

УДК 577.18:639.3/639.6

Л.В. Шульгина^{1,2}, Е.В. Якуш¹, Ю.П. Шульгин², В.В. Шендерюк³,
Н.Н. Чукалова³, Л.П. Бахолдина^{3*}

¹ Тихоокеанский научно-исследовательский рыбохозяйственный центр,
690091, г. Владивосток, пер. Шевченко, 4;

² Дальневосточный федеральный университет,
690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8;

³ Атлантический научно-исследовательский институт рыбного хозяйства
и океанографии, 236022, г. Калининград, ул. Дм. Донского, 5

АНТИБИОТИКИ В ОБЪЕКТАХ АКВАКУЛЬТУРЫ И ИХ ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. ОБЗОР

Проведен анализ ретроспективной информации о влиянии используемых в аквакультуре антибиотиков на состояние заболеваемости водных животных и человека. Показано, что использование антибиотиков в аквакультуре для лечебных и профилактических целей представляет собой растущую проблему для мирового животноводства и здравоохранения. С продукцией аквакультуры в организм человека и в окружающую среду антибиотики поступают в концентрациях, вызывающих микробный дисбаланс, возникновение и распространение резистентных бактерий в обществе и природе. Устойчивость бактерий к различным антибиотикам снижает эффективность лечения инфекций у людей и животных, способствует росту заболеваемости, смертности и приводит к значительным экономическим потерям.

Ключевые слова: объекты аквакультуры, бактерии, антибиотики, профилактика инфекций, низкие концентрации, антибиотикоустойчивость.

Shulgina L.V., Yakush E.V., Shulgin Yu.P., Shenderyuk V.V., Chukalova N.N., Baholdina L.P. Antibiotics in aquaculture and their ecological significance. A review // *Izv. TINRO*. — 2015. — Vol. 181. — P. 216–230.

Retrospective data concerning effects of antibiotics used in aquaculture on disease incidence for cultivated animals and humans are analyzed. Danger of the antibiotics use is shown for those used for both therapeutic and prophylactic purposes. The antibiotics could be consumed by humans with the production of aquaculture or exuded to environments in quantities able

* Шульгина Лидия Васильевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией, e-mail: shulgina@tinro.ru; Якуш Евгений Валентинович, кандидат химических наук, заведующий научно-исследовательским отделением, e-mail: evyakush@mail.ru; Шульгин Юрий Павлович, доктор медицинских наук, профессор, e-mail: yuriyshulgin@mail.ru; Шендерюк Владимир Владимирович, кандидат химических наук, руководитель Испытательного центра, e-mail: vvs@ae03.ru; Чукалова Наталья Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, e-mail: chukalova@gmail.com; Бахолдина Лидия Петровна, заведующая лабораторией, e-mail: lpb72@yandex.ru.

Shulgina Lidia V., D.Sc., professor, head of laboratory, e-mail: shulgina@tinro.ru; Yakush Eugeny V., Ph.D., head of department, e-mail: evyakush@mail.ru; Shulgin Yury P., D.Sc., professor, e-mail: yuriyshulgin@mail.ru; Shenderyuk Vladimir V., Ph.D., head of testing center, e-mail: vvs@ae03.ru; Chukalova Natalia N., Ph.D., senior researcher, e-mail: chukalova@gmail.com; Baholdina Lidia P., head of laboratory, e-mail: lpb72@mail.ru.

to cause microbial imbalance or contribute to development of resistant bacteria forms. These consequences lead to significant economic losses.

Key words: aquaculture, bacterium, antibiotic, infectious disease prevention, antibiotic resistance.

Введение

Активное промышленное разведение рыб и беспозвоночных, как правило, сопровождается распространением бактериальных инфекций (Alderman, 1996). Для снижения потерь при воспроизводстве водных объектов практически повсеместно проводятся профилактические или лечебные мероприятия с использованием антибиотиков, которые добавляют чаще всего в корм. При этом в пищевом сырье и продукции из объектов аквакультуры отмечается остаточное содержание антибиотиков, применяемых в терапии и профилактике бактериальных инфекций, поэтому присутствие значительных объемов импортной продукции аквакультуры на российском рынке приводит к поступлению в организм потребителя и окружающую среду различных антибиотиков, используемых в разных странах при товарном выращивании объектов. Отсутствие в нашей стране высокочувствительных методов идентификации антибиотиков, а также низкая эффективность существующего лабораторного контроля продукции аквакультуры не позволяют своевременно установить присутствие и остаточное содержание в ней многочисленных препаратов, применяемых в разных странах-производителях, оценить степень опасности их для населения и природы, что обуславливает особую медико-экологическую проблему, связанную с формированием множественной устойчивости к антибиотикам у патогенов и микроорганизмов внешней среды.

Цель настоящей работы — провести анализ ретроспективной информации по вопросу влияния антибиотиков, используемых в аквакультуре, на здоровье человека и окружающую среду.

Результаты и их обсуждение

Предпосылки к распространению возбудителей бактериальных инфекций и использованию антибиотиков в аквакультуре

Интенсификация производства и увеличение объемов продукции аквакультуры приводят к ухудшению гидрохимического режима водоема за счет загрязнения водной среды продуктами метаболизма рыб и остатками корма, что способствует активизации роста численности сапрофитной, условно-патогенной и патогенной микрофлоры, нарушению процессов восстановления и самоочищения воды, эвтрофированию и увеличению индекса сапробности водоемов (Казимирченко, 2008; Маклакова и др., 2009; Обухова, 2013). Масштабный рост искусственного выращивания рыб чаще всего сопровождается деградацией водных экосистем, усилением дестабилизирующего воздействия на рыб различных стрессовых факторов естественного и антропогенного происхождения.

Водные объекты постоянно находятся в окружении микроорганизмов, которые способны проникать в них, ассоциироваться или находиться некоторое время в тканях и органах, не принося вреда. Они постоянно присутствуют в желудочно-кишечном тракте, откуда при определенных условиях могут быстро проникать во внутренние ткани и органы, активно размножаться. Постоянное присутствие в водной среде патогенной и условно-патогенной микрофлоры представляет скрытый очаг бактериальных инфекций, который способен быстро реализоваться в виде вспышек массовых заболеваний среди как культивируемых объектов, так и аборигенных представителей природных водоемов. Вспышки бактериальных заболеваний нередко приводят к смертности культивируемых рыб и беспозвоночных, трудно поддаются локализации при проведении лечебно-профилактических мероприятий, поэтому являются наиболее экономически значимым препятствием для развития аквакультуры (Гаевская, Ковалева, 1975; Ванятинский и др., 1979; Бауер и др., 1981; Огава и др., 1986; Håstein, 1988; Богданова, 1994).

В настоящее время на основе установленных критериев оценки значимости инфекционных болезней Международным эпизоотическим Бюро составлен список патогенов, в том числе для водных животных (<http://www.oie.int>). Их критерии включают потенциальные способности возбудителей к территориальному распространению, тяжесть влияния на восприимчивые популяции животных, вероятность возникновения внезапных, непредсказуемых чрезвычайных эпидемических и эпизоотических ситуаций. В список болезней включены заболевания (инфекционные, инвазионные, вирусные, грибковые и др.), представляющие реальный и потенциальный риски для хозяйств аквакультуры и рыбохозяйственных водоемов.

В табл. 1 приведены бактериальные инфекции, для лечения и профилактики которых, как правило, используются антибиотики. Болезни I типа включены в перечень Международного эпизоотического Бюро*, так как вызывают массовые заболевания водных объектов и приводят к гибели значительного количества выращиваемых гидробионтов. Их возбудители распространены повсеместно (Макаров и др., 2012). Болезни II типа имеют ограниченное распространение, чаще всего они возникают в отдельных хозяйствах при нарушении технологии выращивания гидробионтов (Болезни рыб, 1989; Садковая аквакультура ..., 2010; Киуру и др., 2013). Их возбудителями являются условно-патогенные микроорганизмы, которые в нормальных условиях сожительствуют с водным объектом.

Болезнетворное действие на организм животного возбудители инфекционных болезней оказывают своей патогенностью. Патогенность — это потенциальная способность определенного вида микроба вызывать в организме соответствующий инфекционный процесс. Под термином «инфекция» или «инфекционный процесс» подразумевается вся совокупность явлений, происходящих в организме животного после проникновения в него патогенных микробов. Для возникновения инфекционного процесса нужны наличие возбудителя инфекции, обладающего определенной вирулентностью и восприимчивого к данной инфекции животного (макроорганизма), а также определенные условия внешней среды, необходимые для возникновения и развития инфекционного процесса. Вирулентность представляет степень или меру патогенности отдельных штаммов микроба, заключающуюся в способности размножиться в макроорганизме, подавлять его защитные силы и оказывать болезнетворное действие на ткани и органы.

Инфекционный процесс не всегда сопровождается наличием признаков болезни (Эндрюс и др., 2007). Например, при микробоносительстве или бессимптомном течении инфекции клинические признаки болезни отсутствуют, хотя в организме животного имеется возбудитель инфекции и взаимосвязь между ним и микроорганизмом обуславливает определенную иммунологическую перестройку. Инфекционный процесс, сопровождаемый проявлением признаков заболевания, называют инфекционной болезнью или просто — инфекцией. Возбудители бактериальных болезней рыб по сравнению с возбудителями инфекций теплокровных животных имеют некоторые особенности, так как в процессе своего филогенетического развития они приспособились к биологическим особенностям организма рыб как холоднокровных животных. Температура тела рыб изменяется соответственно колебаниям температуры воды, в которой они находятся. В связи с этим температурный оптимум, при котором возбудители инфекционных болезней обладают способностью размножаться в теле рыбы и оказывать на нее патогенное действие, колеблется в довольно широких пределах — от 10 до 25 °C и выше. Возбудители инфекционных болезней теплокровных животных и человека такой приспособляемостью к изменениям температуры почти не обладают. Вирулентность возбудителей уменьшается с понижением температуры воды, а вместе с этим и температуры тела рыб ниже указанного оптимума. Необходимо отметить, что факторы, обуславливающие вирулентность

* Ветеринарно-санитарный кодекс водных животных. 12-е издание. Всемирная организация охраны здоровья животных, 2009. 328 с. (<http://www.oie.int>); Приказ «Об утверждении Перечня заразных и иных болезней животных» от 9 марта 2011 г., № 62 (<http://www.mcx.ru/documents/document/show/17371.156.htm>).

микробов (образование капсул, выделение агрессивных, образование экзотоксинов или эндотоксинов, диффузионный фактор), у возбудителей инфекционных болезней рыб почти не изучены. У ихтиопатологов существует мнение, что возбудители инфекций ассоциируются в определенных органах рыб и поражают их (Мишанин, 2012). Вместе с тем многие инфекции, например краснуха карпов, фурункулез, чума шук и др., характеризуются общим поражением организма или группы органов и тканей в зависимости от формы заболевания. Возбудители этих болезней размножаются и обнаруживаются почти во всех органах. Патогенные микробы могут проникать в организм рыб и беспозвоночных через пищеварительный тракт, жаберный аппарат, кожу, слизистые оболочки, мочеполовую систему. Место проникновения патогенов в организм водного животного называется воротами инфекции, от его расположения зависит доля заболевших, форма (септицемия, бактериемия, пиемия, септикопиемия, токсемия) и прогноз болезни.

Инфекционные болезни у рыб могут проявляться в виде простой, смешанной и вторичной, или секундарной, инфекции (Мишанин, 2012). Простая инфекция вызывается одним возбудителем, а смешанная возникает при одновременном заболевании рыб двумя или несколькими болезнями. Например, у карпов в прудах иногда наблюдается одновременно развитие двух заболеваний — бранхиомикоза (грибковое) и краснухи. Вторичная, или секундарная, инфекция у рыб возникает при наличии основной болезни и вызывается микробами, обычными обитателями кожи и слизистых оболочек пищеварительного тракта. Основная инфекция ослабляет организм, что способствует проявлению вирулентности возбудителями вторичной инфекции. Например, при

Таблица 1

Перечень заболеваний объектов аквакультуры и основных патогенов микробной природы

Table 1

List of diseases in aquaculture and basic pathogens of microbial nature

Инфекционная болезнь	Поражаемые виды	Возбудитель	Распространение
I типа	Эпизоотический язвенный синдром карповые, угри	Бактерии р. <i>Aeromonas</i> (<i>A. hydrophila</i> , <i>A. salmonicida</i> , <i>A. punctata</i>)	Повсеместно
	Аэромонозы	Бактерии р. <i>Aeromonas</i> (<i>A. hydrophila</i> , <i>A. salmonicida</i>)	Повсеместно
	Воспаление плавательного пузыря	Бактерии р. <i>Aeromonas</i>	Повсеместно
	Бактериальная почечная болезнь	Бактерии р. <i>Corynebacterium</i>	Канада, Россия, Северная Америка, Шотландия
	Миксобактериоз	Бактерии р. <i>Flexibacter</i> , <i>Cytophaga</i> , <i>Sporocytophaga</i>	Китай, Россия, Северная Америка
II типа	Псевдомоноз карпов (краснухоподобное заболевание)	Бактерии р. <i>Pseudomonas</i> (<i>P. cyprinisepticum</i> , <i>P. capsulate</i>)	Израиль, Европа, Китай, Россия
	Псевдомоноз (геморрагическая септицемия)	Бактерии р. <i>Pseudomonas</i> (<i>P. fluorescens</i> , <i>P. dermoalba</i>)	Китай, Россия
	Вибриоз	<i>Vibrio anguillarum</i>	Аргентина, Европа, Канада, Россия, Северная Америка, Япония
	Гемофилез	<i>Haemophilus piscium</i>	Россия, Северная Америка
		Лососевые	

заболевании прудовых рыб краснухой нередко развивается сильнейший дерматомикоз, являющийся вторичной инфекцией.

На поверхности тел гидробионтов, в жабрах и кишечниках даже при благоприятных условиях постоянно присутствуют условно-патогенные микроорганизмы, доминирующие в окружающей среде (Лаженцева и др., 2013). Например, представители родов *Aeromonas* и *Pseudomonas* представляют собой один из компонентов бактериальной флоры воды и обнаруживаются во всех водоемах, особенно загрязненных. Скрытое пребывание возбудителя инфекции в организме водного животного при отсутствии внешних признаков заболевания называется микробоносительством. При определенных условиях эти бактерии могут вызвать тяжелейшие бактериальные инфекции — аэромоназы и псевдомоназы, при которых гибель разводимых объектов может достигать 100 %.

Распространение массовых инфекций у объектов аквакультуры, причины, их вызывающие, равно как и методы борьбы с ними значительно отличаются от таковых у человека и теплокровных животных (Богерук, 2007; Садковая аквакультура ..., 2010; Киуру и др., 2013). Прежде всего это связано с особенностями экологии и физиологии рыб, а также своеобразием среды их обитания. Основной характеристикой здоровых гидробионтов является способность приспосабливаться к изменяющимся условиям среды. При нагрузках, превышающих приспособительные возможности, нарушаются нормальные физиологические функции и возникает болезнь. Высокоинтенсивные технологии выращивания гидробионтов, используемые в аквакультуре, предполагают получение максимального количества продукции с единицы производственной площади. Высокие плотности посадки при выращивании гидробионтов (рыбы, моллюсков, ракообразных и других объектов разведения) на морских фермах и пресноводных рыбоводных предприятиях являются основной причиной для развития и распространения болезней. При уплотненной посадке рыб в прудах значительно снижается объем естественной ниши, приходящейся на каждую особь. Одновременно происходит накопление экскрементов, слизи и других продуктов жизнедеятельности рыб и беспозвоночных и остатков концентрированных кормов (Канаев, 1974). В результате происходит перенасыщение воды органическими веществами, вследствие чего снижается содержание растворенного в воде кислорода и повышается количество углекислоты, увеличивается выше допустимых пределов содержание нитратов и нитритов и других вредных для разводимых объектов продуктов разложения органических веществ. Это отрицательно сказывается на жизнедеятельности культивируемых объектов, вследствие чего нарушается биологическое равновесие в экологической системе «паразит-хозяин» и происходит ослабление общей резистентности их организма к воздействию неблагоприятных факторов внешней среды, а также к возбудителям инфекционных болезней. Ослабление защитных механизмов у объектов аквакультуры способствует размножению ассоциированных с ними условно-патогенных бактерий (возбудителей вторичных инфекций), что приводит к возникновению новых патологических процессов у животных.

Болезни в аквакультуре возникают на каждом этапе биотехнического цикла, спектр их меняется в зависимости от условий выращивания, видов водных животных, различных биотических и абиотических факторов окружающей среды, а также от ареала распространения возбудителей болезней в пределах различных регионов.

Источником возбудителя инфекции вообще является тот организм водного животного, который служит местом естественного пребывания, размножения и накопления возбудителя болезни и из которого он может попадать в другой организм или выделяться во внешнюю среду. Применительно к рыбам источниками возбудителей инфекции могут быть больные инфекционными болезнями рыбы и их выделения, рыбы — микробоносители, трупы погибших от инфекций рыб, мясо инфицированных рыб. В естественных водоемах — реках, морских лиманах, пойменных озерах — довольно часто наблюдается заболевание сазанов краснухой. Больные сазаны являются естественным резервуаром инфекции и при перевозке в культурные прудовые рыбоводные хозяйства заносят с собой инфекцию. Из организма больных рыб возбудители инфекционных болезней могут выделяться через пищеварительный тракт (при краснухе, фурункулезе и пр.),

через почки с мочой (при краснухе и фурункулезе), из ротовой и носовых полостей (при сапролегниозе), через кожные язвы (при краснухе, фурункулезе), через жабры (при бранхиомикозе), через половые органы с половыми продуктами (при краснухе, фурункулезе, чуме щук и пр.). Трупы рыб, погибших в результате инфекционного заболевания, также являются источником возбудителя и инфицируют окружающую среду патогенными микробами. Вопрос, как долго возбудители инфекции могут сохраняться в трупах погибших рыб, почти не изучен.

Механизм передачи инфекций или процесс перехода возбудителя из больного организма в здоровый включает следующие звенья: выделение возбудителя инфекции из зараженного организма; пребывание возбудителя во внешней среде; внедрение возбудителя в здоровый организм восприимчивого к инфекции животного. Локализация возбудителя инфекции в определенных тканях и органах и механизм передачи этого возбудителя от одного организма к другому находятся во взаимной связи и обуславливают друг друга. Это обеспечивает сохранение возбудителя инфекции в природе как вида и непрерывность эпизоотического процесса при любой заразной болезни рыб.

Распространение инфекций в аквакультуре осуществляется через различные элементы внешней среды — вода, корм, почва ложа водоема, рыбоводный инвентарь, орудия лова и т.д., через которые происходит передача инфекции от больных рыб здоровым (Alderman, 1996; Альтов, 2002; Пестрикова, 2002; Богерук, 2007; Бурлаченко, 2007). Возбудители болезней наиболее часто проникают из одних рыбководных хозяйств в другие при перевозках инфицированных рыб, или микробоносители попадают водными путями из неблагополучных хозяйств в незараженные. Это происходит при отсутствии гидросооружений, которые преграждают путь рыбам из одного водоема в другой. Иногда из одних водоемов в другие переносят больных рыб рыбацкие птицы — цапли, дикие утки, чайки и др.

В водоемах инфекционные болезни рыб распространяются при миграциях зараженного стада в верховьях рек для нереста или при прохождении молоди через инфицированные участки рек. При залегании рыб на зимовку в ямах происходит прямой контакт здоровых рыб с больными, в результате чего после зимовки инфекция может быть занесена в другие водоемы. Механическим переносчиком инфекции из одного водоема в другие, расположенные ниже по течению, может быть вода, являясь хорошей средой для сохранения возбудителя, она способствует распространению эпизоотических заболеваний среди рыб (Шестаковская и др., 2000). Течением воды микроорганизмы могут переноситься в нижерасположенные пруды и представлять скрытый очаг инфекции водных объектов, реализация которого возможна в любое время. В распространении возбудителей инфекции немаловажную роль играет почва дна водоема. На дне малопотоковых или проточных водоемов имеются иловые отложения, в них присутствуют минеральные частицы и детрит со значительным количеством органических веществ (50–80 %), разнообразие которых обеспечивает благоприятные условия для развития микробов.

Немаловажную роль в распространении инфекции играют зараженные корма, использование при скармливании непроваренного мяса больных рыб, зараженные инвентарь и орудия лова (Альтов, 2002; Пестрикова, 2002; Богерук, 2007; Бурлаченко, 2007).

Нередко распространение болезней объектов аквакультуры между странами и континентами связано с передвижением посадочного материала, торговлей рыбой и живой икрой, которые являются источниками возбудителей таких инфекций, как печеночная болезнь, фурункулез, вибриозы и др. (Hedrick, 1996; Yoshimizu, 1996).

Для снижения потерь в аквакультуре, обусловленных массовыми бактериальными болезнями, практически во всех странах используются антибиотики (Alderman, Michel, 1992; Report ..., 2003*). В табл. 2 приведен перечень антибиотиков, разрешенных и

* Report of the regional donor consultation on the role of aquaculture and living aquatic resources: priorities for support and networking : FAO Regional Office Asia and the Pacific. Bangkok Thailand: RAP Publication, 2003. № 4. 90 p.

применяемых в аквакультуре некоторых стран, входящих в состав Международного эпизоотического Бюро.

Таблица 2

Перечень антибиотиков, применяемых в аквакультуре некоторых стран

Table 2

List of antibiotics used in some countries aquaculture

Страна-производитель	Применяемые антибиотики	Источник данных
Великобритания	Окситетрациклин, оксолиновая кислота, амоксициллин и котримазин	FAO/NACA/WHO, 1997*
Норвегия	Бензилпенициллин + дигидрострептомицин флорфеникол, флуменкин, оксолиновая кислота, окситетрациклин + тримазин	«
США	Сульфадиметоксин + орметоприм, окситетрациклин	Committee on Drug Use in Food Animals, 1999**
Мексика	Энрофлоксацин, окситетрациклин, ципрофлоксацин	Bermúdez-Almada, Espinosa-Plascencia, 2012
Индия	Окситетрациклин, хлортетрациклин, сульфадиазина + триметоприм	Serrano, 2005
Индонезия	Окситетрациклин, хлортетрациклин, эритромицин, неомицин, энрофлоксацин, хлорамфеникол, стрептомицин	«
Япония	Окситетрациклин, оксолиновая кислота, амоксициллин, ампициллин, эритромицин, спирамицин, новобиоцин, флумеквин, линкомицин, флорфеникол, тиамфеникол	«
Китай	Сульфонамид + гистатин, тетрациклин, ауреомицин, стрептомицин, доксициклин, эритромицин, хлорамфеникол, оксолиновая кислота	«

* FAO/NACA/WHO. Joint Study Group. Food safety issues associated with products from aquaculture : WHO Technical Report Series. 1997. 883 p.

** Committee on Drug Use in Food Animals. The use of drugs in food animals: benefits and risks. Based on reports commissioned by the Panel on Animal Health, Food Safety, and Public Health (a joint activity of the [USA] National Research Council and the [USA] Institute of Medicine. Wallingford, UK: CAB International; Washington, DC: National Academy Press, 1999. 290 p.

Чувствительность и устойчивость возбудителей инфекций к антибиотикам

Антибиотики являются химическими соединениями как естественного, так и синтетического происхождения, вызывающими гибель или угнетение роста микроорганизмов. Появление антибиотиков в 1940-е гг. произвело революцию в медицине, так как их применение позволило спасти жизни миллионов больных с тяжелыми инфекциями, в том числе раневыми. Основное применение антибиотиков получили в медицинской практике, но в дальнейшем они активно стали использоваться в сельском хозяйстве и аквакультуре, где приобрели огромную социально-экономическую важность. В связи с бурным развитием мировой фармакологической промышленности арсенал антибиотиков постоянно пополняется множеством новых препаратов (Навашин, 1992; Информация ..., 1998).

Действие антибиотиков на микроорганизмы проявляется в зависимости от нарушений регуляции их физиологических механизмов, обуславливающих синтез клеточной стенки, функцию цитоплазматической оболочки и внутриклеточные процессы синтеза протеинов и нуклеиновых кислот, поэтому по механизму действия антибиотики подразделяются на несколько групп (Федоров, 1974; Франклин, Сноу, 1984; Семёнов, Карцев, 2009). Первая группа объединяет вещества, ингибирующие синтез клеточной стенки бактерий (мурамина). К ним относят бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы и карбопенемы) и гликопептиды (ванкомицин, клиндамицин). Во вторую группу входят антибиотики, вызывающие повреждение цитоплазматической мембраны, а именно блокирование фосфолипидных или белковых компонентов, нару-

шение проницаемости клеточных мембран, изменение мембранного потенциала и т.д. К таким антибиотикам относятся полиеновые и полипептидные антибиотики. Однако полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, амфотерицин В, трихомицин, кандидицин В) обладают ярко выраженной противогрибковой активностью, изменяя проницаемость клеточной мембраны путем взаимодействия со стероидными компонентами, входящими в ее состав именно у грибов, а не бактерий. Полипептидные антибиотики (полимиксин, колистин, бацитрацин) обладают высоким сродством к плазматической мембране, поэтому они одинаково токсичны как для бактерий, так и для эукариот, в связи с чем мало применяются на практике, но благодаря своей способности избирательно транспортировать ионы через мембрану нашли применение в исследовательских целях в качестве ионофоров. В состав третьей группы входят антибиотики, подавляющие синтез белка в бактериальной клетке на всех уровнях, начиная с процесса считывания информации с ДНК и кончая взаимодействием с рибосомами. Эта группа антибиотиков — самая многочисленная, она включает аминогликозиды, макролиды, тетрациклины, хлорамфеникол (левомицетин), нарушающий синтез белка микробной клеткой на стадии переноса аминокислот на рибосомы. В четвертую группу включены антибиотики (например, рифампицин), ингибирующие у бактерий синтез нуклеиновых кислот (ДНК-зависимую, РНК-полимеразу). Эти антибиотики обладают не только антимикробной, но и цитостатической активностью, поэтому применяются в противоопухолевой терапии.

По характеру действия антибиотики делятся на бактерицидные и бактериостатические (Антибактериальная терапия, 2000; Семёнов, Карцев, 2009). Бактерицидное действие характеризуется тем, что под влиянием антибиотика наступает гибель микроорганизмов. Достижение бактерицидного эффекта особенно важно при лечении инфекции, когда организм не в состоянии самостоятельно бороться с заболеванием. При бактериостатическом действии гибель микроорганизмов не наступает, наблюдается лишь прекращение их роста и размножения. При устранении антибиотика из окружающей среды микроорганизмы вновь могут развиваться. В большинстве случаев при лечении инфекционных болезней бактериостатическое действие антибиотиков в совокупности с защитными механизмами организма обеспечивает выздоровление животного.

Гибель или стабилизация развития возбудителя инфекционного заболевания возможны только при условии наличия его чувствительности к применяемому антибиотику. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам — это свойство микроорганизмов реагировать на действие препаратов приостановкой размножения или гибелью. Каждый вид бактерий или близкая группа видов имеют характерный спектр и уровень природной чувствительности по отношению к определенному или группе антибиотиков. Мерой чувствительности бактерий является минимальная концентрация антибиотика (мкг, ЕД), которая подавляет рост микробов на питательных средах в стандартных условиях постановки опыта. В табл. 3 приведены антибиотики, к которым проявляют чувствительность возбудители основных инфекций объектов аквакультуры (Антибактериальная терапия, 2000; Определение чувствительности ..., 2004*; Furones et al., 2009).

По степени чувствительности к основным антибиотикам у бактерий выделяют три категории чувствительности-устойчивости*: чувствительные (подавляются при назначении обычных доз антибиотиков), умеренно чувствительные (подавляются при введении максимальных доз препарата) и устойчивые (не подавляются при введении в организм человека даже максимально допустимых доз). Однако это деление условное, так как бактериальные клетки, подвергшиеся воздействию антимикробного вещества, стремятся защититься и противостоять его действию, проявляя классический пример описанного Дарвином принципа естественного отбора — «выживает сильнейший». В результате широкого использования антибиотиков бактерии эволюционировали и

* Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Методические указания. МУК 4.218.90-04 // Клинич. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2004. Т. 6, № 4. С. 306–359.

Перечень антибиотиков, к которым проявляют чувствительность возбудители основных инфекций водных объектов

Table 3

List of antibiotics sensitive for pathogens of major infections in water bodies

Инфекционные заболевания	Возбудители	Антибиотики, к которым чувствительны возбудители
Аэромоназы	<i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>Aeromonas salmonicida</i> , <i>Aeromonas punctata</i>	Хлорамфеникол, левомецетин, синтомицин, тетрациклины (террамицин, биомицин)
Псевдомонозы	<i>P. cyprinisepticum</i> , <i>P. capsulata</i>	Тетрациклины (ауресмицин), цефалоспорины (цефалексин, цефотоксим)
Псевдомонозы	<i>P. fluorescens</i> , <i>P. dermoalba</i>	Аминогликозиды (канамицин), ванкомицин
Вибриоз	<i>Vibrio anguillarum</i>	Хлорамфеникол, левомецетин
Гемофилез	<i>Haemophilus piscium</i>	Тетрациклины (террамицин), хлорамфеникол
Коринобактериоз	<i>Corynebacterium</i>	Цефалоспорины, макролиды (эритромицин)
Миксобактериозы	<i>Flexibacter</i> , <i>Cytophaga</i> , <i>Sporocytophaga</i>	Хлорамфеникол (левомецетин), макролиды (эритромицин)

приобретали устойчивость к их действию (antibiotic resistance), поэтому многие вещества, ранее угнетавшие развитие определенных видов микробов, больше не оказывают желаемого эффекта. Паспортизированный (установленный при разработке препарата) спектр антимикробной эффективности каждого антибиотика со временем в процессе его широкой эксплуатации существенно изменяется. Использование таких малоэффективных антибиотических препаратов в медицине, сельском хозяйстве и аквакультуре привело к появлению в природе и среди патогенных микроорганизмов множественных антибиотикоустойчивых видов, некоторые из них даже приобрели способность размножаться в присутствии антибиотиков.

Для получения наиболее эффективного лечения и профилактики бактериальных болезней в идеале необходимо установить фактическую чувствительность возбудителя. Чаще всего это невозможно осуществить, так как в первую очередь необходимы правильная постановка диагноза болезни, выделение возбудителя в чистом виде и определение его чувствительности. Поэтому при производстве антибиотиков, как правило, устанавливается чувствительность к ним различных видов бактерий и в инструкции по их применению приводятся антибиотикограммы*, с учетом которых необходимо применять препараты в качестве лечебных или профилактических средств.

В течение длительного времени антибиотики являлись практически единственными средствами борьбы с заболеваниями рыб, поскольку позволяли быстро купировать начинающуюся вспышку (Дорохов, 1955; Федоров, 1974; Кох и др., 1976). В дальнейшем было отмечено, что введение в малых дозах антибиотиков в рацион животных с профилактической целью позволило увеличить прирост их массы, иногда до 50 % по сравнению с контрольными животными. Кроме стимуляции роста, они способствовали повышению аппетита и лучшему (на 8–12 %) усвоению питательных веществ, что позволяет сократить расходы корма до 20 %. Для повышения эффективности сельскохозяйственных и водных животных стали практиковать введение в их корма антибиотиков в относительно малых дозах на протяжении длительного периода времени (Иванов, 1957; Маликова, Котова, 1961; Кох и др., 1976; Бабенко, Оганесян, 1997; Грищенко и др., 1999; Енгашев и др., 2005). Было установлено, что введение антибиотиков в корм для рыб в небольших количествах, в сотни раз меньше их лечебных доз, стимулирует рост и выживаемость рыб, компенсирует витаминную недостаточность, способствует улучшению минерального и белкового обменов. Наиболее целесообразным оказалось комплексное скармливание антибактериальных веществ, структурно далеких по химизму и фармакологическому действию. Введение их в комбикорм позволило регулировать микробиологические процессы в желудочно-кишечном тракте рыб, нормализовать

* Определение чувствительности ... (2004).

микробное равновесие, предупреждать снижение количества антагонистов патогенных бактерий и возникновение массовых заболеваний.

Исследование механизмов действия низких концентраций антибиотиков, стимулирующих рост и развитие животных, показало, что клетки макроорганизма, как и клетки бактерий, чувствительны к действию антимикробных веществ (Федоров, 1974). Под действием антибиотиков при высоких концентрациях происходит подавление роста и разрушение клеток, как и у бактерий, а при низких дозах — его интенсификация. Было установлено, что малые концентрации антибиотиков в рационах животных подавляют рост микробов пищеварительного тракта, конкурирующих с организмом животного и внесенных с пищей, в том числе патогенных видов. Следовательно, ростостимулирующее действие антибиотиков является результатом влияния на качественный и количественный состав их кишечной микрофлоры, а не прямого воздействия на обменные процессы животного.

Вместе с тем многолетнее массовое применение антибиотиков в одном хозяйстве приводит к снижению их ростостимулирующего эффекта. Это связано с тем, что в водной среде и в пищеварительном тракте рыб отмечается накопление антибиотикостойчивых штаммов микроорганизмов. В настоящее время накоплено много сведений зарубежных и отечественных исследователей о формировании резистентных штаммов широкого круга патогенных бактерий, ассоциированных с объектами марикультуры, в том числе у аэромонад, псевдомонад, флавобактерий, миксобактерий и других видов, что приводит к снижению эффективности применения антибиотиков в аквакультуре (Scott, 1981; Karunasagar et al., 1994; DePaola et al., 1995; Kruse et al., 1995; Юхименко и др., 1998, 2003, 2005; Guardabassi et al., 2000; Furushita et al., 2003; Duran, Marshall, 2005; Lee et al., 2005; Orozova et al., 2010).

Известно, что некоторые микроорганизмы имеют природную антибиотикорезистентность, обусловленную отсутствием у микроорганизмов мишени действия антибиотика либо недоступностью мишени вследствие первично низкой проницаемости или ферментативной инактивации (Страчунский, Козлов, 1994; Антибактериальная терапия, 2000). Эта устойчивость является постоянным видовым признаком у бактерий.

Приобретенная устойчивость к антибиотикам представляет собой свойство отдельных штаммов бактерий сохранять жизнеспособность при тех концентрациях антибиотиков, которые подавляют основную часть микробной популяции (Страчунский, Козлов, 1994; Навашин, Сазыкин, 1998; Антибактериальная терапия, 2000; Andersson, 2003; Livermore, 2003; Семёнов и др., 2004). Возникновение антибиотикорезистентности нередко связано с изменениями в самой бактериальной хромосоме, возникающими в результате мутаций. При этом у бактерий возникает резистентность к одному антибиотику, но передаваться хромосомная устойчивость может при всех видах генетического обмена. В большой популяции бактерий, чувствительных к антибиотику, содержится небольшое число генетически устойчивых к нему клеток. После гибели чувствительных клеток под воздействием этого антибиотика закономерно происходит появление новой популяции устойчивых клеток. Кроме того, нередко под действием антибиотика или в его отсутствии происходят спонтанные мутации в популяции чувствительных клеток, что также формирует антибиотикорезистентность (Greenwood, 1998). Появление устойчивости к антибиотикам у бактерий без участия хромосомы часто связано с наличием R-плазмиды, представляющей собой фактор множественной лекарственной резистентности. Бактериальная R-плазида несет сразу несколько генов, ответственных за устойчивость к нескольким антибиотикам. Микробная клетка может иметь несколько разных R-плазмид, что обуславливает возникновение полирезистентных штаммов. Разнообразие генов устойчивости позволяет одному штамму бактерий проявлять резистентность одновременно к нескольким антибиотикам (Delcour, 2009). R-плазмиды могут передаваться от бактерии к бактерии с помощью конъюгации или трансдукции, возможна и межвидовая передача внехромосомной устойчивости. При появлении антибиотикорезистентных форм и взаимодействии их в биотопах с другой микрофлорой происходит перенос гена устойчивости бактериям, не вступавшим в

контакт с антибиотиками, как близкородственных видов, так и других семейств. Это объясняет очень частое обнаружение бактерий с высокой антибиотикорезистентностью из различных объектов внешней среды, а также в материале от больных водных объектов и человека.

Характеристика рисков использования антибиотиков в аквакультуре

Применение лекарственных антибиотиков (используемых для человека) в аквакультуре и в животноводстве порождает риски, степень которых очень высока. Риски обусловлены как непосредственным отрицательным влиянием на человека или животных при попадании в организм с пищей или кормом, так и формированием антибиотикоустойчивых популяций возбудителей инфекций.

Ряд антибиотиков обладает непосредственным токсическим действием. Токсическое действие антибиотиков проявляется в виде поражения печени, почек, слухового нерва и центральной нервной системы, нарушения синтеза витамина К и проявления кровотечений. Под действием антибиотиков печень практически лишается способности накапливать гликоген. В уже поврежденную печень практически гарантированно заселяются паразиты, а организм испытывает вялость, слабость, неумный аппетит и другие недомогания. Высокой генотоксичностью и канцерогенностью характеризуется хлорамфеникол (левомецетин). Он обуславливает развитие апластической анемии у людей, которая может быть вызвана даже низкими концентрациями антибиотика (Sundlof, 1993). Известно, что апластическая анемия является необратимым заболеванием, летальность от которого достигает 70 %. В связи с этим хлорамфеникол запрещен для использования при воспроизводстве различных видов животных*.

В последние годы установлена иммунодепрессантная роль антибиотиков. Имеются сведения, что антибиотики в незначительных дозах отрицательно влияют на клеточный и гуморальный иммунитет рыб, а также на другие звенья их иммунной системы (Muiswinkel et al., 1981; Tafalla et al., 1999). Так, окситетрациклин на 40–75 % уменьшает выработку сывороточных иммуноглобулинов и на 85–95 % — количество бляшкообразующих клеток в почке и селезёнке, левомецетин подавляет антителообразование, тетрациклин угнетает фагоцитоз.

Антибиотики, даже в незначительных количествах, могут вызывать сенсibilизацию организма человека и животных, приводя к развитию аллергических реакций, которые проявляются в виде сыпи, зуда, крапивницы и других симптомов.

Употребление продуктов аквакультуры, содержащих остаточные количества антибиотиков, приводит к накоплению этих соединений в организме, что ведет к дисбактериозу и развитию антибиотикорезистентности (FAO/NACA/WHO, 1997**; Burridge et al., 2010; Cabello et al., 2013; и др.). При использовании антибиотиков, особенно широкого спектра действия, наряду с возбудителями заболевания погибают и некоторые представители нормальной микрофлоры, чувствительные к этим антибиотикам. При этом развиваются дисбактериозы, при которых освобождается место для антибиотикорезистентных микроорганизмов, способных усиленно размножаться и стать причиной вторичных эндогенных инфекций, как бактериальных, так и грибковых. Подавление антибиотиками нормальной микрофлоры приводит к нарушению ее антагонистической активности по отношению к патогенным микроорганизмам, что также может способствовать развитию различных заболеваний.

Широкое применение антибиотиков в аквакультуре привело к резкому снижению их эффективности (Dixon, 1994; Юхименко и др., 2003), нарушению экосистем и микробиоценозов. Особое беспокойство вызывает тот факт, что сублетальные дозы

* Antimicrobial Use in Aquaculture and Antimicrobial Resistance. Report of a joint FAO/OIE/WHO expert consultation on antimicrobial use in aquaculture and antimicrobial resistance. Seoul, Republic of Korea, 2006. 107 p.

** FAO/NACA/WHO. Joint Study Group. Food safety issues associated with products from aquaculture : WHO Technical Report Series. 1997. 883 p.

антибиотиков провоцируют появление не только слабрезистентных, но и высокорезистентных штаммов бактерий. Так, большое количество антибиотикорезистентных бактерий, выделенных из водных животных, которые обитали в относительно нетронутой среде, объясняется попаданием в их организм очень малых доз антибиотиков извне (Gullberg et al., 2011). Кроме того, воздействие пороговых доз антибиотиков приводит к изменениям других свойств бактерий, например повышению вирулентности, что способствует восприимчивости рыб и беспозвоночных к возбудителям инфекций.

Нарушение экологического равновесия водоёма приводит к бурному развитию дисбиотической микрофлоры, в которой преобладают энтеробактерии, появляются и получают широкое распространение такие как *P. fluorescens*, *Acinetobacter*, капсулообразующие энтеробактерии, аэромонады, неферментирующие щелочеобразователи и другие ранее очень редко или не выделяющиеся возбудители. Изменение микробиоценоза в водоёме существенно влияет на микробиоценоз рыбы, создаются благоприятные условия для формирования так называемых ассоциативных заболеваний, например бактериальной геморрагической септицемии рыб.

Применение антибиотиков в производстве пищевых продуктов животного происхождения оказывает выраженное неблагоприятное действие на бактериальную флору окружающей среды. При этом усиливается риск развития устойчивости к этим препаратам и, как результат, к возникновению рисков в ветеринарии, аквакультуре и медицине. Развитие устойчивости возбудителей многих инфекционных заболеваний к антибиотикам существенно усложняет лечение населения. Наибольшую опасность представляют полирезистентные возбудители, проявляющие устойчивость к нескольким группам антибиотиков.

В настоящее время устойчивость к антибиотикам представляет серьезную и усугубляющуюся международную проблему общественного здравоохранения (Håstein, 1994; Борьба с устойчивостью ..., 2011*). Из-за устойчивости к антибиотикам возникли инфекции, которые невозможно устранить. Это приводит к неудачам в лечении и увеличивает заболеваемость, смертность и экономические потери общества. Устойчивость к различным классам антибиотиков стабильно возрастает у различных типов бактерий в разных экологических системах.

Эпидемиология устойчивости к антибиотикам осложняется способностью генов к горизонтальному распространению между различными типами бактерий с людьми, водными и наземными животными, пищевыми продуктами и контаминированными объектами внешней среды. В результате этого под угрозой находится значение антибиотиков как лекарств, спасающих жизни многих больных животных и человека. В связи с этим Всемирная ассамблея здравоохранения в 1998 г. приняла резолюцию**, в которой признала особую актуальность проблемы устойчивости к антибиотикам для мирового здравоохранения и необходимость введения ограничения на использование лекарственных для человека препаратов (антибиотиков) в животноводстве и аквакультуре в качестве средств химиотерапии, профилактики и ростовых добавок. Однако во многих странах-производителях продукции аквакультуры до настоящего времени различные антибиотики продолжают использоваться для интенсификации товарного выращивания объектов аквакультуры.

Заключение

Проведенный анализ данных показывает, что использование антибиотиков в аквакультуре с позиций безопасности пищевых продуктов становится все большей проблемой для мирового животноводства и здравоохранения. В современном товарном

* Борьба с устойчивостью к антибиотикам с позиций безопасности пищевых продуктов в Европе. Всемирная организация здравоохранения, 2011. (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/144695/e94889R.pdf).

** Резолюция Всемирной ассамблеи здравоохранения WHA51.17 «Возникающие другие инфекционные болезни: резистентность к противомикробным препаратам». Женева, Всемирная организация здравоохранения, 1998 (http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA51/rar17.pdf).

выращивании объектов аквакультуры применяются антибиотики в терапевтических целях, для профилактики заболеваний и в качестве стимуляторов роста. В связи с этим большое количество здоровых водных животных систематически или часто получают антибиотики. С продукцией аквакультуры в организм человека, а также в окружающую среду с отходами производства антибиотики поступают в концентрациях, вызывающих нарушения физиологических процессов в макроорганизмах, микробный дисбаланс, возникновение, распространение и сохранение резистентных бактерий, которые вызывают массовые инфекционные заболевания у животных и людей. Устойчивые зоонозные бактерии могут передаваться людям как через пищевые продукты, так и при непосредственных контактах или через объекты окружающей среды и вызывать у них инфекционные болезни. Устойчивость бактерий к различным классам антибиотиков снижает эффективность лечения инфекций у людей и животных, способствует росту заболеваемости, смертности и приводит к значительным экономическим потерям. В связи с использованием во многих странах мира лекарственных антибиотиков в аквакультуре и большими масштабами международной торговли ее продукцией устойчивость бактерий в мире прогрессирует, что может привести к состоянию, приближенному к доантибиотиковому периоду.

Список литературы

- Альтов А.В.** Особенности биотехники садкового культивирования радужной форели в прибрежных водах Белого моря : автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Петрозаводск, 2002. — 26 с.
- Антибактериальная терапия** : практическое руководство / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М. : Полимаг, 2000. — 194 с.
- Бабенко О.В., Оганесян Г.С.** Опыт борьбы с аэромонозом карпа // Ветеринария. — 1997. — № 7. — С. 14–15.
- Бауер О.Н., Мусселнус В.А., Стрелков Ю.А.** Болезни прудовых рыб : моногр. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Лег. и пищ. пром-сть, 1981. — 320 с.
- Богданова Е.А.** Болезни лососевых и сиговых рыб в аквакультуре : моногр. — СПб. : ГосНИОРХ, 1994. — 184 с.
- Богерук А.К.** Аквакультура России: потенциальные возможности и стратегия их реализации // Рыбогосподарская наука Украины. — 2007. — № 2. — С. 3–11.
- Болезни рыб : справочник** / Г.В. Васильков, Л.И. Грищенко, В.Г. Енгашев и др. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : Агропромиздат, 1989. — 288 с.
- Бурлаченко И.В.** Теоретические и прикладные аспекты повышения резистентности осетровых рыб в аквакультуре : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 2007. — 40 с.
- Ванятинский В.Ф., Мирзоева Л.М., Поддубная А.В.** Болезни рыб : учеб. — М. : Пищ. пром-сть, 1979. — 232 с.
- Гавская А.В., Ковалева А.А.** Болезни промысловых рыб Атлантического океана : моногр. — Калининград : Кн. изд-во, 1975. — 123 с.
- Грищенко Л.И., Акбаев М.Ш., Васильков Г.В.** Болезни рыб и основы рыбоводства : учеб. — М. : Колос, 1999. — 456 с.
- Дорохов С.М.** О применении антибиотиков в прудовом рыбоводстве // Рыб. хоз-во. — 1955. — № 4. — С. 86–87.
- Енгашев В.Г., Грищенко Л.И., Гаврилин К.В.** Лечение миксобактериозов осетровых рыб при их индустриальном выращивании // Зооиндустрия. — 2005. — № 6(64). — С. 18–19.
- Иванов А.П.** Использование антибиотиков в рыбоводстве // Рыб. хоз-во. — 1957. — № 7. — С. 85–86.
- Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Противомикробные и противовирусные средства** / под ред. М.Д. Машковского, С.М. Навашина, Ю.Б. Белобородова. — М. : Фармединфо, 1998.
- Казимирченко О.В.** Экологический анализ грамотрицательной микрофлоры грунтов, воды и европейского угря (*Anguilla anguilla* L.) Вислинского залива (Балтийское море) : автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Калининград, 2008. — 25 с.
- Канаев А.Н.** Система профилактики и мер с болезнями прудовых рыб : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1974. — 48 с.
- Киуру Т., Виелма Й., Туркка Ю.-П. и др.** Экологический справочник для рыбоводной промышленности Северо-Запада России. — Хельсинки, 2013. — 112 с.

- Кох В., Банк О., Иенс Г.** Рыбоводство : моногр. — М. : Книга по требованию, 1976. — 378 с. (Пер. с англ.)
- Лаженцева Л.Ю., Шульгина Л.В., Ким Э.Н.** Микроорганизмы сырья прибрежного лова и их влияние на безопасность продукции : моногр. — Владивосток : Дальрыбвтуз, 2013. — 243 с.
- Макаров В.В., Грубый В.А., Груздев К.Н., Сухарев О.И.** Список МЭБ и трансграничные инфекции животных : моногр. — Владимир : ВИТ-Принт, 2012. — 162 с.
- Маклакова М.Е., Ступин Р.В., Кондратьева И.А.** Исследование влияния различных агентов на иммуно-физиологический статус радужной форели // Бюл. МОИП. — 2009. — Т. 114, № 2. — С. 64–65.
- Маликова Е.М., Котова Н.И.** Значение антибиотиков при искусственном выращивании двухгодовика лососевых // Тр. БалтНИИРХ СНХ ЛатвССР. — 1961. — Т. 3. — С. 431–443.
- Мишанин Ю.Ф.** Ихтиопатология и ветеринарно-санитарная экспертиза рыбы : учеб. пособие. — СПб. : Лань, 2012. — 560 с.
- Навашин С.М.** Современное состояние науки об антибиотиках и перспективы её развития // Терапевтический архив. — 1992. — № 8. — С. 4–8.
- Навашин С.М., Сазыкин Ю.О.** Антибиотики: новые механизмы передачи резистентности // Антибиотики и химиотерапия. — 1998. — № 6. — С. 3–6.
- Обухова Е.С.** Экологические особенности псевдомоноад в составе аутофлоры радужной форели в условиях Карелии : автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Петрозаводск, 2013. — 24 с.
- Огава Кадзуе, Асахи Намичи, Тоета Шохей.** Болезни промысловых рыб, моллюсков, ракообразных : моногр. — Токио : Яп. рыб. компания, 1986. — 173 с. (Яп. яз.)
- Пестрикова Л.И.** Форель на Баренцевом море: особенности адаптации при использовании кормов с солевыми добавками // Биоресурсы и аквакультура в прибрежных районах Баренцева и Белого морей. — Мурманск : ПИНРО, 2002. — С. 157–171.
- Садковая аквакультура. Региональные обзоры и всемирное обозрение** / под ред. М. Халварта, Дж. Сото, Жд. Р. Артура : техн. докл. ФАО по рыбному хозяйству № 498. — Рим, 2010. — 259 с.
- Семёнов А.А., Карцев В.Г.** Основы химии природных соединений : моногр. — М. : МБФНП, 2009. — Т. 2. — 424 с.
- Семёнов В.М., Дмитраченко Т.И., Жильцов И.В.** Микробиологические и биологические аспекты резистентности к антимикробным препаратам // Мед. новости. — 2004. — № 2. — С. 10–17.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н.** Антибиотики: клиническая фармакология. Руководство для врачей. — Смоленск : АмиПресс, 1994. — 208 с.
- Федоров А.А.** Жизнь растений : моногр. — М. : Просвещение, 1974. — Т. 1. — 487 с.
- Франклин Т., Сноу Дж.** Биохимия антимикробного действия : моногр. — М. : Мир, 1984. — 240 с. (Пер. с англ.)
- Шестаковская Е.В., Стрижакова Т.В., Казарникова А.В., Хотева Г.М.** Паразиты и заболевания осетровых рыб на рыбоводных хозяйствах Азовского бассейна // Рыбное хозяйство. Сер. Болезни гидробионтов в аквакультуре. — М. : ВНИЭРХ, 2000. — С. 25–32.
- Эндрюс К., Экселл Э., Керрингтон Н.** Болезни рыб. Профилактика и лечение : моногр. — М. : Аквариум-Принт, 2007. — 206 с. (Пер. с англ.)
- Юхименко Л.Н., Бычкова Л.И., Гаврилин К.В., Трифонова Е.С.** Проблема экологической безопасности лечебных и профилактических мероприятий в рыбоводстве // Мат-лы Междунар. науч.-практ. конф. «Аквакультура и интегрированные технологии: проблемы и возможности». — М. : ГНУ ВНИИР, 2005. — Т. 2. — С. 344–347.
- Юхименко Л.Н., Гаврилин К.В., Бычкова Л.И.** Химиотерапия бактериальных болезней рыб, достоинства и недостатки // Проблемы патологии, иммунологии и охраны здоровья рыб и других гидробионтов : мат-лы Всерос. науч.-практ. конф. — М. : Россельхозакадемия, 2003. — С. 142–143.
- Юхименко Л.Н., Койдан Г.С., Гусева Н.В., Головина Н.А.** Специфическая и неспецифическая профилактика бактериальной геморрагической септицемии (БГС) рыб // Мат-лы Междунар. науч.-практ. конф. «Проблемы развития рыбного хозяйства на внутренних водоёмах в условиях перехода к рыночным отношениям». — Минск : Хата, 1998. — С. 332–336.
- Alderman D.J.** Geographical spread of bacterial and fungal diseases in crustaceans // Rev. Sci. Tech. off. Int. Epiz. — 1996. — Vol. 15(2). — P. 603–632.
- Alderman D.J., Michel C.** Chemotherapy in Aquaculture today // Symposium «Chemotherapy in Aquaculture — From theory to reality». — France, Paris, 1992. — P. 3–22.
- Andersson D.I.** Persistence of antibiotic resistant bacteria // Curr. Opin. Microbiol. — 2003. — Vol. 6. — P. 452–456.
- Bermúdez-Almada M.C., Espinosa-Plascencia A.** The Use of Antibiotics in Shrimp Farming // Health and Environment in Aquaculture. — Croatia : Rijeka, 2012. — P. 199–228.

- Burridge L., Weis J.S., Cabello F. et al.** Chemical use in salmon aqua-culture: A review of current practices and possible environmental effects // *Aquaculture*. — 2010. — Vol. 306. — P. 7–23.
- Cabello F.C., Godfrey H.P., Tomova A. et al.** Antimicrobial use in aquaculture re-examined: its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health // *Environ. Microbiol.* — 2013. — Vol. 15(7). — P. 1917–1942.
- DePaola A., Peeler J.T., Rodrick G.E.** Effect of oxytetracycline-medicated feed on antibiotic resistance of gram-negative bacteria in catfish ponds // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1995. — Vol. 61. — P. 2335–2340.
- Delcour A.** Outer membrane permeability and antibiotic resistance // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2009. — Vol. 1794. — P. 808–816.
- Dixon B.A.** Antibiotic resistance of bacterial fish pathogen // *World Aquaculture Society*. — 1994. — № 25. — P. 60–63.
- Duran G.M., Marshall D.L.** Ready-to-eat shrimp as an international vehicle of antibiotic-resistant bacteria // *J. of Food Protection*. — 2005. — Vol. 68, № 11. — P. 2395–2401.
- Furones M.D., Rodgers C.J., Basurco B.** Antimicrobial agents in aquaculture: practice, needs and its uses // *The use of veterinary drugs and vaccines in Mediterranean aquaculture : Série A. Séminaires Méditerranéens*. — 2009. — № 86. — P. 41–59.
- Furushita M., Shiba T., Maeda T. et al.** Similarity of tetracycline resistance genes isolated from fish farm bacteria to those from clinical isolates // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2003. — Vol. 69. — P. 5336–5342.
- Greenwood D.** Resistance to antimicrobial agents: a personal view // *J. Med. Microbiol.* — 1998. — № 47(9). — P. 751–755.
- Guardabassi L., Dalsgaard A., Raffatelli M. and Olsen J.E.** Increase in the prevalence of oxolinic acid resistant *Acinetobacter* spp. observed in a stream receiving the effluent from freshwater trout farm following the treatment of oxolinic acid medicated feed // *Aquaculture*. — 2000. — Vol. 188. — P. 205–218.
- Gullberg E., Cao S., Berg O.G. et al.** Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations // *PLoS Pathog.* — 2011. — Vol. 7. — P. 1002–1158.
- Håstein T.** Disease control through management practises // *Proc. Aquaculture Int. Congr. and Exposition*. — Vancouver, Canada, 1988. — P. 603–606.
- Håstein T.** Disease problems, use of drugs, resistance problems and preventive measures in fish farming world-wide // *Proceedings of the first International Symposium on Sustainable Fish Farming*. — Rotterdam, Brookfield, 1994. — P. 183–194.
- Hedrick R.P.** Movements of pathogens with the international trade of live fish: problems and solutions // *Rev. Sci. Tech. off. Int. Epiz.* — 1996. — Vol. 15(2). — P. 523–531.
- Karunasagar I., Pai R., Malathi G.R., Karunasagar I.** Mass mortality of *Penaeus monodon* larvae due to antibiotic resistant *Vibrio harveyi* infection // *Aquaculture*. — 1994. — Vol. 128. — P. 203–209.
- Kruse H., Sørum H., Tenover F.C., Olsvik Ø.** A transferable multiple drug resistance plasmid from *Vibrio cholerae* O1 // *Microb. Drug Res.* — 1995. — Vol. 1. — P. 203–210.
- Lee T.S., Munkage Y., Kato S.** Antibiotic resistance in bacteria from shrimp farming in mangrove areas // *Sci Total Environ.* — 2005. — Vol. 349. — P. 95–105.
- Livermore D.M.** Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 36. — P. 11–23.
- Muiswinkel W., Rijkers G., Oude Vrielink H.** Antibiotics and immune response in fish // *Fish Biol. : Serodiagn. and Vaccines. Proc. Symp.* — Basel., 1981. — P. 285.
- Orozova P., Chikova V., Najdenski H.** Antibiotic resistance of pathogenic for fish isolates of *Aeromonas* spp. // *Bulgarian Journal of Agricultural Science*. — 2010. — Vol. 16, № 3. — P. 376–386.
- Scott P.** Antibiotics-drugs with need care and control // *Fish farmer*. — 1981. — Vol. 4, № 4. — P. 11–12.
- Serrano P.H.** Responsible use of antibiotics in aquaculture. — Rome : Food and agriculture organization of the United Nations, 2005. — 110 p.
- Sundlof S.F.** Antimicrobial Drug Residues in Foodproducing Animals // *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. — Iowa State University Press, Ames, 1993. — P. 569–584.
- Tafalla C., Novoa B., Figueras A.** In vivo and in vitro effect of oxytetracycline treatment on the immune response of turbot, *scophthalmus maximus* (L) // *Conf. «Diseases Fish and Shellfish» : Book Abstr.* — Rhodes, 1999. — P. 242.
- Yoshimizu M.** Disease problems of salmonid fish in Japan caused by international trade // *Rev. Sci. Tech. off. Int. Epiz.* — 1996. — Vol. 15(2). — P. 533–549.

Поступила в редакцию 17.03.15 г.