

А.К. Бисенбаев¹ , С.С. Бакиев² 

¹доктор биологических наук, профессор, академик Национальной академии наук Республики Казахстан, г. Алматы, e-mail: amangeldy.bisenbaev@kaznu.kz

²докторант 1-го курса, Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы, e-mail: serik_2595@mail.ru

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ЛИМИТИРУЮЩИЙ ФАКТОР РАЗВИТИЯ АКВАКУЛЬТУРЫ ОСЕТРОВЫХ РЫБ

В соответствии с концепцией по переходу Казахстана к «Зеленой экономике», основной задачей в области развития рыбного хозяйства является сохранение биологического разнообразия водоемов, где особое внимание уделяется сохранению осетровых видов рыб. В этой связи создаются условия для развития товарного рыбоводства, что снизит промысловую нагрузку на естественные водоемы. В рамках Госпрограммы развития АПК прогнозируется рост объемов аквакультуры с 1,6 тысяч тонн в 2017 году до 5 тысяч тонн к 2021 году (<https://strategy2050.kz/ru/news/51441/>). Таким образом, значение аквакультуры увеличивается. Однако, высокая плотность отдельных видов на фермах может приводить к резкому увеличению численности патогенных микроорганизмов и массовой смертности рыб, поэтому являются наиболее экономически значимым препятствием для развития аквакультуры. 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, что приводит к поступлению в организм потребителя и окружающую среду различных антибиотиков, используемых в разных странах при товарном выращивании объектов. Таким образом, эти антибиотики, оказавшиеся в организме человека, а также в окружающей среде, стимулируют появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Эндолизины представляют собой потенциальную замену антибиотикам почти без побочных эффектов. Эндолизины не влияют на представителей нормальной микрофлоры организма. Кроме этого, очень важным аспектом является невозможность развития к ним резистентности.

Таким образом, эндолизины обладают огромным потенциалом в борьбе с различными возбудителями, являясь отличной альтернативой антибиотикам.

Ключевые слова: аквакультура, бактериальные заболевания, антибиотики, бактериофаг, эндолизин.

A.K. Bissenbaev¹, S.S. Bakiyev²

¹doctor of biological sciences, professor, academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Almaty, e-mail: amangeldy.bisenbaev@kaznu.kz

²1st year doctoral student, Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty, e-mail: serik_2595@mail.ru

Bacterial diseases – a limiting factor for the development of sturgeon aquaculture

In accordance with the Concept for the transition of Kazakhstan to the “green economy”, the main task in the field of fisheries development is to preserve the biological diversity of water bodies, where special attention is paid to the conservation of sturgeon species. In this regard, conditions are being created for the development of commercial fish farming, which will reduce the fishing load on natural reservoirs. Within the framework of the State Agro-Industrial Complex Development Program, the growth of aquaculture volumes is forecasted from 1.6 thousand tons in 2017 to 5 thousand tons by 2021 (<https://strategy2050.kz/ru/news/51441/>). Thus, the importance of aquaculture is increasing. The high density of individual species on farms leads to a sharp increase in the number of pathogenic microorganisms and the mass mortality of fish, which is why they are the most economically significant obstacle to the development of aquaculture. To reduce losses during the reproduction of water bodies, prophylactic or therapeutic measures are carried out almost universally using antibiotics, which are most often added to food. At the same time, residual content of antibiotics used in the treatment and prevention of bacte-

rial infections is noted in food raw materials and products from aquaculture objects, which leads to the entry into the consumer's body and the environment of various antibiotics used in different countries for commodity cultivation of objects. Thus, these antibiotics found in the human body, as well as in the environment stimulate the emergence of bacteria with multidrug resistance. Endolysins are a potential replacement for antibiotics with almost no side effects. Endolysins do not affect representatives of the normal microflora of the body. In addition, a very important aspect is the impossibility of developing resistance to them.

Thus, endolysins have great potential in the fight against various pathogens, being an excellent alternative to antibiotics.

Key words: aquaculture, bacterial diseases, antibiotics, bacteriophage, endolysin.

А.Қ. Бисенбаев¹, С.С. Бакиев²

¹биология ғылымдарының докторы, профессор,
Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым академиясының академигі,
²1-ші курс докторанты, әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті,
Қазақстан, Алматы қ., e-mail: serik_2595@mail.ru

Бекіре балықтарының аквакультура дамуының шектеу факторы -бактериялық аурулар

Қазақстанның «Жасыл экономикаға» көшу концепциясына сәйкес, балық шаруашылығын дамыту саласындағы негізгі міндет су айдындарының биологиялық әртүрлілігін сақтау болып табылады, оның ішінде бекіре тұқымдас балықтардың түрлерін сақтауға ерекше көңіл бөлінеді. Осыған байланысты, табиғи су қоймаларындағы балық аулау жүктемесін азайтуға мүмкіндік беретін коммерциялық балық шаруашылығын дамыту үшін жағдайлар жасалуда. Мемлекеттік агроөнеркәсіптік кешенді дамыту бағдарламасы аясында аквакультура көлемінің 2017 жылғы 1,6 мың тоннадан 2021 жылға қарай 5 мың тоннаға дейін өсуі болжанады (<https://strategy2050.kz/ru/news/51441/>). Осылайша, аквакультураның маңызы артып келеді. Фермадағы жекелеген түрлердің жоғары тығыздығы патогендік микроорганизмдер санының күрт өсуіне және балықтардың жаппай қырылуына әкелуі мүмкін, сондықтан олар аквакультураның дамуына экономикалық тұрғыдан маңызды кедергі болып табылады. Су объектілерінің көбею кезіндегі шығындарды азайту үшін профилактикалық немесе емдік шаралар көбіне тағамға жиі қосылатын антибиотиктерді қолдана отырып жүзеге асырылады. Сонымен бірге бактериялық инфекцияны емдеу және алдын алу кезінде қолданылатын антибиотиктердің қалдық мөлшері тамақ шикізаты мен аквакультура объектілерінің өнімдерінде байқалады, бұл тұтынушы денесіне және объектілерді тауарлық өсіру үшін әртүрлі елдерде қолданылатын әртүрлі антибиотиктердің қоршаған ортаны ластауға әкеледі. Осылайша, адам ағзасына, сондай-ақ қоршаған ортаға түскен бұл антибиотиктер, оларда антибиотиктерге төзімді бактериялардың күрт көбеюін ынталандырады. Эндолизиндер – антибиотиктердің жанама әсерлері жоқ ықтимал алмастырушысы болып табылады. Эндолизиндер дененің қалыпты микрофлорасының өкілдеріне әсер етпейді. Сонымен қатар, өте маңызды аспект – оларға бактерияларда тұрақтылықтың дамуы мүмкін емес.

Осылайша, эндолизиндер антибиотиктерге жақсы балама бола отырып, әртүрлі патогендік қоздырғыштармен күресте үлкен әлеуетке ие.

Түйін сөздер: аквакультура, бактериялық аурулар, антибиотиктер, бактериофаг, эндолизин.

Введение

Осетровые (*Acipenseridae*) – семейство ценных промысловых рыб из отряда осетрообразных, включающие такие известные виды, как русский осетр (*Acipenser gueldenstaedtii*), стерлядь (*Acipenser ruthenus*), севрюга (*Acipenser stellatus*), белуга (*Huso huso*), шип (*Acipenser nudiiventris*). Осетровые – долгоживущие рыбы позднего созревания. Их средняя продолжительность жизни составляет от 50 до 60 лет, и половой зрелости взрослые особи достигают достаточно поздно (в возрасте 12-15 лет). Калорийность осетра довольно высока и состав-

ляет около 163,7 ккал на 100 грамм мяса. Кроме этого, осетровые высоко ценятся из-за большого количества добываемой из нее черной икры, которая представляет собой один из самых ценных рыбных продуктов. За последние 20 лет производство осетровых в аквакультуре значительно возросло из-за высокого спроса на икру на мировом рынке [1, 2].

Основным местом добычи чёрной икры (90 % мировой добычи) до начала 2000-х годов являлось Каспийское море (Россия, Казахстан, Туркмения, Азербайджан и Иран). Однако современное состояние запасов осетровых рыб вызывает крайнюю озабоченность. Начиная с

1991 года количество осетровых, обитающих в Каспийском бассейне, сократилось в 40 раз. В настоящее время, все страны Каспийского бассейна договорились о прекращении с 2016 года промышленного промысла всех видов осетровых Каспийского моря, чтобы остановить процесс их исчезновения. В настоящее время, крупнейшими в мире производителями черной икры полученной в аквакультурных хозяйствах являются Россия, Иран, США, Китай и четыре страны Евросоюза, такие как Италия, Франция, Германия и Испания [3].

Индустриальная аквакультура, основанная на интенсивном выращивании по передовым технологиям, играет важную роль в сохранении и *восстановлении* исчезающих видов, а также в производстве ценных рыб, таких как осетровые.

Аквакультура представляет быстро развивающуюся отрасль рыбного хозяйства, направленное на сохранение и воспроизводство водных гидробионтов. Основными объектами воспроизводства в условиях аквакультуры являются: пресноводные рыбы, моллюски, ракообразные, проходные рыбы, морские виды рыбы, а также водные животные [4].

Искусственное воспроизводство осетровых рыб в условиях регулируемых систем (УЗВ) способствует восстановлению сокращающихся численностей осетровых рыб, а также направлено на получение высокоценных продуктов питания [1].

В Республике Казахстан аквакультура включает в себя: прудовое, озерное, бассейновое выращивание рыбы [5]. Аквакультура в Казахстане находится на стадии становления, открываются промышленные предприятия по воспроизводству и выращиванию ценных видов рыб. В Западно-Казахстанской области на базе аквакультурного комплекса Западно-Казахстанского аграрно-технического университета имени Жангир хана создано ремонтно-маточное стадо шипа (*Acipenser nudiiventris*) Урало-Каспийской популяции. Проводятся работы по совершенствованию биотехники искусственного воспроизводства осетровых видов рыб: белуга (*Huso huso*), русский (*Acipenser gueldenstaedtii*) и сибирский (*Acipenser baerii*) осетры, стерлядь (*Acipenser ruthenus*) в условиях регулируемых систем – установки с замкнутым циклом водообеспечения (УЗВ). Проводятся работы по разработке лечебно-профилактических комбикормов для осетровых рыб при выращивании в условиях индустриальной аквакультуры [6-8].

В Товариществе с ограниченной ответственностью (ТОО) «Учебно-научный комплекс опытно-промышленного производства аквакультуры» созданы ремонтно-маточные стада осетровых видов рыб стерляди, белуги, русского и сибирского осетра. Выращивание производится в бассейновых системах. Воспроизводство осетровых рыб в комплексе направлено на получение товарной осетрины, а также икры. Комплекс производит выпуск молоди осетровых видов рыб в реку Урал в целях восполнения численности естественных популяций исчезающих видов [9, 10].

Нужно отметить, что использование установок с замкнутым циклом водоснабжения позволяет выращивать осетровых рыб вне зависимости от географического расположения. Системы находятся в помещении с определенным микроклиматом, в связи, с чем воздействие условий окружающей среды не оказывают особого влияния на процессы воспроизводства. В бассейнах постоянно поддерживается оптимальная для жизнедеятельности осетровых рыб температура в пределах от 20 до 22°C, и концентрации растворенного кислорода в воде в пределах от 7 до 10 мг/л. Благодаря поддержанию температурного и кислородного режимов создаются оптимальные условия необходимые для полноценного роста и развития рыб [1].

Несмотря на то, что выращивание осетровых рыб в условиях установок с замкнутым циклом водоснабжения (УЗВ), полностью контролируется, загрязнения водной среды продуктами метаболизма и остатками корма приводит к ухудшению гидрохимического режима [3]. Органическое загрязнение, изменение температуры и pH? А также другие факторы водной среды способствует росту и развитию сапрофитной, а также условно-патогенной и патогенной микрофлоры. При этом вспышки бактериальных заболеваний нередко приводят к смертности культивируемых рыб, трудно поддаются локализации при проведении лечебно-профилактических мероприятий, поэтому являются наиболее экономически значимым препятствием для развития аквакультуры [11, 12].

Необходимо отметить, что для получения чёрной осетровой икры в аквакультуре, на одного осетра необходимо не менее кубометра воды, а выращивать его нужно 7-10 лет из-за медленного созревания. Несмотря на высокий спрос и цены на чёрную икру, такое производство требует значительных вложений и длительного срока окупаемости. В связи с этим, бактериальные ин-

фекции могут привести к значительным потерям поголовья рыб и в последствии к высоким экономическим затратам [13].

Бактериальные заболевания – лимитирующий фактор развития осетроводства

Согласно данным Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (ФАО) заболевания рыб являются основным риском в развитии индустриальной аквакультуры и ежегодно наносят ущерб в размере 6 млрд. долл. США [14]. Показано, что 55,2% заболеваний осетровых рыб вызваны бактериями, 1,5% относятся к грибковым заболеваниям, 43,3% другие заболевания, включая паразитарные. Представители родов *Aeromonas* и *Pseudomonas* представляют собой один из компонентов бактериальной флоры воды и обнаруживаются во всех водоемах, особенно загрязненных. При определенных условиях эти бактерии могут вызвать тяжелейшие бактериальные инфекции – аэромонозы и псевдомонозы, при которых гибель разводимых объектов может достигать 100 % [15, 16].

Возбудителем аэромоноза являются обитатели водоемов – подвижные аэромонады, относящиеся к роду *Aeromonas*, сем. *Vibrionaceae*. Существует множество классификаций, основанных на различных таксономических признаках. Аэромонады разделены на 7 видов: *A. hydrophila*, *A. caviae*, *A. schubertii*, *A. eucrenophila*, *A. media*, *A. sobria*, *A. veronii*. Это – грамотрицательные короткие палочки, с одним полярным жгутиком, спор и капсул не образуют. *A. hydrophila* является основным бактериальным патогеном, поражающим пресноводных рыб в условиях аквакультуры, может вызывать заболевания и в естественных водоемах. *A. hydrophila* распространена в кишечной микрофлоре здоровых рыб, и поэтому стресс часто считается фактором, способствующим вспышкам аэромоноза [17-19]. Факторами, способствующими развитию аэромоноза, являются резкое повышение температуры воды, плотные посадки, снижение резистентности, неполноценное кормление, высокое содержание органических веществ в воде и другие нарушения гидрохимического режима, а также травматизация рыб. Инкубационный период при аэромонозе составляет от 3 до 30 дней. В отдельных случаях *A. hydrophila* и *A. sobria* приводили к массовой гибели рыб в рыбоводных хозяйствах. Также установлено зависимость смертности рыб от концентрации *A. hydrophila*. Показано, что гибель рыб увеличивается с 20

до 90 % в концентрации патогена с 1.0×10^6 до 2.0×10^7 КОЕ/мл. Средняя летальная доза (LD_{50}) составляла 3.2×10^6 КОЕ/мл с 95-процентным доверительным интервалом в диапазоне от $2,3 \times 10^6$ до $4,4 \times 10^6$ КОЕ/мл [20, 21]. При заболевании вызываемые *A. hydrophila* у рыб появляются покраснения в области плавников, а также аэромонада является причиной геморрагической септицемии [22, 23].

Доказано, что домашние и дикие птицы имеют восприимчивость к *Aeromonas hydrophila* [24]. Инфицирующая доза бактерий вида *Aeromonas hydrophilia* для людей неизвестна. Многие аэромонады могут вызывать различные заболевания у людей такие как диарея, гастроэнтерит, а также септицемию [25, 26].

Псевдомонады (*Pseudomonadaceae*) представляют семейство бактерий распространенные в виде прямых палочек, изредка в виде слегка изогнутых палочек. Псевдомонады характеризуются в основном как обитатели водной среды, некоторые виды семейства *Pseudomonadaceae*, являются условно патогенными и патогенными для человека, животных, а также растений [27, 28].

Наиболее распространенными в природе являются следующие виды бактерий рода *Pseudomonas*: *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas chlororaphis*, *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas fluorescens* у молоди русского осетра (*Acipenser gueldenstaedtii*) и сибирского осетра (*Acipenser baerii*), вызывают серьезные заболевания, такие как кровоизлияние и язвы, что в конечном итоге приводит к смерти выращиваемых рыб [29, 30].

Псевдомонады широко распространены в природе образуя многочисленную группу микроорганизмов. Бактерии видов *Pseudomonas* могут вызывать заболевания у радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*), линя (*Tinca tinca*), заболевание часто сопровождается проявлением на коже язв, а также кровяных отеков в брюшной полости [31].

Pseudomonas putida являются грамотрицательными подвижными палочками, размером в 0,2-0,6 мкм. *Pseudomonas fluorescens* представляют одиночные палочки размером 0,1-0,4 мкм, подвижные имеют несколько жгутиков. *Pseudomonas aeruginosa* – грамотрицательная палочка размером 0,3-0,6 мкм, имеет жгутики [16, 32]. *P. putida* является условно-патогенным микроорганизмом, действию которого наиболее подвержены новорожденные и люди с онкологическими заболеваниями. *P. putida* вызывает сепсис, на-

рушает функции мочевыделительной системы, а также инфекции желудочно-кишечного тракта [33-35].

P. fluorescens повсеместно распространена в пресноводной экосистеме [36]. Существует риск заболевания людей патогенными бактериями посредством потребления или контакта человека с зараженной рыбой и рыбной продукцией. Наиболее распространенные бактериями передающиеся человеку посредством контакта с зараженными рыбами выращиваемых в естественных и аквакультурных условиях являются: *Mycobacterium spp.*, *Streptococcus iniae*, *Vibrio vulnificus* и др. Среди бактерий, передающихся посредством потребления рыбной продукцией, выделяют *Vibrio cholera*, *Aeromonas spp.*, *Staphylococcus aureus* и др. [37].

Использование антибиотиков в лечении рыб

В настоящее время производство антибиотиков стало одной из крупнейших отраслей фармакологической промышленности с оборотом более 25 миллиардов долларов США в год [38].

Для снижения потерь объемов продукции аквакультуры практически повсюду проводятся профилактические или лечебные процедуры с использованием антибиотиков. Одним из первых антибиотиков для лечения псевдомоноза и аэромоназа рыб применялись хлорамфеникол и хлортетрациклин. Кроме этого, профилактическому скормливанню рыб препаратами других фармакологических групп, такими как фуразолидон, метиленовой синий, сульфаниламидные соединения придавалось существенное значение. Однако аэромонады и псевдомонды предрасположены к множественной антибиотикорезистентности. Например, устойчивость к тетрациклинам сочетается как с резистентностью к препаратам своей группы, так и к антибиотикам других групп [39, 40]. Следовательно, циркуляция в водной среде штаммов устойчивых к широкой группе антибиотиков представляет потенциальный риск для рыбохозяйственных предприятий [12, 41-45]. Бесконтрольное применение антибиотиков приводит не только к образованию резистентных штаммов, но и угрожает эффективности этих препаратов.

Антибиотики спасли бесчисленное количество жизней, однако их широкое использование привело к стремительному росту числа новых бактериальных штаммов, устойчивых к ним. В докладе Всемирной организацией здравоохранения

(ВОЗ) отмечено, что устойчивость к противомикробным препаратам является чрезвычайной ситуацией в области глобального здравоохранения, которая представляет серьезную угрозу для прогресса в области современной медицины. Необходимо срочно расширить инвестиции в исследования и разработки препаратов против инфекций, устойчивых к антибиотикам, иначе мы вновь окажемся во времени, когда люди боялись распространенных инфекций и рисковали своей жизнью во время простых хирургических операций [46]. Одним из причин распространения устойчивости к антибиотикам является длительное использование в пищу продукции из объектов аквакультуры, содержащих препараты антибиотиков. Антибиотики, оказавшиеся в организме человека, а также в окружающей среде стимулируют появление бактерий с множественной лекарственной устойчивостью.

В настоящее время финансовые средства, необходимые для поддержания здоровой аквакультурной фермы, огромны и, вероятно, увеличатся, если не будут найдены новые стратегии защиты от патогенных бактерий.

Использование бактериофагов в инактивации бактерий

Бактериофаги (БФ) – это вирусы, которые могут инфицировать и убивать бактерии без какого-либо негативного воздействия на клетки человека или животных. Современная классификация бактериофагов, основанная на морфологических особенностях вирусных частиц (вирионов), включает 13 семейств, подразделенных более чем на 140 родов, содержащих более 5300 видов фагов [47]. Способность фагов экспоненциально реплицироваться и уничтожать патогенные штаммы бактерий указывает на то, что они могут играть важную роль в борьбе с инфекционными заболеваниями. Однако, из-за быстрого развития индустрии синтетических антибиотиков, исследования в области фаговой терапии не проводились в течение всей второй половины XX века [48]. Ситуация радикально изменилась за последние 30 лет, особенно в последнее десятилетие, в результате быстрого роста патогенных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью во всем мире, а также значительного снижения разработок и производства новых антибактериальных препаратов [49].

Использование бактериофагов против патогенных бактерий в аквакультуре было впервые введено экспериментально в Японии против

Lactococcus garvieae в 1999 году [50], и с тех пор оно стало предметом большого интереса для научного сообщества [51-54]. Патогены, вызывающие инфекционное заболевание вибриоз были выбраны основной мишенью для терапии бактериофагами из-за их высокой патогенности, широкого присутствия и способности заражать культивируемую рыбу и моллюсков на различных стадиях культивирования. Несколько сильнодействующих фагов были протестированы против возбудителей вибриоза, таких как *V. harveyi*, *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *V. splendidus*, *V. anguillarum* и *V. coralliilyticus* (таблица 1), что привело во всех случаях к увеличению выживаемости культивируемых рыб.

Таблица 1 – Испытания фаготерапии против возбудителей вибриоза в экспериментальных аквакультурных установках [55]

Выращиваемый объект	Возбудитель	Ссылка
<i>Penaeus monodon</i>	<i>V. harveyi</i>	[56-60]
<i>Haliotis laevigata</i>		[61]
<i>Panulirus ornatus</i>		[62]
<i>Ostrea plicatula</i>	<i>V. parahaemolyticus</i>	[63]
<i>Litopenaeus vannamei</i>		[64]
<i>Apostichopus japonicus</i>	<i>V. alginolyticus</i>	[65]
<i>Apostichopus japonicus</i>	<i>V. splendidus</i>	[66]
<i>Apostichopus japonicus</i>	<i>V. cyclitrophicus</i>	[67]
<i>Salmo salar</i>	<i>V. anguillarum</i>	[68]
<i>Danio rerio</i>		[69]
<i>Acropora millepora</i>	<i>V. coralliilyticus</i>	[70]

Применение фаготерапии показало многообещающие результаты у других коммерческих видов, таких как *Sea cucumber*, *Apostichopus japonicus* [66]. Три литических бактериофага (PVS-1, PVS-2 и PVS-3) были во всех случаях эффективными при тестировании *in vitro* против четырех патогенных штаммов *V. splendidus*.

Бактериофаг CHOED был протестирован на предмет защиты от вибриоза у атлантического лосося (*Salmo salar*) [68]. Присутствие CHOED обеспечило 100% защиту рыбы от *V. anguillarum*, тогда как необработанная рыба имела смертность более 90%. Когда *S. salar* заражали с *V. anguillarum* в условиях аквакультуры, введение CHOED при концентрации MOI 100 приводило к 100% выживаемости рыбы через 20 дней после воздействия патогена, тогда как у необработан-

ных бактериофагом рыб выживаемость составила всего 60%.

Методы доставки фагов имеют жизненно важное значение для успешной терапии и зависят от присутствия фагов в области инфекции в титре выше терапевтического порога. Ryan и его коллеги исследовали пути доставки фагов на людях и пришли к выводу, что парентеральная инъекция является наиболее успешным путем введения фагов, поскольку фаги могут немедленно достигать системного кровообращения [71]. В нескольких испытаниях фаготерапии аквакультуры введение бактериофагов путем инъекции также было наиболее успешным путем доставки, поскольку бактериофаги можно было обнаружить в тканях рыб в течение нескольких дней после введения [51, 72]. Однако парентеральная инъекция, кроме того факта, что она является довольно стрессовой для животных, имеет значительные ограничения в ее практическом применении: (1) рыба или моллюски слишком малы или слишком многочисленны, или (2) требуется непрерывное лечение. В большинстве *in vivo* испытаниях фаги добавляли в воду одновременно или сразу после инфекции с бактерией. Этот метод уменьшает количество патогенных микроорганизмов, используемых для заражения, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня заражения. Пероральный способ доставки, погружение в фаговую ванну и добавление фагов в окружающую воду являются очень распространенными методами, которые часто приводят к высокой защите от бактериальных патогенов [53, 54, 73] и значительно увеличивают применимость фаговой терапии.

Как видно из вышесказанного, фаговая терапия, безусловно, является привлекательной альтернативой в борьбе с патогенными бактериями, которую можно использовать не только для лечения, но и для предотвращения инфекций. Однако существует несколько важных ограничений, таких как эффективность фагов в условиях аквакультуры, методы введения и стабильность фагов, возможность нежелательных свойств, кодируемых генами фагов, и, что наиболее важно, развитие устойчивости к фагам.

Развитие устойчивости, вероятно, является наиболее существенным ограничением во всей концепции фаговой терапии. В воде фаги и их бактериальные хозяева находятся под сильным эволюционным давлением [74, 75]. Хотя использование фаговых коктейлей может уменьшить или задержать появление устойчивых

штаммов [76, 77], бактерии разработали несколько стратегий против бактериофагов (рисунок 1) [78-80].

Наиболее важным шагом для успешного заражения бактериального хозяина фагом является его адсорбция хозяином посредством специфической реакции между белком фага и рецептором на поверхности бактериальной клетки. На бактериальных поверхностях присутствует большое количество компонентов (белки, полисахариды и липополисахариды) являющихся

мишенями для прикрепления фага [82]. В популяции из $10^6 - 10^8$ бактерий существует вероятность спонтанных мутаций с потерей или изменением рецептора, что снижает эффективность фаговой терапии. В ходе эволюции бактерии разработали несколько стратегий защиты от бактериофагов: (а) изменение рецептора на поверхности клетки; (б) исключение суперинфекции; (в) системы abortивной инфекции; (г) системы рестрикции-модификации и, наконец, (д) системы CRISPR-Cas.

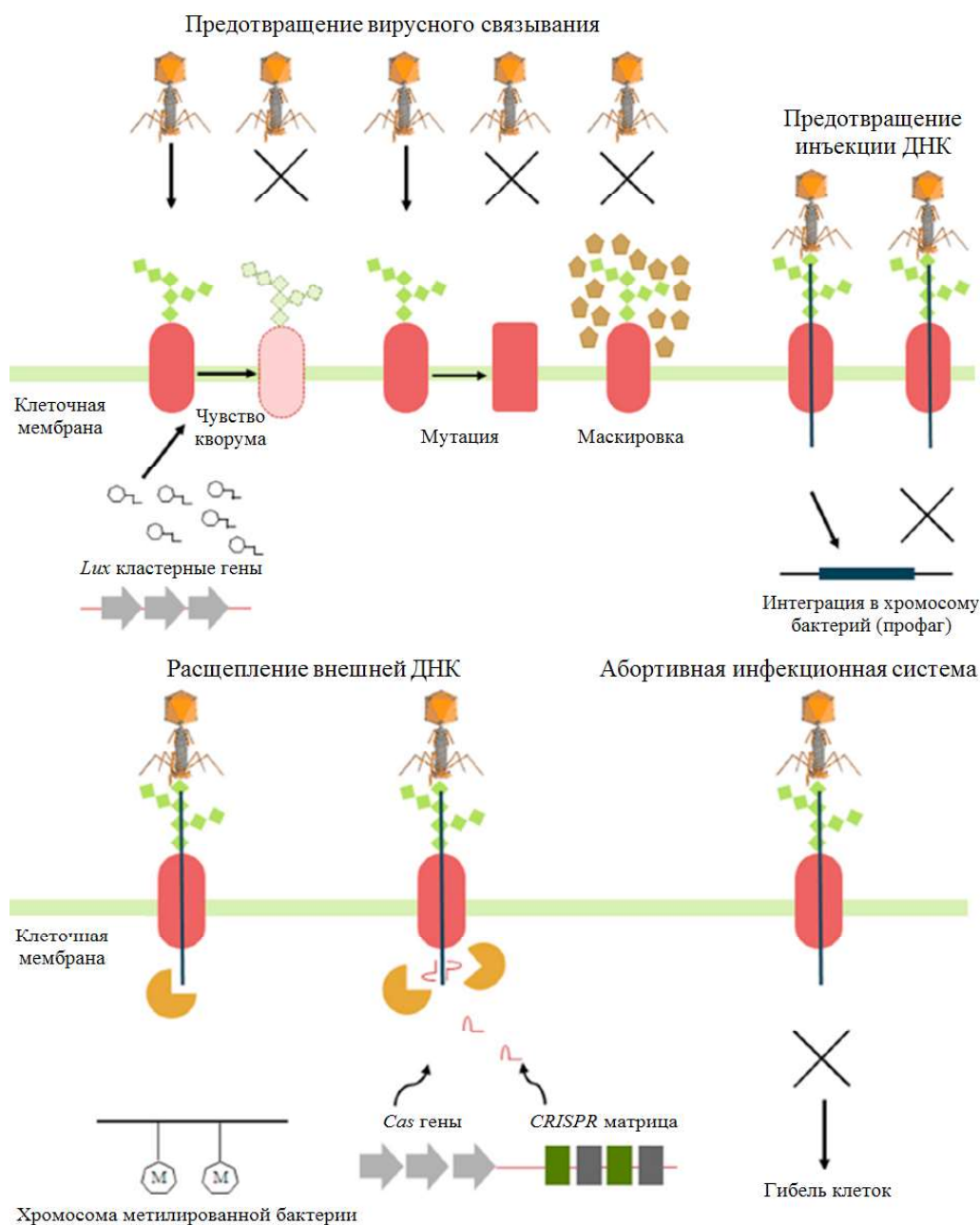


Рисунок 1 – Обзор основных механизмов защиты бактерий от фагов [81]

Кроме этого, для оценки возможных осложнений во время фаговой терапии необходимо знание полного генома бактериофага, поскольку некоторые фаги могут нести гены факторов вирулентности или токсинов [83], продукты экспрессии этих генов могут быть токсичными для человека и животных. Другими примерами существующей генной опасности, а также возможных побочных эффектов фаговой терапии, могут служить фаго-ассоциированные токсины ботулизма, дифтерии [83] и холеры [84].

Таким образом, несмотря на несомненную перспективность применения бактериофагов в качестве противобактериальных препаратов, их внедрение в лечебную клинику идет очень медленно из-за множества существующих ограничений. Для выхода из возникшего тупика активно рассматриваются возможности использования не целых вирусных частиц, а их компонентов, токсичных для бактерий.

Использование эндолизинов бактериофагов в инактивации бактерий

Литический цикл развития бактериофага внутри клетки-хозяина включает в себя

проникновение ДНК фага сквозь клеточную мембрану, синтез ДНК и белков фага, сборку фаговых частиц и заканчивается выходом потомства из клетки в окружающую среду, который сопровождается лизисом клеточной стенки бактериальной клетки. Разрушение клеточной стенки катализируется ферментами эндолизинами, которая синтезируются на завершающихся этапах развития бактериофага в литическом цикле.

Как известно, бактерии подразделяются на грамположительные и грамотрицательные. Основным отличием является структура клеточной стенки бактерий (рисунок 2) [85, 86]. В отличие от грамположительных, грамотрицательные бактерии характеризуются более сложной структурой клеточной стенки включающей внешнюю и внутреннюю мембрану. Пептидогликановый слой находится между двумя мембранами и состоит из линейных цепочек гликана, сшитых между собой пептидными фрагментами, которые в свою очередь связаны друг с другом непосредственно или через пептидные линкеры [87, 88]. Для разрушения клеточной стенки бактерий, бактериофаги используют эндолизины различной специфичности.

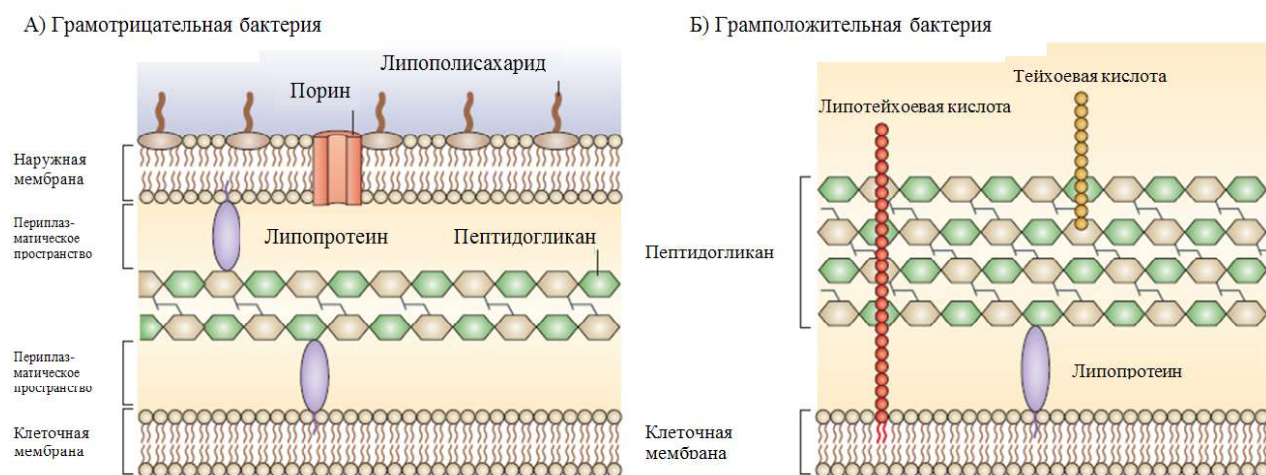


Рисунок 2 – Строение клеточной стенки грамотрицательных и грамположительных бактерий [89]

В зависимости от специфичности и активности эндолизины подразделяются на следующие пять групп мурамидазы, глюкозамидазы, амидазы, эндопептидазы и карбоксипептидазы [90]. Эндолизины состоят из двух доменов: каталитический домен (CD – catalytic domain) и домен связывания клеточной стенки (CWBD – cell wall binding domain), последний из которых ответ-

ственный за специфичность связывания с клеточной стенкой бактериальной клетки [91, 92].

В настоящее время как рекомбинантные, так и выделенные из бактериофагов эндолизины являются многообещающими альтернативами к антибиотикам. Их специфичность позволяет им нацеливаться на конкретные бактериальные патогены, не влияя на нейтральную микрофлю-

ру в отличие от антибактериальных препаратов [80]. Данных относительно формирования устойчивости бактерий к таким ферментам к настоящему времени нет. Эндолизины также могут быть использованы в качестве диагностических инструментов для идентификации бактерий [93].

Устойчивый к антибиотику метициллину *Staphylococcus aureus* (MRSA) представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения, который вызывает целый ряд кожных и респираторных инфекций, а также болезней пищевого происхождения, которые нелегко поддаются лечению с помощью доступных в настоящее время антибиотиков [94]. O'Flaherty и др. [95] обработали полученный из человека штамм MRSA лизатом клеток *Lactococcus lactis*, содержащий рекомбинантно-сверхэкспрессированный эндолизин LysK, и наблюдали снижение образования колониеобразующих единиц на 99% через 1 ч после воздействия. Тем не менее, исследователи столкнулись с трудностями при получении растворимого белка. Однако, Jun с коллегами [96] обнаружили, что замена аминокислоты

глутаминовой кислоты в положении 114 с N-конца в LysK на глутамин значительно усиливает литическую активность и растворимость белка. Данный мутантный вариант LysK назван как SAL-1. Компания iNtRON Biotechnology провела испытание терапевтического применения SAL-1 с коммерческим названием SAL200, в качестве препарата-кандидата на основе эндолизина для лечения *S. aureus*. Доклиническое исследование безопасности SAL200 не выявило токсичности при внутривенном введении грызунам в однократных и повторных дозах [97]. В последующих исследованиях на обезьянах не выявлено каких-либо побочных эффектов SAL200 [98]. В настоящее время препарат SAL200 проходит II фазу клинического испытания с пациентами с персистирующей бактериемией *S. aureus*. На данный момент большинство препаратов эндолизинов находятся в фазе доклинических испытаний. При этом, учитывают такие показатели, как процент выживших патогенных бактерий и формирование нейтрализующих антител. Обобщенная информация об этих экспериментах представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение эндолизинов, протестированных на животных моделях системных инфекций человека [99]

Эндолизин	Природный / Рекомбинантный	Патоген	Животная модель ¹	Результаты
Cpl-1	P	<i>S. pneumoniae</i>	Бактериемия	20%-ная выживаемость в контрольной и 100%-ная в опытной группе. При прогрессирующей бактериемии (5 и 10 ч после заражения) все мыши умерли
Cpl-771, Cpl-1	P, П	<i>S. pneumoniae</i>	Бактериемия	0%-ная выживаемость в контрольной группе, ≥45%-ная среди мышей, получивших Cpl-771 и ≥20%-ная среди получивших Cpl-1. При наивысших дозах выживаемость 100% и 30% соответственно.
ClyR	P	<i>S. agalactiae</i>	Бактериемия	0%-ная выживаемость в контрольной группе и ≥25%-ная в опытной. Наивысшая доза обеспечивала абсолютную защиту
ClyS	P	<i>S. aureus</i>	Септицемия	0%-ная выживаемость в контрольной группе и 88%-ная в опытной
ClyH	P	<i>S. aureus</i>	Бактериемия	0%-ная выживаемость в контрольной группе и ≥66.7%-ная в опытной. При наивысшей дозе достигалась 100%-ная выживаемость. Ежедневные инъекции ClyH не оказывали вредного воздействия
8 эндолизинов и лизостафин	П, P	<i>S. aureus</i>	Бактериемия	30%-ная выживаемость в контрольной группе и 100%-ная в опытной Twort, phiSH2 и P68 обеспечили самую низкую выживаемость: 50%, 60% и 20% соответственно

¹ модельный организм – мышь, если иное не указано (<https://medach.pro/post/1495>)

Опытные группы с использованием эндолизинов по сравнению с контрольными проявляют высокий уровень антибактериальной активности в отношении возбудителя. В исследованиях с использованием эндолизинов Cpl-1, Cpl-771, ClyH, 8 эндолизинов и лизостафина показали 100% выживаемость в отношении бактериальных возбудителей (*S. pneumoniae*, *S. aureus*).

Эндолизины имеют высокий потенциал в пищевой промышленности в качестве пищевых консервантов. Например, эндолизин Ply511 был клонирован и экспрессирован в секретрируемой форме в *Lactococcus lactis* для борьбы против *Listeria monocytogenes*. Преимущество использования молочнокислых бактерий в качестве клетки хозяина для экспрессии эндолизинов состоит в том, что они используются для ферментации молока, поэтому активность эндолизина может также наблюдаться во время производства свежего сыра [100]. *Clostridium perfringens* является частой причиной пищевых отравлений. Эндолизин Ply3626 был успешно использован в качестве консерванта для этого патогена [101]. Эндолизины могут способствовать лечению и профилактике зоонозных инфекционных заболеваний и предотвращать передачу патогенных микроорганизмов через пищу. LysH5 и Ply700 являются эндолизина-

ми, специфичными в отношении *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus sp.* которые являются возбудителями коровьего мастита [102-104]. PlyC и LysMP являются эндолизинами, активными против *Streptococcus equi* и *Streptococcus suis*, как патогенов лошадей, так и свиней [105, 106]. Эндолизины использовались в качестве дезинфицирующих средств в детских комнатах, хирургических оборудовании, поверхности операционных и различных материалов. Эндолизины показали эффективность против метициллин-устойчивого *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* и *B. anthracis*. Эндолизины лучше, чем химические дезинфицирующие средства, так как они не оставляют токсичных остатков из-за своей белковой природы. Например, эндолизин PlyC, активный против стрептококков группы В (С), обладает большей способностью, чем коммерческие дезинфицирующие средства [105, 107]. Один мг PlyC может стерилизовать 10 UFC / мл *S. equi* за 30 минут. Кроме того, PlyC по-прежнему активен в присутствии моющих средств, жесткой воды и органических веществ [105].

Однако необходимо отметить, что использование эндолизинов в рыбководческой промышленности получило меньшее внимание, чем их использование в медицине и ветеринарии.

Литература

1. Chebanov M., Galich E. Sturgeon Hatchery Manual / FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper. – 2013. – No. 558. Ankara, FAO. – 305 pp.
2. Hung S. S. O. Recent advances in sturgeon nutrition // Animal Nutrition, – 2017. – Vol. 3(3), – P. 191–204. doi:10.1016/j.aninu.2017.05.005.
3. Chebanov M., Rosenthal H., Gessner J., Van Anrooy R., Doukakis P., Pourkazemi M., Williot P. Sturgeon hatchery practices and management for release—Guidelines / FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper. – No. 570. Ankara, FAO. 2011. – 110 pp.
4. FAO. 2018. The State of World Fisheries and Aquaculture 2018 – Meeting the sustainable development goals. Rome. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Timirkhanov S., Chaikin B., Makhambetova Zh., Thorpe A., Anrooy van R. Fisheries and aquaculture in the Republic of Kazakhstan: a review / Food and Agriculture Organization of the United Nations. Ankara. – 2010. – 76p.
6. Sergaliyev N., Tumenov A., Sariyev B., Kakishev M., Bakiyev S. Morphological and Biological Features of Ship Sturgeon Replacement and Breeding Stock of Ural-Caspian Population, Grown Under Conditions of Controlled Systems // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – India. – 2016. – Vol.7 (6). – P. 2990-2998.
7. Сергалиев Н.Х., Туменов А.Н., Сариев Б.Т., Шукуров М.Ж., Бакиев С.С. Особенности формирования и содержания ремонтно-маточных стад осетровых рыб Урало-Каспийской популяции в регулируемых условиях / Монография – г. Уральск: Зап.-Казахст. аграр.-техн. ун.-т им. Жангир хана. – 2017. – 164 с.
8. Сергалиев Н.Х., Абсагиров Г.Г., Сариев Б.Т., Туменов А.Н., Нуржанова Ф.Х. Применение лечебно-профилактических кормов при выращивании осетровых рыб в системах с замкнутым водоснабжением: монография / – Уральск: Зап.-Казахст. аграр.-техн. ун.-т им. Жангир хана. – 2017. – 120 с.
9. 16.09.2016 Комплекс по промышленному выращиванию осетров создан в Уральске [Электронный ресурс] http://www.nauka.kz/page.php?page_id=16&lang=1&news_id=7510, свободный. – Загл. с экрана.
10. Дом для царь-рыбы [Электронный ресурс] <http://birzha.kz/dom-dlya-tsar-ryby/>, свободный. – Загл. с экрана.
11. Ortuño J., Esteban, M. A., Meseguer, J. Effects of short-term crowding stress on the gilthead seabream (*Sparus aurata L.*) innate immune response // Fish & Shellfish Immunology, – 2001. – Vol. 11(2), – P. 187–197. doi:10.1006/fsim.2000.0304.
12. Kennedy D. A., Kurath G., Brito I. L., Purcell M. K., Read A. F., Winton J. R., Wargo A. R. Potential drivers of virulence evolution in aquaculture // Evolutionary Applications, – 2016. – Vol. 9(2), – P. 344–354. doi:10.1111/eva.12342.

13. Rodger H. D. Fish Disease Causing Economic Impact in Global Aquaculture // Fish Vaccines. – 2016.– P. 1–34. doi:10.1007/978-3-0348-0980-1_1.
14. W. Bank. Reducing Disease Risk in Aquaculture. Agriculture and Environmental Services Discussion Paper 09, World Bank Report Number 88257-GLB, World Bank Group, Washington, DC. – 2014.
15. Austin B., Austin D. Characteristics of the pathogens: Gram-negative bacteria. (n.d.) // Bacterial Fish Pathogens. 2007. – P. 81–150. doi:10.1007/978-1-4020-6069-4_4.
16. Sergaliyev N. H., Absatirov G. G., Tumenov A. N., Sariyev B. T., Ginayatrov N. S. Nosological Description of Fish Pathologies in RAS // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2017. – Vol. 9(9). – P. 1637-1641.
17. Trust T.J. Bull L. M., Currie B. R., Buckley J. T. Obligate anaerobic bacteria in the gastrointestinal microflora of the grass carp (*Ctenopharyngodon idella*), goldfish (*Carassius auratus*), and rainbow trout (*Salmo gairdneri*) // Fish. Res. Board Can. – 1974. – Vol. 36(10). – P. 1174–1179.
18. Karunasagar G.M., Rosalind G.M., Karunasagar I. Immunological response of the Indian major carps to *Aeromonas hydrophila* vaccine // Fish Shellfish Immunol. – 1993. – Vol. 3. – P. 413-7. doi.org/10.1111/j.1365-2761.1991.tb00841.x.
19. Angka S. L., Lam T. L., Sin Y. M. Some virulence characteristics of *Aeromonas hydrophila* in walking catfish (*Clarias gariepinus*) // Aquaculture. – 1995. – Vol. 130. – P. 103-112.
20. Wahli T., Burr S. E., Pugovkin D., Mueller O., Frey, J. *Aeromonas sobria*, a causative agent of disease in farmed perch, *Perca fluviatilis* L. // Journal of Fish Diseases. – 2005. – Vol. 28(3). – P. 141–150. doi:10.1111/j.1365-2761.2005.00608.x.
21. Zhang D., Xu D.-H., Shoemaker C. Experimental induction of motile *Aeromonas septicemia* in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) by waterborne challenge with virulent *Aeromonas hydrophila* // Aquaculture Reports. – 2016.– Vol. 3. – P. 18–23. doi:10.1016/j.aqrep.2015.11.003.
22. La Parta S.E., Plant K.P., Alcorn S., Ostland V., Winton J. An experimental vaccine against *Aeromonas hydrophila* can induce protection in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum) // J Fish Dis. – 2010. – Vol. 33. – P. 143-151.
23. Gholamhosseini A., Taghadosi V., Shiry N., Akhlaghi M., Sharifyazdi H., Soltanian, S., Ahmadi N. First isolation and identification of *Aeromonas veronii* and *Chryseobacterium joostei* from reared sturgeons in Fars province, Iran // Veterinary Research Forum. – 2018. – Vol. 9(2). – P. 113-119. doi: 10.30466/vrf.2018.30826.
24. Shane S.M., Gifford D.H. Prevalence and pathogenicity of *Aeromonas hydrophila* // Avian Dis. – 1985. – P. 681-9.
25. Janda J. M., Guthertz L. S., Kokka R. P., Shimada T. *Aeromonas* species in septicemia: laboratory characteristics and clinical observations // Clin. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 19. – P. 77-83.
26. Janda J. M., Abbott S. L. The Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Pathogenicity, and Infection // Clinical Microbiology Reviews. – 2010. – Vol. 23(1). – P. 35–73. doi:10.1128/cmr.00039-09.
27. Bloch S., Monteil, H. Purification and characterization of *Aeromonas hydrophila* beta-hemolysin // Toxicon. -1989. – Vol. 27(12). – P. 1279–1287. doi:10.1016/0041-0101(89)90059-7.
28. Давыдов О.Н., Исаева Н.М., Куровская Л.Я. Ихтиопатологическая энциклопедия / – Киев, 2000. – 164 с.
29. Гаевская А.В. Паразитология и патология рыб: энциклопедический словарь – справочник (издание второе, дополненное и переработанное) / – Севастополь: ЭКОСИ-Гидрофизика. – 2006. – 396 с.
30. Xu J., Zeng X., Jiang N., Zhou Y., Zeng L., *Pseudomonas alcaligenes* infection and mortality in cultured Chinese sturgeon, *Acipenser sinensis* // Aquaculture. – 2015. doi: 10.1016/j.aquaculture.2015.04.014.
31. Noga E.J. Fish disease – diagnosis and treatment. 2nd Edn., New Jersey, Hoboken, Wiley-Blackwell. – 2010. – P. 197-350.
32. Pekala-Safinska A. Contemporary threats of bacterial infections in freshwater fish // Journal of Veterinary Research. – 2018. – Vol. 62(3). – P. 261–267. doi:10.2478/jvetres-2018-0037.
33. Бороздина И.Б. Сравнительная характеристика бактерий рода *Pseudomonas* при культивировании на искусственных питательных средах // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2010. – №2. – С. 67-71.
34. Lombardi G., Luzzaro F., Docquier J.-D., Riccio M. L., Perilli M., Coli A., Amicosante G., Rossolini G., Toniolo A. Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant Isolates of *Pseudomonas putida* Producing VIM-1 Metallo-beta-Lactamase // Journal of Clinical Microbiology. – 2002. – Vol. 40(11). – P. 4051–4055. doi:10.1128/jcm.40.11.4051-4055.2002
35. Bouallègue O. Outbreak of *Pseudomonas putida* bacteraemia in a neonatal intensive care unit // Journal of Hospital Infection. – 2004. – Vol. 57(1), – P. 88–91. doi:10.1016/j.jhin.2004.01.024.
36. Perz J. F., Craig A. S., Stratton C. W., Bodner S. J., Phillips W. E., Schaffner W. *Pseudomonas putida* Septicemia in a Special Care Nursery Due to Contaminated Flush Solutions Prepared in a Hospital Pharmacy // Journal of Clinical Microbiology. - 2005. – Vol. 43(10). – P.5316–5318. doi:10.1128/jcm.43.10.5316-5318.2005.
37. Allen D.A., Austin B., Colwell R.R. Numerical taxonomy of bacterial isolates associated with a freshwater fishery // Journal of General Microbiology. – 1983. – Vol. 129. – P. 2043-2062.
38. Merril C. R., Scholl D., Adhya S. L. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine // Nature Reviews Drug Discovery. – 2003. – Vol. 2(6). – P. 489–497. doi:10.1038/nrd1111.
39. Хайтович А.Б., Вельмина Е.А., Власова И.В. Чувствительность к антибиотикам вибрионов и аэромонад // Антибиотики и химиотерапия. – 1992. – Т. 37. – №3. – С. 10 – 13.
40. Мирошников К.А., Чертков О. В., Назаров П. А., Месянжинов В. В. Пептидогликанлизирующие ферменты бактериофагов – перспективные противобактериальные агенты // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С. 65–98.
41. Jones B. L., Wilcox M. H. *Aeromonas* infections and their treatment // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1995. – Vol. 35(4). – P. 453–461. doi:10.1093/jac/35.4.453.
42. Kim S. E., Park S.-H., Park H. B., Park K.-H., Kim S.-H., Jung S.-I., Jang H.C., Kang S. J. Nosocomial *Pseudomonas putida* Bacteremia: High Rates of Carbapenem Resistance and Mortality // Chonnam Medical Journal. – 2012. – Vol. 48(2), 91. doi:10.4068/cmj.2012.48.2.91.

43. Patil S, T. M. Antimicrobial Sensitivity Pattern of *Pseudomonas fluorescens* after Biofield Treatment // *Journal of Infectious Diseases & Therapy*. – 2015. – Vol. 03(03). doi:10.4172/2332-0877.1000222.
44. Kittinger C., Lipp M., Baumert R., Folli B., Koraimann G., Toplitsch D., Liebmann A., Grisold A., Farnleitner A., Kirschner A., Zarfel G. Antibiotic Resistance Patterns of *Pseudomonas* spp. Isolated from the River Danube // *Frontiers in Microbiology*. – 2016. 7. doi:10.3389/fmicb.2016.00586.
45. Doernberg S. B., Lodise T. P., Thaden J. T., Munita J. M., Cosgrove S. E., Arias C.A., Boucher H.W., Corey G.R., Lowy F.D., Murray B., Miller L.G. Gram-Positive Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group // *Clinical Infectious Diseases*, 64(suppl_1). – 2017. – P. 24–29. doi:10.1093/cid/ciw828.
46. Running out antibiotics [Электронный ресурс] <http://www9.who.int/mediacentre/news/releases/2017/running-out-antibiotics/ru/>, свободный. – Загл. с экрана.
47. Ackermann H. W. Frequency of morphological phage descriptions in the year 2000 // *Arch. Virol.* – Vol. 146. – P. 843–857.
48. Barrow P. A., Soothill J. S. Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential // *Trends Microbiol.* – 1997. – Vol. 5. – P. 268–271.
49. Perros M. A sustainable model for antibiotics. *Science*. – 2015. – Vol. 347. – P. 1062–1064. doi: 10.1126/science.aaa3048.
50. Nakai T., Sugimoto R., Park K.H., Matsuoka S., Mori K., Nishioka T., Maruyama K. Protective effects of bacteriophage on experimental *Lactococcus garvieae* infection in yellowtail // *Dis. Aquat. Organ.* – 1999. – Vol. 37. – P. 33–41.
51. Nakai T., Park S.C. Bacteriophage therapy of infectious diseases in aquaculture // *Res. Microbiol.* – 2002. – Vol. 153. – P. 13–18.
52. Defoirdt T., Sorgeloos P., Bossier P. Alternatives to antibiotics for the control of bacterial disease in aquaculture // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 14. – P. 251–258.
53. Oliveira J., Castilho F., Cunha A., Pereira M.J. Bacteriophage therapy as a bacterial control strategy in aquaculture // *Aquac. Int.* – 2012. – Vol. 20. – P. 879–910.
54. Richards G.P. Bacteriophage remediation of bacterial pathogens in aquaculture: A review of the technology // *Bacteriophage*. – 2014. – Vol. 4 e975540.
55. Kalatzis P. G., Castillo D., Katharios P., Middelboe M. Bacteriophage Interactions with Marine Pathogenic Vibrios: Implications for Phage Therapy // *Antibiotics* (Basel, Switzerland). – 2018. – Vol. 7(1), 15. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7010015>.
56. Vinod M.G., Shivu M.M., Umesha K.R., Rajeeva B.C., Krohne G., Karunasagar I., Karunasagar I. Isolation of *Vibrio harveyi* bacteriophage with a potential for biocontrol of luminous vibriosis in hatchery environments // *Aquaculture*. – 2006. – Vol. 255. – P. 117–124.
57. Oakey H.J., Owens L. A new bacteriophage, VHML, isolated from a toxin-producing strain of *Vibrio harveyi* in tropical Australia // *J. Appl. Microbiol.* – 2000. – Vol. 89. – P. 702–709.
58. Karunasagar I., Shivu M.M., Girisha S.K., Krohne G., Karunasagar I. Biocontrol of pathogens in shrimp hatcheries using bacteriophages // *Aquaculture*. – 2007. – Vol. 268. – P. 288–292.
59. Phumkhaichorn P., Rattanachaiyong P. Isolation and partial characterization of a bacteriophage infecting the shrimp pathogen *Vibrio harveyi* // *Afr. J. Microbiol.* – 2010. – Vol. 4. – P. 1794–1800.
60. Stalin N., Srinivasan P. Efficacy of potential phage cocktails against *Vibrio harveyi* and closely related *Vibrio* species isolated from shrimp aquaculture environment in the south east coast of India // *Vet. Microbiol.* – 2017. – Vol. 207. – P. 83–96.
61. Wang Y., Barton M., Elliott L., Li X., Abraham S., Dea M.O., Munro J. Bacteriophage therapy for the control of *Vibrio harveyi* in greenlip abalone (*Haliotis laevigata*) // *Aquaculture* – 2017. – Vol. 473. – P. 251–258.
62. Crothers-Stomps C., Hoj L., Bourne D.G., Hall M.R., Owens L. Isolation of lytic bacteriophage against *Vibrio harveyi* // *J. Appl. Microbiol.* – 2010. – Vol. 108. – P. 1744–1750.
63. Rong R., Lin H., Wang J., Khan M.N., Li M. Reductions of *Vibrio parahaemolyticus* in oysters after bacteriophage application during depuration // *Aquaculture*. – 2014. – Vol. 418–419. – P. 171–176.
64. Lomeli-Ortega C.O., Martínez-Díaz S.F. Phage therapy against *Vibrio parahaemolyticus* infection in the whiteleg shrimp (*Litopenaeus vannamei*) larvae // *Aquaculture*. – 2014. – Vol. 434. – P. 208–211.
65. Zhang J., Cao Z., Li Z., Wang L., Li H., Wu F., Jin L., Li X., Li S., Xu Y. Effect of bacteriophages on *Vibrio alginolyticus* infection in the sea cucumber, *Apostichopus japonicus* (Selenka) // *J. World Aquac. Soc.* – 2015. – Vol. 46. – P. 149–158.
66. Li Z., Li X., Zhang J., Wang X., Wang L., Cao Z., Xu Y. Use of phages to control *Vibrio splendidus* infection in the juvenile sea cucumber *Apostichopus japonicus* // *Fish Shellfish Immunol.* – 2016. – Vol. 54. – P. 302–311.
67. Li Z., Zhang J., Li X., Wang X., Cao Z., Wang L., Xu Y. Efficiency of a bacteriophage in controlling *Vibrio* infection in the juvenile sea cucumber *Apostichopus japonicus* // *Aquaculture*. – 2016. – Vol. 451. – P. 345–352.
68. Higuera G., Bastías R., Tsertsivadze G., Romero J., Espejo R.T. Recently discovered *Vibrio anguillarum* phages can protect against experimentally induced vibriosis in Atlantic salmon, *Salmo salar* // *Aquaculture*. – 2013. – Vol. 392–395. – P. 128–133.
69. Silva Y.J., Costa L., Pereira C., Mateus C., Cunha A., Calado R., Gomes N.C.M., Pardo M.A., Hernandez I., Almeida A. Phage therapy as an approach to prevent *Vibrio anguillarum* infections in fish larvae production // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, e114197.
70. Cohen Y., Joseph Pollock F., Rosenberg E., Bourne D.G. Phage therapy treatment of the coral pathogen *Vibrio coralliilyticus* // *Microbiologyopen*. – 2013. – Vol. 2. – P. 64–74.
71. Ryan E.M., Gorman S.P., Donnelly R.F., Gilmore B.F. Recent advances in bacteriophage therapy: How delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 63. – P. 1253–1264.
72. Madsen L., Bertelsen S.K., Dalsgaard I., Middelboe M. Dispersal and survival of *Flavobacterium psychrophilum* phages in vivo in rainbow trout and in vitro under laboratory conditions: Implications for their use in phage therapy // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2013. – Vol. 79. – P. 4853–4861.

73. Christiansen R.H., Dalsgaard I., Middelboe M., Lauritsen A.H., Madsen L. Detection and quantification of *Flavobacterium psychrophilum*-specific bacteriophages in vivo in rainbow trout upon oral administration: Implications for disease control in aquaculture // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2014. – Vol. 80. – P. 7683–7693.
74. Suttle C.A. Viruses in the sea // *Nature*. – 2005. – Vol. 437. – P. 356–361.
75. Samson J.E., Magadán A.H., Sabri M., Moineau S. Revenge of the phages: Defeating bacterial defences // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2013. – Vol. 11. – P. 675–687.
76. Chan B.K., Abedon S.T., Loc-carrillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy // *Future Microbiol.* – 2013. – P. 769–783.
77. Mateus L., Costa L., Silva Y.J., Pereira C., Cunha A., Almeida A. Efficiency of phage cocktails in the inactivation of *Vibrio* in aquaculture // *Aquaculture*. – 2014. – Vol. 424–425. – P. 167–173.
78. Houte S. van, Buckling A., Westra E.R. Evolutionary ecology of prokaryotic immune mechanisms // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2016. – Vol. 80. – P. 745–763.
79. Westra E.R., Swarts D.C., Staals R.H.J., Jore M.M., Brouns S.J.J., van der Oost J. The CRISPRs, they are A-Changin': How prokaryotes generate adaptive immunity // *Annu. Rev. Genet.* – 2012. – Vol. 46. – P.311–339.
80. Labrie S.J., Samson J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 317–327.
81. Love M., Bhandari D., Dobson R., Billington C. Potential for Bacteriophage Endolysins to Supplement or Replace Antibiotics in Food Production and Clinical Care // *Antibiotics*. – 2018. – Vol. 7(1), 17. doi:10.3390/antibiotics7010017.
82. Rakhuba D.V., Kolomiets E.I., Szwajcer Dey E., Novik G.I. Bacteriophage receptors, mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell // *Polish J. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59. – P. 145–155.
83. Brussow H, Canchaya C, Hardt W. D. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2004. – Vol. 68 (3). – P. 560–602.
84. Davis B. M., Waldor M. K. Filamentous phages linked to virulence of *Vibrio cholera* // *Curr. Opin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 6. – P. 35–42. doi: 10.1016/S1369-5274(02)00005-X.
85. Jürgens U.J., Drews G., Weckesser J. Primary structure of the peptidoglycan from the unicellular cyanobacterium *Synechocystis* sp. strain PCC 6714 // *J. Bacteriol.* – 1983 Apr. – Vol. 154(1). – P. 471–8. PMID: 6131881; PMCID: PMC217481.
86. Wang I.-N., Smith D. L., Young R. Holins: The Protein Clocks of Bacteriophage Infections // *Annual Review of Microbiology*. – 2000. – Vol. 54(1). – P. 799–825. doi:10.1146/annurev.micro.54.1.799.
87. Vollmer W., Holtje J.-V. The Architecture of the Murein (Peptidoglycan) in Gram-Negative Bacteria: Vertical Scaffold or Horizontal Layer(s)? // *Journal of Bacteriology*. – 2004. – Vol. 186 (18). – P. 5978–5987. doi:10.1128/jb.186.18.5978-5987.2004.
88. Vollmer W., Blanot D., de Pedro, M.A. Peptidoglycan structure and architecture // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2008. – Vol. 32. – P. 149–167.
89. Beveridge T.J. Structures of Gram-Negative Cell Walls and Their Derived Membrane Vesicles // *J. Bacteriol.* – 1999. – Vol. 181, No. 16. – P. 4725–4733.
90. Borysowski J., Weber-Dąbrowska B., Górski A. Bacteriophage Endolysins as a Novel Class of Antibacterial Agents // *Experimental Biology and Medicine*. – 2006. – Vol. 231(4). – P. 366–377. doi:10.1177/153537020623100402.
91. Schmelcher M., Donovan D.M., Loessner M.J. Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials // *Future Microbiol.* – 2012. – Vol. 7. – P. 1147–71; PMID: 23030422; http://dx.doi.org/10.2217/fmb.12.97.
92. Oliveira H., Melo L. D. R., Santos S. B., Nobrega F. L., Ferreira E. C., Cerca N., Azeredo J., Kluskens L. D. Molecular Aspects and Comparative Genomics of Bacteriophage Endolysins // *Journal of Virology*. – 2013. – Vol. 87(8). – P. 4558–4570. doi:10.1128/jvi.03277-12.
93. Kretzer J.W., Lehmann R., Schmelcher M., Banz M., Kim K.P., Korn C., Loessner M.J. Use of high-affinity cell wall-binding domains of bacteriophage endolysins for immobilization and separation of bacterial cells // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2007. – Vol. 73. – P. 1992–2000.
94. The White House. National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. Interagency Task Force for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria; U.S. Office of the Press Secretary: Washington, DC, USA, 2015.
95. O'Flaherty S., Coffey A., Meaney W., Fitzgerald G.F., Ross R.P. The recombinant phage lysin LysK has a broad spectrum of lytic activity against clinically relevant staphylococci, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. Bacteriol.* – 2005. – P. 187. – P. 7161–7164.
96. Jun S.Y., Jung G.M., Son J.-S., Yoon S.J., Choi Y.-J., Kang S.H. Comparison of the antibacterial properties of phage endolysins SAL-1 and LysK // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – 55. – P. 1764–1767.
97. Jun S.Y., Jung G.M., Yoon S.J., Choi Y.-J., Koh W.S., Moon K.S., Kang S.H. Preclinical safety evaluation of intravenously administered SAL200 containing the recombinant phage endolysin SAL-1 as a pharmaceutical ingredient // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2014. – Vol. 58. – P. 2084–2088.
98. Jun S.Y., Jung G.M., Yoon S.J., Youm S.Y., Han H.-Y., Lee J.-H., Kang S.H. Pharmacokinetics of the phage endolysin-based candidate drug SAL200 in monkeys and its appropriate intravenous dosing period // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2016. – Vol. 43. – P. 1013–1016.
99. Oliveira H., São-José C., Azeredo J. Phage-Derived Peptidoglycan Degrading Enzymes: Challenges and Future Prospects for In Vivo Therapy // *Viruses*. – 2018. – Vol. 10. – No. 6. – P. 292.
100. Gaeng S., Scherer S., Neve H., Loessner M. J. Gene Cloning and Expression and Secretion of *Listeria monocytogenes* Bacteriophage-Lytic Enzymes in *Lactococcus lactis* // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2000. – Vol. 66 (7). – P. 2951–2958. doi:10.1128/aem.66.7.2951-2958.2000.

101. Zimmer M., Vukov N., Scherer S., Loessner, M. J. The Murein Hydrolase of the Bacteriophage 3626 Dual Lysis System Is Active against All Tested *Clostridium perfringens* Strains // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2002. – Vol. 68(11). – P. 5311–5317. doi:10.1128/aem.68.11.5311-5317.2002.
102. Celia L. K., Nelson D., Kerr D. E. Characterization of a bacteriophage lysin (Ply700) from *Streptococcus uberis* // *Veterinary Microbiology*. – 2008. – Vol. 130 (1-2). – P. 107–117. doi:10.1016/j.vetmic.2007.12.004.
103. Obeso J. M., Martinez B., Rodriguez A., Garcia P. Lytic activity of the recombinant staphylococcal bacteriophage phiH5 endolysin active against *Staphylococcus aureus* in milk // *Int. J. Food Microbiol.* – 2008. – Vol. 128(2). – P. 212–218.
104. Garcia P., Martinez B., Rodriguez L., Rodriguez A. Synergy between the phage endolysin LysH5 and nisin to kill *Staphylococcus aureus* in pasteurized milk // *Int. J. Food Microbiol.* – 2010. – Vol. 141(3). – P. 151–155.
105. Hoopes J. T., Stark C. J., Kim H. A., Sussman D. J., Donovan D. M., Nelson D. C. Use of a Bacteriophage Lysin, PlyC, as an Enzyme Disinfectant against *Streptococcus equi* // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2009. – Vol. 75(5). – P. 1388–1394. doi:10.1128/aem.02195-08
106. Wang Y., Sun J. H., Lu C. P. Purified Recombinant Phage Lysin LySMP: An Extensive Spectrum of Lytic Activity for Swine Streptococci // *Current Microbiology*. – 2009. – Vol. 58(6). – P. 609–615. doi:10.1007/s00284-009-9379-x.
107. McGowan. S., Buckle, A. M., Mitchell, M. S., Hoopes, J. T., Gallagher, D. T., Heselpoth, R. D., Shenb Y., Reboula C. F., Lawa R. H. P., Fischettid V. A., Whisstock J. C., Nelson, D. C. X-ray crystal structure of the streptococcal specific phage lysin PlyC // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2012. – Vol. 109 (31). – P. 12752–12757. doi:10.1073/pnas.1208424109.

References

1. Chebanov M., Galich E. (2013) Sturgeon Hatchery Manual. FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper, no. 558. Ankara, FAO, 305 pp.
2. Hung S. S. O. (2017) Recent advances in sturgeon nutrition. *Animal Nutrition*, vol. 3(3), pp. 191–204. doi:10.1016/j.aninu.2017.05.005.
3. Chebanov M., Rosenthal H., Gessner J., Anrooy R., Doukakis P., Pourkazemi M., Williot P. (2011) Sturgeon hatchery practices and management for release Guidelines. FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper. Ankara, FAO, no. 570, 110 pp.
4. FAO. (2018) The State of World Fisheries and Aquaculture 2018 – Meeting the sustainable development goals. Rome. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Timirkhanov S., Chaikin B., Makhambetova Zh., Thorpe A., Anrooy van R. (2010) Fisheries and aquaculture in the Republic of Kazakhstan: a review. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Ankara, 76pp.
6. Sergaliev N., Tumenov A., Sariyev B., Kakishev M., Bakiyev S. (2016) Morphological and Biological Features of Ship Sturgeon Replacement and Breeding Stock of Ural-Caspian Population, Grown Under Conditions of Controlled Systems. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – India, vol. 7(6), pp. 2990-2998.
7. Sergaliyev N. H., Tumenov A. N., Sariyev B. T., Shukurov M. Zh., Bakiyev S. S. (2017) Osobennosti formirovaniya i sodержaniya remontno-matochnykh stad osetrovyyh ryb Uralo-Kaspijskoj populyacii v reguliruemykh usloviyakh [Features of formation and maintenance of repair and breeding herds of sturgeon of the Ural-Caspian population in regulated conditions]. *Monografiya – g. Ural'sk: Zap.-Kazhst.agrar.-tekh.un.-t im. ZHANGIR hana*, 164 p.
8. Sergaliev N.H., Absatirov G.G., Sariyev B.T., Tumenov A.N., Nurzhanova F.H. (2017) Primenenie lechebno-profilakticheskikh kormov pri vyrashchivani i osetrovyyh ryb v sistemah s zamknutym vodosnabzheniem [Application of therapeutic and prophylactic feed for growing sturgeon in systems with closed water supply] monografiya. *Ural'sk: Zap.-Kazhst. agrar.-tekh. un-t im. ZHANGIR hana*, 120 p.
9. 16.09.2016A complex for the industrial cultivation of sturgeon was created in Uralsk [Electronic resource] http://www.nauka.kz/page.php?page_id=16&lang=1&news_id=7510, – free. The title. from the screen.
10. Home for the king fish [Electronic resource] <http://ibirzha.kz/dom-dlya-tsar-ryby/>, – free. The title. from the screen.
11. Ortuño J., Esteban, M. A., Meseguer J. (2001) Effects of short-term crowding stress on the gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) innate immune response. *Fish & Shellfish Immunology*, vol. 11(2), pp. 187–197. doi:10.1006/fsim.2000.0304.
12. Kennedy D. A., Kurath G., Brito I. L., Purcell M. K., Read A. F., Winton J. R., Wargo A. R. (2016) Potential drivers of virulence evolution in aquaculture. *Evolutionary Applications*, vol. 9(2), pp. 344–354. doi:10.1111/eva.12342.
13. Rodger H. D. (2016) Fish Disease Causing Economic Impact in Global Aquaculture. *Fish Vaccines*, pp. 1–34. doi:10.1007/978-3-0348-0980-1_1.
14. W. Bank (2014) Reducing Disease Risk in Aquaculture. Agriculture and Environmental Services Discussion Paper 09, World Bank Report Number 88257-GLB, World Bank Group, Washington, DC.
15. Austin B., Austin D. (2007) Characteristics of the pathogens: Gram-negative bacteria. (n.d.) *Bacterial Fish Pathogens*, pp. 81–150. doi:10.1007/978-1-4020-6069-4_4.
16. Sergaliyev N. H., Absatirov G. G., Tumenov A. N., Sariyev B. T., Ginayatov N. S. (2017) Nosological Description of Fish Pathologies in RAS. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, vol. 9(9), pp. 1637-1641.
17. Trust T.J. Bull L. M., Currie B. R., Buckley J. T. (1974) Obligate anaerobic bacteria in the gastrointestinal microflora of the grass carp (*Ctenopharyngodon idella*), goldfish (*Carassius auratus*), and rainbow trout (*Salmo gairdneri*). *Fish. Res. Board Can.*, vol. 36(10), pp. 1174–1179.
18. Karunasagar G.M., Rosalind G.M., Karunasagar I. (1993) Immunological response of the Indian major carps to *Aeromonas hydrophila* vaccine. *Fish Shellfish Immunol*, vol. 3, pp. 413-7. doi.org/10.1111/j.1365-2761.1991.tb00841.x.
19. Angka S. L., Lam T. L., Sin Y. M. (1995) Some virulence characteristics of *Aeromonas hydrophila* in walking catfish (*Clarias gariepinus*). *Aquaculture*, vol. 130, pp. 103-112.

20. Wahli T., Burr S. E., Pugovkin D., Mueller O., Frey, J. (2005) *Aeromonas sobria*, a causative agent of disease in farmed perch, *Perca fluviatilis* L. *Journal of Fish Diseases*, vol. 28(3), pp. 141–150. doi:10.1111/j.1365-2761.2005.00608.x.
21. Zhang D., Xu D.-H., Shoemaker C. (2016) Experimental induction of motile *Aeromonas* septicemia in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) by waterborne challenge with virulent *Aeromonas hydrophila*. *Aquaculture Reports*, vol. 3, pp. 18–23. doi:10.1016/j.aqrep.2015.11.003.
22. La Parta S.E., Plant K.P., Alcorn S., Ostland V., Winton J. (2010) An experimental vaccine against *Aeromonas hydrophila* can induce protection in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* (Walbaum). *J Fish Dis*, vol. 33, pp. 143-151.
23. Gholamhosseini A., Taghadosi V., Shiry N., Akhlaghi M., Sharifiyazdi H., Soltanian, S., Ahmadi N. (2018) First isolation and identification of *Aeromonas veronii* and *Chryseobacterium joostei* from reared sturgeons in Fars province, Iran. *Veterinary Research Forum*, vol. 9(2), pp. 113-119. doi: 10.30466/vrf.2018.30826.
24. Shane S.M., Gifford D.H. (1985) Prevalence and pathogenicity of *Aeromonas hydrophila*. *Avian Dis*, pp. 681-9.
25. Janda J. M., Guthertz L. S., Kokka R. P., Shimada T. (1994) *Aeromonas* species in septicemia: laboratory characteristics and clinical observations. *Clin. Infect. Dis*, vol. 19, pp. 77-83.
26. Janda J. M., Abbott S. L. (2010) The Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Pathogenicity, and Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 23(1), pp. 35–73. doi:10.1128/cmr.00039-09.
27. Bloch S., Monteil H. (1989) Purification and characterization of *Aeromonas hydrophila* beta-hemolysin. *Toxicon*, vol. 27(12), pp. 1279–1287. doi:10.1016/0041-0101(89)90059-7.
28. Davydov O. N., Isaeva N. M., Kurovskaya L. Ya. (2000) *Ihtiopatologicheskaya enciklopediya* [Ichthyopathological encyclopedia]. Kiev, 164 p.
29. Gaevskaya A.V. (2006) *Parazitologiya i patologiya ryb: enciklopedicheskij slovar' – spravochnik* (izdanie vtoroe, dopolnennoe i pererabotannoe) [Parasitology and pathology of fish: encyclopedic dictionary-reference book (second edition, updated and revised)]. Sevastopol: ECOSI-Hydrophysics, 396 p.
30. Xu J., Zeng X., Jiang N., Zhou Y., Zeng L. (2015) *Pseudomonas alcaligenes* infection and mortality in cultured Chinese sturgeon, *Acipenser sinensis*. *Aquaculture*. doi: 10.1016/j.aquaculture.2015.04.014.
31. Noga E.J. (2010) *Fish disease – diagnosis and treatment*. 2nd Edn., New Jersey, Hoboken, *Wiley-Blackwell*, pp. 197-350.
32. Pekala-Safinska A. (2018) Contemporary threats of bacterial infections in freshwater fish. *Journal of Veterinary Research*, vol. 62(3), pp. 261–267. doi:10.2478/jvetres-2018-0037.
33. Borozdina I. B. (2010) Sravnitel'naya harakteristika bakterij roda *pseudomonas* pri kul'tivirovanii na iskusstvennyh pitatel'nyh sredah [Comparative characteristics of *pseudomonas* bacteria when cultured on artificial nutrient media]. *Vestnik VSU, Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*, no. 2, pp. 67-71.
34. Lombardi G., Luzzaro F., Docquier J.-D., Riccio M. L., Perilli M., Coli A., Amicosante G., Rossolini G., Toniolo A. (2002) Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant Isolates of *Pseudomonas putida* Producing VIM-1 Metallo-beta-Lactamase. *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40(11), pp. 4051–4055. doi:10.1128/jcm.40.11.4051-4055.2002
35. Bouallègue O. (2004) Outbreak of *Pseudomonas putida* bacteraemia in a neonatal intensive care unit. *Journal of Hospital Infection*, vol. 57(1), pp. 88–91. doi:10.1016/j.jhin.2004.01.024.
36. Perz J. F., Craig A. S., Stratton C. W., Bodner S. J., Phillips W. E., Schaffner W. (2005) *Pseudomonas putida* Septicemia in a Special Care Nursery Due to Contaminated Flush Solutions Prepared in a Hospital Pharmacy. *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 43(10), pp.5316–5318. doi:10.1128/jcm.43.10.5316-5318.2005.
37. Allen D.A., Austin B., Colwell R.R. (1983) Numerical taxonomy of bacterial isolates associated with a freshwater fishery. *Journal of General Microbiology*, vol. 129, pp. 2043-2062.
38. Merril C. R., Scholl D., Adhya S. L. (2003) The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 2(6), pp. 489–497. doi:10.1038/nrd1111.
39. Haitovich A. B., Vedmina E. A., Vlasova I. V. (1992) CHuvstvitel'nost' k antibiotikam Vibrionov i Aeromonad [Antibiotic sensitivity of Vibrions and Aeromonads]. *Antibiotics and chemotherapy*, vol. 37, no. 3, pp. 10 – 13.
40. Miroshnikov K. A., Chertkov O. V., Nazarov P. A., Mesyanjinov V. V. (2006) Peptidoglikanliziruyushchie fermenty bakteriofagov – perspektivnye protivobakterial'nye agenty [Peptidoglycanizing enzymes of bacteriophages-promising antibacterial agents]. *Advances in biological chemistry*, vol. 46, pp. 65-98.
41. Jones B. L., Wilcox M. H. (1995) *Aeromonas* infections and their treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 35(4), pp. 453–461. doi:10.1093/jac/35.4.453.
42. Kim S. E., Park S.-H., Park H. B., Park K.-H., Kim S.-H., Jung S.-I., Jang H.C., Kang S. J. (2012) Nosocomial *Pseudomonas putida* Bacteremia: High Rates of Carbapenem Resistance and Mortality. *Chonnam Medical Journal*, vol. 48(2), 91. doi:10.4068/cmj.2012.48.2.91.
43. Patil S, T. M. (2015) Antimicrobial Sensitivity Pattern of *Pseudomonas fluorescens* after Biofield Treatment. *Journal of Infectious Diseases & Therapy*, vol. 03(03). doi:10.4172/2332-0877.1000222.
44. Kittinger C., Lipp M., Baumert R., Folli B., Koraimann G., Toplitsch D., Liebmann A., Grisold A., Farnleitner A., Kirschner A., Zarfel G. (2016) Antibiotic Resistance Patterns of *Pseudomonas* spp. Isolated from the River Danube. *Frontiers in Microbiology*, 7. doi:10.3389/fmicb.2016.00586.
45. Doernberg S. B., Lodise T. P., Thaden J. T., Munita J. M., Cosgrove S. E., Arias C.A., Boucher H.W., Corey G.R., Lowy F.D., Murray B., Miller L.G. (2017) Gram-Positive Bacterial Infections: Research Priorities, Accomplishments, and Future Directions of the Antibacterial Resistance Leadership Group. *Clinical Infectious Diseases*, 64 (suppl_1), pp. 24–29. doi:10.1093/cid/ciw828.

46. Running out antibiotics [Electronic resource] <http://www9.who.int/mediacentre/news/releases/2017/running-out-antibiotics/ru/>, free. The title. from the screen.
47. Ackermann H. W. Frequency of morphological phage descriptions in the year 2000. *Arch. Virol*, vol. 146, pp. 843–857.
48. Barrow P. A., Soothill J. S. (1997) Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential. *Trends Microbiol*, vol. 5, pp. 268–271.
49. Perros M. (2015) A sustainable model for antibiotics. *Science*, vol. 347, pp. 1062–1064. doi: 10.1126/science.aaa3048.
50. Nakai T., Sugimoto R., Park K.H., Matsuoka S., Mori K., Nishioka T., Maruyama K. (1999) Protective effects of bacteriophage on experimental *Lactococcus garvieae* infection in yellowtail. *Dis. Aquat. Organ*, vol. 37, pp. 33–41.
51. Nakai T., Park S.C. (2002) Bacteriophage therapy of infectious diseases in aquaculture. *Res. Microbiol*, vol. 153, pp. 13–18.
52. Defoirdt T., Sorgeloos P., Bossier P. (2011) Alternatives to antibiotics for the control of bacterial disease in aquaculture. *Curr. Opin. Microbiol*, vol. 14, pp. 251–258.
53. Oliveira J., Castilho F., Cunha A., Pereira M.J. (2012) Bacteriophage therapy as a bacterial control strategy in aquaculture. *Aquac. Int*, vol. 20, pp. 879–910.
54. Richards G.P. (2014) Bacteriophage remediation of bacterial pathogens in aquaculture: A review of the technology. *Bacteriophage*, vol. 4 e975540.
55. Kalatzis P. G., Castillo D., Katharios P., Middelboe M. (2018) Bacteriophage Interactions with Marine Pathogenic Vibrios: Implications for Phage Therapy. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, vol. 7(1), 15. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7010015>.
56. Vinod M.G., Shivu M.M., Umeha K.R., Rajeeva B.C., Krohne G., Karunasagar I., Karunasagar I. (2006) Isolation of *Vibrio harveyi* bacteriophage with a potential for biocontrol of luminous vibriosis in hatchery environments. *Aquaculture*, vol. 255, pp. 117–124.
57. Oakey H.J., Owens L. (2000) A new bacteriophage, VHML, isolated from a toxin-producing strain of *Vibrio harveyi* in tropical Australia. *J. Appl. Microbiol*, vol. 89, pp. 702–709.
58. Karunasagar I., Shivu M.M., Girisha S.K., Krohne G., Karunasagar I. (2007) Biocontrol of pathogens in shrimp hatcheries using bacteriophages. *Aquaculture*, vol. 268, pp. 288–292.
59. Phumkhaichorn P., Rattanachaikunsopon P. (2010) Isolation and partial characterization of a bacteriophage infecting the shrimp pathogen *Vibrio harveyi*. *Afr. J. Microbiol*, vol. 4, pp. 1794–1800.
60. Stalin N., Srinivasan P. (2017) Efficacy of potential phage cocktails against *Vibrio harveyi* and closely related *Vibrio* species isolated from shrimp aquaculture environment in the south east coast of India. *Vet. Microbiol*, vol. 207, pp. 83–96.
61. Wang Y., Barton M., Elliott L., Li X., Abraham S., Dea M.O., Munro J. (2017) Bacteriophage therapy for the control of *Vibrio harveyi* in greenlip abalone (*Haliotis laevis*). *Aquaculture*, vol. 473, pp. 251–258.
62. Crothers-Stomps C., Høj L., Bourne D.G., Hall M.R., Owens L. (2010) Isolation of lytic bacteriophage against *Vibrio harveyi*. *J. Appl. Microbiol*, vol. 108, pp. 1744–1750.
63. Rong R., Lin H., Wang J., Khan M.N., Li M. (2014) Reductions of *Vibrio parahaemolyticus* in oysters after bacteriophage application during depuration. *Aquaculture*, vol. 418–419, pp. 171–176.
64. Lomeli-Ortega C.O., Martínez-Díaz S.F. (2014) Phage therapy against *Vibrio parahaemolyticus* infection in the whiteleg shrimp (*Litopenaeus vannamei*) larvae. *Aquaculture*, vol. 434, pp. 208–211.
65. Zhang J., Cao Z., Li Z., Wang L., Li H., Wu F., Jin L., Li X., Li S., Xu Y. (2015) Effect of bacteriophages on *Vibrio alginolyticus* infection in the sea cucumber, *Apostichopus japonicus* (Selenka). *J. World Aquac. Soc*, vol. 46, pp. 149–158.
66. Li Z., Li X., Zhang J., Wang X., Wang L., Cao Z., Xu Y. (2016) Use of phages to control *Vibrio splendidus* infection in the juvenile sea cucumber *Apostichopus japonicus*. *Fish Shellfish Immunol*, vol. 54, pp. 302–311.
67. Li Z., Zhang J., Li X., Wang X., Cao Z., Wang L., Xu Y. (2016) Efficiency of a bacteriophage in controlling *Vibrio* infection in the juvenile sea cucumber *Apostichopus japonicus*. *Aquaculture*, vol. 451, pp. 345–352.
68. Higuera G., Bastías R., Tsertsivadze G., Romero J., Espejo R.T. (2013) Recently discovered *Vibrio anguillarum* phages can protect against experimentally induced vibriosis in Atlantic salmon, *Salmo salar*. *Aquaculture*, vol. 392–395, pp. 128–133.
69. Silva Y.J., Costa L., Pereira C., Mateus C., Cunha A., Calado R., Gomes N.C.M., Pardo M.A., Hernandez I., Almeida A. (2014) Phage therapy as an approach to prevent *Vibrio anguillarum* infections in fish larvae production. *PLoS ONE*, vol. 9, e114197.
70. Cohen Y., Joseph Pollock F., Rosenberg E., Bourne D.G. (2013) Phage therapy treatment of the coral pathogen *Vibrio corallicolyticus*. *Microbiologyopen*, vol. 2, pp. 64–74.
71. Ryan E.M., Gorman S.P., Donnelly R.F., Gilmore B.F. (2011) Recent advances in bacteriophage therapy: How delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy. *J. Pharm. Pharmacol*, vol. 63, pp. 1253–1264.
72. Madsen L., Bertelsen S.K., Dalsgaard I., Middelboe M. (2013) Dispersal and survival of *Flavobacterium psychrophilum* phages in vivo in rainbow trout and in vitro under laboratory conditions: Implications for their use in phage therapy. *Appl. Environ. Microbiol*, vol. 79, pp. 4853–4861.
73. Christiansen R.H., Dalsgaard I., Middelboe M., Lauritsen A.H., Madsen L. (2014) Detection and quantification of *Flavobacterium psychrophilum*-specific bacteriophages in vivo in rainbow trout upon oral administration: Implications for disease control in aquaculture. *Appl. Environ. Microbiol*, vol. 80, pp. 7683–7693.
74. Suttle C.A. (2005) Viruses in the sea. *Nature*, vol. 437, pp. 356–361.
75. Samson J.E., Magadán A.H., Sabri M., Moineau S. (2013) Revenge of the phages: Defeating bacterial defences. *Nat. Rev. Microbiol*, vol. 11, pp. 675–687.
76. Chan B.K., Abedon S.T., Loc-carrillo C. (2013) Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol*, pp. 769–783.

77. Mateus L., Costa L., Silva Y.J., Pereira C., Cunha A., Almeida A. (2014) Efficiency of phage cocktails in the inactivation of *Vibrio* in aquaculture. *Aquaculture*, vol. 424–425, pp. 167–173.
78. Houtte S. van, Buckling A., Westra E.R. (2016) Evolutionary ecology of prokaryotic immune mechanisms. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 80, pp. 745–763.
79. Westra E.R., Swarts D.C., Staals R.H.J., Jore M.M., Brouns S.J.J., van der Oost J. (2012) The CRISPRs, they are A-Changing: How prokaryotes generate adaptive immunity. *Annu. Rev. Genet.*, vol. 46, pp. 311–339.
80. Labrie S.J., Samson J.E., Moineau S. (2010) Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 8, pp. 317–327.
81. Love M., Bhandari D., Dobson R., Billington C. (2018) Potential for Bacteriophage Endolysins to Supplement or Replace Antibiotics in Food Production and Clinical Care. *Antibiotics*, vol. 7(1), 17. doi:10.3390/antibiotics7010017.
82. Rakhuba D.V., Kolomiets E.I., Szwajcer Dey E., Novik G.I. (2010) Bacteriophage receptors, mechanisms of phage adsorption and penetration into host cell. *Polish J. Microbiol.*, vol. 59, pp. 145–155.
83. Brussow H, Canchaya C, Hardt W. D. (2004) Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, vol. 68 (3), pp. 560–602.
84. Davis B. M., Waldor M. K. (2003) Filamentous phages linked to virulence of *Vibrio cholera*. *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 6, pp. 35–42. doi: 10.1016/S1369-5274(02)00005-X.
85. Jürgens U.J., Drews G., Weckesser J. (1983) Primary structure of the peptidoglycan from the unicellular cyanobacterium *Synechocystis* sp. strain PCC 6714. *J. Bacteriol.*, vol. 154(1), pp. 471–8. PMID: 6131881; PMCID: PMC217481.
86. Wang I.-N., Smith D. L., Young R. (2000) Holins: The Protein Clocks of Bacteriophage Infections. *Annual Review of Microbiology*, vol. 54(1), pp. 799–825. doi:10.1146/annurev.micro.54.1.799.
87. Vollmer W., Holtje J.-V. (2004) The Architecture of the Murein (Peptidoglycan) in Gram-Negative Bacteria: Vertical Scaffold or Horizontal Layer(s)? *Journal of Bacteriology*, vol. 186 (18), pp. 5978–5987. doi:10.1128/jb.186.18.5978-5987.2004.
88. Vollmer W., Blanot D., de Pedro, M.A. (2008) Peptidoglycan structure and architecture. *FEMS Microbiol. Rev.*, vol. 32, pp. 149–167.
89. Beveridge T.J. (1999) Structures of Gram-Negative Cell Walls and Their Derived Membrane Vesicles. *J. Bacteriol.*, vol. 181, no. 16, pp. 4725–4733.
90. Borysowski J., Weber-Dąbrowska B., Górski A. (2006) Bacteriophage Endolysins as a Novel Class of Antibacterial Agents. *Experimental Biology and Medicine*, vol. 231(4), pp. 366–377. doi:10.1177/153537020623100402.
91. Schmelcher M., Donovan D.M., Loessner M.J. (2012) Bacteriophage endolysins as novel antimicrobials. *Future Microbiol.*, vol. 7, pp. 1147–71; PMID: 23030422; http://dx.doi.org/10.2217/fmb.12.97.
92. Oliveira H., Melo L. D. R., Santos S. B., Nobrega F. L., Ferreira E. C., Cerca N., Azeredo J., Kluskens L. D. (2013) Molecular Aspects and Comparative Genomics of Bacteriophage Endolysins. *Journal of Virology*, vol. 87(8), pp. 4558–4570. doi:10.1128/jvi.03277-12.
93. Kretzer J.W., Lehmann R., Schmelcher M., Banz M., Kim K.P., Korn C., Loessner M.J. (2007) Use of high-affinity cell wall-binding domains of bacteriophage endolysins for immobilization and separation of bacterial cells. *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 73, pp. 1992–2000.
94. The White House. National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria. Interagency Task Force for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria (2015) *U.S. Office of the Press Secretary*: Washington, DC, USA.
95. O’Flaherty S., Coffey A., Meaney W., Fitzgerald G.F., Ross R.P. (2005) The recombinant phage lysin LysK has a broad spectrum of lytic activity against clinically relevant staphylococci, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Bacteriol.*, vol. 187, pp. 7161–7164.
96. Jun S.Y., Jung G.M., Son J.-S., Yoon S.J., Choi Y.-J., Kang S.H. (2011) Comparison of the antibacterial properties of phage endolysins SAL-1 and LysK. *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 55, pp. 1764–1767.
97. Jun S.Y., Jung G.M., Yoon S.J., Choi Y.-J., Koh W.S., Moon K.S., Kang S.H. (2014) Preclinical safety evaluation of intravenously administered SAL200 containing the recombinant phage endolysin SAL-1 as a pharmaceutical ingredient. *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 58, pp. 2084–2088.
98. Jun S.Y., Jung G.M., Yoon S.J., Youm S.Y., Han H.-Y., Lee J.-H., Kang S.H. (2016) Pharmacokinetics of the phage endolysin-based candidate drug SAL200 in monkeys and its appropriate intravenous dosing period. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 43, pp. 1013–1016.
99. Oliveira H., São-José C., Azeredo J. (2018) Phage-Derived Peptidoglycan Degrading Enzymes: Challenges and Future Prospects for In Vivo Therapy. *Viruses*, vol. 10, no. 6, pp. 292.
100. Gaeng S., Scherer S., Neve H., Loessner M. J. (2000) Gene Cloning and Expression and Secretion of *Listeria monocytogenes* Bacteriophage-Lytic Enzymes in *Lactococcus lactis*. *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 66 (7), pp. 2951–2958. doi:10.1128/aem.66.7.2951-2958.2000.
101. Zimmer M., Vukov N., Scherer S., Loessner, M. J. (2002) The Murein Hydrolase of the Bacteriophage 3626 Dual Lysis System Is Active against All Tested *Clostridium perfringens* Strains. *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 68(11), pp. 5311–5317. doi:10.1128/aem.68.11.5311-5317.2002.

102. Celia L. K., Nelson D., Kerr D. E. (2008) Characterization of a bacteriophage lysin (Ply700) from *Streptococcus uberis*. *Veterinary Microbiology*, vol. 130 (1-2), pp. 107–117. doi:10.1016/j.vetmic.2007.12.004.
103. Obeso J. M., Martinez B., Rodriguez A., Garcia P. (2008) Lytic activity of the recombinant staphylococcal bacteriophage phiH5 endolysin active against *Staphylococcus aureus* in milk. *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 128(2), pp. 212–218.
104. Garcia P., Martinez B., Rodriguez L., Rodriguez A. (2010) Synergy between the phage endolysin LysH5 and nisin to kill *Staphylococcus aureus* in pasteurized milk. *Int. J. Food Microbiol.*, vol.141(3), pp. 151–155.
105. Hoopes J. T., Stark C. J., Kim H. A., Sussman D. J., Donovan D. M., Nelson D. C. (2009) Use of a Bacteriophage Lysin, PlyC, as an Enzyme Disinfectant against *Streptococcus equi*. *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 75(5), pp. 1388–1394. doi:10.1128/aem.02195-08.
106. Wang Y., Sun J. H., Lu C. P. (2009) Purified Recombinant Phage Lysin LySMP: An Extensive Spectrum of Lytic Activity for Swine Streptococci. *Current Microbiology*, vol. 58(6),pp. 609–615. doi:10.1007/s00284-009-9379-x.
107. McGowan, S., Buckle, A. M., Mitchell, M. S., Hoopes, J. T., Gallagher, D. T., Heselpoth, R. D., Shenb Y., Reboula C. F., Lawa R. H. P., Fischettid V. A., Whisstock J. C., Nelson, D. C. (2012) X-ray crystal structure of the streptococcal specific phage lysin PlyC. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109 (31), pp. 12752–12757. doi:10.1073/pnas.1208424109.