезвычайно опасные) [1]. Согласно гигиеническому нормативу, предельно допустимая концентрация теллура в воздухе рабочей зоны не может превышать 0,01 мг/м³ [2].

Высокая токсичность теллура в отношении ряда микроорганизмов обусловила его применение в микробиологии в виде растворимой соли теллурита калия. Установлено, что из числа патогенных бактерий к теллуриду калия устойчивы представители родов *Corynebacterium*, *Streptococcus faecalis*, *Listeria*, *Vibrio cholerae*, *Candida auris*. Питательные среды, содержащие теллурид калия, широко используются в качестве селективных при выделении микроорганизмов, обладающих устойчивостью к данному препарату [3–7].

Кластеры генов устойчивости к теллуру были идентифицированы у многих патогенных бактерий, включая клинические изоляты *Escherichia coli* [8–11]. Анализ растущего числа секвенированных микробных геномов выявил примечательную особенность ряда патогенных микроорганизмов – частую встречаемость устойчивости к теллуру. Недавно высказано предположение, что гены устойчивости к теллуру опосредуют функцию защиты патогенных микроорганизмов от последствий окислительного стресса [12].

Возбудитель холеры по сравнению со многими микроорганизмами устойчив к токсическому действию соединений теллура. Поэтому теллур в виде калиевой соли используют при работе с холерным вибрионом для конструирования диагностических сред [13–17] в качестве компонента транспортных сред и для подавления роста посторонней микрофлоры в процессе исследования [18].

Тем не менее, несмотря на многолетнее использование соединений теллура в практике лабораторной диагностики холеры и очевидные успехи в изучении генетической природы многих факторов и детерминант патогенности вибрионов, в настоящее время отсутствуют сведения о генетической природе устойчивости как *V. cholerae*, так и других представителей рода *Vibrio* к токсическому действию соединений теллура, хотя для других микроорганизмов подобная работа проводится [11, 19]. В настоящее время имеется единичное сообщение о нахождении в геноме одного штамма *V. cholerae* C6706 гена *vc2323*, детерминирующего образование гомолога протеина резистентности к теллуру *TehA*, выявленного у *E. coli* [20]. Сведения о наличии генов резистентности к теллуру в геномах других штаммов *V. cholerae* в доступной литературе отсутствуют.

Цель настоящей работы заключалась в поиске и характеристике генов *V. cholerae*, детерминирующих устойчивость к теллуру, по результатам биоинформационного анализа коллекции секвенированных во ФКУЗ «Ростовский НИПЧИ» геномов *V. cholerae* и открытых баз данных.

Материалы и методы

Секвенирование проведено в ходе выполнения стратегической инициативы социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 года «Санитарный щит страны – безопасность для здоровья (предупреждение, выявление, реагирование)». Используемая выборка была представ-

лена 1880 штаммами различных серогрупп и сроков выделения из лаборатории «Коллекция патогенных микроорганизмов». Необходимая информация о свойствах культур, месте и сроках их выделения получена из паспортов штаммов.

Для проведения полногеномного секвенирования библиотеку фрагментов ДНК получали с помощью набора реагентов Illumina Nextera XT DNA Sample Prep Kit (Illumina, США) согласно инструкции производителя. Полученные ампликоны метили с использованием набора Nextera XT IndexKit (Illumina, США). Секвенирование проводили на платформе MiSeq (Illumina, США) с набором реагентов MiSeq Reagent Kit. Сборка геномов осуществлялась при помощи программы Spades v. 3.15.4 [21]. Поиск генов проводился авторскими программами SeqAnalyzer 2.0 и Fragment Extractor 4.2.0, написанными на языке Java [22]. Определение аминокислотных замен проводили авторским скриптом, написанным на языке Python. Поиск генов резистентности к теллуру проводили в открытых базах данных BacMet [23] (<http://bacmet.biomedicine.gu.se>), NCBI, Pubmed. Анализ 3D структуры протеинов проводили с помощью web-ресурсов SWISS-model (<https://swissmodel.expasy.org/interactive> и <https://www.ebi.ac.uk/interpro/>).

Электронный протеом (размер полипептидной цепи, изоэлектрическую точку, процент гидрофобных и заряженных аминокислот) изучали с помощью программы Fragment Extractor. Нуклеотидные последовательности репрезентативных геномов представителей семейства Vibrionaceae txid641 получили из NCBI.

Результаты исследования и их обсуждение

Поиск в базе данных BacMet, содержащей информацию о 470 экспериментально подтвержденных генах устойчивости к тяжелым металлам, а также о 25 477 генах потенциальной устойчивости [23], дал отрицательный результат – сведения о генах резистентности к теллуру у микроорганизмов рода *Vibrio* отсутствовали. Интересно отметить, что в базе BacMet содержалась информация всего о 10 генах резистентности к теллуру и отсутствовали сведения о генах устойчивости у заведомо резистентных микроорганизмов родов *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Listeria*, *Candida*, что указывает на ее неполноту и необходимость разработки более полных баз данных.

Поэтому для дальнейшей работы мы проверили частоту встречаемости гена *vc2323*, гомолога гена *tehA* *E. coli*, детерминирующего устойчивость к теллуру, выявленного у штамма *V. cholerae* C6706 [20], в геномах вибрионов, входящих в состав различных баз данных. Проверка базы данных NCBI программой BLAST показала, что ген *vc2323* размером 969 н.п. находится в составе первой хромосомы холерного вибриона. По результатам анализа электронного протеома он детерминировал продукт из 322 аминокислот. Протеин VC2323 имел изоэлектрическую точку 9, доля гидрофобных и заряженных аминокислот составила 55 и 16,5% соответственно.

Второй ген, детерминирующий резистентность *V. cholerae* к соединениям теллура, первоначально был обнаружен в ходе поиска по доступным базам в составе второй хромосомы штамма *V. cholerae* RFB16 (CP043556.1, позиция

Таблица. Характеристика генов и продуктов, детерминирующих устойчивость к теллуру *vc2323* и *vca0524*, в репрезентативных геномах микроорганизмов рода *Vibrio*
Table. Characteristics of genes and products determining resistance to tellurium *vc2323* and *vca0524* in representative genomes of microorganisms of the genus *Vibrio*

Микроорганизм / Microorganism	Гены / Genes					
	<i>vc2323</i>			<i>vca0524</i>		
	% совпадения нуклеотидов / % nucleotide match	Число аминокислот / Number of amino acids	% совпадения аминокислотной последовательности / % amino acid sequence match	% совпадения нуклеотидов / % nucleotide match	Число аминокислот / Number of amino acids	% совпадения аминокислотной последовательности / % amino acid sequence match
<i>V. cholerae</i>	98,6	322	99,69	100	320	100
<i>V. mimicus</i>	88,6	322	95,2	81,4	320	93,6
<i>V. metoecus</i>	95	322	98,3	90,3	320	97
<i>V. tarrae</i>	97,5	322	99,69	91,6	320	97,8
<i>V. paracholerae</i>	97,1	322	99,69	97,8	320	98,4

1093482-1094444). Он кодировал протеин семейства TDT (Tellurite-Resistance/Dicarboxylate Transporter) и согласно принятой номенклатуре обозначен VCA0524. Выявленный ген резистентности имел размер 963 н.п., детерминировал протеин VCA0524 размером 320 аминокислот с изоэлектрической точкой 9,5, при этом доля гидрофобных и заряженных аминокислот составила 50,9 и 16,9% соответственно. При сравнительном изучении генов *vc2323* и *vca0524* между собой обнаружены различия: гомология нуклеотидной и аминокислотной структур составила всего 62 и 57% соответственно, что указывает на наличие у *V. cholerae* двух различных генов устойчивости к теллуру. Существование в одном штамме нескольких генов резистентности к теллуру показано у патогенных *E. coli* [24].

Для оценки встречаемости двух выявленных генов, детерминирующих резистентность к соединениям теллура, у микроорганизмов рода *Vibrio* был проведен поиск в базе данных репрезентативных геномов NCBI, содержащих информацию по 155 геномам вибрионов, входящих в род *Vibrio* (таблица).

Гены и их белковые продукты, детерминирующие устойчивость к теллуру, *vc2323* и *vca0524* обнаружены в геномах всего четырех из 155 референтных видовых штаммов: *V. mimicus* (ADAF01000003), *V. metoecus* (LBGP01000010), *V. tarrae* (QKKK01000040) и *V. paracholerae* (QKKR01000020). Во всех случаях белковый продукт имел такое же число аминокислот, как и протеин, выявленный в холерном вибрионе (таблица). У *V. mimicus* зарегистрированы различия в нуклеотидной последовательности и белковой последовательности генов *vc2323* (88,6 и 95,2%) и *vca0524* (81,4 и 93,6% соответственно). В случае трех других представителей рода *Vibrio* – *V. metoecus*, *V. tarrae*, *V. paracholerae* – для изучаемых генов отмечен высокий консерватизм нуклеотидной и белковой последовательности. Полученный результат указывает, что аналоги генов устойчивости к теллуру *vc2323* и *vca0524* не характерны для абсолютного большинства представителей рода *Vibrio*.

Протеины VC2323 и VCA0524 у пяти представителей рода *Vibrio* имели сходную изоэлектрическую точку, процент гидрофобных и заряженных аминокислот по сравнению со структурами в геноме холерного вибриона. На наш взгляд, это позволяет рассматривать протеины VC2323 и VCA0524

размером 322 и 320 аминокислот как функционально активные.

Следующим этапом исследования было установление встречаемости генов устойчивости к теллуру *vc2323* и *vca0524*, детерминирующих функционально активные протеины, в выборке секвенированных геномов *V. cholerae*.

Первоначально был проведен поиск по алгоритму BLAST в базе GenBank при глубине запроса 100 штаммов. Все геномы *V. cholerae* содержали гены *vc2323* длиной 969 н.п., детерминирующий протеин размером 322 аминокислоты, и *vca0524* размером 963 н.п., детерминирующий протеин размером 320 аминокислот. На наш взгляд, это позволяет рассматривать протеины VC2323 и VCA0524 размером 322 и 320 аминокислот для вида *V. cholerae* как функционально активные.

Протеин VC2323 массой 322 аминокислоты обладал крайне высоким консерватизмом, поскольку в 1824 секвенированных геномах (98%) показал более 96% совпадений нуклеотидной последовательности, при этом аминокислотная последовательность совпала на 98% и более. Однако в трех геномах ген *vc2323* размером 969 нуклеотидов имел мутационные изменения, приводящие к формированию трюнкированных белковых продуктов размером 149; 7; 272 аминокислот соответственно.

Несколько иную картину наблюдали в процессе анализа встречаемости гена *vca0524* и его продукта в выборке секвенированных геномов. «Полноценный» ген *vca0524* и его продукт размером 963 нуклеотида и 320 аминокислот обнаружен в составе 1736 геномов изученной выборки (92%). При этом у 53 геномов ген имел размер 962 нуклеотидов, что было обусловлено делеционными событиями. В 51 геноме обнаружена делеция аденозина в позиции 266, что приводило к формированию «трюнкированного» протеина массой 112 аминокислот. В двух случаях делеции приводили к продукции протеинов массой 18 и 317 аминокислот. Протеин VCA0524 обладал высоким консерватизмом, поскольку 1667 геномов обладали совпадением >97%. На наш взгляд, высококонсервативные видовые гены *vc2323* и *vca0524* могут служить потенциальными генетическими мишенями при детекции *V. cholerae* с помощью молекулярных методов детекции.

При анализе 51 генома с трюнкированным протеином VCA0524 массой 112 аминокислот установлено, что они

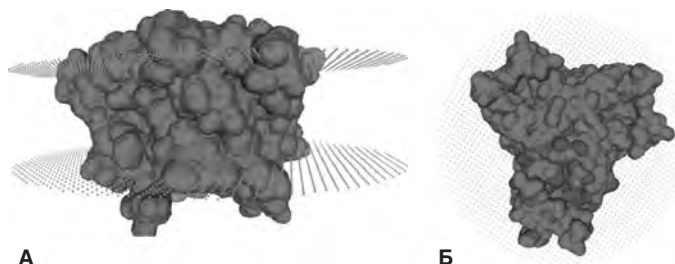


Рис. 1. Четвертичная структура протеина резистентности к теллuru, по данным 3D-моделирования, сформированная тремя субъединицами гена *vc2323* *V. cholerae*. Представлена схема сборки и локализации четвертичной структуры трансмембранного протеина, состоящего из трех субъединиц, в боковой (А) и вертикальной (Б) проекциях. В центре четвертичной структуры расположен осевой канал.

Fig. 1. The quaternary structure of the tellurium resistance protein, formed by three subunits of the *vc2323* gene of *V. cholerae*, according to 3D modeling. The assembly and localization scheme of the quaternary structure of the transmembrane protein, consisting of three subunits in the lateral (A) and vertical (B) projections, is presented. The axial channel is located in the center of the quaternary structure.

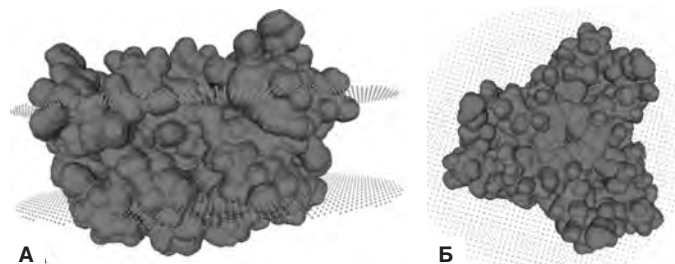


Рис. 2. Четвертичная структура протеина резистентности к теллuru, по данным 3D-моделирования, сформированная тремя субъединицами гена *vca0524* *V. cholerae*. Представлена схема сборки и локализации четвертичной структуры трансмембранного протеина, состоящего из трех субъединиц, в боковой (А) и вертикальной (Б) проекциях. В центре четвертичной структуры расположен осевой канал.

Fig. 2. The quaternary structure of the tellurium resistance protein, according to 3D modeling, formed by three subunits of the *V. cholerae vca0524* gene. The assembly and localization scheme of the quaternary structure of the transmembrane protein, consisting of three subunits in the lateral (A) and vertical (B) projections, is shown. The axial channel is located in the center of the quaternary structure.

представлены штаммами *V. cholerae* «классического» биовара, циркулировавшими в период 1953–1999 гг. преимущественно в Индии. Последний случай выделения подобной культуры зарегистрирован в 1999 г. в России. Все штаммы с труктурированным *vca0524* несли «нормальный» ген *vc2323*.

Столь высокая частота встречаемости двух генов резистентности к теллuru (*vc2323* и *vca0524*) у вида *V. cholerae* не удивительна, поскольку эмпирически установлена устойчивость холерных вибрионов к теллуриту калия [13]. Напротив, у *Salmonella enterica* подобный показатель встречаемости генов устойчивости к теллuru, по данным различных авторов, составил от 0,76 до 26% [11, 19], а у бактерий, выделенных из сточных вод очистных сооружений, частота выявления подобных генов составила всего 7% [25].

Проведенный с помощью web-ресурса SWISS-model анализ трехмерной структуры протеинов VC2323, VCA0524 показал, что они в условиях *in vivo* являются субъединицами для построения четвертичной структуры. Три субъеди-

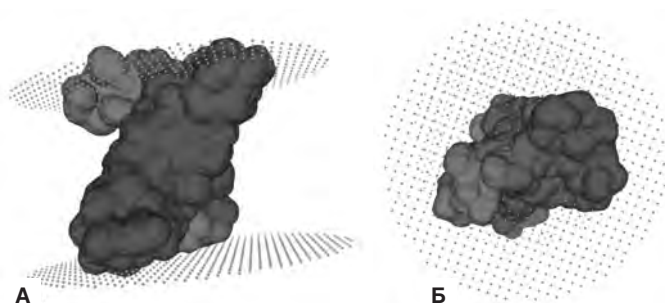


Рис. 3. Структура труктурированного протеина резистентности к теллuru VCA0524 *V. cholerae* размером 112 аминокислот по данным 3D-моделирования. Проекция сбоку (А) и сверху (Б). Сборка субъединиц в четвертичную структуру отсутствует.

Fig. 3. Structure of the 112-amino acid truncated tellurium resistance protein VCA0524 from *V. cholerae* according to 3D modeling. Side (A) and top (B) views. There is no assembly of subunits into a quaternary structure.

ницы протеинов VC2323, VCA0524, несмотря на различия в аминокислотном составе, способны к сборке в четвертичную трансмембранную структуру с центральным осевым каналом, вероятно, выполняющим функцию антипорта (рис. 1 а, б; рис. 2 а, б). Субъединицы труктурированного протеина VCA0524 размером 112 аминокислот не способны к сборке в четвертичную структуру (рис. 3). Полученные в ходе компьютерного трехмерного моделирования данные подтверждают наши предварительные выводы о полноценной биологической активности протеинов VC2323, VCA0524 и о ее отсутствии у мутантного протеина массой 112 аминокислот.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют, что абсолютное большинство изученных штаммов *V. cholerae* обладают как минимум двумя генами (*vc2323* и *vca0524*), локализованными в составе первой и второй хромосом и обуславливающими резистентность к бактерицидному действию теллuru. Аналоги двух генов резистентности были дополнительно обнаружены еще у четырех из 155 изученных представителей рода *Vibrio*. Выявленные гены детерминируют протеины VC2323 и VCA0524 размером 322 и 320 аминокислот, присутствующие у 98 и 92% из 1880 изученных геномов. При этом у 51 штамма классического биовара в гене *vca0524* обнаружена делеция одного нуклеотида, приводящая к формированию труктурированного протеина массой 112 аминокислот. По данным компьютерного моделирования, субъединицы протеинов VC2323 и VCA0524 собираются в трансмембранную четвертичную структуру с центральным осевым каналом. Делетированный протеин VCA0524 размером 112 аминокислот не способен формировать трехмерную структуру и поэтому, вероятно, утратил функциональную активность. Признак устойчивости *V. cholerae* к теллuru можно рассматривать как видовой, что подтверждает ценность широкого использования теллурита калия в практике лабораторной диагностики холеры как фактора селективности. Кроме того, высококонсервативные видоспецифические гены *vc2323* и *vca0524* можно рассматривать как потенциальные генетические мишени при разработке молекулярных методов детекции *V. cholerae*.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

1. ГОСТ 17614-2018 Теллур технический: технические условия. М., 2018.
2. ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе рабочей зоны». М., 2018.
3. Большая медицинская энциклопедия: [В 30-ти т./АМН СССР]. Гл. ред. Б.В. Петровский. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия. Т. 24. С. 532
4. Медицинские иммунобиологические препараты. Контроль диагностических питательных сред по биологическим показателям для возбудителей чумы, холеры, сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза, легионеллеза. Методические указания МУ 3.3.2.2124-06.
5. Сагдуллаева ГУ, Мустафаева МИ. Изучение периода генерации листерий, выделенных из молока на питательных средах с теллуритом. Евразийский союз ученых. 2020;6-5(75):28-30. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.5.75.857
6. Патент №2788607 С 1 Российская Федерация, МПК C12N 1/16(2006.01). Способ получения питательной среды для селективного выявления *Candida auris*; №2022114795: заявл. 29.06.2022: опубл. 23.01.2023. Храмов МВ, Мицевич ИП. 24 с.
7. O'Brien M, Colwell R. Modified taurocholate-tellurite-gelatin agar for improved differentiation of *Vibrio* species. J Clin Microbiol. 1985 Dec;22(6):1011-3. DOI: 10.1128/jcm.22.6.1011-1013.1985
8. Taylor DE. Bacterial tellurite resistance. Trends Microbiol. 1999 Mar;7(3):111-5. DOI: 10.1016/s0966-842x(99)01454-7
9. Nguyen TTH, Kikuchi T, Tokunaga T, Iyoda S, Iguchi A. Diversity of the Tellurite Resistance Gene Operon in *Escherichia coli*. Front Microbiol. 2021 May 28;12:681175. DOI: 10.3389/fmicb.2021.681175
10. Chasteen TG, Fuentes DE, Tantaleán JC, Vásquez CC. Tellurite: history, oxidative stress, and molecular mechanisms of resistance. FEMS Microbiol Rev. 2009 Jul;33(4):820-32. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2009.00177.x
11. Souza SSR, Turcotte MR, Li J, Zhang X, Wolfe KL, Gao F, et al. Population analysis of heavy metal and biocide resistance genes in *Salmonella enterica* from human clinical cases in New Hampshire, United States. Front Microbiol. 2022 Oct 19;13:983083. DOI: 10.3389/fmicb.2022.983083
12. Vávrová S, Grones J, Šoltys K, Celec P, Turňa J. The tellurite resistance gene cluster of pathogenic bacteria and its effect on oxidative stress response. Folia Microbiol (Praha). 2024 Apr;69(2):433-444. DOI: 10.1007/s12223-024-01133-8
13. Gohar MA, Makkawi M. Potassium tellurite in the isolation of the cholera vibrio. J Egypt Med Assoc. 1947 Nov;30(11):556-61.
14. Лискина ИВ, Заболотная ОС. К вопросу проверки и оценки качества теллурита калия, применяемого для выделения холерного вибриона. Проблемы особо опасных инфекций. 1973;6:127.
15. Shimada T, Sakazaki R, Fujimura S, Niwano K, Mishina M, Takizawa K. A new selective, differential agar medium for isolation of *Vibrio cholerae* O1: PMT (polymyxin-mannose-tellurite) agar. Jpn J Med Sci Biol. 1990 Apr;43(2):37-41. DOI: 10.7883/yoken1952.43.37
16. Патент № 2484141 С1 Российская Федерация, C12Q 1/20(2006.01), C12Q 1/04(2006.01), C12R 1/01(2006.01). Элективно-дифференциальная питательная среда для выделения холерных вибрионов (варианты); №2012118446/10,

- 03.05.2012; опубл. 10.06.2013. Шелухович АИ, Мазрухо АБ, Харабаджян ГД, Терентьев АН, Черникова АА, Симаклова ДИ. 17 с.
17. Патент №5035399/13 Российская Федерация, C12Q 1/04(2006.01), C12N 1/00(2006.01). Способ выделения холерных вибрионов. RU 2039826. Малыгина ЗВ, Кокушкин АМ, Кологоров АИ, Салабуда МП.
18. Лабораторная диагностика холеры «МУК 4.2.3745-22. 4.2. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Методы лабораторной диагностики холеры. Методические указания» (утв. Роспотребнадзором 12.05.2022).
19. Figueiredo R, Card RM, Nunez-Garcia J, Mendonça N, da Silva GJ, Anjum MF. Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Isolated from Food Animal and Foodstuff May Also Be Less Susceptible to Heavy Metals. Foodborne Pathog Dis. 2019 Mar;16(3):166-172. DOI: 10.1089/fpd.2017.2418
20. Pei B, Wang Y, Katzianer DS, Wang H, Wu H, Zhong Z, et al. Role of a *TehA* homolog in *Vibrio cholerae* C6706 antibiotic resistance and intestinal colonization. Can J Microbiol. 2013 Feb;59(2):136-9. DOI: 10.1139/cjm-2012-0673
21. Bankevich A, Nurk S, Antipov D, Gurevich AA, Dvorkin M, Kulikov AS, et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. J Comput Biol. 2012 May;19(5):455-77. DOI: 10.1089/cmb.2012.0021
22. Водопьянов АС, Водопьянов СО, Писанов ПВ, Олейников ИП, Иванов СА. SeqAnalyzer – программа для анализа результатов полногеномного секвенирования *Vibrio cholerae*, определения кратности варьируемых тандемных повторов (VNTR) и выявления INDEL-маркеров. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2017613695, РФ; 2016, 24 марта 2017 г.
23. Pal C, Bengtsson-Palme J, Rensing C, Kristiansson E, Larsson DG. BacMet: antibacterial biocide and metal resistance genes database. Nucleic Acids Res. 2014 Jan;42(Database issue):D737-43. DOI: 10.1093/nar/gkt1252
24. Valkovicova L, Vavrova SM, Mravec J, Grones J, Turňa J. Protein-protein association and cellular localization of four essential gene products encoded by tellurite resistance-conferring cluster "ter" from pathogenic *Escherichia coli*. Antonie Van Leeuwenhoek. 2013 Dec;104(6):899-911. DOI: 10.1007/s10482-013-0009-z
25. Zagui GS, Moreira NC, Santos DV, Darini ALC, Domingo JL, Segura-Muñoz SI, et al. High occurrence of heavy metal tolerance genes in bacteria isolated from wastewater: A new concern? Environ Res. 2021 May;196:110352. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110352

References

1. GOST 17614-2018 Tellur technical: technical conditions. M., 2018. (In Russian).
2. GN 2.2.5.3532-18 «Predel'no dopustimye kontsentratsii vrednykh veshchestv v vozdukhke rabochei zony». M., 2018. (In Russian).
3. Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya: [V 30-ti t./AMN SSSR]. Gl. red. B.V. Petrovskiy.— 3-ye izd.—M.: Sovetskaya entsiklopediya. — T. 24. S. 532 (In Russian).
4. Meditsinskie immunobiologicheskie preparaty. Kontrol' diagnosticheskikh pitatel'nykh sred po biologicheskim pokazatelyam dlya vzbuditelei chumy, kholery, sibirskoi yazvy, tulyaremi, brutselleza, legionelleza. Metodicheskie ukazaniya MU 3.3.2.2124-06. (In Russian).
5. Sagdullaeva GU, Mustafayeva MI. Study of the period of generation of lysterias separated from milk on nutritional media with tellurite. Evraziiskii soyuz uchenykh. 2020;6-5(75):28-30. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.5.75.857 (In Russian).
6. Patent №2788607 S 1 Rossiiskaya Federatsiya, MPK C12N 1/16(2006.01). Sposob polucheniya pitatel'noi sredy dlya selektivnogo vyyavleniya *Candida auris*; №2022114795: zayavl. 29.06.2022: opubl. 23.01.2023. Khramov MV, Mitsevidch IP. 24 s. (In Russian).
7. O'Brien M, Colwell R. Modified taurocholate-tellurite-gelatin agar for improved differentiation of *Vibrio* species. J Clin Microbiol. 1985 Dec;22(6):1011-3. DOI: 10.1128/jcm.22.6.1011-1013.1985

8. Taylor DE. Bacterial tellurite resistance. Trends Microbiol. 1999 Mar;7(3):111-5. DOI: 10.1016/S0966-842X(99)01454-7
9. Nguyen TTH, Kikuchi T, Tokunaga T, Iyoda S, Iguchi A. Diversity of the Tellurite Resistance Gene Operon in *Escherichia coli*. Front Microbiol. 2021 May 28;12:681175. DOI: 10.3389/fmicb.2021.681175
10. Chasteen TG, Fuentes DE, Tantaleán JC, Vásquez CC. Tellurite: history, oxidative stress, and molecular mechanisms of resistance. FEMS Microbiol Rev. 2009 Jul;33(4):820-32. DOI: 10.1111/j.1574-6976.2009.00177.x
11. Souza SSR, Turcotte MR, Li J, Zhang X, Wolfe KL, Gao F, et al. Population analysis of heavy metal and biocide resistance genes in *Salmonella enterica* from human clinical cases in New Hampshire, United States. Front Microbiol. 2022 Oct 19;13:983083. DOI: 10.3389/fmicb.2022.983083
12. Vávrová S, Grones J, Šoltys K, Celec P, Turňa J. The tellurite resistance gene cluster of pathogenic bacteria and its effect on oxidative stress response. Folia Microbiol (Praha). 2024 Apr;69(2):433-444. DOI: 10.1007/s12223-024-01133-8
13. Gohar MA, Makkawi M. Potassium tellurite in the isolation of the cholera vibrio. J Egypt Med Assoc. 1947 Nov;30(11):556-61.
14. Liskina IV, Zabolotnaya OS. K voprosu proverki i otsenki kachestva tellurita kaliya, primenyaemogo dlya vydeleniya kholernogo vibriona. Problems of Particularly Dangerous Infections. 1973;6:127. (In Russian).
15. Shimada T, Sakazaki R, Fujimura S, Niwano K, Mishina M, Takizawa K. A new selective, differential agar medium for isolation of *Vibrio cholerae* O1: PMT (polymyxin-mannose-tellurite) agar. Jpn J Med Sci Biol. 1990 Apr;43(2):37-41. DOI: 10.7883/yoken1952.43.37
16. Patent №2484141 S1 Rossiiskaya Federatsiya, C12Q 1/20(2006.01), C12Q 1/04(2006.01), C12R 1/01(2006.01). Elektivno-differentsial'naya pitatel'naya sreda dlya vydeleniya kholernykh vibriov (varianty); №2012118446/10, 03.05.2012; opubl. 10.06.2013. Shelokhovitch AI, Mazrukho AB, Kharabadzhakhyan GD, Terent'ev AN, Chernikova AA, Simakova DI. 17 s. (In Russian).
17. Patent №5035399/13 Rossiiskaya Federatsiya, C12Q 1/04(2006.01), C12N 1/00(2006.01). Cposob vydeleniya kholernykh vibriov. RU 2039826. Malykhina ZV, Kokushkin AM, Kologorov AI, Salabuda MP. (In Russian).
18. Laboratornaya diagnostika kholery "MUK 4.2.3745-22. 4.2. Metody kontrolya. Biologicheskie i mikrobiologicheskie faktory. Metody laboratornoi diagnostiki kholery. Metodicheskie ukazaniya" (utv. Rospotrebnadzorom 12.05.2022). (In Russian).
19. Figueiredo R, Card RM, Nunez-Garcia J, Mendonça N, da Silva GJ, Anjum MF. Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Isolated from Food Animal and Foodstuff May Also Be Less Susceptible to Heavy Metals. Foodborne Pathog Dis. 2019 Mar;16(3):166-172. DOI: 10.1089/fpd.2017.2418
20. Pei B, Wang Y, Katzianer DS, Wang H, Wu H, Zhong Z, et al. Role of a *TehA* homolog in *Vibrio cholerae* C6706 antibiotic resistance and intestinal colonization. Can J Microbiol. 2013 Feb;59(2):136-9. DOI: 10.1139/cjm-2012-0673
21. Bankevich A, Nurk S, Antipov D, Gurevich AA, Dvorkin M, Kulikov AS, et al. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. J Comput Biol. 2012 May;19(5):455-77. DOI: 10.1089/cmb.2012.0021
22. Vodop'yanov AS, Vodop'yanov SO, Pisanov RV, Oleinikov IP, Ivanov SA. SeqAnalyzer – programma dlya analiza rezul'tatov polnogenomnogo sekvenirovaniya *Vibrio cholerae*, opredeleniya kratnosti variabel'nykh tandemnykh povtorov (VNTR) i vyyavleniya INDEL-markerov. Svidetel'stvo o gosudarstvennoi registratsii programmy dlya EVM №2017613695, RF; 2016, 24 marta 2017 g. (In Russian).
23. Pal C, Bengtsson-Palme J, Rensing C, Kristiansson E, Larsson DG. BacMet: antibacterial biocide and metal resistance genes database. Nucleic Acids Res. 2014 Jan;42(Database issue):D737-43. DOI: 10.1093/nar/gkt1252
24. Valkovicova L, Vavrova SM, Mravec J, Grones J, Turna J. Protein-protein association and cellular localization of four essential gene products encoded by tellurite resistance-conferring cluster "ter" from pathogenic *Escherichia coli*. Antonie Van Leeuwenhoek. 2013 Dec;104(6):899-911. DOI: 10.1007/s10482-013-0009-z
25. Zagui GS, Moreira NC, Santos DV, Darini ALC, Domingo JL, Segura-Muñoz SI, et al. High occurrence of heavy metal tolerance genes in bacteria isolated from wastewater: A new concern? Environ Res. 2021 May;196:110352. DOI: 10.1016/j.envres.2020.110352

Информация о соавторах:

Евтеев Артём Владимирович, младший научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора
ORCID: 0000-0002-0087-9153

Ежова Мария Ивановна, научный сотрудник отдела микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора
ORCID: 0000-0003-4254-3313

Водопьянов Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора
ORCID: 0000-0002-9056-3231

Писанов Руслан Вячеславович, кандидат биологических наук, и.о. заведующего лабораторией молекулярной биологии природно-очаговых и зоонозных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора
ORCID: 0000-0002-7178-8021

Кругликов Владимир Дмитриевич, доктор медицинских наук, и.о. заведующего отделом микробиологии холеры и других острых кишечных инфекций ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора
ORCID: 0000-0002-6540-2778

Information about co-authors:

Artem V. Evteev, Junior Researcher, Department of Microbiology of Cholera and Other Acute Intestinal Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute of Rospotrebnadzor
ORCID: 0000-0002-0087-9153

Maria I. Ezhova, Researcher, Department of Microbiology of Cholera and Other Acute Intestinal Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute of Rospotrebnadzor
ORCID: 0000-0003-4254-3313

Aleksey S. Vodopyanov, PhD, MD, Leading Researcher, Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute of Rospotrebnadzor
ORCID: 0000-0002-9056-3231

Ruslan V. Pisanov, PhD in Biological Sciences, Acting Head of the Laboratory of Molecular Biology of Natural Focal and Zoonotic Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute of Rospotrebnadzor
ORCID: 0000-0002-7178-8021

Vladimir D. Kruglikov, MD, PhD, DSc, Acting Head of the Department of Microbiology of Cholera and Other Acute Intestinal Infections, Rostov-on-Don Anti-Plague Research Institute of Rospotrebnadzor
ORCID: 0000-0002-6540-2778