

УДК: 616.98

Обзор

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2025-16-4-74-83>

## Современные направления изучения средств неспецифической профилактики холеры

А.В. Филиппенко, И.А. Иванова, Н.Д. Омельченко, А.А. Труфанова, О.Г. Жукова

Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Анна Владимировна Филиппенко, [filippenko.annushka@mail.ru](mailto:filippenko.annushka@mail.ru).

**Аннотация.** Холера остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, особенно в странах с низким уровнем доходов, отсутствием водоснабжения и санитарно-просветительного образования среди населения. Вакцинация на сегодняшний день является основной мерой профилактики этой инфекции в эндемичных районах и во время вспышек, однако по ряду причин её эффективность может снижаться: всегда есть группа лиц, имеющих противопоказания к проведению вакцинации и не отвечающих на вакцину. Кроме того, существуют проблемы с доставкой, хранением и транспортировкой вакцинных препаратов. Все эти факторы обуславливают необходимость поиска, разработки и внедрения различных новых средств, препятствующих распространению заболевания. Целью данного обзора являлся анализ литературных данных, посвящённых изучению возможности использования антибиотиков, бактериофагов, пробиотических микроорганизмов, растительных компонентов и других веществ, для профилактики холеры. Список литературы включает 56 источников за последние десять лет, взятых из баз данных «РИНЦ», «eLibrary», «MedLine», «PubMed».

**Ключевые слова:** обзор, холера, неспецифическая профилактика, бактериофаги, пробиотики, растительные компоненты.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Филиппенко А.В., Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Труфанова А.А., Жукова О.Г. Современные направления изучения средств неспецифической профилактики холеры. *Медицинский вестник Юга России*. 2025;16(4):74-83. DOI 10.21886/2219-8075-2025-16-4-74-83.

## Modern approaches to studying non-specific prevention of cholera

A.V. Filippenko, I.A. Ivanova, N.D. Omelchenko, A.A. Trufanova, O.G. Zhukova

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rosпотребнадзор, Rostov-on-Don

Corresponding author: Anna V. Filippenko, [filippenko.annushka@mail.ru](mailto:filippenko.annushka@mail.ru).

**Abstract.** Cholera remains a serious public health problem, especially in low-income countries with a lack of water supply and sanitation education among the population. Vaccination is currently the main measure to prevent this infection in endemic areas and during outbreaks, but for a number of reasons its effectiveness may decrease: there is always a group of people who have contraindications to vaccination and do not respond to the vaccine. In addition, there are problems with the delivery, storage and transportation of vaccine preparations. All these factors necessitate the search, development and implementation of various new means to prevent the spread of the disease. The purpose of this review was to analyze the literature data on the study of the possibility of using antibiotics, bacteriophages, probiotic microorganisms, plant components and other substances for the prevention of cholera. The list of references includes 56 sources for the last ten years, taken from databases: RSCI, eLibrary, MedLine, PubMed.

**Keywords:** overview, cholera, nonspecific prophylaxis, bacteriophages, probiotics, herbal components.

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**For citation:** Filippenko A.V., Ivanova I.A., Omelchenko N.D., Trufanova A.A., Zhukova O.G. Modern approaches to studying non-specific prevention of cholera. *Medical Herald of the South of Russia*. 2025;16(4):74-83. DOI 10.21886/2219-8075-2025-16-4-74-83.

### Введение

На протяжении всей истории существования человечества холера остается одной из наиболее значимых проблем, угрожающих жизни и здоровью населения планеты. Развитие современной науки и медицины способствовало улучшению ситуации с заболеваемостью, но, несмотря на это, в мире ежегодно регистрируется от

5–7 миллионов случаев холеры, а смертность составляет от 100 000 до 130 000 человек<sup>1</sup> [1, 2].

В основном вспышки холеры наблюдаются в странах с низкой социальной культурой населения, со значительными политическими и экономическими проблемами, с

1 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/index.html>

плохими санитарно-гигиеническими условиями, острой нехваткой медикаментов, вакцин, чистой питьевой воды, отсутствием эпидемиологического надзора [1, 3]. Существующая вероятность завоза холеры из этих стран диктует необходимость разработки новых профилактических средств, а также мер по недопущению развития таких ситуаций и быстрой ликвидации в случае их возникновения.

Неспецифические меры профилактики холеры направлены на предупреждение заноса инфекции из эндемических очагов, соблюдение санитарно-гигиенических мер и раннее выявление, изоляцию и лечение больных и вибрионосителей. Одним из важных аспектов для стабилизации ситуации в странах эндемичных по холере является принятие государственных долгосрочных решений, касающихся улучшения инфраструктуры водоснабжения, канализации и санитарии, усиления эпидемиологического надзора и механизмов быстрого реагирования, а также повышения осведомленности населения о санитарно-гигиенических мерах по сохранению жизни и здоровья [4, 5].

Наряду с этим проведение противохолерной вакцинации, использование пероральной регидратационной терапии, сочетания различных схем антибактериальных препаратов способствовали значительному снижению распространения холеры, смертности и тяжести течения заболевания.

Для специфической профилактики в эндемичных районах или во время вспышек в качестве временной защиты применяются различные противохолерные препараты, в основном пероральные: зарубежные вакцины Dukoral, Euvichol-Plus, Euvichol-S и российская вакцина холерная бивалентная таблетированная химическая. Однако эффективность проводимой вакцинопрофилактики ограничена недостаточной иммуногенностью антигенов, входящих в состав современных вакцин, высокой стоимостью профилактических препаратов, наличием определенных требований к соблюдению условий хранения и транспортировки, а также противопоказаний к использованию (например, не может применяться у детей до двух лет) [3].

В связи с этим, помимо разработки специфических профилактических препаратов, в мире активно изучается возможность использования веществ различной природы в качестве лечебных и профилактических противохолерных средств [6].

Цель настоящего обзора — анализ данных литературных источников, посвященных изучению перспективности и целесообразности использования различных веществ и соединений для неспецифической профилактики холеры.

#### Материалы и методы

Проведён поиск литературы с использованием баз данных «PubMed», «РИНЦ», «eLibrary», «MedLine» за период с 2014–2024 гг. Основные ключевые слова для поиска литературы: «неспецифическая профилактика холеры», «фагопрофилактика холеры», «профилактика холеры антибиотиками», «растения и профилактика холеры», «пробиотики для профилактики холеры». В основу написания обзора легли работы отечественных и

зарубежных авторов. Всего в список литературы вошли 56 источников.

#### Применение антибактериальных препаратов в качестве профилактического средства против холеры

Основными средствами для лечения холеры остаются пероральная регидратационная терапия и сочетание различных схем антибактериальных препаратов. Однако ВОЗ не рекомендует использовать антибиотики для массовой профилактики из-за опасения приобретения холерным вибрионом резистентности к используемым химиопрепаратам, но в экстренных случаях для лиц, тесно контактирующих с больными холерой, разрешается их применять, чтобы предотвратить распространение заболевания. Эффективность данного подхода подтверждена в очаге, где контактировавшие с больными холерой лица, принимавшие антибиотики для профилактики, были защищены [5, 7]. В Российской Федерации для экстренной профилактики холеры рекомендовано применение антибактериальных препаратов<sup>2</sup>.

О возможности применения однократной дозы азитромицина в качестве профилактического средства у детей 1–5 лет, контактировавших с больными холерой в Дакке Бангладеш, свидетельствуют исследования, проводимые американскими учёными B. Jason и M.D. Harris из Massachusetts General Hospital. Полученные при первых фазах клинических испытаний результаты являются весьма обнадеживающими и имеют важное значение в связи с отсутствием средств специфической профилактики для маленьких детей. Завершение исследований планируется в 2026 г.<sup>3</sup>

При использовании антибиотиков в качестве профилактических средств следует учитывать высокую изменчивость холерного вибриона. Так, всё чаще регистрируется появление новых штаммов с устойчивостью к антибиотикам, что затрудняет (а в некоторых случаях делает невозможным) их применение при холере [2, 3]. В связи с недостаточностью исследований по профилактической эффективности антибиотиков, наличием побочных действий и противопоказаний этих препаратов возникает необходимость в поиске новых методов и средств для профилактики холеры.

#### Пробиотические микроорганизмы как профилактические противохолерные средства

Ассоциированная с клетками кишечного эпителия микробиота принимает участие не только в процессах метаболизма пищевых и эндогенных веществ, но также осуществляет иммунную регуляцию, являясь важным органом иммунной системы, способствующей снижению и элиминации патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Бесконтрольное применение антибактериальных средств, отсутствие полноценного и сбалансированного

2 Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 N 4 (ред. от 11.02.2022) Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней (вместе с СанПиН 3.3686-21. Санитарные правила и нормы...) (Зарегистрировано в Минюсте России 15.02.2021 N 62500)

3 <https://ichgcp.net/ru/clinical-trials-registry/NCT04326478>

питания, стресс существенно снижают количество полезных бактерий, тем самым ослабляя естественные защитные барьеры кишечника. Терапевтические средства (пробиотики), применяемые в качестве профилактики для поддержания и восстановления баланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта, являются важной составляющей, способствующей стимуляции врождённого мукозального иммунитета хозяина, регуляции воспаления, секреции противомикробных и противовоспалительных факторов. Кроме этого, они успешно конкурируют с условно-патогенной флорой, а также способствуют подавлению адгезии и проникновению патогенных микроорганизмов различной инфекционной природы [8–10].

Восстановление микробиома кишечника с помощью пробиотиков является многообещающим подходом для профилактики и лечения холеры. Экспериментально доказано, что несколько видов бактерий, являющихся основным составом микробиоты (*Ruminococcus obeum*, *Lactobacillus rhamnosus* GG или *Bifidobacterium longum* 46), нарушают систему секреции VI типа и образование биопленок *Vibrio cholerae*, подавляют колонизацию, снижают выработку холерного токсина, тем самым предотвращая заражение холерой. Приём пробиотических бактерий дает возможность сократить использование антибактериальных препаратов, что в свою очередь помогает ограничить развитие антибиотикорезистентности холерного вибриона [3, 5].

Нарушение связывания и адгезии холерного токсина на клетках кишечного эпителия приводит к минимизации развития инфекции и устранению патогена. Для этих целей на поверхности пробиотического штамма был экспрессирован рецептор, имитирующий рецептор для холерного токсина. Вместо того, чтобы связаться с клетками кишечника хозяина, холерный токсин взаимодействует с имитацией рецептора на поверхности пробиотической клетки, что способствует нейтрализации токсина, одного из главных триггеров в развитии основного симптома холеры — диареи. У животных, которые для профилактики получали этот экспериментальный препарат, в 80% случаев инфекция не развивалась [11].

В макроорганизме пробиотики контролируют рост и активность патогенных бактерий, используя различные механизмы защиты для предотвращения развития инфекции. Сотрудниками кафедры микробиологии Исламского университета Азад (филиал в Карадже) М. Asadi, M.R. Fazeli, A. Sabokbar провели исследования по изучению способности коммерческого препарата «LactoCare» (Иран), состоящего из комбинации полезных микроорганизмов (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus bulgaricus*, *B. longum* и *Streptococcus thermophilus* (~10<sup>9</sup> КОЕ на капсулу)), препятствовать росту *V. cholerae*. Добавление «LactoCare» к суспензии клеток *V. cholerae* с последующим высевом на твёрдые питательные среды приводило к снижению образования колоний, а более высокие дозы препарата полностью подавляли их рост. Полученные данные свидетельствуют о перспективности данного направления и необходимости проведения дальнейших исследований с целью включения фармацевтических препаратов на основе пробиотиков в схему лечения и профилактики холерной инфекции [12].

Группой авторов под руководством N. Мао из института медицинской инженерии и науки, факультета биологической инженерии и центра синтетической биологии Массачусетского технологического университета проведено изучение возможности предотвращения развития холерной инфекции при помощи естественных представителей микробиоты человека. Пероральное введение ферментирующей бактерии *Lactococcus lactis* значительно снижало количество *V. cholerae* в кишечнике и повышало выживаемость инфицированных новорождённых мышей, по всей видимости, за счёт выработки молочной кислоты. По окончании исследования было высказано предположение, что ферментированные продукты с содержанием *L. lactis* могут применяться с профилактической целью в группах населения, где высок риск возникновения вспышек холеры [13].

Образование биопленок является важным фактором для выживания и вирулентности холерных вибрионов, облегчает прикрепление к кишечному эпителию, защищает патоген от антибиотиков, кислот и других видов микроорганизмов. S. Kaur совместно с группой авторов на базе университета Guru Nanak Dev Amritsar, Индия показали *in vitro*, что изоляты семи лактобактерий, выделенных из кала здоровых детей, не только ингибировали образование биопленок *V. cholerae*, но и разрушали уже сформировавшиеся. Полученные данные дают основание для проведения дальнейших исследований по использованию лактобактерий в профилактических целях [14, 15].

Штамм *Lactiplantibacillus plantarum* L42g, выделенный из ферментированной говядины, был изучен учёными кафедры микробиологии университета Khon Kaen, Таиланд А. Buatong с соавторами на предмет целесообразности включения его в пробиотический коктейль для профилактики кишечных инфекций. *L. plantarum* L42g в условиях *in vitro* продемонстрировал антибактериальную активность в отношении *V. cholerae* и других передающихся через пищу патогенных бактерий, таких как *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria innocua*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* серовар *Typhimurium*, *Shigella* sp., и *Vibrio parahaemolyticus*. Антибактериальная активность *L. plantarum* L42g заключалась в способности связывать патоген, проявлять чувствительность к антибиотикам и вырабатывать протеазу. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований для производства на основе этого штамма профилактических напитков против кишечных патогенов, одним из которых является *V. cholerae* [16].

Иранскими учёными М. Derakhshan-Sefidi, B. Bakhshi, A. Rasekhi на кафедре бактериологии факультета медицинских наук университета Tarbiat Modarres, Тегеран показано, что бесклеточные супернатанты, полученные из пробиотических бактерий *Bifidobacterium bifidum* и *L. acidophilus*, в условиях *in vitro* проявляли антибактериальную активность против *V. cholerae*, способствовали разрушению биопленок, что особенно важно для штаммов с антибактериальной резистентностью. Заключение супернатантов в капсулу хитозана повышало стабильность препарата, увеличивало бактерицидную активность за счёт постепенного контролируемого высвобождения, что приводило к повышению эффективности их

применения по сравнению с отдельно используемыми пробиотиками. Для оценки возможности дальнейшего использования препарата в качестве терапевтического и профилактического средства против холеры целесообразно проведение исследований на биологических моделях [17].

Известно, что кишечник здорового человека менее восприимчив к заражению холерой, чем у лиц с различными дисбиотическими проявлениями. Различия в микробиоме кишечника могут существенно влиять на возможность инфицирования *V. cholerae*. Разными авторами показано, что с помощью комменсальных микроорганизмов, подавляющих вирулентность *V. cholerae*, можно значительно снизить риск возникновения и развития холерной инфекции [15, 18, 19].

Для использования пробиотических микроорганизмов, особенно рекомбинантных, в качестве средств профилактической защиты необходимо всестороннее изучение ряда аспектов, таких как безопасность для макроорганизма, устойчивость к желудочно-кишечному барьеру не нарушая при этом микробиом, избирательное ингибирующее воздействие на определённые патогены, жизнеспособность при увеличении сроков хранения, стабильные технологические характеристики для возможности экономически выгодного производства в больших объёмах, а также соответствие всем органолептическими показателями.

Таким образом, всё вышеизложенное свидетельствует о перспективности разработки профилактических противохолерных препаратов на основе полезных бактерий, использование которых может быть наиболее эффективным в местах, где нет возможности обеспечить доставку и хранение вакцин, а также нет доступа к чистой питьевой воде.

#### **Бактериофаги — «старые новые друзья», направленные на борьбу с холерой**

В последние годы фаготерапия и фагопрофилактика переживают второе рождение в связи с растущей антибиотикоустойчивостью и трудностями в создании и синтезе новых антибактериальных препаратов, чувствительных к циркулирующим патогенным штаммам микроорганизмов. Фаги имеют несколько преимуществ перед антибактериальными препаратами: оказывают минимальное воздействие на местный микробиом, способны уничтожать устойчивые к антибиотикам бактерии, их количество увеличивается пропорционально количеству бактерий [3].

Все вышеперечисленное определяет актуальность проведения исследований по изучению профилактической эффективности холерных бактериофагов.

S. Bhandare с группой авторов изучали возможность применения бактериофагов для лечения и профилактики экспериментальной холеры. Было отмечено, что при введении фага vB\_VchoP\_1 (Phi\_1), относящегося к роду *Podoviridae N4virus*, крольчатам за 6 часов до заражения *V. cholerae* в дозе  $10^9$  БОЕ у кроликов-сосунков не наблюдалось основных симптомов заболевания, а количество выделяемых холерных вибрионов было значительно ниже по сравнению с группой контрольных животных. Кроме того, не было зарегистрировано наличие устойчивых к данному фагу холерных вибрионов [20].

При оценке профилактической эффективности другого бактериофага VMJ710, выделенного из сточных вод в Манимаджре, Чандигарх в 2015 г. во время вспышки холеры, установлено, что у животных, которым до заражения *V. cholerae* O1 вводили исследуемый бактериофаг, значительно сократилось количество выделяемых вибрионов. При действии фага VMJ710 на холерные вибрионы *in vitro* зарегистрировано подавление роста биоплёнки, а также разрушение бактериальной оболочки возбудителя. Основываясь на полученных данных в отделении экспериментальной медицины и биотехнологии института последипломного медицинского образования и исследований, индийские учёные Chaudhary N., Mohan B., Kaur H. и др. сделали вывод, что фаг VMJ710 может быть подходящим кандидатом для борьбы с холерой, вызываемой патогенными штаммами *V. cholerae* [21]. Сотрудники лаборатории бактериофагов Ростовского-на-Дону противочумного института Тюриной А.В., Гаевской Н.Е., Селянской Н.А. доказали высокую эффективность холерных фагов в отношении антибиотикорезистентного генотипа *V. cholerae* El Tor на модели генерализованной формы инфекции у белых мышей [22].

О наиболее высокой профилактической эффективности смесей (коктейлей) бактериофагов, состоящих из двух и более вирулентных фагов, свидетельствуют эксперименты, проведённые отечественными и зарубежными исследователями. Американскими учеными M. Yen, L.S. Cairns, A. Samilli из отдела молекулярной биологии и микробиологии Медицинского института Говарда Хьюза (Бостон) доказано, что коктейль из трёх вирулентных бактериофагов в зависимости от дозы эффективно снижал нагрузку и предотвращал развитие диареи после заражения *V. cholerae* в экспериментах, проведённых на мышах и кроликах [3, 23].

Профилактический приём смеси из двух бактериофагов Rostov-M3 и Rostov-13 в течение пяти и особенно семи дней перед заражением *V. cholerae* предотвращал развитие инфекции в тонком кишечнике взрослых кроликов, что даёт основание для включения данных фагов в экспериментальный профилактический противохолерный препарат. Серия этих экспериментов проводилась сотрудниками лаборатории бактериофагов совместно с лабораторией иммунологии Ростовского-на-Дону противочумного института во главе с А.В. Тюриной [24].

Таким образом, бактериофаги могут быть использованы как эффективное средство для предупреждения распространения холеры. Однако при их масштабном применении необходимо учитывать возможность формирования антифагового иммунного ответа, снижающего эффективность фагопрофилактики, а также возникновение фагоустойчивости у холерных вибрионов. Важным вопросом является необходимость стандартизации производства препаратов на основе бактериофагов, а также разработка критериев оценки их эффективности [3].

#### **Вещества растительного происхождения, традиционно применяемые в качестве профилактики кишечных инфекций, в том числе и *V. cholerae***

Во всех странах, эндемичных по холере, ведётся поиск альтернативных решений по устранению негативных последствий антибактериальной устойчивости *V. cholerae*, и

в этом важная роль отводится соединениям, полученным на основе растительных компонентов. Препараты, масла, вытяжки, полученные из растительного сырья, признаны эффективными средствами для лечения, профилактики и обеззараживания различных патогенов, при этом негативное воздействие на здоровье человека гораздо менее выражено в сравнении с искусственными и синтетическими добавками [25, 26].

Китайскими учеными Н.И. Kim, J.A. Kim, E.J. Choi, J.B. Harris, S.Y. Jeong, S.J. Son, Y. Kim, O.S. Shin установлено наличие специфической антибактериальной активности в отношении *V. cholerae* у веществ, выделенных из коры магнолии, — хонокиола и магнолола, — зарегистрированных пищевых добавок, применяемых в качестве вспомогательных антибактериальных средств при различных заболеваниях. Также была отмечена способность этих средств снижать выработку активных форм кислорода и уменьшать провоспалительные реакции, возникающие в ответ на липополисахариды. Проведенные в данной работе *in vivo* и *in vitro* исследования о свидетельствуют о возможности использования хонокиола и магнолола в качестве профилактического средства против холеры [27].

Показано наличие ингибирующей рост *V. cholerae* способности у эфирного масла, полученного из надземных частей растения *Senecio nutans*, произрастающего на высокогорных плато Северного Чили. По результатам лабораторных исследований, проведенных А. Paredes, Y. Leyton, С. Riquelme — сотрудниками лаборатории Mesocosmos Marino, центра биоинноваций Antofagasta (СВИА), факультета биотехнологий, факультета морских наук и биологических ресурсов (Чили), — был сделан вывод о том, что масло обладает антибактериальной активностью в отношении *V. cholerae*: зона ингибирования роста составляла 22 мм, что было выше ингибирующей способности антибактериального препарата цефотаксим, взятого в качестве контроля. Полученные данные дают основание для более углубленного изучения антибактериального действия эфирного масла и оценки безопасности его применения как потенциального профилактического средства против холеры [28].

При введении экстрактов растений *Ogi-tutu*, *Psidium guajava* и *Vernonia amygdalina* взрослым мышам до заражения *V. cholerae* был отмечен выраженный профилактический эффект только у *V. amygdalina*. У животных, которым вводили с профилактической целью экстракты других растений, регистрировались признаки развития экспериментальной холеры. Стоит отметить, что *V. amygdalina*, произрастающая в Нигерии, традиционно используются населением при тяжёлой острой водянистой диарее, в том числе и вызванной *V. cholerae* [29].

Катехины, входящие в состав зелёного чая, проявляют широкую антибактериальную активность [30]. У холерных вибрионов под действием катехинов зелёного чая происходит нарушение метаболических путей основных факторов вирулентности, ингибирование синтеза клеточной стенки, мембраны, белка и нуклеиновых кислот, приводящих в конечном итоге к гибели бактериальной клетки [31, 26]. В исследовательском центре университета Пхаяо (Таиланд) А. Siriphar, А. Kiddee, А. Duangjai, изучали *in vitro* антибактериальную активность полифенолов

зелёного чая в отношении штаммов *V. cholerae* с множественной лекарственной устойчивостью. Было показано, что все исследованные клинические штаммы были чувствительны к данному соединению, но особенно активность полифенолов проявлялась в комбинации с тетрациклином. Определены чёткая концентрация и оптимальное время экспозиции, необходимые для гибели вибрионов. Авторы доказывают с помощью сканирующей электронной микроскопии, что механизм вибриоцидного действия полифенола чая связан с нарушением проницаемости мембраны бактериальной клетки [26]. Полученные результаты открывают перспективы изучения препаратов на основе катехинов зелёного чая в качестве средств для лечения и профилактики инфекций, вызванных *V. cholerae*, в том числе и с множественной лекарственной устойчивостью.

На базе лаборатории бактериологии Национального института холеры и кишечных заболеваний в городе Калькутта (Индия) учёными D. Bhattacharya, R. Sinha, P. Mukherjee, D.R. Howlader в качестве средства, снижающего вирулентность *V. cholerae*, были изучены полифенольные соединения, выделенные из чайного гриба (14-дневного ферментированного напитка из чёрного чая с сахаром). Под воздействием полифенолов было отмечено подавление экспрессии генов, регулирующих жгутики, что приводило к снижению подвижности вибрионов. В исследовании *in vivo* полифенольная фракция уменьшала накопление жидкости, вызванное *V. cholerae* на модели подвздошной кишки кролика и снижала колонизацию кишечника у мышей-сосунков [32].

Образование структур биоплёнок позволяет холерному вибриону лучше выживать в окружающей среде и более успешно колонизировать кишечник хозяина, минуя все барьерные защитные механизмы, такие как кислотная среда и слизь. Поэтому нарушение образования и разрушения биопленок с помощью различных веществ является одним из важных аспектов по предотвращению заболевания холерой. Хорошо себя в этом зарекомендовал метилгаллат, выделенный из растения *Terminalia chebula*, произрастающего в Южной и Юго-Восточной Азии. Р.К. Vag, N. Roy, S. Acharyya и др., используя электронную микроскопию, показали ингибирующее действие биопленки и повреждение бактериальной мембраны холерного вибриона при минимальной концентрации 64 мкг/мл метилгаллата. Введение метилгаллата мышам-альбиносам перед заражением *V. cholerae* значительно снижало воспалительную реакцию в кишечнике и препятствовало образованию жидкости по сравнению с группой контрольных животных [33].

*Centella asiatica* (центелла азиатская) или индийский женьшень издавна известен своими противомикробными свойствами и успешно применяется местными жителями в качестве средства против различных желудочно-кишечных заболеваний. S. Vasanth, R.S. Mohanraj, J. Mandal в ходе экспериментального исследования *in vitro* выяснили, что экстракт *C. asiatica* способен подавлять выработку холерного токсина и транскрипцию гена *ctxA* [34].

Учёными S. Ghannay, K. Aouadi, A. Kadri, M. Snoussi из ведущих научных организаций Саудовской Аравии были подробно изучены химический состав эфирного масла чёрного тмина и его антимикробная активность в

отношении основных патогенов рода *Vibrio* и особенно *V. cholerae*. Показано, что использование эфирного масла черного тмина ингибирует рост холерного вибриона и снижает способность *V. cholerae* к образованию биоплёнок. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение механизма действия эфирного масла тмина на холерный вибрион и возможности его использования для предотвращения заболевания холерой [35].

Использование народом Индии таких лечебных растений, как *Careya arborea*, *Punica granatum* и *Psidium guajava* в качестве противодиарейных средств, натолкнуло индийских ученых во главе с R. Charla на мысль о возможности их использования как для профилактики, так и для лечения холеры. С применением подходов *in silico*, *in vitro* и *in vivo* была изучена способность этих растений нейтрализовать действие холерного токсина. Все исследованные растительные комплексы снижали уровень цАМФ, ингибировали связывание В-субъединицы холерного токсина с GM1 на поверхности энтероцитов в условиях *in vitro*, а также снижали вызванное токсином накопление жидкости и патологические изменения у зараженных взрослых мышей [36, 37].

В литературе есть сведения об изучении противо-холерного действия других растений: *Chiranthodendron pentadactylon*, произрастающее в Мексике, предотвращает возникновение водянистой диареи [38]; водорастворимый экстракт клюквы подавляет образование биоплёнки [39]; экстракт полученный из листьев бетеля обладает антимикробной активностью против *V. cholerae* [40]; эфирное масло орегано снижает вирулентность *V. cholerae*, препятствуя проникновению муцина, адгезии и экспрессии генов, связанных с вирулентностью [41]; водный экстракт шелковицы подавляет рост и предотвращает прикрепление вибрионов к клеткам эпителия кишечника [42]; экстракт *Portulaca oleracea L* замедляет рост *V. cholerae*, выделенных из различных изолятов, не оказывая негативного влияния на кишечную флору [43]; мята оказывает антихолинергическое действие, может блокировать рецепторы PGE2 и GM1 и взаимодействовать с токсинами холеры [44].

Исходя из представленных литературных данных, можно сделать вывод о целесообразности проведения дальнейших исследований по изучению использования растительных компонентов в качестве новых профилактических и лечебных препаратов против холеры. Однако широкое их использование в качестве профилактических средств для той или иной патологии, в том числе и инфекционного характера, возможно только после изучения механизма их действия, и тщательной оценки их влияния на макроорганизм.

#### **Органические и химические соединения, обладающие профилактическим противохолерным действием**

Основные факторы вирулентности *V. cholerae* – это токсин-корегулируемые пили адгезии и холерный токсин, одним из основных регуляторов которых является активатор транскрипции *ToxT*. Ранее было отмечено, что желчные кислоты снижают вирулентность холерного вибриона посредством блокирования экспрессии генов, активированных *ToxT*. Для ингибирования активности

*ToxT* был синтезирован и охарактеризован набор соединений на основе ненасыщенных жирных кислот. Результаты исследования *in vitro* показали, что данные соединения являются наиболее эффективными ингибиторами экспрессии генов вирулентности, регулируемых *ToxT*, из всех описанных на сегодняшний день. Авторы, проводившие эти исследования, A.K.Woodbrey, E.O. Onyango, M. Pellegrini, G. Kovacikova, R.K. Taylor, G.W. Gribble, F.J. Kull из химического факультета Дартмутского колледжа и отделения микробиологии и иммунологии Медицинской школы Гейзеля в Дартмуте, предполагают, что созданный на основе этих соединений препарат может быть использован в качестве нового средства для профилактики холеры [45].

Патогенез действия холерного токсина осуществляется через взаимодействие субъединицы В холерного токсина с рецептором на поверхности эпителиальных клеток кишечника GM1, что приводит к повышению уровня циклического АМФ и, как следствие, быстрому оттоку воды и электролитов в просвет кишечника, проявляясь сильной диареей и обезвоживанием. S. Das, P. Angsantikul, C. Le, D. Bao из лаборатории нанотехнологий Калифорнийского университета в Сан-Диего предложили новый подход к лечению и профилактике холеры, заключающийся в использовании гибридных GM1, нанесённых на полимерные наночастицы, для нейтрализации холерного токсина. Эффективность предложенного метода была продемонстрирована на клеточных культурах и экспериментальных моделях [46].

Микроцины — это небольшие белки, вырабатываемые бактериями для подавления роста аналогичных штаммов микроорганизмов при межвидовой конкуренции посредством подавления репликации ДНК, приводящей к деградации и гибели клеток [47]. Зарубежными авторами S.Y. Kim, J.R. Randall, R. Gu, Q.D. Nguyen, B.W. Davies был идентифицирован микроцин, активный против патогенного *V. cholerae*, и охарактеризован механизм его действия. Для проникновения в клетку микроцин связывается с белком внешней мембраны OmpT, затем с периплазматическим белком OmpA, в конечном итоге приводя к разрушению цитоплазматической мембраны и гибели клетки. Также микроцин способен препятствовать колонизации тонкого кишечника мышей холерными вибрионами [48].

Интересные результаты были получены иранскими учёными M. Bahroudi, B. Bakhshi, S. Souidi, S. Najjar-Peerayeh отделения бактериологии факультета медицинских наук и отделения иммунологии факультета медицинских наук университета Tarbiat Modares (Тегеран) при изучении антибиопленочной и антибактериальной активности в отношении холерного вибриона секрета мезенхимальных стволовых клеток человека в условиях *in vitro*. Показано, что предварительно обработанные стволовые клетки оказывают сильное противомикробное действие, приводя к уничтожению вибрионов и подавлению образования биоплёнки. По мнению авторов исследования, секрет мезенхимальных стволовых клеток человека может быть использован в качестве нового средства против *V. cholerae* [49].

Отсутствие полноценного сбалансированного питания в рационе с острой нехваткой витаминов и

микроэлементов неблагоприятно сказывается на восприимчивости к кишечным инфекциям, а также на их течении. Дополнительный приём препаратов цинка и витамина А лицам находящимся в эндемичных районах помогал предотвратить случаи заражения холерой, а также уменьшить продолжительность диареи и существенно облегчить тяжесть течения болезни [5].

В последние годы активно проводятся эксперименты по использованию наночастиц металлов как альтернативного средства доставки препаратов, а также изучение их противомикробного действия на различные патогены с множественной лекарственной резистентностью. S. Sarwar, A. Ali, M. Pal, P. Chakrabarti на кафедре биохимии и молекулярной медицины (The Bose Institute, Индия) в опытах на биологических моделях показали, что частицы ZnO обладают ингибирующим действием на холерный токсин, нарушая его вторичную структуру и блокируя взаимодействие с рецептором GM1 на мембране энтероцитов, тем самым предотвращают первую стадию проникновения холерного токсина в клетки эпителия кишечника. Также авторы отметили отсутствие токсического действия препарата ZnO на клеточные линии почек и плазматической мембраны клеток кишечника. Наночастицы ZnO препятствовали развитию диареи за счёт нарушения прикрепления холерного токсина, но не оказывали антибактериального эффекта на сам холерный вибрион, что свидетельствует о возможности использовать препарат наночастиц ZnO для предотвращения заражения холерой [50].

S.K. Jana и соавт. синтезировали конъюгат наночастиц золота с низкомолекулярным соединением вирстатином VL-AuNPs, который обладал большей антибактериальной активностью в отношении *V. cholerae*, чем вирстатин, а также снижал экспрессию холерного токсина, что говорит об эффективности данного соединения и перспективности дальнейших исследований [51].

S. Shikha, V. Kumar, A. Jain на базе лаборатории молекулярной микробиологии CSIR-Института микробных технологий на лабораторных моделях показано, что покрытые софоролипидами (гликолипидный биосурфактант) наночастицы золота (AuNPs-SL) обладают мощной антибактериальной активностью против *V. cholerae*. Механизм действия AuNPs-SL заключается в выработке активных форм кислорода, приводящей к повреждению ДНК, изменению мембранного потенциала, снижению уровня АТФ, что в итоге вызывает апоптотическую гибель вибрионов [52]. Полученные авторами результаты представляют большой научный и практический интерес и открывают новые альтернативные возможности для предотвращения развития холеры.

### Обсуждение

Резюмируя вышесказанное, мы можем констатировать тот факт, что полученные положительные результаты, свидетельствующие о возможности использования бактериофагов, пробиотических микроорганизмов, растительных компонентов и других веществ для профилактики холеры, в основном являются успешными экспериментальными наработками, требующими проведения дальнейших доклинических и клинических испытаний, которые позволят более детально оценить как

положительное, так и возможное негативное влияние их на макроорганизм.

Наиболее безопасными и перспективными для внедрения в практику, на наш взгляд, являются пробиотические, бактериофаговые, растительные препараты, однако и их применение требует проведения дополнительных исследований. Так, профилактическое в отношении холеры использование пробиотических бактерий — относительно безвредный, простой и недорогой метод, особенно в условиях ограниченного доступа к чистой питьевой воде и периодически возникающего дефицита вакцин. Конкурентное вытеснение патогенов, модуляция иммунной системы, повышение кислотности среды — все эти механизмы действия пробиотических бактерий способствуют восстановлению защитного барьера слизистой кишечника, препятствуют прикреплению холерного вибриона, его колонизации и тем самым предотвращают развитие заболевания. Однако действие пробиотиков неспецифично и неизбирательно, для более эффективного и безопасного их применения необходимо тщательно подбирать состав, дозировку, форму препарата и способ доставки. Многие исследователи отмечают высокий потенциал бактериофагов в качестве профилактического средства против холеры, особенно на фоне быстро растущей антибиотикорезистентности возбудителя. Бактериофаги безвредны для макроорганизма, при этом их количество увеличивается пропорционально росту бактерий. Но при использовании препаратов на основе бактериофагов следует учитывать наличие факторов, способных ограничить их специфическую активность *in vivo*. Во-первых, с профилактической и лечебной целью можно применять только вирулентные бактериофаги, которые для достижения наибольшего эффекта необходимо объединять в коктейли; во-вторых, необходим постоянный контроль состава препаратов в связи с периодически возникающей фагоустойчивостью вибрионов; в-третьих, необходимо учитывать возможность формирования антифагового иммунного ответа при их многократном использовании. Лекарственные растения в эндемичных по холере странах являются одними из самых доступных, популярных, относительно недорогих средств, применяемых для профилактики и лечения различных инфекционных заболеваний, в том числе и холеры. Они обладают антимикробным, антиоксидантным действием, способны разрушать биопленки. Несмотря на широкое использование растений в качестве противодиарейных средств, необходимо выделить и изучить активные в отношении холерных вибрионов и факторов патогенности соединения, определить механизмы действия, а также разработать эффективные лекарственные формы и схемы их применения.

### Вывод

В данном обзоре были рассмотрены лишь некоторые направления изучения средств неспецифической профилактики холеры. Представленные данные свидетельствуют о наличии противохолерной активности у антибактериальных препаратов, пробиотиков, бактериофагов, растительных и химических соединений, а также о возможности использования их с профилактической целью в отношении возбудителя холеры.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dias RA. Towards a Comprehensive Definition of Pandemics and Strategies for Prevention: A Historical Review and Future Perspectives. *Microorganisms*. 2024;12(9):1802. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091802>
2. Ojeda Rodriguez JA, Hashmi MF, Kahwaji CI. *Vibrio cholerae* Infection. 2024. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 30252355.
3. Hsueh BY, Waters CM. Combating Cholera. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-589. <https://doi.org/10.12688/f1000research.18093.1>
4. Eneh S, Onukansi F, Anokwuru C, Ikhuoria O, Edeh G, et al. Cholera outbreak trends in Nigeria: policy recommendations and innovative approaches to prevention and treatment. *Front Public Health*. 2024;12:1464361. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1464361>
5. Chowdhury F, Ross AG, Islam MT, McMillan NAJ, Qadri F. Diagnosis, Management, and Future Control of Cholera. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(3):e0021121. <https://doi.org/10.1128/cmr.00211-21>
6. Кретенчук О.Ф., Полеева М.В., Коршенко В.А., Марковская Е.И., Чемисова О.С. Эффективные средства в борьбе с холерой в эпоху антибиотикорезистентности. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2022;18(4):72-82. Kretenchuk O.F., Poleeva M.V., Korshenko V.A., Markovskaya E.I., Chemisova O.S. Effective means in the fight against cholera in the era of antibiotic resistance. *Vestnik biotekhnologii i fiziko-khimicheskoi biologii im. YU.A. Ovchinnikova*. 2022;18(4):72-82. (In Russ.) eLIBRARY ID: 54044500 EDN: UQIFMH
7. Kunkel A, Lewnard JA, Pitzer VE, Cohen T. Antimicrobial Resistance Risks of Cholera Prophylaxis for United Nations Peacekeepers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8):e00026-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00026-17>
8. Mazzantini D, Calvigioni M, Celandroni F, Lupetti A, Ghelardi E. Spotlight on the Compositional Quality of Probiotic Formulations Marketed Worldwide. *Front Microbiol*. 2021;12:693973. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.693973>
9. Flaugnatti N, Isaac S, Lemos Rocha LF, Stutzmann S, Rendueles O, et al. Human commensal gut Proteobacteria withstand type VI secretion attacks through immunity protein-independent mechanisms. *Nat Commun*. 2021;12(1):5751. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26041-0>
10. Cruz KCP, Enekegho LO, Stuart DT. Bioengineered Probiotics: Synthetic Biology Can Provide Live Cell Therapeutics for the Treatment of Foodborne Diseases. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:890479. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.890479>
11. Mathipa MG, Thantsha MS. Probiotic engineering: towards development of robust probiotic strains with enhanced functional properties and for targeted control of enteric pathogens. *Gut Pathog*. 2017;9:28. <https://doi.org/10.1186/s13099-017-0178-9>
12. Asadi M, Fazeli MR, Sabokbar A. Growth Inhibitory Effect of Lactocare on *Vibrio cholerae*. *Iran J Pathol*. 2018;13(3):301-307. PMID: 30636952; PMCID: PMC6322523.
13. Mao N, Cubillos-Ruiz A, Cameron DE, Collins JJ. Probiotic strains detect and suppress cholera in mice. *Sci Transl Med*. 2018;10(445):eaao2586. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao2586>
14. Kaur S, Sharma P, Kalia N, Singh J, Kaur S. Anti-biofilm Properties of the Fecal Probiotic Lactobacilli Against *Vibrio* spp. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:120. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00120>
15. Weil AA, Becker RL, Harris JB. *Vibrio cholerae* at the Intersection of Immunity and the Microbiome. *mSphere*. 2019;4(6):e00597-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00597-19>
16. Buatong A, Meidong R, Trongpanich Y, Tongpim S. Production of plant-based fermented beverages possessing functional ingredients antioxidant,  $\gamma$ -aminobutyric acid and antimicrobials using a probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* strain L42g as an efficient starter culture. *J Biosci Bioeng*. 2022;134(3):226-232. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2022.05.008>
17. Derakhshan-Sefidi M, Bakhshi B, Rasekhi A. Vibriocidal efficacy of *Bifidobacterium bifidum* and *Lactobacillus acidophilus* cell-free supernatants encapsulated in chitosan nanoparticles against multi-drug resistant *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):905. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09810-2>
18. Alavi S, Mitchell JD, Cho JY, Liu R, Macbeth JC, Hsiao A. Interpersonal Gut Microbiome Variation Drives Susceptibility and Resistance to Cholera Infection. *Cell*. 2020;181(7):1533-1546.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.036>
19. Han Z, Min Y, Pang K, Wu D. Therapeutic Approach Targeting Gut Microbiome in Gastrointestinal Infectious Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(21):15654. <https://doi.org/10.3390/ijms242115654>
20. Bhandare S, Colom J, Baig A, Ritchie JM, Bukhari H, et al. Reviving Phage Therapy for the Treatment of Cholera. *J Infect Dis*. 2019;219(5):786-794. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy563>
21. Chaudhary N, Mohan B, Kaur H, Modgil V, Kant V, et al. Vibrio Phage VMJ710 Can Prevent and Treat Disease Caused by Pathogenic MDR *V. cholerae* O1 in an Infant Mouse Model. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(6):1046. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061046>
22. Тюрина А.В., Гаевская Н.Е., Селянская Н.А., Егиязярян Л.А., Погожова М.П., и др. Активность препарата бактериофагов в отношении антибиотикорезистентных штаммов холерных вибрионов El Tor. *Антибиотики и Хирургическая терапия*. 2018;63(7-8):29-32. Tyurina A.V., Gaevskaya N.E., Selyanskaya N.A., Egiazyryan L.A., Pogozhova M.P., et al. Activity of Bacteriophage Preparation in Relation to Antibiotic-Resistant El Tor Strain of *Vibrio cholerae*. *Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(7-8):29-32. (In Russ.) eLIBRARY ID: 36551700 EDN: SLXVJR
23. Yen M, Cairns LS, Camilli A. A cocktail of three virulent bacteriophages prevents *Vibrio cholerae* infection in animal models. *Nat Commun*. 2017;8:14187. <https://doi.org/10.1038/ncomms14187>
24. Тюрина А.В., Гаевская Н.Е., Иванова И.А., Филиппенко А.В., Омельченко Н.Д., и др. Оценка эффективности использования холерных бактериофагов для профилактики экспериментальной холеры. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2024;(2):193-195. Tyurina A.V., Gaevskaya N.E., Ivanova I.A., Filippenko A.V., Omelchenko N.D., Trufanova A.A., Pogozhova M.P., Anoprienko A.O., Sizova Yu.V., Pasyukova N.I. Assessment of the Effectiveness of Cholera Bacteriophages for Prevention of Experimental Cholera. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2024;(2):193-195. (In Russ.) <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2024-2-193-195>
25. De R Mobile Genetic Elements of *Vibrio cholerae* and the Evolution of Its Antimicrobial Resistance. *Front Trop. Dis*. 2021;2:691604. <https://doi.org/10.3389/ftd.2021.691604>

26. Siriphap A, Kiddee A, Duangjai A, Yosboonruang A, Pook-In G, et al. Antimicrobial Activity of the Green Tea Polyphenol (-)-Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) against Clinical Isolates of Multidrug-Resistant *Vibrio cholerae*. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(4):518.  
<https://doi.org/10.3390/antibiotics11040518>
27. Kim HI, Kim JA, Choi EJ, Harris JB, Jeong SY, et al. In vitro and in vivo antimicrobial efficacy of natural plant-derived compounds against *Vibrio cholerae* of O1 El Tor Inaba serotype. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2015;79(3):475-83.  
<https://doi.org/10.1080/09168451.2014.991685>
28. Paredes A, Leyton Y, Riquelme C, Morales G. A plant from the altiplano of Northern Chile *Senecio nutans*, inhibits the *Vibrio cholerae* pathogen. *Springerplus*. 2016;5(1):1788.  
<https://doi.org/10.1186/s40064-016-3469-6>
29. Shittu OB, Ajayi OL, Bankole SO, Popoola TO. Intestinal ameliorative effects of traditional Ogi-tutu, *Vernonia amygdalina* and *Psidium guajava* in mice infected with *Vibrio cholerae*. *Afr Health Sci*. 2016;16(2):620-628.  
<https://doi.org/10.4314/ahs.v16i2.33>
30. Renzetti A, Betts JW, Fukumoto K, Rutherford RN. Antibacterial green tea catechins from a molecular perspective: mechanisms of action and structure-activity relationships. *Food Funct*. 2020;18;11(11):9370-9396.  
<https://doi.org/10.1039/d0fo02054k>
31. Wu M, Brown AC. Applications of Catechins in the Treatment of Bacterial Infections. *Pathogens*. 2021;10(5):546.  
<https://doi.org/10.3390/pathogens10050546>
32. Bhattacharya D, Sinha R, Mukherjee P, Howlader DR, Nag D, et al. Anti-virulence activity of polyphenolic fraction isolated from Kombucha against *Vibrio cholerae*. *Microb Pathog*. 2020;140:103927.  
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103927>
33. Bag PK, Roy N, Acharyya S, Saha DR, Koley H, et al. In vivo fluid accumulation-inhibitory, anticolonization and anti-inflammatory and in vitro biofilm-inhibitory activities of methyl gallate isolated from *Terminalia chebula* against fluoroquinolones resistant *Vibrio cholerae*. *Microb Pathog*. 2019;128:41-46.  
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.037>
34. Vasanth S, Mohanraj RS, Mandal J. In-vitro study of the effect of *Centella asiatica* on cholera toxin production and the gene expression level of *ctxA* gene in *Vibrio cholerae* isolates. *J Ethnopharmacol*. 2021;279:113930.  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113930>
35. Ghannay S, Aouadi K, Kadri A, Snoussi M. In Vitro and In Silico Screening of Anti-*Vibrio* spp., Antibiofilm, Antioxidant and Anti-Quorum Sensing Activities of *Cuminum cyminum* L. Volatile Oil. *Plants (Basel)*. 2022;11(17):2236.  
<https://doi.org/10.3390/plants11172236>
36. Charla R, Patil PP, Bhatkande AA, Khode NR, Balaganur V, et al. In Vitro and In Vivo Inhibitory Activities of Selected Traditional Medicinal Plants against Toxin-Induced Cyto- and Entero- Toxicities in Cholera. *Toxins (Basel)*. 2022;14(10):649.  
<https://doi.org/10.3390/toxins14100649>
37. Charla R, Patil PP, Patil VS, Bhandare VV, Karoshi V, Balaganur V, Joshi RK, Harish DR, Roy S. Anti-Cholera toxin activity of selected polyphenols from *Careya arborea*, *Punica granatum*, and *Psidium guajava*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1106293.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1106293>
38. Calzada F, Juárez T, García-Hernández N, Valdes M, Ávila O, et al. Antiprotozoal, Antibacterial and Antidiarrheal Properties from the Flowers of *Chiranthodendron pentadactylon* and Isolated Flavonoids. *Pharmacogn Mag*. 2017;13(50):240-244.  
<https://doi.org/10.4103/0973-1296.204564>
39. Pederson DB, Dong Y, Blue LB, Smith SV, Cao M. Water-soluble cranberry extract inhibits *Vibrio cholerae* biofilm formation possibly through modulating the second messenger 3', 5' - Cyclic diguanylate level. *PLoS One*. 2018;13(11):e0207056.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207056>
40. Acosta-Smith E, Leon-Sicairos N, Tiwari S, Flores-Villaseñor H, Canizalez-Roman A, et al. Piper betel Compounds Piperidine, Eugenyl Acetate, and Chlorogenic Acid Are Broad-Spectrum Anti-*Vibrio* Compounds that Are Also Effective on MDR Strains of the Pathogen. *Pathogens*. 2019;8(2):64.  
<https://doi.org/10.3390/pathogens8020064>
41. Das S, Chourashi R, Mukherjee P, Kundu S, Koley H, et al. Inhibition of growth and virulence of *Vibrio cholerae* by carvacrol, an essential oil component of *Origanum* spp. *J Appl Microbiol*. 2021;131(3):1147-1161.  
<https://doi.org/10.1111/jam.15022>
42. Suriyaprom S, Kaewkod T, Promputtha I, Desvaux M, Tragoolpua Y. Evaluation of Antioxidant and Antibacterial Activities of White Mulberry (*Morus alba* L.) Fruit Extracts. *Plants (Basel)*. 2021;10(12):2736.  
<https://doi.org/10.3390/plants10122736>
43. Okuda S, Wajima T, Yamada T, Nakaminami H, Ikoshi H, Noguchi N. In vitro growth-inhibitory effects of *Portulaca oleracea* L. formulation on intestinal pathogens. *Access Microbiol*. 2021;3(3):000208.  
<https://doi.org/10.1099/acmi.0.000208>
44. Arora S, Sharma A. Exploring the Role of *Mentha* in Gut Microbiota: A Modern Perspective of an Ancient Herb. *Recent Adv Food Nutr Agric*. 2023;14(2):94-106.  
<https://doi.org/10.2174/2772574X14666230411101712>
45. Woodbrey AK, Onyango EO, Pellegrini M, Kovacicova G, Taylor RK, et al. A new class of inhibitors of the AraC family virulence regulator *Vibrio cholerae* ToxT. *Sci Rep*. 2017;7:45011.  
<https://doi.org/10.1038/srep45011>
46. Das S, Angsantikul P, Le C, Bao D, Miyamoto Y, et al. Neutralization of cholera toxin with nanoparticle decoys for treatment of cholera. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(2):e0006266.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006266>
47. Collin F, Maxwell A. The Microbial Toxin Microcin B17: Prospects for the Development of New Antibacterial Agents. *J Mol Biol*. 2019;431(18):3400-3426.  
<https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.050>
48. Kim SY, Randall JR, Gu R, Nguyen QD, Davies BW. Antibacterial action, proteolytic immunity, and in vivo activity of a *Vibrio cholerae* microcin. *Cell Host Microbe*. 2024;32(11):1959-1971.e6.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.08.012>
49. Bahroudi M, Bakhshi B, Soudi S, Najar-Peerayeh S. Antibacterial and antibiofilm activity of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells secretome against *Vibrio cholerae*. *Microb Pathog*. 2020;139:103867.  
<https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103867>
50. Sarwar S, Ali A, Pal M, Chakrabarti P. Zinc oxide nanoparticles provide anti-cholera activity by disrupting the interaction of cholera toxin with the human GM1 receptor. *J Biol Chem*. 2017;292(44):18303-18311.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M117.793240>
51. Jana SK, Gucchait A, Paul S, Saha T, Acharya S, et al. Virstatin-Conjugated Gold Nanoparticle with Enhanced Antimicrobial Activity against the *Vibrio cholerae* El Tor Biotype. *ACS Appl Bio Mater*. 2021;4(4):3089-3100.  
<https://doi.org/10.1021/acsabm.0c01483>
52. Shikha S, Kumar V, Jain A, Dutta D, Bhattacharyya MS. Unraveling the mechanistic insights of sophorolipid-capped gold nanoparticle-induced cell death in *Vibrio cholerae*. *Microbiol Spectr*. 2023;11(6):e0017523.  
<https://doi.org/10.1128/spectrum.00175-23>

#### Информация об авторах

**Филиппенко Анна Владимировна**, к.б.н., научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>; [filippenko.annushka@mail.ru](mailto:filippenko.annushka@mail.ru).

**Иванова Инна Александровна**, к.б.н., ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>; [ivanova\\_ia@antiplague.ru](mailto:ivanova_ia@antiplague.ru).

**Омельченко Наталья Дмитриевна**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>; [natalya.omelchenko@yandex.ru](mailto:natalya.omelchenko@yandex.ru).

**Труфанова Анастасия Александровна**, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>; [nastyasia61@mail.ru](mailto:nastyasia61@mail.ru).

**Жукова Ольга Геннадьевна**, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия; <https://orcid.org/0009-0008-3926-8182>; [zhuova\\_og@antiplague.ru](mailto:zhuova_og@antiplague.ru).

#### Вклад авторов

Филиппенко А.В. — написание обзора;  
Иванова И.А., Омельченко Н.Д. — редактирование;  
Труфанова А.А., Жукова О.Г. — поиск литературы в базах данных.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Information about the authors

**Anna V. Filippenko**, Cand. Sci. (Biology), Research Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>; [filippenko.annushka@mail.ru](mailto:filippenko.annushka@mail.ru).

**Inna A. Ivanova**, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher with Acting Head of the Laboratory Immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>; [ivanova\\_ia@antiplague.ru](mailto:ivanova_ia@antiplague.ru).

**Natalia D. Omelchenko**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institut, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>; [natalya.omelchenko@yandex.ru](mailto:natalya.omelchenko@yandex.ru).

**Anastasia A. Trufanova**, Junior Researcher, Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>; [nastyasia61@mail.ru](mailto:nastyasia61@mail.ru).

**Olga G. Zhukova**, Junior Researcher at the Laboratory of Immunology, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, Rostov-on-Don, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-3926-8182>; [zhuova\\_og@antiplague.ru](mailto:zhuova_og@antiplague.ru).

#### Authors' contribution

Filippenko A.V. — writing a review;  
Ivanova I.A., Omelchenko N.D. — editing;  
Trufanova A.A., Zhukova O.G. — literature search in databases.

#### Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 18.03.2025

Доработана после рецензирования / *Revised*: 27.10.2025

Принята к публикации / *Accepted*: 27.10.2025