

УДК 616.932:612.017.12:612.017

DOI: 10.14427/jipai.2026.1.20

## Некоторые аспекты формирования постинфекционного противохолерного иммунитета

И.А. Иванова, О.Г. Жукова, Н.Д. Омельченко, А.В. Филиппенко, А.А. Труфанова  
ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону

### Some aspects of post-infectious anti-cholera immunity formation

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

Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Rostov-on-Don, Russia

#### Аннотация

Цель обзора – анализ литературных источников, посвящённых изучению формирования постинфекционного противохолерного иммунитета. Проанализированы научные статьи, опубликованные в течение последних десятилетий российскими и зарубежными учёными в научных изданиях, представленных в базах данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus, РИНЦ, исследования которых касались расшифровки механизмов иммунного ответа у перенёсших холеру лиц. В обзоре обобщены сведения об основных антигенах холерного вибриона, вызывающих иммунологическую перестройку у больных холерой, а также данные о некоторых этапах активации врождённого иммунитета, формирования клеточного и гуморального постинфекционного противохолерного иммунного ответа. Результаты проведённого анализа литературы свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований по изучению отдельных популяций регуляторных и эффекторных клеток на разных этапах формирования противохолерного иммунитета, в том числе и иммунологической памяти, а также по выявлению факторов, способствующих её более длительному сохранению у переболевших лиц.

#### Ключевые слова

*Vibrio cholerae*, постинфекционный иммунитет, клеточный иммунный ответ, гуморальный иммунный ответ, иммунологическая память.

Анализ заболеваемости холерой в мире свидетельствует об усилении интенсивности эпидемического процесса в течение последних двадцати лет [1]. В 2024 г. более сорока стран сообщили о случаях холеры, в том числе и окончившихся летально. Сохраняется риск завоза инфекции и на территорию Российской Федерации, который обусловлен в основном трудовой миграцией [2].

#### Summary

The purpose of the review is to analyze publications on the formation of post-infectious anti-cholera immunity. The review analyzes scientific articles published in recent decades by Russian and foreign scientists in scientific journals listed in the PubMed, Web of Science, Google Scholar, Scopus, and RSCI databases, which focused on deciphering the mechanisms of immune response in individuals who have recovered from cholera. The review summarizes information about the main antigens of *Vibrio cholerae* that cause immunological changes in patients with cholera, as well as data on some stages of activation of innate immunity and the formation of cellular and humoral post-infection anti-cholera immune responses. The results of the literature analysis indicate the need for further research of individual populations of regulatory and effector cells at different stages of anti-cholera immunity development, including immunological memory, as well as identifying factors that contribute to its longer preservation in individuals who have recovered from the disease.

#### Keywords

*Vibrio cholerae*, post-infection immunity, cellular immune response, humoral immune response, immunological memory.

Существует мнение, что у перенёсших холеру формируется защита от повторного заражения в течение 3 лет, однако на этот процесс могут оказывать влияние группа крови, возраст, сопутствующие инфекции и другие факторы, такие как питание и микробиота [3].

Местный иммунитет, играющий важную роль в защите от повторного инфицирования возбудителем холеры, является частью единой иммунной

системы и не может существовать без изменений общей устойчивости организма, хотя наиболее сильная защита развивается в местах локализации патогена [4]. Основой для его реализации является лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками (MALT), которая представляет собой самую большую часть иммунной системы с клетками и факторами врождённого и приобретённого иммунитета [5,6]. Именно здесь происходит презентация антигена наивным Т- и В-клеткам, что приводит к активации адаптивного иммунного ответа слизистых оболочек [7].

Иммунитет, индуцируемый антигенами холерного вибриона, принято называть мукозальным (слизистым), поскольку ведущую роль в его формировании играет лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником, которая является самым большим органом системы иммунитета в организме. В лимфоидной ткани кишечника можно условно выделить две зоны. Индуктивная зона, в которой происходит распознавание, представление антигена и формирование популяции антиген-специфических Т- и В-лимфоцитов, представляет собой организованную лимфоидную ткань, включающую изолированные лимфоидные фолликулы, объединённые лимфоидные фолликулы или пейеровы бляшки (ПБ), мезентериальные лимфатические узлы [8]. Поскольку в лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, находится меньшее количество макрофагов, антигенпредставляющую функцию могут выполнять эпителиальные и дендритные клетки. Эпителиоциты секретируют цитокины, эйкозаноиды, оксид азота, ингибиторы провоспалительных агентов, цитокиновых рецепторов, молекул главного комплекса гистосовместимости и межклеточных взаимодействий, что позволяет участвовать им в реакциях воспаления и специфического иммунитета, выступая в роли эффекторов [9,10]. В состав ПБ, наряду с Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, дендритными клетками, входит молекулярно ассоциированный эпителий, составной частью которого является М-клетка [11]. Основной функцией этой уникальной структуры является захват и транспорт антигенов внутрь ПБ, где они в результате экзоцитоза освобождаются, фагоцитируются макрофагами и после процессинга представляются в комплексе с антигенами главного комплекса гистосовместимости II класса Т-хелперам 2 типа (Th2), активирующим В-клетки, которые затем из IgM<sup>+</sup> предшественников превращаются в IgA-продуцирующие В-лимфоциты, а также IgA<sup>+</sup> В-клетки памяти [12]. Вторая зона лимфоидной ткани, ассоци-

рованной с кишечником, эффекторная, состоит из диффузных лимфоидных элементов в виде интраэпителиальных лимфоцитов и лимфоцитов lamina propria. Интраэпителиальные лимфоциты, большинство из которых являются CD8<sup>+</sup> клетками и несут αβ- или γδ-Т-клеточные рецепторы, принимают участие в поддержании барьерной функции эпителия, отвечают за противоинфекционную защиту, регулируют кишечный гомеостаз и формирование адаптивного и врождённого иммунного ответа [13].

После того, как антигенспецифические Т- и В-лимфоциты покидают ПБ, они попадают в мезентериальный лимфатический узел, потом в грудной лимфатический проток и кровь, затем мигрируют в селезёнку; через несколько дней опять проникают в кровь и возвращаются в lamina propria эффекторной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником, где дифференцируются в эффекторные клетки, львиная доля которых (около 90%) являются продуцентами секреторного иммуноглобулина А (sIgA). Возвращаются «домой» также и антигенспецифические Т-лимфоциты, преимущественно Т-хелперы, усиливающие синтез sIgA посредством продукции цитокинов. Это явление получило название «хоминг лимфоцитов» [14,15]. Гуморальные факторы интегрин α4β7, хемокиновый рецептор CCR9 и др. способствуют осуществлению направленной миграции, а точками прикрепления являются хоминг-рецепторы клеток тканей [6].

Основным эффектором адаптивного слизистого иммунитета является sIgA, однако принимают участие и IgM, и IgG, но в меньшей мере [6]. Плазматические клетки собственной пластинки и ПБ синтезируют димерную молекулу IgA, которая, пройдя с помощью трансцитоза эпителиальную клетку, присоединяет секреторный компонент и превращается в sIgA, устойчивый к протеолизу. sIgA находится в кишечнике в растворённом состоянии в смеси с белком муцином - неспецифическим фактором противоинфекционной защиты [16]. Наряду с синтезом sIgA и хомингом лимфоцитов, особенностью мукозального иммунитета является наличие уникального для каждого органа набора клеточных популяций, имеющих собственный репертуар антиген-распознающих и адгезивных рецепторов и продуцирующих определённый спектр цитокинов, индуцирующих и регулирующих дифференцировку В-клеток в IgA-продуцирующие клетки [17]. Так, под влиянием трансформирующего фактора роста β в lamina propria происходит переключение плазматических клеток на синтез

IgA, этот процесс регулируют ИЛ-6 и ретиноидная кислота [12]. В присутствии ИЛ-6 В-клетки памяти очень быстро дифференцируются в IgA<sup>+</sup>-плазмоциты. ИЛ-10 усиливает дифференцировку и пролиферацию активированных В-клеток и Th-2, которые ответственны за реализацию гуморального типа иммунного ответа, выступая в качестве синергиста ИЛ-4. Также стимулируют пролиферацию В-лимфоцитов, особенно при вторичном иммунном ответе, ИЛ-3 и ИЛ-14 [18], а ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$  принимают участие в регуляции иммунного ответа слизистых [19].

Несмотря на проводимые в мире исследования, точный механизм формирования иммунитета против холеры полностью не расшифрован. Постоянно пополняемые сведения о пато- и иммуногенезе *V. cholerae* позволяют получить некоторое представление о том, как холерные вибрионы активируют различные звенья системного и местного клеточного и гуморального иммунного ответа.

#### **Наиболее важные протективные антигены холерного вибриона**

Основными антигенами, способными вызывать иммунологическую перестройку организма, являются холерный токсин (ХТ), липополисахарид (ЛПС), белки наружных мембран, пили адгезии.

ХТ представляет собой А-В-тип АДФ-рибозилирующего токсина. Субъединица А состоит из двух ковалентно связанных дисульфидной связью полипептидных цепей, обладающих разной биологической активностью: А1 обеспечивает токсическое действие, а А2 – проникновение А1 в клетку. Субъединица В содержит пять идентичных пептидов, окружающих кольцеобразно стержень, содержащий А1 пептид, а пептид А2 соединяет А1 пептид с В кольцом с помощью дисульфидной связи [15]. Субъединица В связывается с пятью рецепторами микроворсинок и плазмолеммы энтероцитов – ганглиозидами Gm1, что приводит к разрыву дисульфидной связи и образованию гидрофобного канала, через который А1 проникает в клетку макроорганизма и активирует аденилатциклазную систему [20]. Внутриклеточной мишенью А1 служит ГТФ-связывающий белок, в результате рибозилирования которого нарушается его способность участвовать в гидролизе ГТФ до ГДФ. Это приводит к повышению концентрации цАМФ, что в свою очередь вызывает нарушение электролитного обмена клеток и формирование специфического холерного синдрома [21]. Существовало мнение, что из-за наличия токсичной части субъединица А не играет важной роли в иммунном ответе, но

недавние исследования показали, что антитела против субъединицы А способны нейтрализовать токсин в очень низких концентрациях у людей, живущих в районах, эндемичных по холере [22]. Получены доказательства участия субъединицы В ХТ не только в формировании анитоксического иммунитета, но и во взаимодействии с антигенспецифическими иммуноглобулинами, индукции сигналов, связанных с активацией клеток, экспрессией поверхностных молекул и продукцией цитокинов [23-25], а также наличия у неё адьювантных свойств, благодаря которым субъединица В может вызывать активацию иммунной системы слизистых оболочек [26].

Другим компонентом клеточной оболочки грамотрицательных бактерий, обладающим антигенными, иммуномодулирующими и протективными свойствами, является ЛПС, обеспечивающий формирование антибактериального иммунитета к *V. cholerae* [27]. О-специфическая полисахаридная часть ЛПС иммунологически более эффективна, чем гликолипидная [28]. В-клетки памяти, специфичные к О-антигену, сохраняются на поверхности слизистых оболочек в течение длительного времени, а антитела к нему способствуют захвату и устранению возбудителя, а также нарушению функции жгутиков холерных вибрионов, что препятствует, за счёт снижения подвижности, колонизации тонкого кишечника и обеспечивает большую эффективность данных иммуноглобулинов в защите от холеры по сравнению с анитоксическими [29]. Установлено наличие более высоких титров вибриоцидных антител у переболевших холерой. Кроме того, снижение продолжительности защиты при противохолерной вакцинации связывают с низким уровнем их продукции, в том числе и у детей младше 5 лет [30].

Видоспецифические антигены – белки внешней мембраны (Omp) вызывают образование агглютинирующих и вибриоцидных антител, перекрёстно реагирующих с вибрионами разных серогрупп. OmpU *V. cholerae* играет важную роль активации врождённого иммунитета, взаимодействует с TLR2, индуцирует экспрессию цитокинов, в частности ИЛ-8, что приводит к развитию воспалительных реакций в кишечнике [31,32], а также является основным антигеном белковой природы, против которого вырабатывается гуморальный ответ у переболевших холерой лиц [33]. Показано, что OmpW совместно с субъединицей В ХТ обладает иммуногенной и протективной активностью [34].

Токсин-корегулируемые пили адгезии (TCP) обладают иммуногенными свойствами, индуци-

руя синтез антител непосредственно к белкам, входящим в состав их дисульфидной петли [35], предотвращая развитие инфекционного процесса на его первой стадии – колонизации. Сконструированные ТСП-экспрессирующие штаммы *V. cholerae* вызывали у иммунизированных животных формирование выраженного гуморального иммунного ответа против ТсрА *in vivo* [36]. Выявлена способность субъединиц пилей ТсрА и жгутиков FlaA активировать гуморальное звено иммунитета у мышей после вакцинации этими рекомбинантными белками, а у животных, иммунизированных ТсрВ, – клеточного иммунного ответа [37].

Активацию иммунокомпетентных клеток способен вызывать гемолизин *V. cholerae*, находящийся в форме олигомера, в отличие от мономера, обладающего гемолитической активностью [38]. Иммуногенной активностью обладают также другие энтеротоксины *V. cholerae* [39], белок теплового шока [40], флагеллины и ряд ферментов [41–44].

#### Активация врождённого иммунитета

У больных холерой в острой фазе заболевания активируется система врождённого иммунитета [45]. Колонизация *V. cholerae* тонкого кишечника вызывает расширение межклеточных пространств и приток нейтрофилов, тучных клеток, макрофагов и дендритных клеток, контакт которых с возбудителем приводит к их активации и развитию провоспалительных реакций [46].

Антигены могут трансцитозироваться из просвета кишечника как М-клетками для дальнейшего поглощения близлежащими дендритными клетками, так и непосредственно дендритными клетками, которые, мигрируя в лимфатические узлы, захватывают антигены из просвета кишечника, образуя плотные контакты с эпителиальными клетками кишечника [46].

ЛПС, ХТ, OmpU и флагеллины *V. cholerae* действуют в качестве патогенассоциированных молекулярных паттернов (РАМР) и распознаются внеклеточными и внутриклеточными рецепторами распознавания образов (PRR), запуская активацию центральных путей врождённого иммунитета через MyD88, MAPK и NF- $\kappa$ B, что в свою очередь приводит к секреции провоспалительных цитокинов [47].

ЛПС в первые часы инфицирования взаимодействует с комплементом, стимулируя миграцию лимфоцитов и лейкоцитов к месту локализации вибрионов [48]. ХТ также активирует эффекторы врождённого иммунитета при холерной инфек-

ции [49] за счёт увеличения внутриклеточного ЦАМФ, что в свою очередь приводит к выработке IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и IL-6 [50,51]. ХТ индуцирует синтез макрофагами ИЛ-1 и особенно ФНО- $\alpha$ , с чем связан апоптогенный эффект этого токсина, субъединица А которого относится к СА [52]. В субъединица ХТ в сочетании с ЛПС, действуя через пириновые и NLRP3-инфламмосомы, вызывает выработку IL-1 $\beta$  резидентными перитонеальными макрофагами [53]. Показано также, что ХТ способствует созреванию дендритных клеток, стимулируя экспрессию МНС класса II и костимулирующих молекул, и миграции этих клеток в зоны, где происходит презентация антигена. ХТ также индуцирует продукцию дендритными клетками цитокинов, стимулирующих Th17, в том числе IL-6, который способствует дифференцировке Th17-клеток [47]. OmpU также способен запускать продукцию IL-6, IL-8 и MCP-1 (CCL2) дендритными клетками [32]. Цитолизин холерного вибриона, который является важным фактором патогенности, способен вызывать активацию дендритных клеток, макрофагов и нейтрофилов, используя гетеродимер Toll-подобных рецепторов (TLR) 1 и 4 для индукции провоспалительных реакций. Причём для индукции провоспалительных процессов макрофаги задействуют комбинацию TLR 1/4, используя цитолизин в качестве РАМР [46]. Показано, что флагеллины *V. cholerae* вызывают экспрессию ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-8 кишечными эпителиальными клетками путём взаимодействия с TLR5 и активации путей NF- $\kappa$ B и MAPK [54].

На клеточной линии моноцитоподобных клеток человека THP-1 установлено, что данные клетки под воздействием живых токсигенных холерных вибрионов повышают экспрессию IL-23 [55], а при добавлении ЛПС *V. cholerae* – TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и MIP-3 $\alpha$  за счёт взаимодействия с TLR4 и последующей активации пути MyD88 [47]. Следует отметить, что IL-23 и IL-1 $\beta$  необходимы для дифференцировки Th17-клеток [56].

Под влиянием хемоаттрактанта IL-8 в очаг холерной инфекции привлекаются нейтрофилы и Т-клетки [57], а хемокин CCL2 индуцирует миграцию моноцитов, дендритных клеток и Т-клеток памяти. В результате клетки врождённого иммунитета, особенно нейтрофилы, рекрутируются в очаг инфекции во время острой фазы холеры [58], а секреция IL-6 кишечными эпителиальными клетками вызывает дегрануляцию нейтрофилов в просвет кишечника [59]. Зарубежными исследователями высказано утверждение, что нейтрофилы во время провоспалительной фазы инфекции способствуют сдерживанию *V. cholerae*

в тонком кишечнике, препятствуя их дальнейшему распространению [60,61]. В то же время есть сведения, свидетельствующие о способности *V. cholerae* разрушать внеклеточные ловушки нейтрофилов с помощью внеклеточных нуклеаз и уклоняться от них [62,63].

На ранней стадии холерной инфекции как в крови, так и в кале наблюдается повышение медиаторов врождённого иммунного ответа, таких как TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , оксид азота, а также некоторых дефензинов и других бактерицидных белков [49], а в двенадцатиперстной кишке – увеличение количества двойной оксидазы-2 и синтазы оксида азота [50].

Таким образом, на начальных этапах инфицирования в кишечнике развивается воспалительный ответ, необходимый, по мнению зарубежных авторов, для формирования напряжённого мукозального иммунитета против *V. cholerae* [64,65]. Макрофаги распознают антигены холерного вибриона и, за счёт выработки цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-17, привлекают Т- и В-лимфоциты в очаг воспаления [66], стимулируют их дифференцировку [67].

#### **Некоторые этапы формирования клеточного постинфекционного противохолерного иммунитета**

У инфицированного человека возбудитель холеры вызывает эффективный иммунизационный процесс, который стимулируется размножающимися *in vivo* вибрионами и продуктами их жизнедеятельности. Как и другие внеклеточно локализованные микроорганизмы, холерные вибрионы запускают дифференцировку Th-0 в Th-2, которые направляют развитие иммунного ответа по гуморальному типу. Однако, ХТ, являясь суперантигеном, индуцирует не только продукцию IL-4, IL-5, IL-6 и IL-10 Th2 [68], но и секрецию Th1 цитокинов IL-2, IFN- $\gamma$  [69]. Установлено, что активированные ХТ дендритные клетки синтезируют целый комплекс регуляторных пептидов, которые влияют на Th17 [47]. Так, продуцируемые под влиянием ХТ макрофагами и дендритными клетками lamina propria цитокины TFP- $\beta$ , IL-6 и IL-23 участвуют в дифференцировке Th-0 в эффекторные Th-17, в свою очередь секретирующие провоспалительные цитокины [70], а сочетание TFP- $\beta$  с IL-10 и ретиноидной кислотой способствует дифференциации Th-0 в Treg [12,71]. Установлено, что лимфоциты lamina propria двенадцатиперстной кишки на острой стадии холеры экспрессируют значительные количества IL-6, IL-8, IL-12 $\beta$  и IL-

17 [65], а в крови через неделю после заражения наблюдается повышенная продукция IFN- $\gamma$  и IL-17 активированными Th1 и Th17 [64], а также увеличение количества В-лимфоцитов. Известно, что Th17 и другие клетки, продуцирующие IL-17, играют важную роль в антибактериальной защите слизистых оболочек, что подчёркивает значимость ответа Th17 на *V. cholerae* [56]. IL-23 и IL-1 $\beta$  также регулируют дифференцировку Th17 [47].

Возбудитель холеры способен активировать фолликулярные Т-хелперы (Tfh), которые играют важную роль в формировании зародышевых центров, выработке высокоаффинных антител и образовании В-клеток памяти [72]. Показано, что в острой фазе инфекции количество циркулирующих Tfh-клеток значительно увеличивается, что положительно влияет на количество антигенспецифических В-клеток и последующую выработку специфических иммуноглобулинов [73].

У выздоравливающих от холеры пациентов повышается число мигрирующих в кишечник CD4<sup>+</sup> лимфоцитов, а максимальное количество CD8<sup>+</sup> клеток достигается в крови к концу третьей недели после начала заболевания [47]. Показано также, что у перенёсших инфекцию лиц под влиянием IL-23 происходит дифференцировка Th17 в Tfh-клетки, которые поддерживают циркуляцию популяции В-клеток памяти [55].

Развивается местный и системный антитоксический и антибактериальный иммунитет [74], причём антибактериальный, предотвращающий адгезию вибрионов к слизистой кишечника на первых этапах инфицирования организма, по мнению исследователей, имеет большее значение в противохолерной защите, чем антитоксический [75], как и формирование местного иммунитета по сравнению с системным [15].

#### **Некоторые особенности формирования гуморального иммунного ответа у перенёсших холеру лиц**

В процессе развития адаптивного иммунного ответа через неделю после заражения у заболевших регистрируется максимальное увеличение плазмобластов на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки [15], количество которых коррелирует с уровнем специфических плазматических клеток, выявляемых в течение шести месяцев после инфекции. Показано также, что присутствие плазмобластов CCR9<sup>+</sup> обеспечивает продукцию специфических антител на слизистых в течение года за счёт долгосрочных реакций плазматических клеток [76]. Продemonстрирована способность CXCR5<sup>+</sup>Т-фолликулярных

хелперов-подобных МАТТ-клеток оказывать помощь В-клеткам *in vivo* после инфицирования холерными вибрионами: перенос этих клеток мышам с дефицитом  $\alpha\beta$  Т-лимфоцитов увеличивал дифференцировку В-клеток и продукцию специфических антител в сыворотке крови [77].

Специфическим антителам, в первую очередь sIgA, принадлежит основная роль в реализации гуморального иммунного ответа при холере. Иммуноглобулины образуются к любым структурам холерного вибриона, однако наибольшей эффективностью обладают антитела к ХТ, к полисахаридной части О-антигена и белкам наружных мембран [78,79]. Показано, что выделенные от больных холерой антитела к О-антигену холерного вибриона способны ингибировать подвижность возбудителя холеры, тем самым препятствовать колонизации и его выживанию в тканях тонкого кишечника, обеспечивая защиту от заражения [80]. Следует отметить, что возбудитель холеры может либо активировать, либо выключать гены вирулентности (в частности поверхностного адгезина), что препятствует связыванию с sIgA и позволяет колонизировать кишечник [81].

Наряду с местным иммунным ответом развивается и системный гуморальный иммунный ответ. Специфические антитела циркулируют в периферической крови людей как перенёсших инфекцию, так и вакцинированных [82,83]. Предполагается, что сывороточные иммуноглобулины, особенно класса G, диффундируют в просвет кишечника и принимают участие в реализации местного иммунитета.

У больных холерой в сыворотке крови регистрируется высокий уровень антител к О-антигену холерного вибриона, обладающих вибриоцидной активностью, причём при 0 группе крови титр данных иммуноглобулинов более низкий, чем у заболевших с другими группами крови [84]. Следует подчеркнуть, что титр вибриоцидных антител в сыворотке крови является наиболее часто применяемым маркером для оценки напряжённости иммунитета к холере [85,86]. Появились сведения о том, что профили антител к В субъединице ХТ, сиалидазе, HlyA и TsrA возбудителя холеры сопоставимы в плазме крови и слюне [87].

У инфицированных холерой лиц, наряду с продукцией специфических иммуноглобулинов в кишечнике и сыворотке крови, регистрируется образование специфических антителообразующих клеток, В- и Т-клеток памяти. Установлено, что примерно через год после выздоровления титры вибриоцидных, антитоксических анти-

тел снижаются до исходного уровня, однако напряжённость противохолерного иммунитета у переболевших может сохраняться до трёх лет [88], что может быть связано с формированием иммунологической памяти [89], обусловленной наличием В-клеток памяти в лимфоидной ткани кишечника, для сохранения которых необходим ответ Т-клеток на антигены *V. cholerae* [90]. У перенёсших холеру зарегистрировано появление В-клеток памяти IgG и IgA изотипов к серовар-специфичному ЛПС *V. cholerae* O1 и субъединице В ХТ [85].

Со временем иммунологическая память о возбудителе холеры слабеет, поскольку слизистая оболочка тонкой кишки быстро обновляется и запас иммунологической информации о действии холерных антигенов во вновь образующихся клетках уменьшается. Однако В-клетки памяти других органов способны сохранять информацию, что способствует поддержанию циркуляции специфических иммуноглобулинов в крови и транспорту их в желудочно-кишечный тракт. Высказано мнение, что именно *В-клеткам памяти, специфичным О-антигену V. cholerae*, принадлежит ключевая роль в поддержании долговременного противохолерного иммунитета, даже при отсутствии в сыворотке вибриоцидных антител [85,91,92].

### Заключение

Таким образом, проведённый анализ литературных источников свидетельствует о том, что в последние годы вектор исследований направлен на оценку врождённого иммунитета при холере, а также на изучение, наряду с гуморальными, механизмов клеточного иммунного ответа у перенёсших эту инфекцию лиц.

Показана важная роль развития воспаления в месте локализации патогена, обуславливающая в дальнейшем формирование напряжённого адаптивного мукозального иммунитета против *V. cholerae* [65]. Мнение некоторых зарубежных исследователей о холере как невоспалительном диарейном заболевании связано, по-видимому, со способностью холерных вибрионов снижать воспалительную реакцию за счёт продукции токсина MARTX, который ингибирует фагоцитоз и, подавляя сигналы врождённого иммунитета в эпителиальных клетках кишечника, предотвращает привлечение нейтрофилов к месту проникновения возбудителя [93]. Полученные в настоящее время данные убедительно свидетельствуют о том, что холерная инфекция активирует врождённый иммунитет в месте

заражения, в первую очередь нейтрофилы и соответствующие им эффекторные молекулы. Последующий адаптивный ответ характеризуется выработкой Th1, Th17 и Tfh CD4+ лимфоцитов, которые регулируют и стимулируют выработку антител к холерному токсину и другим поверхностным антигенам.

Несмотря на многоплановое изучение постинфекционного противохолерного иммунитета, необходимо дальнейшее проведение исследований по детальной оценке иммунных реакций при заражении *V. cholerae*, определения их положительного либо отрицательного влияния на организм инфицированного. Требуется расшифровка связанных с активацией дополнительных механизмов, при

которых индуцируется ранняя провоспалительная клеточная иммунная реакция, обусловленная T-лимфоцитами [64], изучение отдельных популяций регуляторных и эффекторных клеток на разных этапах формирования противохолерного иммунитета, в том числе и иммунологической памяти, поиск факторов, способствующих её более длительному сохранению у переболевших. Особое внимание следует уделить изучению других антигенов *V. cholerae* с целью определения их роли в индуцировании эффекторных механизмов иммуногенеза возбудителя холеры. Важной проблемой является отсутствие надёжных маркеров, позволяющих оценивать напряжённость противохолерного иммунитета *in vitro* и *in vivo*.

## Литература

1. Попова А.Ю., Носков А.К., Ежлова Е.Б., и др. Эпидемиологическая ситуация по холере в Российской Федерации в 2023 г. и прогноз на 2024 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2024;(1):76–88. doi:10.21055/0370-1069-2024-1-76-88.
2. Кругликов В.Д., Гаевская Н.Е., Монахова Е.В., и др. Анализ особенностей эпидемиологической ситуации по холере в 2024 г. в мире, в Российской Федерации и прогноз её развития на 2025 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2025;1:35–47. doi:10.21055/0370-1069-2025-1-35-47.
3. Naidu A., Lulu S.S. Mucosal and systemic immune responses to *Vibrio cholerae* infection and oral cholera vaccines (OCVs) in humans: a systematic review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(12):1307–1318. doi:10.1080/1744666X.2022.2136650.
4. Медуницын Н.В. Вакцинология. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Триада-Х; 2004. 448 с.
5. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. РМЖ. 2018;8(1):19–27.
6. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В., и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Медицинский совет. 2019;11:100–107. doi:10.21518/2079-701X-2019-11-100-107.
7. Coffey J.W., Gaiha G.D., Traverso G. Oral Biologic Delivery: Advances Toward Oral Subunit, DNA, and mRNA Vaccines and the Potential for Mass Vaccination During Pandemics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021;61:517–540. doi:10.1146/annurev-pharmtox030320-092348.
8. Ramiro-Puig E., Perez-Cano F.J., Castellote C. The bowel: A key component of the immune system. *Rev. Esp. Enferm. Dig. (Madrid)*. 2008;100:29–34. doi:10.4321/s1130-01082008000100006.
9. Bandyopadhyaya A., Sarkar M., Chaudhuri K. Transcriptional upregulation of inflammatory cytokines in human intestinal epithelial cells following *Vibrio cholerae* infection. *FEBS J*. 2007;274(17):4631–4642. doi:10.1111/j.1742-4658.2007.05991.x.
10. Пинегин Б.В., Пащенко М.В., Пинегин В.Б., и др. Эпителиальные клетки слизистых оболочек и новые подходы к иммунопрофилактике и иммунотерапии инфекционных заболеваний. *Иммунология*. 2020;41(6):486–500. doi:10.33029/0206-4952-2020-41-6-486-500.
11. Freytag L.C., Clements J.D. Mucosal adjuvants. *Vaccine*. 2005;23(15):1804–1813. doi:10.1016/j.vaccine.2004.11.010.
12. Van Wijk F., Cheroutre H. Intestinal T cells: Facing the mucosal immune dilemma with synergy and diversity. *Semin. Immunol*. 2009;21:130–138. doi:10.1016/j.smim.2009.03.003.
13. Курбачева О.М., Амантурлиева М.Е. Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(2):32–46. doi:10.20538/1682-0363-2017-2-32-46.
14. Карамов Э.В., Гарманова А.В., Хаитов Р.М. Мукозный иммунитет и его особенности. *Иммунология*. 2008;6:377–384.
15. Ryan E.T., Leung D.T., Jensen O., et al. Systemic, mucosal, and memory immune responses following cholera. *Trop Med Infect Dis*. 2021;27(6(4)):192. doi:10.3390/tropicalmed6040192.
16. Rodriguez A., Tjarnlund A., Ivanji J. Role of IgA in the defense against respiratory infections IgA deficient mice exhibited increased susceptibility to intranasal infection with *Mycobacterium bovis* BCG. *Vaccine*. 2005;23(20):2565–2572. doi:10.1016/j.vaccine.2004.11.032.
17. Arce S., Nawar H.F., Russell M.W., et al. Differential binding of *Escherichia coli* enterotoxins LT-IIa and LT-IIb and of cholera toxin elicits differences in apoptosis, proliferation, and activation of lymphoid cells. *Infect. Immun*. 2005;73(5):2718–2727. doi:10.1128/IAI.73.5.2718-2727.2005.
18. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2008. 550 с.
19. Viana C.F., Melo D.H., Carneiro-Filho B.A. Pro-inflammatory effects of cholera toxin: role of tumor necrosis factor alpha. *Toxicon*. 2002;40(10):1487–1494. doi:10.1016/s0041-0101(02)00170-8.
20. Soo J.C., Zhang J., He Q., et al. Surface immobilized cholera toxin B subunit (CTB) facilitates vesicle docking, trafficking and exocytosis. *Integr. Biol. (Camb)*. 2010;2(5-6):250–257. doi:10.1039/c0ib00006j.
21. Teter K., Jobling M.G., Holmes R.K. Vesicular transport is not required for the cytoplasmic pool of cholera toxin to interact with the stimulatory alpha subunit of heterotrimeric G protein. *Infect. Immun*. 2004;72(12):6826–6835. doi:10.1128/IAI.72.12.6826-6835.2004.
22. Clemens D.D., Nair G.B., Ahmed T., et al. Cholera. *Lancet*. 2017;390(101):1539–1549. doi:10.1016/S0140-6736(17)30559-7.
23. Ключева С.Н., Шуковская Т.Н., Шмелькова Т.П., и др. Иммунологическая характеристика В-субъединицы холерного токсина. Проблемы особо опасных инфекций. 2012;3(103):67–70. doi:10.21055/0370-1069-2012-3-67-70.
24. Orimo T., Sasaki I., Hemmi H., et al. Cholera toxin B induces interleukin-1 $\beta$  production from resident peritoneal macrophages through the pyrin inflammasome as well as the NLRP3 inflammasome. *Int Immunol*. 2019;31(10):657–668. doi:10.1093/intimm/dxz004.

25. Ramamurthy T., Nandy R.K., Mukhopadhyay A.K., et al. Virulence regulation and innate host response in the pathogenicity of *Vibrio cholerae*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;30(10):572096. doi:10.3389/fcimb.2020.572096.
26. De-Simone S.G., Napoleão-Pêgo P., Gonçalves P.S., et al. B-Cell Epitope mapping of the *Vibrio cholerae* toxins A, B, and P and an ELISA assay. *Int J Mol Sci.* 2022;28(24(1)):531. doi:10.3390/ijms24010531.
27. Fasihi-Ramandi M., Ghobadi-Ghadikolaee H., Ahmadi-Renani S., et al. *Vibrio cholerae* lipopolysaccharide loaded chitosan nanoparticle could save life by induction of specific immunoglobulin isotype. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2018;46(1):56-61. doi:10.1080/21691401.2017.1290646.
28. Paulovicova E., Kovacova E., Bystricky S. *Vibrio cholerae* O1 Ogawa detoxified lipopolysaccharide structures as inducers of cytokines and oxidative species in macrophages. *J. Med. Microbiol.* 2010;59(2):158-164. doi:10.1099/jmm.0.013599-0.
29. Harris J.B. Cholera: immunity and prospects in vaccine development. *J. Infect. Dis.* 2018; 218:S141-S146. doi:10.1093/infdis/jiy414.
30. Ritter A.S., Chowdhury F., Franke M.F., et al. Vibriocidal titer and protection from cholera in children. *Open Forum Infect. Dis.* 2019;11(6(4)):ofz057. doi:10.1093/ofid/ofz057.
31. Yang J.S., Kim H.J., Kang S.S., et al. TLR2, but not TLR4, plays a predominant role in the immune responses to cholera vaccines. *J. Leukoc. Biol.* 2015;98(4):661-669. doi:10.1189/jlb.4A1014-498R.
32. Yang J.S., Jeon J.H., Jang M.S., et al. *Vibrio cholerae* OmpU induces IL-8 expression in human intestinal epithelial cells. *Mol Immunol.* 2018;93:47-54. doi:10.1016/j.molimm.2017.11.005.
33. Aung K.M., Sjöström A.E., von Pawel-Rammingen U., Riesbeck K., et al. Naturally occurring igg antibodies provide innate protection against *Vibrio cholerae* bacteremia by recognition of the Outer Membrane Protein U. *J Innate Immun.* 2016;8(3):269-283. doi:10.1159/000443646.
34. Vakili A., Mousavi Gargari S.L., Nazarian S., et al. Designing and expression of recombinant chimeric protein containing CtxB and OmpW from *Vibrio cholerae* and evaluation of its immunogenicity. *Iran J. Immunol.* 2018;15(3):207-220. doi:10.22034/IJI.2018.39390.
35. Rollenhagen J.E., Kalsy A., Cerda F., et al. Transcutaneous immunization with toxin-coregulated pilin A induces protective immunity against *Vibrio cholerae* O1 El Tor challenge in mice. *Infect. Immun.* 2006;74(10):5834-5839. doi:10.1128/IAI.00438-06.
36. Kim E.J., Bae J., Ju Y.-J., et al. Inactivated *Vibrio cholerae* strains that express TcpA via the toxT-139F allele induce antibody responses against TcpA. *J Microbiol Biotechnol.* 2022;28(32(11)):1396-1405. doi:10.4014/jmb.2209.09001.
37. Molaee N., Mosayebi G., Amozande-Nobaveh A., et al. Evolution of the immune response against recombinant proteins (TcpA, TcpB, and FlaA) as a candidate subunit cholera vaccine. *J. Immunol. Res.* 2017;7:791-797. doi:10.1155/2017/2412747.
38. Mukherjee G., Biswas A., Banerjee K.K., et al. *Vibrio cholerae* hemolysin is apoptogenic to peritoneal B-1a cells but its oligomer sheperd the cells for IgA response. *Mol. Immunol.* 2008; 45(1):266-270. doi:10.1016/j.molimm.2007.04.024.
39. Bina J., Zhu J., Dziejman M., et al. Tox R regulon of *Vibrio cholerae* and its expression in vibrios shed by cholera patients. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2003;100(5):2801-2806. doi:10.1073/pnas.2628026100.
40. Mazumdar S., Bhattacharyya S., Ghosh S., et al. The role of a heat shock protein from *Vibrio cholerae* 0139 in the gut immune response. *Mol. Cell. Biochem.* 2007;297(1-2):9-19. doi:10.1007/s11010-006-9316-2.
41. Громова О.В., Кузьмиченко И.А., Киреев М.Н. и соавт. Фосфатазная активность в холерной химической вакцине и ее компонентах. Проблемы особо опасных инфекций. 2012;3(113):58-60. doi:10.21055/0370-1069-2012-3-58-60.
42. Charles R.C., Nakajima R., Liang L., et al. Plasma and mucosal immunoglobulin M, immunoglobulin A, and immunoglobulin G responses to the *Vibrio cholerae* O1 protein immunome in adults with cholera in Bangladesh. *J. Infect. Dis.* 2017;216(1):125-134. doi:10.1093/infdis/jix253.
43. Kaisar M.H., Bhuiyan M.S., Akter A., et al. *Vibrio cholerae* sialidase-specific immune responses are associated with protection against cholera. *mSphere.* 2021;28(6(2)):01232-20. doi:10.1128/mSphere.01232-20.
44. Chowdhury F., Akter A., Bhuiyan T.R., et al. Long-term sialidase-specific immune responses after natural infection with cholera: Findings from a longitudinal cohort study in Bangladesh. *Front Immunol.* 2022;13:1067737. doi:10.3389/fimmu.2022.1067737.
45. Flach C.F., Qadri F., Bhuiyan T.R., et al. Broad up-regulation of innate defense factors during acute cholera. *Infect. Immun.* 2007;75(5):2343-2350. doi:10.1128/IAI.01900-06.
46. Gandhi S., Puravankara S., Mondal A.K., et al. *Vibrio cholerae* cytolysin induces pro-inflammatory and death signals through novel TLR assembly. *PLoS Pathog.* 2025 Apr 4;21(4):e1013033. doi:10.1371/journal.ppat.1013033.
47. Montero D.A., Vidal R.M., Velasco J., et al. *Vibrio cholerae*, classification, pathogenesis, immune response, and trends in vaccine development. *Front Med (Lausanne).* 2023;5:10:1155751. doi:10.3389/fmed.2023.1155751.
48. Лобанов В.В. Роль липополисахарида при воздействии комплемента на грамотрицательные бактерии. Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. 2004;5:114-118.
49. Terrinoni M., Holmgren J., Lebens M., et al. Requirement for cyclic amp/protein kinase a-dependent canonical nfkb signaling in the adjuvant action of cholera toxin and its non-toxic derivative mmCT. *Front. Immunol.* 2019;10:269. doi:10.3389/fimmu.2019.00269.
50. Bourque D.L., Bhuiyan T.R., Genereux D.P., et al. Analysis of the human mucosal response to cholera reveals sustained activation of innate immune signaling pathways. *Infect Immun.* 2018;86(2):e00594-17. doi:10.1128/IAI.00594-17.
51. Kim M.S., Yi E.J., Kim Y.I., et al. ERdj5 in innate immunity cells is a decisive factor in the adjuvance of cholera toxin in the mucous membrane. *Front Immunol.* 2019;10:1249. doi:10.3389/fimmu.2019.01249.
52. Омельченко Н.Д., Иванова И.А., Киселева А.К. Изучение спектра цитокинов, индуцированных антигенами холерного вибриона, и их влияния на апоптогенную активность. Цитокины и воспаление. 2014;13(1):114.
53. Sasaki I., Fukuda-Ohta Y., Nakai C., et al. A stress sensor, IRE1 $\alpha$ , is required for bacterial-exotoxin-induced interleukin-1 $\beta$  production in tissue-resident macrophages. *Cell Rep.* 2024 Apr 23;43(4):113981. doi:10.1016/j.celrep.2024.113981.
54. Harrison L.M., Rallabhandi P., Michalski J., et al. *Vibrio cholerae* flagellins induce Toll-like receptor 5-mediated interleukin-8 production through mitogen-activated protein kinase and NF-kappaB activation. *Infect Immun.* 2008;76(12):5524-34. doi:10.1128/IAI.00843-08.
55. Weil A.A., Ellis C.N., Debela M.D., et al. Posttranslational regulation of il-23 production distinguishes the innate immune responses to live toxigenic versus heat-inactivated *Vibrio cholerae*. *mSphere.* 2019;21(4(4)):e00206-19. doi:10.1128/mSphere.00206-19.
56. Khader S.A., Gaffen S.L., Kolls J.K. Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa. *Mucosal Immunol.* 2009;2(5):403-11. doi:10.1038/mi.2009.100.
57. Remick D.G. Interleukin-8. *Crit Care Med.* 2005;33(12 Suppl):S466-7. doi:10.1097/01.ccm.0000186783.34908.18.
58. Pulimood A.B., Ramakrishna B.S., Rita A.B., et al. Early activation of mucosal dendritic cells and macrophages in acute *Campylobacter colitis* and cholera: An in vivo study. *J*

- Gastroenterol Hepatol. 2008;23(5):752-758. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05325.x.
59. Sitaraman S.V., Merlin D., Wang L., et al. Neutrophil-epithelial crosstalk at the intestinal luminal surface mediated by reciprocal secretion of adenosine and IL-6. *J Clin Invest*. 2001;107(7):861-869. doi:10.1172/JCI11783.
60. Queen J., Satchell K.J. Neutrophils are essential for containment of *Vibrio cholerae* to the intestine during the proinflammatory phase of infection. *Infect. Immun*. 2012;80(8):2905-2913. doi:10.1128/IAI.00356-12.
61. Queen J., Satchell K.J. Promotion of colonization and virulence by cholera toxin is dependent on neutrophils. *Infect. Immun*. 2013;81(9):3338-3345. doi:10.1128/IAI.00422-13.
62. Delgado-Rizo V., Martínez-Guzmán M.A., Iñiguez-Gutierrez L., et al. Neutrophil extracellular traps and its implications in inflammation: an overview. *Front Immunol*. 2017;8:81. doi:10.3389/fimmu.2017.00081.
63. Farr D., Nag D., Chazin W.J., et al. Neutrophil-associated responses to *Vibrio cholerae* infection in a natural host model. *Infect Immun*. 2022;17(90(3)):e0046621. doi:10.1128/iai.00466-21.
64. Kuchta A., Rahman T., Sennott E.L. et al. *Vibrio cholerae* O1 infection induces pro-inflammatory CD4+ T cell responses in blood and intestinal mucosa of infected humans. *Clin. Vaccine Immunol*. 2011;18(8):1371-1377. doi:10.1128/CDVI.05088-11.
65. Ellis C.N., LaRocque R.C., Uddin T. et al. Comparative proteomic analysis reveals activation of mucosal innate immune signaling pathways during cholera. *Infect Immun*. 2015;83(3):1089-1093. doi:10.1128/IAI.02765-14.
66. Bitar A., Aung K.M., Wai S.N., et al. *Vibrio cholerae* derived outer membrane vesicles modulate the inflammatory response of human intestinal epithelial cells by inducing microRNA-146a. *Sci Rep*. 2019;9(1):7212. doi:10.1038/s41598-019-43691-9.
67. Weil A.A., Becker R.L., Harris J.B. *Vibrio cholerae* at the intersection of immunity and the microbiome. *mSphere*. 2019;27(4(6)):e00597-19. doi:10.1128/mSphere.00597-19.
68. Kataoka K., Fujihashi K., Sekine S., et al. Nasal cholera toxin elicits IL-5 and IL-5 receptor alpha-chain expressing B-1a B cells for innate mucosal IgA antibody responses. *J. Immunol*. 2007;178(10):6058-6065. doi:10.4049/jimmunol.178.10.6058.
69. Cooper P.J., Chico M., Sandoval C., et al. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with suppression of the interleukin-2 response to recombinant cholera toxin B subunit following vaccination with the live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *Infect. Immun*. 2001;69(3):1574-1580. doi:10.1128/IAI.69.3.1574-1580.
70. Abraham C., Cho J.H. IL-23 and autoimmunity: new insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Med*. 2009;60:97-110. doi:10.1146/annurev.med.60.051407.123757.
71. Mowat A.M., Bain C.C. Mucosal macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *J. Innate Immun*. 2011;3:550-564. doi:10.1159/000329099.
72. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity*. 2014;41(4):529-42. doi:10.1016/j.immuni.2014.10.004.
73. Rashu R., Bhuyan T. R., Hock M. R., et al. Interaction of related T and B cells and association of follicular T helper cells with B cell responses in adult Bangladeshis infected with *Vibrio cholerae* O1. *Microbes Infect*. 2019;21:176-83. doi:10.1016/j.micinf.2018.12.002.
74. Holmgren J. An update on cholera immunity and current and future cholera vaccines. *Trop. Med. Infect. Dis*. 2021;6(2):64. doi:10.3390/tropicalmed6020064.
75. Kamruzzaman M., Kelly M., Charles R.C., et al. Defining polysaccharide-specific antibody targets against *Vibrio cholerae* O139 in humans following o139 cholera and following vaccination with a commercial bivalent oral cholera vaccine, and evaluation of conjugate vaccines targeting O139. *MSphere*. 2021;25(6(4)):e0011421. doi:10.1128/mSphere.00114-21.
76. Adekunle O., Dretler A., Kauffman R.C., et al. Longitudinal analysis of human humoral responses after vaccination with a live attenuated *V. cholerae* vaccine. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;3;15(9):e0009743. doi:10.1371/journal.pntd.0009743.
77. Jensen O., Trivedi S., Meier J.D., et al. A subset of follicular helper-like MAIT cells can provide B cell help and support antibody production in the mucosa. *Sci Immunol*. 2022;7(67):eabe8931. doi:10.1126/sciimmunol.abe8931.
78. Charles R.C., Kelly M., Tam J.M., et al. Surviving cholera develop antibodies against *Vibrio cholerae* O-specific polysaccharide that inhibit pathogen motility. *mBio*. 2020;17(11(6)):e02847-20. doi:10.1128/mBio.02847-20.
79. Leung T., Matrajt L. Protection afforded by previous *Vibrio cholerae* infection against subsequent disease and infection: A review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;20(15(5)):e0009383. doi:10.1371/journal.pntd.0009383.
80. Kauffman R.C., Adekunle O., Yu H., et al. Impact of immunoglobulin isotype and epitope on the functional properties of *Vibrio cholerae* O-specific polysaccharide-specific monoclonal antibodies. *mBio*. 2021;12:e03679-20. doi:10.1128/mBio.03679-20.
81. Hsiao A., Liu Z., Joelsson A., Zhu J. *Vibrio cholerae* virulence regulator-coordinated evasion of host immunity. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2006;103(39):14542-14547. doi:10.1073/pnas.0604650103.
82. Uddin T., Aktar A., Xu P., et al. Immune responses to O-specific polysaccharide and lipopolysaccharide of *Vibrio cholerae* O1 -Ogawa in adult Bangladeshi recipients of an oral killed cholera vaccine and comparison to responses in patients with cholera. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2014;90(5):873-881. doi:10.4269/ajtmh.13-0498.
83. Islam K., Hossain M., Kelly M., et al. Anti-O-specific polysaccharide (OSP) immune responses following vaccination with oral cholera vaccine CVD 103-HgR correlate with protection against cholera after infection with wild-type *Vibrio cholerae* O1 El Tor Inaba in North American volunteers. *PLoS Negl Trop. Dis*. 2018;12(4):e0006376. doi:10.1371/journal.pntd.0006376.
84. Hossain M., Islam K., Kelly M., et al. Immune responses to O-specific polysaccharide (OSP) in North American adults infected with *Vibrio cholerae* O1 Inaba. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;19(13(11)):e0007874. doi:10.1371/journal.pntd.0007874.
85. Haney D.J., Lock M.D., Gurwith M., et al. Lipopolysaccharide-specific memory B cell responses to an attenuated live cholera vaccine are associated with protection against *Vibrio cholerae* infection. *Vaccine*. 2018;36(20):2768-2773. doi:10.1016/j.vaccine.2018.04.011.
86. Iyer A.S., Harris J.B. Correlates of protection for cholera. *The Journal of Infectious Diseases*. 2021;224(7):S732-S737. doi:10.1093/infdis/jiab497.
87. Luchen C.C., Ngo'mbe H., Liswaniso F, et al. *Vibrio cholerae*-specific antibodies in plasma and saliva in cholera patients during a severe outbreak in Zambia: an antibody profiling approach. *Front Immunol*. 2025;16:1641319. doi:10.3389/fimmu.2025.1641319.
88. Muzembo B.A., Kitahara K., Mitra D., et al. Long-term kinetics of serological antibodies against *Vibrio cholerae* following a clinical cholera case: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;10(19(12)):7141. doi:10.3390/ijerph19127141.
89. Akkaya M., Kwak K., Pierce S.K. B cell memory: Building two walls of protection against pathogens. *Nat. Rev. Immunol*. 2020;20:229-238. doi:10.1038/s41577-019-0244-2.
90. Weil A.A., Arifuzzaman M., Bhuiyan T.R., et al. Memory T-cell responses to *Vibrio cholerae* O1 infection. *Infect. Immun*. 2009;77(11):5090-5096. doi:10.1128/IAI.00793-09.
91. Aktar A., Rahman M.A., Afrin S., et al. O-specific polysaccharide-specific memory B cell responses in young children, older children, and adults infected with *Vibrio*

*cholerae* O1 Ogawa in Bangladesh. Clin Vaccine Immunol. 2016;23(5):427–435. doi:10.1128/CVI.00647-15.

92. Aktar A., Rahman M.A., Afrin S., et al. Plasma and memory B cell responses targeting O-specific polysaccharide (OSP) are associated with protection against *Vibrio cholerae* O1 infection among household contacts of cholera patients

in Bangladesh. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12:e0006399. doi:10.1128/CVI.00647-15.

93. Woida P.J, Satchell K.J.F. The *Vibrio cholerae* MARTX toxin silences the inflammatory response to cytoskeletal damage before inducing actin cytoskeleton collapse. Sci Signal. 2020;13:1–16. doi:10.1126/scisignal.aaw944.

### Сведения об авторах

Иванова Инна Александровна – к.б.н., ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: ivanova\_ia@antiplague.ru. ORCID: 0000-0001-7068-4071.

Жукова Ольга Геннадьевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: zhukova\_og@antiplague.ru. ORCID: 0009-0008-3926-8182.

Омельченко Наталья Дмитриевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: natalya.omelchenko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5208-7724.

Филиппенко Анна Владимировна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: filippenko\_av@antiplague.ru. ORCID: 0000-0002-1103-4244.

Труфанова Анастасия Александровна – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: trufanova\_aa@antiplague.ru. ORCID: 0000-0002-4770-5994.

Поступила 11.03.2026.