



Аквакультура и технологии воспроизводства

УДК 579.25:615.33:639

https://doi.org/10.47921/2619-1024_2024_7_1_65

EDN: WSNQDO



РАСПРОСТРАНЕНИЕ ГЕНОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К АНТИБИОТИКАМ В ОБЪЕКТАХ И КОМПОНЕНТАХ ЭКОСИСТЕМ АКВАКУЛЬТУРЫ (ОБЗОР)

Д. А. Седова^{1,2,3*}, М. А. Сазыкина¹, П. В. Журавлев²,
М. А. Морозова^{1,2}, Т. О. Барабашин⁴, И. С. Сазыкин¹

¹Южный федеральный университет (ЮФУ), Ростов-на-Дону 344006, Россия

²Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии (РНИИМП),
Ростов-на-Дону 344000, Россия

³Донской государственный технический университет (ДГТУ), Ростов-на-Дону 344002, Россия

⁴Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии (ФГБНУ «ВНИРО»),
Азово-Черноморский филиал ФГБНУ «ВНИРО» («АзНИИРХ»), Ростов-на-Дону 344002, Россия

*E-mail: darsedova@sfedu.ru

Аннотация

Введение. Аквакультура является одним из секторов производства продуктов питания, в котором широко применяются антибиотики. Учитывая общемировую проблему нарастания лекарственной устойчивости микроорганизмов, объекты аквакультуры могут служить резервуаром для накопления, отбора и распространения генов устойчивости к антибиотикам (АРГ) и антибиотикорезистентных бактерий (АРБ). **Актуальность.** В настоящее время повсеместное распространение генов антибиотикорезистентности является одной из угроз здоровью населения. **Цель.** В обзоре обсуждаются результаты исследований генов резистентности к антибиотикам, изолированных как из различных аквакультурных сред (вода, донные отложения, сточные воды), так и из устойчивых бактерий, имеющих этиологическую значимость в возникновении заболеваний промысловых видов рыб, моллюсков, ракообразных и т. д. **Методы.** Проведен анализ как зарубежных, так и отечественных публикаций. В зарубежных исследованиях в основном применяются молекулярно-генетические методы обнаружения АРГ в образцах тотальной ДНК объектов аквакультуры. Наиболее показательным является использование метагеномной количественной оценки бактериального сообщества и АРГ при помощи секвенирования. **Результаты.** Несмотря на актуальность темы, доступные публикации, посвященные непосредственно резистомам объектов аквакультуры России, отсутствуют. В основном изучение антибиотикорезистентности в данной области сосредоточено на фенотипических проявлениях устойчивости бактерий, вызывающих заболевания

рыб, к антибиотикам, широко применяемым в аквакультуре страны. **Заключение.** Материалы исследований, накопленные по теме, довольно обширны, и их объединение в рамках одной обзорной статьи может упростить дальнейшую работу в этой области.

Ключевые слова: гены антибиотикорезистентности, антибиотикорезистентные бактерии, аквакультура, антибиотики, горизонтальный перенос генов

DIRSTRIBUTION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES IN AQUACULTURE TARGETS AND ECOSYSTEM COMPONENTS (REVIEW)

D. A. Sedova^{1,2,3*}, M. A. Sazykina¹, P. V. Zhuravlev²,
M. A. Morozova^{1,2}, T. O. Barabashin⁴, I. S. Sazykin¹

¹Southern Federal University (SFedU), Rostov-on-Don 344006, Russia

²Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology (RRIMP), Rostov-on-Don 344000, Russia

³Don State Technical University (DSTU), Rostov-on-Don 344002, Russia

⁴Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography (FSBSI "VNIRO"),
Azov-Black Sea Branch of the FSBSI "VNIRO" ("AzNIIRKH"), Rostov-on-Don 344002, Russia

*E-mail: darsedova@sfedu.ru

Abstract

Introduction. Aquaculture is one of the sectors of food production in which antibiotics are widely used. Taking into account the global problem of increasing drug resistance of microorganisms, aquaculture targets can serve as reservoirs for the accumulation, selection and distribution of antibiotic resistance genes (ARGs) and antibiotic resistant bacteria (ARB). **Relevance.** Currently, the ubiquity of antibiotic resistance genes is one of the threats to public health. **Aim.** This review discusses the results of studies of antibiotic resistance genes isolated both from various aquaculture environments (water, sediments, sewage) and from resistant bacteria that have etiological significance in the occurrence of diseases of commercial fish species, molluscs, crustaceans, etc. **Methods.** The analysis of both foreign and domestic publications has been carried out. In foreign studies, molecular genetic methods of detecting ARGs in total DNA samples of aquaculture targets are mainly used. The metagenomic quantification of the bacterial communities and ARGs by sequencing is the most indicative one. **Results.** Despite the relevance of the topic, there are no available publications that are directly devoted to the resistomes in the targets of the Russian aquaculture. Basically, the study of antibiotic resistance in this area focuses only on the phenotypic manifestations of the resistance of fish pathogenic bacteria to the antibiotics widely used in the Russian aquaculture. **Conclusion.** Accumulated research results on this subject matter are quite extensive; their summarization within a single review article might facilitate the further work in this area.

Keywords: antibiotic resistance genes, antibiotic resistant bacteria, aquaculture, antibiotics, horizontal gene transfer

ВВЕДЕНИЕ

Антибиотики являются одними из наиболее широко применяемых лекарственных средств в здравоохранении, сельском хозяйстве, животноводстве и аквакультуре по всему миру. Все более частое использование субтерапевтических доз антибиотиков в рыбоводстве и мариккультуре, а также сброс недостаточно очищенных сточных вод с очистных сооружений в поверхностные водоемы являются причиной попадания антибактериальных препаратов (АБП) в окружающую среду. Это приводит к накоплению антибиотиков

в водной среде, увеличивая «селективный отбор» устойчивых к АБП бактерий [1, 2].

Чрезмерное использование антибиотиков ускорило развитие и распространение устойчивых к антибиотикам бактерий (АРБ) и генов устойчивости к антибиотикам (АРГ). АРГ и АРБ признаны новыми загрязнителями окружающей среды, вызывающими контаминацию ее объектов. Таким образом, прибрежные зоны поверхностных водоемов могут быть идеальным резервуаром для развития и распространения АРБ и АРГ. В настоящее время АРГ являются одной из основных угроз здоровью человека. По этой причине Всемирная

организация здравоохранения (ВОЗ) призвала предотвратить чрезмерное использование АБП во избежание роста негативного воздействия на здоровье людей и природные экосистемы (концепция «единого здоровья») [3].

С ростом населения аквакультура становится одним из наиболее быстрорастущих и развивающихся секторов производства продуктов питания, который компенсирует мировой спрос на животный белок. Сообщается, что для стимуляции роста объектов промысла, а также для профилактики заболеваний бактериальной этиологии в рыбной промышленности применяются АБП. Остаточные количества антибиотиков, выделяемые из кормов рыб, часто присутствуют в сточных водах и в самой рыбе. В связи с этим использование АБП в аквакультуре способствует возникновению, отбору и распространению АРБ и АРГ, создавая глобальную угрозу общественному здоровью [4].

Донные отложения, образующиеся в результате разведения объектов аквакультуры, также могут служить резервуаром для накопления АРБ и АРГ. Вероятно, они оказывают влияние на состав и распространение АРГ в воде и объектах аквакультуры. Исследования показывают, что помимо природного резистомы донных отложений, обнаруживаются детерминанты резистентности, обуславливающие устойчивость к АБП, применяемым при выращивании объектов аквакультуры [5].

Интенсивное применение АБП в аквакультуре вносит вклад в обогащение окружающей среды мобильными генетическими элементами (МГЭ), которые несут АРГ и таким образом создают риск передачи АРГ другим бактериям в процессе горизонтального переноса генов (ГПГ), в т. ч. клинически значимым. Ввиду этого важно исследовать АРГ и связанные с ними МГЭ в среде аквакультуры, чтобы оценить риски здоровью человека [6, 7].

Источники и пути поступления антибиотиков в аквакультуру

По мере увеличения интенсивности разведения, содержания и выращивания объектов аквакультуры растет тенденция добавления антибиотиков в корм и непосредственно в воду для стимуляции роста, а также лечения и профилактики различных бактериальных заболеваний [8].

В аквакультуре используются следующие группы АБП: аминогликозиды, β -лактамы, макролиды,

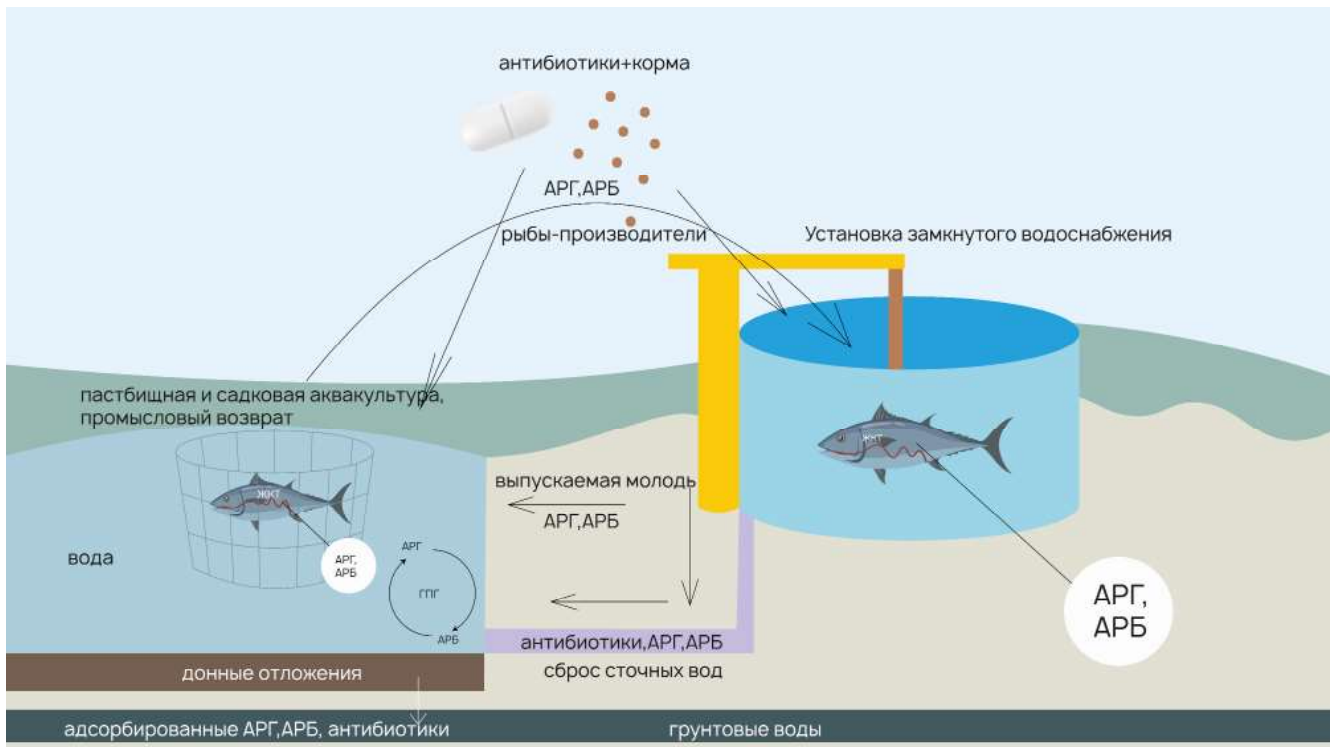
нитрофураны, сульфаниламиды, тетрациклины, хинолоны, хлорамфениколы. Среди них большая часть является бактериостатическими препаратами широкого спектра действия, активными в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [9].

Лишь небольшая часть этих АБП адсорбируется в организме объектов промысла, в то время как подавляющее большинство выделяется в окружающую среду, оказывая влияние на экосистемы и способствуя возникновению резистентности к антибиотикам у аборигенных бактерий. Детерминанты резистентности к АБП распространены в поверхностных водоемах, донных отложениях, почве, сточных водах, питьевой воде и даже в воздухе [10–13].

Около 80 % используемых в аквакультуре АБП содержится в несъеденных кормах. Непоглощенные антибиотики попадают в водную среду и донные отложения, создавая при этом благоприятные условия для возникновения и распространения АРГ (рисунок). Более того, сравнительное исследование непромысловых районов в 2014 г. показало, что антибиотики, применяемые на промысловых участках, обнаруживались даже в удаленных от такого участка акваториях. В объектах аквакультуры были идентифицированы АРГ, кодирующие устойчивость к аминогликозидам (*aph*, *aad* и *aac(6')-Ib*), β -лактамам (*bla_{CTX-M}* и *bla_{TEM}*), макролидам (*mphA* и *erm*), сульфонидами (*sul1*, *sul2* и *sul3*), тетрациклину (*tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetD*, *tetE* и *tetG*), фторхинолонам (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS1* и *aac(6')-Ib-cr*), хлорамфениколу (*catA2*, *cml* и *floR*) и т. д. [14].

МГЭ и АРГ устойчивости к хинолонам, тетрациклинам и β -лактамам антибиотикам могут быть общими для бактерий, этиологически значимых как для гидробионтов, так и для человека [15].

Обнаружено, что бактерии, выделенные из донных отложений морских рыбных ферм, содержат те же АРГ, которые выявляются и у патогенов человека. Также было продемонстрировано наличие одинаковых АРГ устойчивости к фторхинолонам у *Escherichia coli*, выделенной в районах интенсивной аквакультуры, и у клинических штаммов. Эти результаты предполагают связь бактерий в системах аквакультуры с микробиомом человека за счет однонаправленного или двунаправленного потока АРГ и МГЭ [16, 17].



Распространение ARG и ARB в различных средах аквакультуры
Distribution and migration of ARGs and ARB in various aquaculture components

Распространение ARG в аквакультуре мира

Исследования ARG в объектах и компонентах экосистем аквакультуры начинались с их обнаружения у изолированных резистентных бактерий. На данный момент широко применяются методы обнаружения ARG в образцах тотальной ДНК, выделенной из воды, донных отложений и объектов промысла [4]. Наиболее показательным является использование количественной оценки бактериального сообщества и ARG с помощью метагеномного секвенирования [18].

В табл. 1 представлены классы АБП и обнаруженных ARG в различных средах аквакультуры в разных странах. Установлено, что детерминанты устойчивости и резистентные бактерии распространены в объектах и различных средах аквакультуры Бангладеш, Китая, Пакистана, Танзании, Таиланда, Финляндии, Франции, Чили, Южной Кореи и Японии [18–32].

Наибольшая часть мирового производства продуктов аквакультуры приходится на Китай (35 % от общего объема) [3]. Этот факт вызывает опасения по поводу распространения ARB и ARG в этой стране.

Cheng et al. (2021) обнаружили ARG к окситетрациклину и хлорамфениколу у вибрионов с марикультурных ферм (*tetA*, *tetB*, *tetD*, *catII* и *catIV*) [18].

В работе Qu et al. (2021) была исследована вода из водоемов Китая, используемых в целях аквакультуры. Обнаружены ARG к тетрациклинам и сульфонидами (*tetM*, *tetO*, *tetT*, *tetW*, *tetQ*, *sul1* и *sul2*). Метагеномный анализ проб воды пресноводных прудов аквакультуры показал наличие 187 ARG, ответственных за такие механизмы резистентности, как системы эффлюксного выведения АБП из клетки; инактивация АБП; изменение, защита и замена мишени антибиотика. Изучение резистома донных отложений аквакультурных прудов китайских провинций показало распространение генов устойчивости к тетрациклинам (*tetW*, *tetQ*, *tetM*), сульфонидами (*sul1*, *sul2*), β -лактамам (*blaOXA*) и фторхинолонам (*qnrS*) [19].

Повсеместное распространение резистентности к тетрациклинам и сульфонидами в аквакультуре Китая связано с широким применением данных групп антибиотиков при выращивании рыбы с целью профилактики и лечения заболеваний [33].

Таблица 1. АРГ, обнаруженные в аквакультуре различных стран

Table 1. ARGs found in aquaculture of various countries

Страна Country	Объект исследования Investigated subject	Обнаруженные гены резистентности Identified antibiotic resistance genes	Классы АБП, с которыми связаны обнаруженные АРГ Classes of antibiotics associated with the identified ARGs	Ссылки на источник Source references
1	2	3	4	5
Китай China	Вода и донные отложения водоемов аквакультуры Water and bottom sediments in the water bodies used in aquaculture	<i>tetA, tetB, tetD, tetW, tetQ, tetM, tetT, catII, catIV, qnrS, blaOXA, sul1, sul2</i>	Тетрациклины сульфонамиды, β-лактамы и фторхинолоны Tetracyclines, sulfonamides, β-lactams, and fluoroquinolones	[18, 19]
	Вода и донные отложения прибрежных районов аквакультуры Water and bottom sediments of the coastal areas used as aquaculture sites	<i>macB, tetA(48), evgS, walk, bcrA, fusA, pvrR, rpoC, etc.</i>	Пептидные, гликопептидные антибиотики, β-лактамы, изониазиды, аминогликозиды, рифамицин, мупироцин, фуцидин и фторхинолоны Peptide and glycopeptide antibiotics, β-lactams, isoniazides, aminoglycosides, rifamycin, mupirocin, fucidin and fluoroquinolones	[20]
	Вода зон аквакультуры в районе свиноводческой фермы Water at the aquaculture site affected by a pig farm	<i>tetS, tetL, tetPA, qacH, vanTC, etc.</i>	Аминогликозиды, β-лактамы, флорфеникол, хлорамфеникол и амфеникол, макролид-линкозамид-стрептограмин, гены множественной устойчивости к сульфаниламидам, тетрациклинам и ванкомицину Aminoglycosides, β-lactams, florfenicol, chloramphenicol and amphenicol, macrolide-lincosamide-streptogramin, genes of multidrug resistance to sulfonamides, tetracyclines and vancomycin	[21]
	Вода прудовых хозяйств <i>Lateolabrax maculatus</i> Water at the pond aquaculture facilities for <i>Lateolabrax maculatus</i> cultivation	<i>sul1, ereA, sul2, dfrA1, aadA, strB, mphA, tet34, catB3, bla_{TEM} tetM, ampC</i>	Сульфонамиды, тетрациклины, хинолоны, стрептомицин, β-лактамы, макролиды, гены множественной лекарственной устойчивости Sulfonamides, tetracyclines, quinolones, streptomycin, β-lactams, macrolides, multidrug resistance genes	[22]

Таблица 1 (продолжение)

Table 1 (continued)

1	2	3	4	5
Китай China	Вода и донные отложения озера Дунтин Water and bottom sediments of the Dongting Lake	<i>sul1, sul2, tetA, tetM, tetW, qnrS, ermA, ermB</i>	Макролиды, хинолоны, сульфонамиды и тетрациклин Macrolides, quinolones, sulfonamides, and tetracycline	[23]
Бангладеш Bangladesh	Вода коммерческих систем аквакультуры пангасиуса и тилапии Water of the commercial aquaculture systems for rearing iridescent shark catfish and tilapia	160 типов АРГ 160 types of ARGs	Фторхинолоны, хинолоны, флорфеникол, хлорамфеникол и амфеникол, макролид-линкозамид-стрептограмин В Fluoroquinolones, quinolones, florfenicol, chloramphenicol and amphenicol, macrolide-lincosamide-streptogramin B	[24]
Чили Chile	АРБ, выделенные из донных отложений и радужной форели лососевых ферм ARB isolated from the bottom sediments and the rainbow trout at salmon cultivation facilities	<i>tetA, tetB, tetC, tetW, tetK, tetM, qnrA, qnrB, qnrS, oqxA, aac(6')-Ib-c, floR, strB</i>	Тетрациклины, флорфеникол, стрептомицин и фторхинолоны Tetracyclines, florfenicol, streptomycin, and fluoroquinolones	[25]
Южная Корея South Korea	Вода прибрежных зон креветочных ферм Water in the coastal areas used for shrimp cultivation	<i>bla, tet34, fosX, ampC, erm</i>	В-лактамы, окситетрациклин, фосфомицин и макролиды B-lactams, oxytetracycline, fosfomycin, and macrolides	[26]
	Сточные воды рыбных ферм Wastewater from fish farms	<i>tet34, tet35, tet59, tetX, aph(3'), aph(6)</i>	В-лактамы, тетрациклины и аминогликозиды B-lactams, tetracyclines, and aminoglycosides	[27]
	Сточные воды хозяйств прибрежной аквакультуры Wasterwater from the coastal aquaculture facilities	<i>tetA, tetB, tetD, tetE, tetG, tetH, tetM, tetQ, tetX, tetZ, tetBP, sul1, sul2, qnrD, qnrS, aac(6')-Ib-cr, bla_{TEMP}, bla_{CTX}, bla_{SHV}, ermC, floR</i>	Тетрациклины, хлорамфеникол, β-лактамы Tetracyclines, chloramphenicol, β-lactams	[28]

Таблица 1 (окончание)

Table 1 (finished)

1	2	3	4	5
Таиланд Thailand	<i>Aeromonas veronii</i> , выделенные из тилапии <i>Aeromonas veronii</i> , isolated from tilapia	<i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>ade-F</i> , <i>ceph-A3</i> , <i>qnr32</i> , <i>dfrA12</i> , <i>mcr-3</i> , <i>sul1</i> , <i>tetA</i> , <i>tetC</i> , <i>tetD</i> , <i>tetE</i> , <i>aac(6')-Ib-cr</i> , <i>ade-F</i> , <i>mphA</i> , <i>aac(3)-IIb</i> , <i>catA1</i>	Аминогликозиды, β-лактамы, хлорамфеникол, макролиды, хинолоны, сульфонамиды и тетрациклины Aminoglycosides, β-lactams, chloramphenicol, macrolides, quinolones, sulfonamides, and tetracyclines	[29]
Финляндия Finland	Донные отложения рыбных ферм Балтийского моря Bottom sediments from the fish farms of the Baltic Sea	<i>sul1</i> , <i>sul2</i> , <i>dfrA1</i>	Триметоприм и сульфонамиды Trimethoprim and sulfonamides	[30, 31]
Франция France	Радужная форель Rainbow trout	<i>tetM</i> , <i>tetV</i> , <i>bla_{DHA}</i> , <i>bla_{ACC}</i> , <i>mphA</i> , <i>vanTG</i> , <i>vanWG</i> , <i>mdtE</i> , <i>mexF</i> , <i>vgaB</i> , <i>msrA</i>	Тетрациклин, β-лактамы, макролиды, ванкомицин и гены множественной лекарственной устойчивости Tetracycline, β-lactams, macrolides, vancomycin, and multidrug resistance genes	[32]

Значительное увеличение популяций бактерий, устойчивых к окситетрациклину, оксолиновой кислоте и флорфениколу в донных отложениях аквакультурных водоемов Китая говорит о том, что они могут быть потенциальным источником генов устойчивости к противомикробным препаратам у патогенов рыб и человека в результате горизонтального переноса генов [21–23].

В четырех регионах Бангладеш изучалось распространение и разнообразие АРГ в коммерческой аквакультуре пангасиуса и нильской тилапии. Было обнаружено 160 типов АРГ и 10 МГЭ, среди которых 76 АРГ были общими для всех регионов. Наиболее часто встречались детерминанты множественной устойчивости, за ними следовали АРГ к бета-лактамам, аминогликозидам, тетрациклинам и макролид-линкозамид-стрептограмину В. При этом статистический анализ показал, что модели распространения АРГ в разных регионах могут быть связаны как с географическим положением, так и с типом корма. Отмечено, что наименьшее количество типов АРГ было обнаружено в водоемах с применением пробио-

тиков вместо АБП и с частым проведением водоочистных мероприятий [24].

В аквакультуре Чили широко распространено применение таких противомикробных препаратов, как окситетрациклин, оксолиновая кислота и флорфеникол, в особенности при разведении лососевых рыб. Исследования, посвященные изучению АРГ и АРБ в донных отложениях водоемов, используемых для выращивания чилийского лосося и радужной форели, также свидетельствуют о распространении детерминант устойчивости к данным антибиотикам. У культивируемых бактерий, изолированных из донных отложений рыбных ферм, обнаружены гены устойчивости к окситетрациклину (*tetA*, *tetB*, *tetC*, *tetW*, *tetK*, *tetM*), фторхинолонам (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *oqxA*, *aac(6')-Ib-cr*), флорфениколу (*floR*) и стрептомицину (*strB*) [25].

В Южной Корее сточные воды рыбных ферм сбрасываются непосредственно в окружающую среду без предварительной очистки. Несъеденные корма, фекалии, антибиотики, АРГ и АРБ, вероятно, могут попадать на участки ведения прибрежной аквакультуры. Изучение тотальной ДНК, выде-

ленной из проб стоков прибрежной аквакультуры на острове Чеджу, выявило распространение АРГ к тетрациклину, сульфонидами, фторхинолонам, β-лактамам, макролидам и флорфениколу. Среди обнаруженных АРГ были выявлены клинически значимые [26–28]. Род *Vibrio*, представители которого могут быть патогенными для человека, признан самым многочисленным, несущим плазмиды с детерминантами резистентности. Изучение резистомы проб воды южнокорейских креветочных ферм выявило наличие генов устойчивости к окситетрациклину, β-лактамам и фосфомицину [26].

Интенсивная аквакультура, нацеленная на производство нильской тилапии в Таиланде, привела к риску возникновения инфекционных заболеваний аэромонадной этиологии. Заболевания, вызываемые *Aeromonas veronii*, вызывают смертность в 10–100 % случаев. Представители рода *Aeromonas* известны как условно-патогенные и патогенные бактерии, несущие в своем геноме несколько детерминант устойчивости к антибиотикам, включая плазмиду, интегроны и геномный островок резистентности. Анализ резистомы штаммов *A. veronii*, изолированных из больных тилапий в тайской аквакультуре, показал наличие 17 АРГ, связанных с устойчивостью к аминогликозидам, β-лактамам, хлорамфениколу, макролидам, хинолонам, сульфонидами и тетрациклином, а также генов, ответственных за формирование множественной устойчивости (*aac(6')-Ib-cr*, *ade-F*). При этом 5 изолятов двух штаммов несли сразу 14 детерминант резистентности (*ceph-A3*, *qnr32*, *dfrA12*, *mcr-3*, *sull*, *tetA*, *tetC*, *tetD*, *tetE*, *aac(6')-Ib-cr* и *ade-F*, *mphA*, *aac(3)-Iib*, *catA1*). Анализ резистомы штамма *A. veronii*, выделенного из тилапии в Таиланде, показал, что обычные противомикробные препараты, используемые в аквакультуре, теряют свою эффективность. Согласно указаниям по использованию лицензированных противомикробных препаратов, разрешенных к применению в Таиланде, амоксициллин, окситетрациклин и оксолиновая кислота не могут быть рекомендованы для длительного применения, а энрофлоксацин требует высокой дозы при его использовании (более 16 мг/л) [29].

Muziasari с соавторами с 2006 по 2012 г. проводили мониторинг распространения АРГ в донных отложениях двух рыбных ферм северной части Балтийского моря в акватории Финляндии. В исследовании Muziasari et al. (2014) использовали 5 пар праймеров для выявления АРГ к сульфони-

мидам (*sul1*, *sul2*, *sul3*), триметоприму (*dfrA1*) и флорфениколу (*floR*), из которых были обнаружены *sul1*, *sul2* и *dfrA1*. В следующей работе путем высокопроизводительной кПЦР (SmartChip) с 285 наборами праймеров был обнаружен 71 тип АРГ, 31 из которых — общие для обеих ферм. Обнаруженные АРГ характеризовались следующими механизмами резистентности к АБП: клеточная защита, инактивация антибиотиков и работа систем эффлюкса [30, 31]. Во Франции при выявлении АРГ в образцах филе радужной форели Helsen et al. (2020) использовали 248 пар праймеров из списка Muziasari et al. (2016); к ним были добавлены 5 пар праймеров АРГ устойчивости к колистину (*mcr-1*, *mcr-2*, *mcr-3*, *mcr-4* и *mcr-5*). Было обнаружено, что из 248 АРГ 11 присутствуют не менее чем у 20 % популяции рыб (гены устойчивости к тетрациклину *tetM* и *tetV*, гены устойчивости к β-лактамам *bla_{DNA}* и *bla_{ACC}*, ген устойчивости к макролидам *mphA*, гены устойчивости к ванкомицину *vanTG* и *vanWG*). Также, в относительно низких количествах, выявлены гены множественной лекарственной устойчивости: *mdtE*, *mexF*, *vgaB* и *msrA* [32].

Изучение распространения генов устойчивости к антибиотикам является важным фактором при оценке риска от их присутствия в средах аквакультуры. Наличие АРГ и АРБ в таких средах определяется методами ведения сельского хозяйства и сбросом сточных вод в водоемы, используемые в целях аквакультуры. Для более полного понимания процессов формирования резистом требуются их метагеномные исследования, а также оценка генотипических и фенотипических признаков устойчивости.

Резистентность к антибиотикам в аквакультуре России

Разнообразие рыбохозяйственных водоемов различного типа определило в Российской Федерации развитие современной аквакультуры по следующим направлениям: пастбищная аквакультура, прудовая, промышленная, рекреационная аквакультура и марикультура. Методы организации товарного рыбоводства РФ (преимущественно прудового карпового рыбоводства и форелеводства) определяют этиологически значимые бактериальные патогены, вызывающие заболевания и гибель объектов аквакультуры. Наиболее распространенными в товарном рыбоводстве патологиями (около 70 %) являются септические бактериозы, вызванные условно-патогенными для рыб грам-

рицательными палочками. К ним относятся грамотрицательные бактерии семейств Vibrionaceae, Enterobacteriaceae, Aeromonadaceae и группа неферментирующих бактерий родов *Pseudomonas*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes* и *Acinetobacter*.

Антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика до настоящего времени остаются наиболее эффективными способами исключения или снижения потерь биоресурсов от бактериальных инфекций при их воспроизводстве, повышения выживаемости молоди и взрослых особей, сохранения их маточных стад. В Российской Федерации Департаментом ветеринарии России утвержден перечень разрешенных препаратов. Он включает хлорамфеникол, тетрациклины, эритромицин, фуразолидон, биомицин. В настоящее время дополнительно рекомендуются для использования следующие препараты: гентамицин, антибак (действующее вещество ципрофлоксацин), бацилхин (действующее вещество бацитрацин), биовит (действующее вещество хлортетрациклин), дибиомицин (действующее вещество экмодибиомицин), кормогризин (действующее вещество гризин), нифулин (действующее вещество бифузол), фурадонин, фуоркарп (действующее вещество фуразолидон) [34].

Исследований распространения АРГ в объектах и средах аквакультуры (вода, донные отложения, продукты промысла) на сегодняшний день на территории Российской Федерации не проводилось. Изучение устойчивости к антибиотикам осуществлялось только для этиологически значимых для человека и промысловых объектов аквакультуры условно-патогенных бактерий, выделенных из вод поверхностных водоемов и рыб [4]. Распространение изученных АРБ в аквакультуре на территории Российской Федерации представлено в табл. 2.

Одной из причин формирования устойчивости послужило введение антибиотиков в корм с профилактической целью, причем это считалось эффективным методом для предотвращения ихтиопатогенных инфекций.

Применение антибиотиков в небольших количествах, в сотни раз меньше лечебных доз, стимулирует рост и выживаемость рыб, компенсирует витаминную недостаточность, способствует улучшению минерального и белкового обменов. По данным руководств и методических указаний, в перечень профилактических препаратов входили фуразолидон, сульфаниламидные препараты, хлортетрациклин, кормогризин и другие [36].

Микробиологический мониторинг возбудителей инфекционных болезней лососевых рыб в Северо-Западном регионе РФ показал, что чаще всего высевается грамотрицательная микрофлора — иерсинии, миксобактерии, псевдомонады. Эти бактерии чувствительны к препаратам цефалоспоринового и фторхинолонового рядов, а также хлорамфениколу, и резистентны к фуразолидону, пиперациллину, канамицину, амикацину [37]. Многолетние мониторинговые исследования антибиотикорезистентности бактерий сем. Enterobacteriaceae показали, что полирезистентностью обладали 51,5 % водных штаммов и 47,7 % изолированных из рыбы. Наибольшей резистентностью штаммы обладали к бензилпенициллину и ампициллину. В весенний период во время паводка также наблюдался сезонный рост числа резистентных штаммов энтеробактерий [35].

Мониторинг устойчивости к АБП водных и клинических штаммов условно-патогенных бактерий крупнейших водоемов Сибири (реки Вилюй, Ангара, Лена) показал, что штаммы энтеробактерий и вибрионов обладали резистентностью к ципрофлоксацину, цефоперазону, цефтазидиму, цефтизоксиму. К препаратам пенициллинового ряда были устойчивы более половины исследуемых штаммов, а к тетрациклину и ампициллину — чувствительны [4, 43].

В аквакультуре наибольшее распространение получили фторхинолоны, тетрациклины, нитрофураны и левомицетин. Применение других АБП, например, гентамицина, носит единичный характер. Результаты мониторинга резистентности выделенных из больных рыб ихтиопатогенных бактерий, таких как аэромонады, энтеробактерии, моракселлы и ацинетобактерии, показали отсутствие эффективности фуразолидона в отношении всех исследуемых штаммов, хотя данный АБП является одним из наиболее применяемых в рыбоводстве России антибиотиков. Нарастание резистентности отмечено и в отношении тетрациклина. Выбор антибиотика должен осуществляться в соответствии с результатами лабораторных микробиологических исследований, а также должны проводиться мониторинговые исследования чувствительности микрофлоры к АБП [36, 44].

Мониторинг резистентности бактерий рода *Aeromonas*, выделенных из проб воды и паренхиматозных органов рыб, показал устойчивость данных микроорганизмов к следующим АБП: цефуроксим,

Таблица 2. АРБ, выделенные из объектов и сред аквакультуры России

Table 2. ARB isolated from aquaculture targets and environments in Russia

Микроорганизм Microorganism	Место выделения Place of isolation	Объект выделения Aquaculture environment or target from which the ARB was/were isolated	Антибиотик, к которому обнаружена устойчивость Antibiotic, the resistance to which has been identified	Ссылки на источник Source references
1	2	3	4	5
Enterobacteriaceae	р. Волга Volga River	Речная вода, жабры, печень и кишечник судака River water, zander gills, liver and intestine	Бензилпенициллин, ампициллин Benzylpenicillin, ampicillin	[35]
<i>Aeromonas</i> , Enterobacteriaceae, <i>Moraxella</i> , <i>Acinetobacter</i>	Информация отсутствует No data	Печень и почки карпа, карася, линя и белого амура Liver and kidneys of European carp, crucian carp, tench and grass carp	Фуразолидон Furazolidone	[36]
<i>Cytophaga psychrophila</i> , <i>Yersinia ruckeri</i>	Предприятия Северо-западного региона России Aquaculture facilities of the Northwestern Russia	Паренхиматозные органы рыб сем. Salmonidae Parenchymal organs of the fishes belonging to Salmonidae family	Ампициллин, фуразолидон, налидиксовая кислота Ampicillin, furazolidone, nalidixic acid	[37]
<i>Flexibacter columnaris</i>			Фуразолидон, тетрациклин Furazolidone, tetracycline	
<i>Aeromonas</i>	Рыбоводные предприятия Республики Татарстан Fish hatcheries of the Republic of Tatarstan	Паренхиматозные органы рыб сем. Cyprinidae Parenchymal organs of the fishes belonging to Cyprinidae family	Доксициклин Doxycycline	[38]
<i>Aeromonas</i>	Рыбоводные хозяйства России Fish hatcheries of Russia	Вода и паренхиматозные органы рыб Water and fish parenchymal organs	Цефуроксим, цефалексин, ампициллин, канамицин, неомицин, пенициллин, сульфамицин, триметоприм и эритромицин Cefuroxime, cephalexin, ampicillin, kanamycin, neomycin, penicillin, sulfamycin, trimethoprim and erythromycin	[39]
Ихтиопатогенные бактерии, вызывающие бактериальную геморрагическую септицемию рыб Ichthyopathogenic bacteria inducing bacterial hemorrhagic septicemia in fish	Рыбоводные хозяйства России Fish hatcheries of Russia	Паренхиматозные органы рыб, вода и комбикорма Fish parenchymal organs, water, and compound feeds	Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	[40]

Таблица 2 (окончание)

Table 2 (finished)

1	2	3	4	5
<i>Flexibacter columnaris</i>	Прудовые хозяйства Юга России Pond culture facilities of the Southern Russia	Паренхиматозные органы рыб <i>Cyprinus carpio koi</i> Parenchymal organs of the fishes belonging to <i>Cyprinus carpio koi</i> species	Ципрофлоксацин, тетрациклин Ciprofloxacin, tetracycline	[41]
Ихтиопатогенные бактерии Ichthyopathogenic bacteria	Таганрогский залив Taganrog Bay	Воды, печень, мышцы, жабры, кишечник рыб Waters, liver, muscle tissue, gills, intestine of fish	Ампициллин, левомецетин, тетрациклин, фуразолидон, эритромицин Ampicillin, chloramphenicol, tetracycline, furazolidone, erythromycin	[34]
<i>Aeromonas</i>	Прудовые хозяйства Юга России Pond culture facilities of the Southern Russia	Вода рыбоводных хозяйств, печень и почки рыб сем. Cyprinidae Water at a cultivation facility, liver and kidneys of the fishes belonging to Cyprinidae family	Фуразолидон, гентамицин, левомецетин Furazolidone, gentamicin, chloramphenicol	[42]

Примечание: Метод определения чувствительности бактерий к АБП — диско-диффузионный

Note: Antibiotic sensitivity of the bacteria has been tested by a disc diffusion method

цефалексин, ампициллин, канамицин, неомицин, пенициллин, сульфамицин, триметоприм, эритромицин, ципрофлоксацин, левомецетин, тетрациклин, доксициклин, фуразолидон, гентамицин [34, 38, 39, 42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нерациональное использование антибиотиков в аквакультуре приводит к снижению их эффективности, распространению генов резистентности к данным лекарственным препаратам и увеличению количества устойчивых к ним бактерий в микробиоценозах. Антибиотики выступают не только в качестве фактора селективного отбора, но и дестабилизируют бактериальный геном и ускоряют адаптивную эволюцию [45]. Изменения в генети-

ческой и таксономической структуре микробных сообществ компонентов аквакультуры и объектов промысла обуславливают возникновение медико-экологических проблем, в частности, обмена детерминантами резистентности между сапрофитными и патогенными микроорганизмами. Поскольку резистентность к антибиотикам распространяется путем ГПГ довольно быстро, мониторинговые исследования распространения антибиотикорезистентности не только в клинических условиях, но и в объектах окружающей среды, необходимы для понимания распространения и изменения детерминант устойчивости в различных микробных сообществах. Настоящий обзор объединяет опубликованные данные о распространении АРГ и бактерий, устойчивых к антибиотикам, в различных средах аквакультуры, которые являются потенциальным

резервуаром для накопления детерминант антибиотикорезистентности. Исследования распределения АРГ и АРБ в воде, донных отложениях, объектах аквакультуры могут способствовать снижению потенциальных медицинских рисков при использовании ее продукции.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности № FENW-2023-0008.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study is conducted with financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as a part of the state assignment in the field of science No. FENW-2023-0008.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. FAO. The state of world fisheries and aquaculture 2014. Opportunities and challenges. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations Publ., 2014. 223 p.
2. Preena P.G., Swaminathan T.R., Kumar V.J.R., Singh I.S.B. Antimicrobial resistance in aquaculture: A crisis for concern. *Biologia*. 2020. Vol. 75: 1497–1517. <https://doi.org/10.2478/s11756-020-00456-4>.
3. FAO. The state of world fisheries and aquaculture 2022. Towards blue transformation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations Publ., 2022. 266 p.
4. Khmelevtsova L.E., Sazykin I.S., Azhogina T.N., Sazykina M.A. The dissemination of antibiotic resistance in various environmental objects (Russia). *Environmental Science and Pollution Research*. 2020. Vol. 27, no. 35: 43569–43581. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10231-2>.
5. Yuan X., Lv Z., Zhang Z., Han Y., Liu Z., Zhang H. A review of antibiotics, antibiotic resistant bacteria, and resistance genes in aquaculture: occurrence, contamination, and transmission. *Toxics*. 2023. Vol. 11, no. 5: e420. <https://doi.org/10.3390/toxics11050420>.
6. Domingues S., Harms K., Fricke W.F., Johnsen P.J., da Silva G.J., Nielsen K.M. Natural transformation facilitates transfer of transposons, integrons and gene cassettes between bacterial species. *PLOS Pathogens*. 2012. Vol. 8, no. 8: e1002837. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002837>.
7. Shi Y., Zhang Y., Wu X., Zhang H., Yang M., Tian Z. Potential dissemination mechanism of the *tetC* gene in *Aeromonas media* from the aerobic biofilm reactor under oxytetracycline stresses. *Journal of Environmental Sciences*. 2021. Vol. 105: 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2020.12.038>.
8. Santos L., Ramos F. Analytical strategies for the detection and quantification of antibiotic residues in aquaculture fishes: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2016. Vol. 52: 16–30. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.03.015>.
9. Romero-Soto I.C., Dia O., Leyva-Soto L.A., Drogui P., Buelna G., Diaz-Tenorio L.M., Ulloa-Mercado R.G., Gortáres-Moroyoqui P. Degradation of chloramphenicol in synthetic and aquaculture wastewater using electrooxidation. *Journal of Environmental Quality*. 2018. Vol. 47, no. 4: 805–811. <https://doi.org/10.2134/jeq2017.12.0475>.
10. Sazykin I.S., Seliverstova E.Yu., Khmelevtsova L.E., Azhogina T.N., Kudееvskaya E.M., Khammami M.I., Gnennaya N.V., Al-Rammahi A.A.K., Rakin A.V., Sazykina M.A. Occurrence of antibiotic resistance genes in sewages of Rostov-on-Don and lower Don River. *Theoretical and Applied Ecology*. 2019. No. 4: 76–82. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2019-4-076-082>.
11. Ажогина Т.Н., Скугорева С.Г., Аль-Раммахи А.А.К., Гненная Н.В., Сазыкина М.А., Сазыкин И.С. Влияние поллютантов на распространение генов устойчивости к антибиотикам в окружающей среде. *Теоретическая и прикладная экология*. 2020. № 3: 6–14. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2020-3-006-014>.
12. Сазыкин И.С., Ажогина Т.Н., Хмелевцова Л.Е., Хаммами М.И., Сазыкина М.А. Роль очистных сооружений сточных вод в распространении генов резистентности к антибиотикам. *Теоретическая и прикладная экология*. 2020. № 4: 223–230. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2020-4-223-230>.
13. Sazykina M., Barabashin T., Konstantinova E., Al-Rammahi A.A.K., Pavlenko L., Khmelevtsova L., Karchava Sh., Klimova M., Mkhitarayan I., Khammami M., Sazykin I. Non-corresponding contaminants in marine surface sediments as a factor of ARGs spread in the Sea of Azov. *Marine Pollution Bulletin*. 2022. Vol. 184: e114196. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2022.114196>.
14. Ye L., Liu G., Yao T., Lu J. Monitoring of antimicrobial resistance genes in the spotted sea bass (*Lateolabrax maculatus*): Association with the microbiome and its environment in aquaculture ponds. *Environmental Pollution*. 2021. Vol. 276: e116714. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116714>.
15. Cabello F.C., Godfrey H.P., Tomova A., Ivanova L., Dölz H., Millanao A., Buschmann A.H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: Its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental Microbiology*. 2013. Vol. 15, no. 7: 1917–1942. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12134>.

16. Yang J., Wang C., Shu C., Liu L., Geng J., Hu S., Feng J. Marine sediment bacteria harbor antibiotic resistance genes highly similar to those found in human pathogens. *Microbial Ecology*. 2013. Vol. 65, no. 4: 975–981. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0187-2>.
17. Tomova A., Ivanova L., Buschmann A.H., Rioseco M.L., Kalsi R.K., Godfrey H.P., Cabello F.C. Antimicrobial resistance genes in marine bacteria and human uropathogenic *Escherichia coli* from a region of intensive aquaculture. *Environmental Microbiology Reports*. 2015. Vol. 7, issue 5: 803–809. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12327>.
18. Cheng X., Lu Y., Song Y., Zhang R., ShangGuan X., Xu H., Liu C., Liu H. Analysis of antibiotic resistance genes, environmental factors, and microbial community from aquaculture farms in five provinces, China. *Frontiers in Microbiology*. 2021. Vol. 12: e1523. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.679805>.
19. Qu J., Wu Y., Liu Y., Cui Y., Zhao M., Zhu H., Zhang Q. Metagenomics reveals the taxonomy and resistance mechanism of antibiotic resistance genes in bacterial communities of an aquaculture pond. *Journal of Physics: Conference Series*. 2021. Vol. 2009, no. 1: e012032. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2009/1/012032>.
20. Wang L., Li Y., Zhao Z., Zhu M., Hu T. Tidal flat aquaculture pollution governs sedimentary antibiotic resistance gene profiles but not bacterial community based on metagenomic data. *Science of the Total Environment*. 2022. Vol. 833: e155206. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155206>.
21. Fu C., Ding H., Zhang Q., Song Y., Wei Y., Wang Y., Wang B., Guo J., Qiao M. Comparative analysis of antibiotic resistance genes on a pig farm and its neighboring fish ponds in a lakeside district. *Environmental Pollution*. 2022. Vol. 303: e119180. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119180>.
22. Deng Y., Mao C., Lin Z., Su W., Cheng C., Li Y., Gu Q., Gao R., Su Y., Feng J. Nutrients, temperature, and oxygen mediate microbial antibiotic resistance in sea bass (*Lateolabrax maculatus*) ponds. *Science of the Total Environment*. 2022. Vol. 819: e153120. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153120>.
23. Guo X., Song R., Lu S., Liu X., Chen J., Wan Z., Bi B. Multi-media occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in East Dongting Lake. *Frontiers in Environmental Science*. 2022. Vol. 10: e268. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.866332>.
24. Lassen S.B., Ahsan Md.E., Islam S.R., Zhou X.-Y., Razzak M.A., Su J.-Q., Brandt K.K. Prevalence of antibiotic resistance genes in *Pangasianodon hypophthalmus* and *Oreochromis niloticus* aquaculture production systems in Bangladesh. *Science of the Total Environment*. 2022. Vol. 813: e151915. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151915>.
25. Bueno I., Travis D., Gonzalez-Rocha G., Alvarez J., Lima C., Benitez C.G., Phelps N.B.D., Wass B., Johnson T.J., Zhang Q., Ishii S., Singer R.S. Antibiotic resistance genes in freshwater trout farms in a watershed in Chile. *Journal of Environmental Quality*. 2019. Vol. 48, issue 5: 1462–1471. <https://doi.org/10.2134/jeq2018.12.0431>.
26. Seong H.J., Kim J.J., Kim T., Ahn S.J., Rho M., Sul W.J. A case study on the distribution of the environmental resistome in Korean shrimp farms. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021. Vol. 227: e112858. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112858>.
27. Jo H., Raza S., Farooq A., Kim J., Unno T. Fish farm effluents as a source of antibiotic resistance gene dissemination on Jeju Island, South Korea. *Environmental Pollution*. 2021. Vol. 276: e116764. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116764>.
28. Jang H.M., Kim Y.B., Choi S., Lee Y., Shin S.G., Unno T., Kim Y.M. Prevalence of antibiotic resistance genes from effluent of coastal aquaculture, South Korea. *Environmental Pollution*. 2018. Vol. 233: 1049–1057. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.006>.
29. Sakulworakan R., Chokmangmeepisarn P., Dinh-Hung N., Sivaramasamy E., Hirono I., Chuanchuen R., Kayansamruaj P., Rodkhum C. Insight into whole genome of *Aeromonas veronii* isolated from freshwater fish by resistome analysis reveal extensively antibiotic resistant traits. *Frontiers in Microbiology*. 2021. Vol. 12: e733668. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.733668>.
30. Muziasari W.I., Managaki S., Pärnänen K., Karkman A., Lyra C., Tamminen M., Suzuki S., Virta M. Sulphonamide and trimethoprim resistance genes persist in sediments at Baltic Sea aquaculture farms but are not detected in the surrounding environment. *PLOS One*. 2014. Vol. 9, no. 3: e92702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092702>.
31. Muziasari W.I., Pärnänen K., Johnson T.A., Lyra C., Karkman A., Stedtfeld R.D., Tamminen M., Tiedje J.M., Virta M. Aquaculture changes the profile of antibiotic resistance and mobile genetic element associated genes in Baltic Sea sediments. *FEMS Microbiology Ecology*. 2016. Vol. 92, no. 4: fiw052. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiw052>.
32. Helsens N., Calvez S., Prevost H., Bouju-Albert A., Maillet A., Rossero A., Hurtaud-Pessel D., Zagorec M., Magras C. Antibiotic resistance genes and bacterial communities of farmed rainbow trout fillets (*Oncorhynchus mykiss*). *Frontiers in Microbiology*. 2020. Vol. 11: e590902. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.590902>.
33. Lulijwa R., Rupia E.J., Alfaro A.C. Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: A review of the top 15 major producers. *Reviews in Aquaculture*. 2019. Vol. 12, issue 2: 640–663. <https://doi.org/10.1111/raq.12344>.

34. Морозова М.А. Экологические особенности формирования микробиоценоза рыб Таганрогского залива Азовского моря : автореф. дис. канд. биол. наук. Ростов-н/Д.: Изд-во Южного федерального университета, изд-во АЗНИИРХ, 2017. 24 с.
35. Обухова О.В., Ларцева Л.В. Мониторинг антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных от судака (*Stizostedion lucioperca* L.) и воды в местах его обитания. *Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство*. 2013. № 1: 65–74.
36. Гаврилин К.В. Результаты мониторинга антибиотикорезистентности основных групп ихтиопатогенных бактерий за 2014 год. *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные*. 2014. № 4: 14–15.
37. Дрошнев А.Е., Завьялова Е.А., Булина К.Ю. Микробиологический мониторинг возбудителей инфекционных болезней лососевых рыб в Северо-Западном регионе. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2019. № 3 (43): 47–52. <https://doi.org/10.24411/2074-5036-2019-10038>.
38. Ежкова М.С. Анализ заболеваемости, клинико-морфологическое проявление краснухи карповых и пути ее ликвидации. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. 2018. Т. 234, № 2: 100–103.
39. Юхименко Л.Н., Токарева С.Б., Кукин М.С. Эпизоотологическое и эпидемиологическое значение подвижных аэромонад. *Актуальные вопросы пресноводной аквакультуры*. 2022. Вып. 92: 13–16.
40. Кукин М.С., Токарева С.Б., Юхименко Л.Н., Сафронова А.С. К вопросу о резистентности рыбопатогенных бактерий к ципрофлоксацину. *Актуальные вопросы пресноводной аквакультуры*. 2022. Вып. 92: 17–26.
41. Neidorf A., Morozova M. Diagnosis and treatment of flexibacteriosis of koi carp (*Cyprinus carpio koi*). *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021. Vol. 937: e032040. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/937/3/032040>.
42. Морозова М.А., Бугаев Л.А. Риски водных сапронозов, обусловленные аэромонадами в водоемах южного региона. *Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями на Юге России. Ермольевские чтения : матер. Межрег. науч.-практ. конф. (г. Ростов-на-Дону, 9–10 сентября 2021 г.)*. Ростов-н/Д.: Изд-во Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, Мини-Тайп, 2021: 138–145.
43. Обухова О.В., Ларцева Л.В. Экологические особенности устойчивости к антибиотикам условно-патогенной микрофлоры, персистирующей в гидроэкосистемах. *Вестник Астраханского государственного технического университета. Серия: Рыбное хозяйство*. 2018. № 4: 53–57. <https://doi.org/10.24143/2073-5529-2018-4-53-57>.
44. Проскурина В.В., Менькова А.В., Воронина Е.А., Дьякова С.А., Лахтина А.Э. Зараженность карповых рыб личинками патогенных для человека гельминтов и бактериями в нижней зоне дельты реки Волги в современный период. *Водные биоресурсы и среда обитания*. 2023. Т. 6, № 3: 30–39. https://doi.org/10.47921/2619-1024_2023_6_3_30.
45. Sazykin I.S., Sazykina M.A. The role of oxidative stress in genome destabilization and adaptive evolution of bacteria. *Gene*. 2023. Vol. 857: e147170. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147170>.

REFERENCES

1. FAO. The state of world fisheries and aquaculture 2014. Opportunities and challenges. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations Publ., 2014. 223 p.
2. Preena P.G., Swaminathan T.R., Kumar V.J.R., Singh I.S.B. Antimicrobial resistance in aquaculture: A crisis for concern. *Biologia*. 2020. Vol. 75: 1497–1517. <https://doi.org/10.2478/s11756-020-00456-4>.
3. FAO. The state of world fisheries and aquaculture 2022. Towards blue transformation. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations Publ., 2022. 266 p.
4. Khmelevtsova L.E., Sazykin I.S., Azhogina T.N., Sazykina M.A. The dissemination of antibiotic resistance in various environmental objects (Russia). *Environmental Science and Pollution Research*. 2020. Vol. 27, no. 35: 43569–43581. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10231-2>.
5. Yuan X., Lv Z., Zhang Z., Han Y., Liu Z., Zhang H. A review of antibiotics, antibiotic resistant bacteria, and resistance genes in aquaculture: occurrence, contamination, and transmission. *Toxics*. 2023. Vol. 11, no. 5: e420. <https://doi.org/10.3390/toxics11050420>.
6. Domingues S., Harms K., Fricke W.F., Johnsen P.J., da Silva G.J., Nielsen K.M. Natural transformation facilitates transfer of transposons, integrons and gene cassettes between bacterial species. *PLOS Pathogens*. 2012. Vol. 8, no. 8: e1002837. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002837>.
7. Shi Y., Zhang Y., Wu X., Zhang H., Yang M., Tian Z. Potential dissemination mechanism of the *tetC* gene in *Aeromonas media* from the aerobic biofilm reactor under oxytetracycline stresses. *Journal of Environmental Sciences*. 2021. Vol. 105: 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2020.12.038>.
8. Santos L., Ramos F. Analytical strategies for the detection and quantification of antibiotic residues in aquaculture fishes: A review. *Trends in Food Science & Technology*. 2016. Vol. 52: 16–30. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.03.015>.

9. Romero-Soto I.C., Dia O., Leyva-Soto L.A., Drogui P., Buelna G., Díaz-Tenorio L.M., Ulloa-Mercado R.G., Gortáres-Moroyoqui P. Degradation of chloramphenicol in synthetic and aquaculture wastewater using electrooxidation. *Journal of Environmental Quality*. 2018. Vol. 47, no. 4: 805–811. <https://doi.org/10.2134/jeq2017.12.0475>.
10. Sazykin I.S., Seliverstova E.Yu., Khmelevtsova L.E., Azhogina T.N., Kudeevskaya E.M., Khammami M.I., Gnennaya N.V., Al-Rammahi A.A.K., Rakin A.V., Sazykina M.A. Occurrence of antibiotic resistance genes in sewages of Rostov-on-Don and lower Don River. *Theoretical and Applied Ecology*. 2019. No. 4: 76–82. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2019-4-076-082>.
11. Azhogina T.N., Skugoreva S.G., Al-Rammahi A.A.K., Gnennaya N.V., Sazykina M.A., Sazykin I.S. Vliyaniye pollyutantov na rasprostraneniye genov ustoychivosti k antibiotikam v okruzhayushchey srede [Influence of pollutants on the spread of antibiotic resistance genes in the environment]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya [Theoretical and Applied Ecology]*. 2020. No. 3: 6–14. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2020-3-006-014>. (In Russian).
12. Sazykin I.S., Azhogina T.N., Khmelevtsova L.E., Khammami M.I., Sazykina M.A. Rol' ochistnykh sooruzheniy stochnykh vod v rasprostraneniye genov rezistentnosti k antibiotikam [Role of wastewater treatment plants in distribution of antibiotic resistance genes]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya [Theoretical and Applied Ecology]*. 2020. No. 4: 223–230. <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2020-4-223-230>. (In Russian).
13. Sazykina M., Barabashin T., Konstantinova E., Al-Rammahi A.A.K., Pavlenko L., Khmelevtsova L., Karchava Sh., Klimova M., Mkhitarian I., Khammami M., Sazykin I. Non-corresponding contaminants in marine surface sediments as a factor of ARGs spread in the Sea of Azov. *Marine Pollution Bulletin*. 2022. Vol. 184: e114196. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2022.114196>.
14. Ye L., Liu G., Yao T., Lu J. Monitoring of antimicrobial resistance genes in the spotted sea bass (*Lateolabrax maculatus*): Association with the microbiome and its environment in aquaculture ponds. *Environmental Pollution*. 2021. Vol. 276: e116714. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116714>.
15. Cabello F.C., Godfrey H.P., Tomova A., Ivanova L., Dölz H., Millanao A., Buschmann A.H. Antimicrobial use in aquaculture re-examined: Its relevance to antimicrobial resistance and to animal and human health. *Environmental Microbiology*. 2013. Vol. 15, no. 7: 1917–1942. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12134>.
16. Yang J., Wang C., Shu C., Liu L., Geng J., Hu S., Feng J. Marine sediment bacteria harbor antibiotic resistance genes highly similar to those found in human pathogens. *Microbial Ecology*. 2013. Vol. 65, no. 4: 975–981. <https://doi.org/10.1007/s00248-013-0187-2>.
17. Tomova A., Ivanova L., Buschmann A.H., Rioco M.L., Kalsi R.K., Godfrey H.P., Cabello F.C. Antimicrobial resistance genes in marine bacteria and human uropathogenic *Escherichia coli* from a region of intensive aquaculture. *Environmental Microbiology Reports*. 2015. Vol. 7, issue 5: 803–809. <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12327>.
18. Cheng X., Lu Y., Song Y., Zhang R., Shang Guan X., Xu H., Liu C., Liu H. Analysis of antibiotic resistance genes, environmental factors, and microbial community from aquaculture farms in five provinces, China. *Frontiers in Microbiology*. 2021. Vol. 12: e1523. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.679805>.
19. Qu J., Wu Y., Liu Y., Cui Y., Zhao M., Zhu H., Zhang Q. Metagenomics reveals the taxonomy and resistance mechanism of antibiotic resistance genes in bacterial communities of an aquaculture pond. *Journal of Physics: Conference Series*. 2021. Vol. 2009, no. 1: e012032. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2009/1/012032>.
20. Wang L., Li Y., Zhao Z., Zhu M., Hu T. Tidal flat aquaculture pollution governs sedimentary antibiotic resistance gene profiles but not bacterial community based on metagenomic data. *Science of the Total Environment*. 2022. Vol. 833: e155206. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.155206>.
21. Fu C., Ding H., Zhang Q., Song Y., Wei Y., Wang Y., Wang B., Guo J., Qiao M. Comparative analysis of antibiotic resistance genes on a pig farm and its neighboring fish ponds in a lakeside district. *Environmental Pollution*. 2022. Vol. 303: e119180. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119180>.
22. Deng Y., Mao C., Lin Z., Su W., Cheng C., Li Y., Gu Q., Gao R., Su Y., Feng J. Nutrients, temperature, and oxygen mediate microbial antibiotic resistance in sea bass (*Lateolabrax maculatus*) ponds. *Science of the Total Environment*. 2022. Vol. 819: e153120. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153120>.
23. Guo X., Song R., Lu S., Liu X., Chen J., Wan Z., Bi B. Multi-media occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in East Dongting Lake. *Frontiers in Environmental Science*. 2022. Vol. 10: e268. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2022.866332>.
24. Lassen S.B., Ahsan Md.E., Islam S.R., Zhou X.-Y., Razzak M.A., Su J.-Q., Brandt K.K. Prevalence of antibiotic resistance genes in *Pangasianodon hypophthalmus* and *Oreochromis niloticus* aquaculture production systems in Bangladesh. *Science of the Total Environment*. 2022. Vol. 813: e151915. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151915>.
25. Bueno I., Travis D., Gonzalez-Rocha G., Alvarez J., Lima C., Benitez C.G., Phelps N.B.D., Wass B., Johnson T.J., Zhang Q., Ishii S., Singer R.S. Antibiotic

- resistance genes in freshwater trout farms in a watershed in Chile. *Journal of Environmental Quality*. 2019. Vol. 48, issue 5: 1462–1471. <https://doi.org/10.2134/jeq2018.12.0431>.
26. Seong H.J., Kim J.J., Kim T., Ahn S.J., Rho M., Sul W.J. A case study on the distribution of the environmental resistome in Korean shrimp farms. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2021. Vol. 227: e112858. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2021.112858>.
 27. Jo H., Raza S., Farooq A., Kim J., Unno T. Fish farm effluents as a source of antibiotic resistance gene dissemination on Jeju Island, South Korea. *Environmental Pollution*. 2021. Vol. 276: e116764. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116764>.
 28. Jang H.M., Kim Y.B., Choi S., Lee Y., Shin S.G., Unno T., Kim Y.M. Prevalence of antibiotic resistance genes from effluent of coastal aquaculture, South Korea. *Environmental Pollution*. 2018. Vol. 233: 1049–1057. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.006>.
 29. Sakulworakan R., Chokmangmeepisarn P., Dinh-Hung N., Sivaramasamy E., Hirono I., Chuanchuen R., Kayansamruaj P., Rodkhum C. Insight into whole genome of *Aeromonas veronii* isolated from freshwater fish by resistome analysis reveal extensively antibiotic resistant traits. *Frontiers in Microbiology*. 2021. Vol. 12: e733668. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.733668>.
 30. Muziasari W.I., Managaki S., Pärnänen K., Karkman A., Lyra C., Tamminen M., Suzuki S., Virta M. Sulphonamide and trimethoprim resistance genes persist in sediments at Baltic Sea aquaculture farms but are not detected in the surrounding environment. *PLOS One*. 2014. Vol. 9, no. 3: e92702. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092702>.
 31. Muziasari W.I., Pärnänen K., Johnson T.A., Lyra C., Karkman A., Stedtfeld R.D., Tamminen M., Tiedje J.M., Virta M. Aquaculture changes the profile of antibiotic resistance and mobile genetic element associated genes in Baltic Sea sediments. *FEMS Microbiology Ecology*. 2016. Vol. 92, no. 4: fiw052. <https://doi.org/10.1093/femsec/fiw052>.
 32. Helsen N., Calvez S., Prevost H., Bouju-Albert A., Maillat A., Rossero A., Hurtaud-Pessel D., Zagorec M., Magras C. Antibiotic resistance genes and bacterial communities of farmed rainbow trout fillets (*Oncorhynchus mykiss*). *Frontiers in Microbiology*. 2020. Vol. 11: e590902. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.590902>.
 33. Lulijwa R., Rupia E.J., Alfaro A.C. Antibiotic use in aquaculture, policies and regulation, health and environmental risks: A review of the top 15 major producers. *Reviews in Aquaculture*. 2019. Vol. 12, issue 2: 640–663. <https://doi.org/10.1111/raq.12344>.
 34. Morozova M.A. Ekologicheskie osobennosti formirovaniya mikrobiotsenoza ryb Taganrogskogo zaliva Azovskogo morya : avtoref. dis. kand. biol. nauk [Ecological features of the development of fish microbiocenosis in the Taganrog Bay of the Azov Sea. Extended abstract of Candidate's (Biology) Thesis]. Rostov-on-Don: Yuzhnyy federal'nyy universitet [Southern Federal University] Publ., AzNIIRKH Publ., 2017. 24 p. (In Russian).
 35. Obukhova O.V., Lartseva L.V. Monitoring antibiotiko-rezistentnosti enterobakteriy, vydelennykh ot sudaka (*Stizostedion lucioperca* L.) i vody v mestakh ego obitaniya [Monitoring of antibiotic resistance of enterobacteria, isolated from zander (*Stizostedion lucioperca* L.) and water in its habitat]. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: Rybnoe khozyaystvo [Vestnik of Astrakhan State Technical University. Series: Fishing Industry]*. 2013. No. 1: 65–74. (In Russian).
 36. Gavrilin K.V. Rezul'taty monitoringa antibiotiko-rezistentnosti osnovnykh grupp ikhtopatogennykh bakteriy za 2014 god [Results of monitoring of antibiotic resistance of major groups of bacterial fish pathogens in 2014 year]. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Sel'skokhozyaystvennye zhivotnye [Russian Veterinary Journal. Productive Animals]*. 2014. No. 4: 14–15. (In Russian).
 37. Droshnev A.E., Zavyalova E.A., Bulina K.Yu. Mikrobiologicheskii monitoring vzbuditeley infektsionnykh bolezney lososevykh ryb v Severo-Zapadnom regione [Microbiological monitoring of viruses of salmonid fishes in the North-West Region]. *Aktual'nye voprosy veterinarnoy biologii [Actual Questions of Veterinary Biology]*. 2019. No. 3 (43): 47–52. <https://doi.org/10.24411/2074-5036-2019-10038>. (In Russian).
 38. Ezhkova M.S. Analiz zabolevaemosti, kliniko-morfologicheskoe proyavlenie krasnukhi karpovykh i puti ee likvidatsii [Analysis of the incidence, clinical and morphological manifestation of rubella of carp and methods of its elimination]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana [Academic Notes of Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N. Bauman]*. 2018. Vol. 234, no. 2: 100–103. (In Russian).
 39. Yukhimenko L.N., Tokareva S.B., Kukin M.S. Epizootologicheskoe i epidemiologicheskoe znachenie podvizhnykh aeromonad [Epizootological and epidemiological significance of mobile aeromonads]. *Aktual'nye voprosy presnovodnoy akvakul'tury [Current Issues of Freshwater Aquaculture]*. 2022. Issue 92: 13–16. (In Russian).
 40. Kukin M.S., Tokareva S.B., Yukhimenko L.N., Safroнова A.S. K voprosu o rezistentnosti rybopatogennykh bakteriy k tsiprofloksatsinu [Ciprofloxacin resistance in bacterial fish pathogens]. *Aktual'nye voprosy presnovodnoy akvakul'tury [Current Issues of Freshwater Aquaculture]*. 2022. Issue 92: 17–26. (In Russian).
 41. Neidorf A., Morozova M. Diagnosis and treatment of flexibacteriosis of koi carp (*Cyprinus carpio koi*). *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021. Vol. 937: e032040. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/937/3/032040>.

42. Morozova M.A., Bugaev L.A. Riski vodnykh sapronozov, obuslovlennye aeromonadami v vodoemakh yuzhnogo regiona [Threat of aquatic sapronoses induced by aeromonads in the water bodies of the Southern Region]. In: *Aktual'nye voprosy epidemiologicheskogo nadzora za infektsionnymi i parazitarnymi zabolivaniyami na Yuge Rossii. Ermol'evskie chteniya: materialy Mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii (g. Rostov-na-Donu, 9–10 sentyabrya 2021 g.)* [Current issues of epidemiological surveillance over the infectious and parasitic diseases in the Southern Russia. Lectures dedicated to Zinaida Ermolyeva. Proceedings of the Inter-Regional Scientific and Practical Conference (Rostov-on-Don, 9–10 September, 2021)]. Rostov-on-Don: Rostovskiy nauchno-issledovatel'skiy institut mikrobiologii i parazitologii [Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology] Publ., Mini-Tayp [Mini-Type], 2021: 138–145. (In Russian).
43. Obukhova O.V., Lartseva L.V. Ekologicheskie osobennosti ustoychivosti k antibiotikam uslovno-patogennoy mikroflory, persistiruyushchey v gidroekosistemakh [Ecological characteristics of antibiotic resistance of conditionally pathogenic microorganisms persistent in hydroecosystems]. *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta. Seriya: Rybnoe khozaystvo* [Vestnik of Astrakhan State Technical University. Series: Fishing Industry]. 2018. No. 4: 53–57. <https://doi.org/10.24143/2073-5529-2018-4-53-57>. (In Russian).
44. Proskurina V.V., Menkova A.V., Voronina E.A., Dyakova S.A., Lakhtina A.E. Zarazhennost' karpovykh ryb lichinkami patogennykh dlya cheloveka gel'mintov i bakteriyami v nizhney zone del'ty reki Volgi v sovremenny period [Infection of cyprinid fish with larvae of human-pathogenic helminths and bacteria in the Lower Volga River Delta at the present time]. *Vodnye bioresursy i sreda obitaniya* [Aquatic Bioresources & Environment]. 2023. Vol. 6, no. 3: 30–39. https://doi.org/10.47921/2619-1024_2023_6_3_30. (In Russian).
45. Sazykin I.S., Sazykina M.A. The role of oxidative stress in genome destabilization and adaptive evolution of bacteria. *Gene*. 2023. Vol. 857: e147170. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2023.147170>.

Для цитирования: Седова Д.А., Сазыкина М.А., Журавлев П.В., Морозова М.А., Барабашин Т.О., Сазыкин И.С. Распространение генов резистентности к антибиотикам в объектах и компонентах экосистем аквакультуры (обзор). *Водные биоресурсы и среда обитания*. 2024. Т. 7, № 1: 65–82.

Об авторах:

Седова Дарья Андреевна, аспирант кафедры экологии и природопользования Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2), младший научный сотрудник лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора (344010, г. Ростов-на-Дону, Газетный пер., 119), старший преподаватель кафедры «Биоинженерия» факультета «БиоВетМед» ФГБОУ ВО «Донской государственный технический университет» (344010, г. Ростов-на-Дону, пл. Гагарина, 1), ORCID 0000-0003-1194-7251, darsedova@sfedu.ru

Сазыкина Марина Александровна, доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией экологии и молекулярной биологии микроорганизмов, профессор кафедры биохимии и микробиологии Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2), ORCID 0000-0001-6974-3361, samara@sfedu.ru

Журавлев Петр Васильевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора (344010, г. Ростов-на-Дону, Газетный пер., 119), ORCID 0000-0002-8196-3882, pitthegreat@yandex.ru

Морозова Марина Александровна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физической географии, экологии и охраны природы института Наук о Земле ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Зорге, 40), старший научный сотрудник лаборатории санитарной микробиологии водных объектов и микробной экологии человека ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора (344010, г. Ростов-на-Дону, Газетный пер., 119), ORCID 0000-0003-1194-7251, morozova.q@mail.ru

Барабашин Тимофей Олегович, кандидат биологических наук, доцент, заместитель руководителя Азово-Черноморского филиала ФГБНУ «ВНИРО» (344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Береговая, 21в), ORCID 0000-0002-4103-6224, timbar@bk.ru

Сазыкин Иван Сергеевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологии и молекулярной биологии микроорганизмов, профессор кафедры биохимии и микробиологии Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2), ORCID 0000-0002-0864-1473, issa@sfedu.ru

Поступила в редакцию 14.07.2023

Поступила после рецензии 27.11.2023

Принята к публикации 29.11.2023

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант.

Received 14.07.2023

Revised 27.11.2023

Accepted 29.11.2023

Conflict of interest statement

The authors do not have any conflict of interest.

All authors have read and approved the final manuscript.