



УДК 612.017.12

Аквакультура

Молекулярно-генетические подходы к изучению устойчивости рыб к болезням

О.В. Апаликова¹, М.Н. Киселева¹, Д.К. Митрюшкина¹, К.Е. Воронов¹, Ю.Н. Лукина^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский филиал ГНЦ РФ ФГБНУ «ВНИРО» («ГосНИОРХ» им. Л.С. Берга), Набережная Макарова, 26, г. Санкт-Петербург, 199053

² Институт водных проблем Севера КарНЦ РАН (ФГБНУ «ИВПС ФИЦ КарНЦ РАН»), пр-т Александра Невского, 50, г. Петрозаводск, 185030

E-mail: apalikova@niorh.vniro.ru

SPIN-коды: Апаликова О.В. – 6660-4950; Киселева М.Н. – 5436-3126; Митрюшкина Д.К. – 4546-5942; Воронов К.Е. – 7341-0679; Лукина Ю.Н. – 3429-0446

Цель обзора: обобщить актуальные сведения о вирусных, бактериальных и паразитарных болезнях рыб, на устойчивость к которым ведутся в настоящее время поиски молекулярных маркеров. Излагаются преимущества проведения экспериментальных исследований на особях, включённых в полногеномные ассоциативные исследования в сочетании со сравнительным анализом экспрессии иммунных генов у поражённых рыб и у контрольных рыб, не подвергавшихся воздействию патогена.

Используемые методы: сравнительный анализ современных литературных данных, метод деконструкции, при котором тщательно были отобраны исследования, отражающие основные моменты изученных на сегодняшний день данных по иммунному ответу рыб.

Результатом обзора являются структурированные данные по исследованиям иммунного ответа рыб к различным патогенам.

Значимость: аквакультура год от года сталкивается с ростом разнообразия патогенных микроорганизмов, поражающих культивируемую рыбу. Рыбная отрасль нуждается в более эффективных и быстрых методах селекции. Традиционные селекционные подходы, нацеленные на увеличение естественной устойчивости рыб к болезням, требуют десятилетий, что связано с длительными сроками достижения половозрелости рыб. Применение полногеномных ассоциативных исследований (GWAS), а также регистрация таких маркеров, как микросателлиты и однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), позволяет осуществлять селекцию с использованием маркерных методов. Исследования показывают, что эти технические подходы могут определять локусы количественных признаков (QTL) и выявлять особей с высокой естественной устойчивостью к болезням. Сравнительный анализ SNP у выживших и погибших рыб позволяет обнаружить специфические генетические маркеры, ассоциированные с устойчивостью, и точно определить их расположение в геноме. Полученные данные являются основой для подбора родительских генотипированных особей для выведения поколений рыб с повышенной устойчивостью в относительно короткие сроки.

Ключевые слова: иммунитет, аквакультура, GWAS, SNP, карантинные заболевания рыб.

Molecular genetic approaches to the study of fish resistance to diseases

Olga V. Apalikova¹, Marina N. Kiseleva¹, Diana K. Mitryushkina¹, Konstantin E. Voronov¹, Yulia N. Lukina^{1,2}

¹ St. Petersburg branch of VNIRO (L.S. Berg «GosNIORKh»), 26, Makarov Embankment, St. Petersburg, 199053, Russia

² Northern Water Problems Institute of the KarRC RAS («NWPI KarSC RAS»), 50, Alexander Nevsky Ave, Petrozavodsk, 185030, Russia

The purpose of the review is to summarize current information about viral, bacterial and parasitic fish diseases, for which molecular markers are currently being investigated for resistance. The advantages of conducting experimental studies on individuals included in genome-wide associative studies in combination with a comparative analysis of immune genes expression in affected fish, affected asymptomatic and control fish that do not exposed to the pathogen.

Methods used: comparative analysis of modern literature data, deconstruction method: careful selecting studies that reflect the main points of the data on the immune response of fish studied to date. The review results in structured data on studies of the immune response of fish to various pathogens.

Importance: aquaculture is facing an increasing number of pathogenic microorganisms affecting cultivated fish from year to year. The fishing industry needs more efficient and faster breeding methods. Traditional breeding approaches aimed at increasing the natural resistance of fish to diseases require decades, which is associated with a long time to reach sexual maturity of fish. The use of genome-wide association studies (GWAS), as well as the registration of markers such as microsatellites and single nucleotide polymorphisms (SNPs), allows for selection using marker methods. Research shows that these technical approaches can identify quantitative trait loci (QTL) and identify individuals with high natural resistance to diseases. Comparative analysis of SNPs in surviving and dead fish makes it possible to detect specific genetic markers associated with resistance and accurately determine their location in the genome. The data obtained are the basis for the selection of parental genotyped individuals for breeding generations of fish with increased resistance in a relatively short time.

Keywords: immunity, aquaculture, GWAS, SNP, quarantine fish diseases.

СОКРАЩЕНИЯ И ТЕРМИНЫ

AMP	- антимикробный пептид
C3	- фактор комплемента C3
GWAS	- полногеномное исследование ассоциаций
IFN	- интерферон
Ig	- иммуноглобулин
KHV	- герпес-вирус карпа кои
MHC	- главный комплекс гистосовместимости
QTL	- локусы количественных признаков
RTFS	- синдром смертности молоди радужной форели
SAA	- сывороточный амилоидный белок A
SAV	- альфа-вирус лососевых рыб
SNP	- однонуклеотидные полиморфизмы
TNF	- фактор некроза опухоли
VHSV	- вирусная геморрагическая септицемия

ВВЕДЕНИЕ

С ростом аквакультуры во всём мире становится очевидным, что программы борьбы с заболеваниями рыб играют ключевую роль в обеспечении устойчивого развития этой отрасли, производящей натуральный белковый продукт. Вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные патогены представляют собой серьёзные угрозы здоровью рыб. Значительные достижения в разработке вакцин привели к тому, что на сегодняшний день доступны вакцины, способствующие формированию защитных механизмов против вирусных и бактериальных инфекций для множества видов рыб [Salonius et al., 2005; Anderson et al., 2010; Mario et al., 2016; Skjold et al., 2016; Gao et al., 2018]. Однако, программы вакцинации являются дорогостоящими, и связанные с ними расходы на препараты, трудозатраты и оборудование могут существенно влиять на рентабельность рыбоводства. Кроме того, производственные потери от гибели рыб могут происходить как до, так и после вакцинации [Karami et al., 2020].

Общепринятый подход к усилению иммунных механизмов рыб в аквакультуре основан на применении многолетних классических селекционных программ, которые в итоге привели к успешному искусственному отбору. При этом в качестве родителей для будущих поколений использовали рыб, выживших после заражения определённым патогеном. Однако, из-за длительного периода достижения половозрелости у некоторых видов рыб, создание селекционных линий с повышенной устойчивостью может занять годы [Gjedrem, Baranski, 2009]. ДНК-маркеры в геноме рыб могут быть использованы для иденти-

фикации особей с признаками устойчивости к инфекционным болезням [Fraslin et al., 2020]. В геномных исследованиях активно применяются такие маркеры как микросателлиты, аллели главного комплекса гистосовместимости (MHC) [Bernatchez, Landry, 2003; Gharbi et al., 2009] и однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) [Yang et al., 2010].

В настоящее время исследования (GWAS) доказали свою эффективность в определении локусов количественных признаков (QTL) для выявления особей с высокой естественной устойчивостью к болезням. Значительным достижением в разведении радужной форели стало создание массива данных, содержащего 57 501 однонуклеотидный полиморфизм (SNP), и их позиционирование на всех 29 хромосомах этого вида [Palti et al., 2015]. Аналогичные массивы данных также были получены для других рыб [Mugue et al., 2019], и этот молекулярный инструмент активно используется для выявления QTL, что позволяет идентифицировать особей с определённым уровнем восприимчивости / резистентности к патогенам [Fraslin et al., 2018]. Таким образом, анализ QTL может применяться для отбора соответствующих производителей, что значительно ускоряет селекционный процесс на устойчивость рыб к отдельным заболеваниям и ведёт к снижению материальных затрат отрасли в целом.

1. ИССЛЕДОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К ВИРУСНЫМ ПАТОГЕНАМ РЫБ

1.1. Вирус геморрагической септицемии (VHSV) или вирус Egtved

Вирусное заболевание, вызываемое рабдовирусом VHSV, известное как вирусная геморрагическая септицемия (VHS), приводит к высокой смертности как среди культивируемых, так и у диких особей лососевых рыб. Исследования выявили ряд линий кумжи с различной восприимчивостью к этому заболеванию. Особое внимание при этом авторы уделили различиям в иммунных ответах [Karami et al., 2018]. Оценка восприимчивости каспийской кумжи (*Salmo caspius* Kessler, 1877) из искусственно выращиваемых стад и диких популяций была исследована в условиях эксперимента, в основе которого было заражение патогеном VHS. При этом у рыб, подвергавшихся воздействию вируса, определяли не только наличие, но и количество его копий. У рыб из экспериментальной группы исследовали регуляцию иммунных генов, в частности, кодирующих белки IL-8, IFN γ , фактор роста опухоли (TGF β), TNF α , SAA, C3-4, CD8a, IgM, MHC I, MHC II и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1). Наличие IgM-, CD8a- и MHC II-позитивных клеток

в органах хозяина выявляли методами иммуногистохимии (см. табл. 1). В ходе эксперимента было установлено, что как дикая, так и кумжа, выращиваемая в аквакультуре, восприимчивы к VHSV, однако кривые смертности и связанная с ними экспрессия генов иммунных белков у них различались. Таким образом, в геноме кумжи были выявлены маркёры, указывающие на устойчивость к данному рабдовирусу. Как полагают авторы исследования, в процессе селекции эти маркёры могут служить инструментом отбора менее восприимчивых к этому вирусу особей [Verrier et al., 2013].

1.2. Вирус инфекционного некроза поджелудочной железы (IPNV)

Инфекционный некроз поджелудочной железы – это заболевание, вызванное вирусом IPNV, которое в настоящее время наносит значительный экономический ущерб аквакультуре атлантического лосося (*Salmo salar* L., 1758) и радужной форели (*Oncorhynchus mykiss* Walbaum, 1792). Так, вирус IPN может провоцировать гибель смолтов после перевода в морскую воду, а также потерю молоди в пресноводных рыбоводных хозяйствах. IPNV представляет собой двухцепочечный РНК-вирус из сем. Birnaviridae рода *Aquabirnavirus*. В заражённых популяциях среди рыб были выявлены особи с различной восприимчи-

востью к этому патогену. Внедрение программы генетического скрининга позволило выявить локусы количественных признаков, связанные с резистентностью к IPNV [Houston et al., 2008; Moen et al., 2009; 2015]. Полногеномное сканирование локусов количественных признаков (QTL) в ходе эксперимента проводили среди потомков сибсов, у которых анализировали результаты заражения IPN в естественных условиях в морской воде. При сканировании генома были обнаружены два значимых QTL и один с неопределённым статусом. Наиболее значимый QTL был ассоциирован с 21-й группой сцепления (см. табл. 1).

1.3. Альфавирус лососевых рыб (SAV)

Альфавирус лососевых рыб – сферический, одноцепочечный РНК(+) вирус семейства Togaviridae, рода Alphavirus. Альфавирусная инфекция лососевых вызывает заболевание поджелудочной железы и приводит к серьёзным экономическим потерям в аквакультуре атлантического лосося. Для получения информации о генах и путях, способствующих устойчивости к альфавирусу лососевых, с помощью панели из 54 тысяч SNP было проведено генотипирование экспериментально инфицированных альфавирусом особей атлантического лосося в группах потомства от десяти индивидуальных скрещиваний [Aslam et al., 2020] (см. табл. 1).

Таблица 1. Краткое изложение основных результатов исследований объектов аквакультуры, в которых изучалась ассоциация маркеров с устойчивостью / восприимчивостью к вирусным патогенам

Объект исследования – вид	Патогенный микроорганизм	Болезнь, вызываемая патогеном	Установленные маркёры, ассоциированные с устойчивостью / восприимчивостью к патогену	Методы выявления маркеров	Ссылка
Каспийская кумжа <i>Salmo trutta caspius</i>	Вирус геморрагической септицемии (VHSV)	вирусная геморрагическая септицемия (VHS)	гены <i>IgM</i> , <i>CD8α</i> , <i>MHCII</i>	количественная ПЦР, иммуно-гистохимия <i>IgM</i> -, <i>CD8α</i> -, <i>MHCII</i> -позитивных клеток	Karami et al., 2018, Verrier et al., 2013
Атлантический лосось	Вирус инфекционного некроза поджелудочной железы (IPNV)	инфекционный некроз поджелудочной железы	три QTL, наиболее значимый ассоциирован с 21-й хромосомой	полногеномное сканирование локусов количественных признаков (QTL)	Houston et al., 2008; Moen et al., 2009; 2015
Атлантический лосось	Альфавирус лососевых рыб (SAV)	альфавирусная болезнь лососевых альфавирусная болезнь лососевых	значимые SNP ассоциированы с 9 генами на хромосоме 3, кодирующими антивирусные эффекторные молекулы и тяжёлые цепи иммуноглобулинов	количественная ПЦР, генотипирование на основе массива чипов на 54 тысяч SNP	Aslam et al., 2020
Амурский зеркальный карп и карп кои <i>Cyprinus rex cyprinorum</i> и <i>Cyprinus carpio haematopterus</i>	Герпес-вирус карповых (KHV)	герпесвирусная болезнь карпа кои герпесвирусная болезнь карпа кои	значимый SNP в группе сцепления 44 в хромосоме 33 на расстоянии 6,5 т. п. н. от убиквитинлигазы E3, участвующей в запуске внутриклеточного противовирусного ответа	ddRAD секвенирование	Palaiokostas et al., 2018

Концентрацию вируса в организме рыб через 4 и 10 недель после заражения оценивали с помощью количественной ПЦР. Положения QTL, обнаруженные на хромосоме 3, соответствовали данным, полученным с теми же целями в других исследованиях. Было показано, что участки QTL содержат гены с известными или прогнозируемыми иммунными функциями. У девяти выявленных в эксперименте генов наблюдались различия в экспрессии. Наиболее значимые SNP были найдены в областях, где локализованы гены, кодирующие антивирусные эффекторных молекулы и тяжёлые цепи иммуноглобулинов [Aslam et al., 2020].

1.4. Герпес-вирус карпа кои (KHV)

Карповые рыбы, такие как карп обыкновенный (*Cyprinus carpio* L., 1758) и его гибриды с другими видами карповых рыб подвержены инфекциям, вызываемым герпесвирусами. Герпес-вирус карповых – возбудитель герпесвирусной болезни карпов кои (KHV) является представителем сем. Alloherpesviridae [Haramoto et al., 2007; Waltzek et al., 2009] (см. табл. 1).

Группа исследователей под руководством К. Палаиокостаса выявила несколько локусов количественных признаков, коррелирующих с устойчивостью к этой инфекции [Palaiokostas et al., 2018]. В качестве объектов исследования генетических вариаций устойчивости к KHV были использованы амурский зеркальный карп (*Cyprinus carpio*) и карп кои (*Cyprinus rubrofuscus* Lacépède, 1803). Проведённый эксперимент показал эффективность SNP-маркёров, полученных с помощью RAD секвенирования. SNP, выявленные таким образом, облегчили идентификацию значимого QTL, коррелирующего с устойчивостью к KHV. Так, было показано, что наиболее значимый SNP расположен на хромосоме 33 на расстоянии 6,5 т. п. н. от гена убиквитинлигазы E3 – фермента, функционально важного для инициации внутриклеточного противовирусного ответа на герпесвирусы.

Секвенирование и аннотация областей QTL позволили обозначить функциональные гены-кандидаты и SNP для дальнейшего изучения молекулярных механизмов, ассоциированных с QTL. Принимая во внимание многофакторную природу генетической устойчивости карпа обыкновенного к KHV, данные проведённого исследования, по мнению авторов, могут быть применимы в генетическом контроле ускоренной селекции [Palaiokostas et al., 2018] (см. табл. 1).

2. ИССЛЕДОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ К БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПАТОГЕНАМ РЫБ

2.1. *Vibrio anguillarum* Bergman, 1909 (Approved Lists 1980)

V. anguillarum является для аквакультуры экономически значимым бактериальным патогеном. В качестве мер защиты культивируемой рыбы от этого микроорганизма в течение нескольких десятилетий используются различные вакцины [Viele et al., 1980]. Для повышения рентабельности в сравнении с дорогостоящей вакцинацией были проведены поиски молекулярно-генетических маркеров, связанных с устойчивостью к вибриозу. В результате эксперимента, основанного на инфицировании радужной форели бактерией *V. anguillarum*, с помощью анализа массива из 57 тысяч SNP был выявлен один ключевой QTL [Karami et al., 2020]. Исследователи предположили, что гены, отвечающие за резистентность, расположены на хромосоме 21, и основные SNP находятся в участках генома вблизи генов, кодирующих лёгкие цепи антител (см. табл. 2).

Гены, отвечающие за естественную защиту, могут быть выявлены через обширный скрининг, с акцентом на иммунные гены. Д.А. Чистяков и его коллеги сделали предположение о влиянии на устойчивость к *V. anguillarum* определённых вариантов гена IL-1 β , связанного с воспалительными процессами [Chistiakov et al., 2010].

Позже это предположение было подтверждено в исследованиях, проведённых на других видах рыб, показав, что устойчивость к *V. anguillarum* у японской камбалы (*Paralichthys olivaceus* Temminck & Schlegel, 1846) [Wang et al., 2014], камбалы-тюрьбо (*Scophthalmus maximus* L., 1758) и китайской камбалы (*Cynoglossus semilaevis* Günther, 1873) [Tang et al., 2016] связана с экспрессией как минимум 12 генов, кодирующих компоненты главного комплекса гистосовместимости (МНС) классов I и II [Du et al., 2011; Shao et al., 2015]. Кроме того, К. Zhang и его коллеги [2019] идентифицировали гены, ассоциированные с МНС и ядерным фактором транскрипции ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF-kB), важные для повышения устойчивости к *V. anguillarum* камбалы-тюрьбо (см. табл. 2).

2.2. *Piscirickettsia salmonis* Fryer, 1992

Заражение лососевых, вызываемое *P. salmonis*, приводит к септицемии лососевых, вызванной риккетсиями (SRS), которая представляет для аквакультуры серьёзную проблему. Исследования К. Корреа и соавторов, проведённые на атлантическом лососе, выявили QTL, связанные с устойчивостью к SRS. Наиболее

Таблица 2. Краткое изложение основных результатов исследований объектов аквакультуры, в которых изучалась ассоциация маркеров с устойчивостью / восприимчивостью к бактериальным патогенам

Объект исследования – вид)	Патогенный микроорганизм	Болезнь, вызываемая патогеном	Установленные маркёры, ассоциированные с устойчивостью/ восприимчивостью к патогену	Методы выявления маркеров	Ссылка
Радужная форель	<i>V. anguillarum</i>	вибриоз	гены контроля устойчивости расположены на хромосоме 21, основные SNP – в участках генома, где расположены гены, кодирующие легкие цепи АТ	Картирование SNP полногеномным сканированием, количественная ПЦР аннотированных генов	Karami et al., 2020
Европейский морской окунь	<i>V. anguillarum</i>	вибриоз	IL-1 β	Генотипирование IL-1 β , семейные скрещивания с учетом известного генотипа	Chistiakov et al., 2010
Японская камбала	<i>V. anguillarum</i>	вибриоз	гены, кодирующие компоненты главного комплекса гистосовместимости (МНС) классов I и II	полногеномное сканирование SNP	Wang et al. 2014; Shao et al., 2015
Камбала-тюрко	<i>V. anguillarum</i>	вибриоз	гены, кодирующие компоненты главного комплекса гистосовместимости (МНС) классов I и II, ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF-kB)	Полногеномный анализ ассоциаций, количественная ПЦР для оценки дифференциальной экспрессии потенциально значимых генов	Zhang et al. 2019
Китайская камбала	<i>V. anguillarum</i>	вибриоз	гены, кодирующие компоненты главного комплекса гистосовместимости (МНС) классов I и II	генотипирование рыб с различным уровнем устойчивости по МНС I и II, картирование микросателлитных локусов	Du et al., 2011; Tang et al., 2016
Атлантический лосось	<i>P. salmon</i>	писцириккетсиоз (SRS)	QTL на двух хромосомах Ssa01 и Ssa17, идентифицированы в областях генов белков иммунного ответа	генотипирование с использованием массива чипов на 50 тысяч SNP; полногеномный анализ ассоциаций.	Correa et al., 2015
Кижуч	<i>P. salmon</i>	писцириккетсиоз (SRS)	SNP, ассоциированный с развитием В-клеток	ddRAD секвенирование	Barria et al., 2018
Радужная форель	<i>P. salmon</i>	писцириккетсиоз (SRS)	SNP на хромосоме Omy27	генотипирование рыб с использованием массива чипов на 57 тысяч SNP; полногеномный анализ ассоциаций	Barria et al., 2019
Атлантический лосось	<i>A. salmonicida</i>	аэромоноз лососевых рыб	выживаемость коррелирует со специфическими аллелями МНС	полногеномный анализ ассоциаций	Grimholt et al., 2003; Langefors et al., 2001
Камбала-тюрко	<i>A. salmonicida</i>	аэромоноз лососевых рыб	QTL для устойчивости в трёх группах сцепления: 4, 6 и 9; QTL ассоциированные с выживаемостью в двух группах сцепления: 6 и 9.	полногеномный анализ ассоциаций	Rodriguez-Ramilo et al., 2011
Радужная форель	<i>A. salmonicida</i>	аэромоноз лососевых рыб	2 SNP на хромосоме Omy16	полногеномный анализ ассоциаций	Marana et al., 2021
Радужная форель	<i>F. psychrophilum</i>	бактериальная холодноводная болезнь (BCWD)	QTL ассоциированные с выживаемостью в хромосоме Omy19	полногеномный анализ ассоциаций	Wiens et al. 2013; Vallejo et al. 2014
Радужная форель	<i>Y. ruckeri</i>	Геморрагическая септицемия, болезнь красного рта (ERM)	Гены IFN- γ , TNF- α , антимикробных пептидов и белков острой фазы	количественная ПЦР генов иммунных белков	Zuo et al., 2020

значимые маркёры, QTL на двух хромосомах Ssa01 и Ssa17, были идентифицированы в областях генов, которые могут играть важную роль в иммунном ответе на инфекцию *P. salmonis*: альфа-1,3-фукозилтрансферазы 10, рецептора А интерлейкина 31, трансдуктора сигнала интерлейкина 6, рецептора гранулоцитарного колоние-стимулирующего фактора, киназы (MAPKKK), участвующей в активации митоген-активируемой протеинкиназы (MAP), металлопротеазы ATP23, фактора 2, связанного с рецептором TNF [Correa et al., 2015] (см. табл. 2).

В то же время было показано, что некоторые семейства тихоокеанских лососей проявляют меньшую восприимчивость к инфекции [Dettlaff et al., 2015]. Эти данные предопределили исследования А. Баррии и соавторов по выявлению маркеров, ассоциированных с резистентностью к SRS, у кижуча (*Oncorhynchus kisutch* Walbaum, 1792) [Barria et al., 2018] и радужной форели [Barria et al., 2019]. Для повышения устойчивости к *P. salmonis* на основе методов маркер-ассоциированной селекции (MAC) было проведено секвенирование ДНК с использованием технологии ddRAD.

Анализ особей с высокой устойчивостью и высокой восприимчивостью позволил среди 9 389 SNP-маркёров выявить один SNP, функционально значимый для устойчивости к *P. salmonis*, связанный с функцией развития В-клеток. По результатам полногеномного анализа ассоциаций на устойчивость к *P. salmonis* радужной форели было установлено, что SNP, идентифицированный в хромосоме 27, расположен в пределах экзона гена белка, связанного с организацией актинового цитоскелета, используемого патогеном. Другие выявленные потенциально значимые для маркер-ассоциированной селекции гены связаны с врождённым иммунным ответом и окислительным стрессом [Barria et al., 2018; 2019] (см. табл. 2).

2.3. *Aeromonas salmonicida* Lehmann and Neumann, 1896

Фурункулез, вызванный *A. salmonicida*, представляет серьёзную угрозу для разведения лососевых. Смертность молоди форели в заражённой среде может превышать 80% [Marana et al., 2021]. Программы вакцинации, начатые с 1990-х годов, значительно способствовали борьбе с этим заболеванием [Midtlyng et al., 1996], однако сохранялась значимость исследований по выявлению характеристик генома рыб, связанных с естественной устойчивостью к этому патогену [Gjedrem, Gjøen, 1995; Gjøen et al., 1997]. Впоследствии было установлено, что выживаемость ат-

лантического лосося коррелирует со специфическими аллелями MHC [Grimholt et al., 2003; Langefors et al., 2001]. Исследования, направленные на выявление QTL, связанных с устойчивостью / восприимчивостью к *A. salmonicida*, были также продолжены на других рыбах, например, соответствующие QTL были определены у камбалы-тюрьбо [Rodriguez-Ramilo et al., 2011] (см. табл. 2).

Дальнейшие исследования выявили SNP, связанные с резистентностью к болезням у радужной форели, крайне восприимчивой к *A. salmonicida*. Сравнение SNP между восприимчивой и устойчивой форелью показало, что определённые участки генома важны для естественной устойчивости. Исследование полногеномных ассоциаций (GWAS) выявило два SNP на 16-й хромосоме, с которыми связаны 17% и 14% генетической дисперсии, соответственно. Наиболее значимый SNP (AX-89969631), который объяснял наибольшую долю генетической дисперсии, расположен в пределах второго интрона не охарактеризованного гена не кодирующей РНК (LOC118939552). Второй по значимости SNP (AX-89973999) был локализован в первом интроне гена, кодирующего белок 3 семейства PRA1 [Marana et al., 2021]. В непосредственной близости от локализации SNP расположены гены, кодирующие хемокиноподобные белки TAFA-1 и TAFA-4, которые принадлежат к семейству небольших секреторируемых белков (см. табл. 2). Эти белки, отдалённо связанные с хемокинами CC, экспрессируются главным образом в центральной нервной системе (ЦНС), участвуя в регуляции взаимодействия иммунных и нервных клеток.

2.4. *Flavobacterium psychrophilum* Bernardet and Grimont, 1989

Синдром смертности молоди радужной форели (RTFS), вызванный бактериальной холодноводной болезнью (BCWD) в результате инфекции *F. psychrophilum*. Исследования выявили QTL на 19-й хромосоме радужной форели, ассоциированные с устойчивостью к BCWD [Wiens et al., 2013; Vallejo et al., 2014] (см. табл. 2). Позже результаты маркер-ассоциированной селекции оценивали на уровне рыбоводных хозяйств [Liu et al., 2018]. По наблюдениям, среди взрослых рыб с приобретённым иммунитетом к этому патогену высокой смертности не наблюдается, а внешние признаки заболевания отсутствуют. Инфицированность взрослых особей форели подвергает риску заражения мальков, среди которых уровень смертности высок. Ожидается, что разведение рыб с естественной устойчивостью к *F. psychrophilum* снизит и уровень смертности молоди.

2.5. *Yersinia ruckeri* Ewing, 1978

В исследовании, направленном на оценку устойчивости к воздействию патогена *Y. ruckeri* различных пород радужной форели, было показано, что её обеспечивают главным образом врождённые иммунные реакции. Эксперимент включал контроль бактериальной нагрузки, типирование ДНК отдельных рыб и регистрацию экспрессии соответствующих генов [Zuo et al., 2020]. Молодь радужной форели заражали патогеном *Y. ruckeri* и наблюдали за развитием заболевания в течение 21 дня. Совокупная смертность достигала 42 % через 12 дней после заражения, тогда как у выживших рыб никаких признаков заболевания зарегистрировано не было. Геномный анализ 1027 экземпляров форели с использованием однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в качестве маркеров выявил связь между признаками (восприимчивость/устойчивость) и определёнными участками генома радужной форели. Эксперимент включал сравнительный анализ экспрессии генов врождённого и адаптивного иммунитета в жабрах, селезёнке и печени в трёх группах рыб. Первую группу рыб составили особи с клиническими признаками, умершие на 7 день после заражения. Вторая группа состояла из заражённой форели без клинических признаков на 7 день после заражения. В третью группу входили рыбы, выжившие на 21 день от начала эксперимента. В контрольной группе форели заражение патогеном не проводилось.

В первой и второй группах рыб иммунные гены, кодирующие воспалительные цитокины, включая группу интерлейкинов (IL-1 α , IL-2A, IL-6A, IL-8, IL-10A, IL-12, IL-17A/F2A, IL-17C1, IL-17C2, IL-22) интерферон IFN γ и фактор некроза опухоли TNF α , а также белки острой фазы (SAA, C3, кателицидины, лизоцим) экспрессировались по-разному. SNP-анализ показал, что устойчивость радужной форели к *Y. ruckeri* является мультилокусным признаком. Высокий уровень экспрессии генов, кодирующих IFN- γ , TNF- α , антимикробные пептиды и белки острой фазы у рыб с естественной устойчивостью к патогену подтвердил врождённый характер иммунной реакции [Zuo et al., 2020] (см. табл. 2).

3. ИССЛЕДОВАНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ РЫБ К ПАЗАРИТАМ

На различных моделях «хозяин-паразит» было установлено наследование признаков устойчивости рыб к ряду паразитарных заболеваний.

3.1. *Neoparamoeba perurans* Young 2007

Амёбная жаберная болезнь (AGD) – одно из наиболее распространённых паразитарных заболеваний

атлантического лосося, выращиваемого на фермах. Это является источником серьёзных экономических потерь для отрасли и представляет серьёзную угрозу благополучию животных. Некоторые характеристики устойчивости атлантического лосося к амёбной болезни жабр (AGD) были описаны С.А. Бойсоном с соавторами [Boison et al., 2019]. Для прояснения генетических механизмов устойчивости к AGD у атлантического лосося, с помощью экспериментальной модели были исследованы молекулярные признаки AGD-инфекции. Был проведён сравнительный анализ транскриптомных профилей контрольных незаражённых и инфицированных рыб, после чего на основе полученных результатов был проведён полногеномный анализ ассоциаций для картирования областей генома, связанных с устойчивостью к AGD.

Изменение экспрессии большого числа генов после заражения привело к значительному увеличению транскрипции генов с функциональными свойствами в клеточной адгезии и резкому снижению количества различных компонентов генов иммунной системы. В результате полногеномного анализа ассоциаций было обнаружено, что с устойчивостью к AGD связаны участки QTL на хромосомах Ssa04, Ssa09 и Ssa13, причём, области QTL на Ssa04 и Ssa09 содержат гены представителей семейства генов кадгерина, белка, вовлечённого в процесс клеточной адгезии [Boison et al., 2019] (см. табл. 3).

3.2. *Caligus rogercresseyi* Boxshall and Bravo, 2000

Морские вши (*C. rogercresseyi*) – эктопаразитарные рачки, для борьбы с которыми требуется применение комплекса профилактических мер. Несмотря на то, что, по наблюдениям, резистентность хозяина наследуется, мало что известно об отдельных потенциально значимых генах и механизмах их действия.

Для выявления и характеристики локусов количественных признаков (QTL), влияющих на резистентность организма-хозяина к этому эктопаразиту Д. Робледо с коллегами [Robledo et al., 2018] было проведено полногеномное генотипирование рыб. На хромосомах 3, 18 и 21 были обнаружены три QTL, объясняющие от 7 до 13 % генетических вариаций в устойчивости к эктопаразиту (представленных показателями плотности рачков). Определение характеристик областей этих QTL было проведено с использованием транскриптомного анализа в комплексе с данными о полногеномном секвенировании (WGS), в результате чего были определены потенциально значимые гены и возможные функциональные мутации. В частности, в пределах QTL хромосомы 3 была выявлена стоп-мутация в анти-пролиферативном факторе транскрип-

Таблица 3. Краткое изложение основных результатов исследований объектов аквакультуры, в которых изучалась ассоциация маркеров с устойчивостью к паразитарным патогенам

Объект исследования – вид	Патогенный микроорганизм	Болезнь, вызываемая патогеном	Установленные маркёры, ассоциированные с устойчивостью / восприимчивостью к патогену	Методы выявления маркеров	ссылка
Атлантический лосось	<i>N. perurans</i>	Амёбная жаберная болезнь (AGD)	QTL на хромосомах Ssa04, Ssa09 и Ssa13	полногеномный анализ ассоциаций, количественная ПЦР генов иммунных белков	Boison et al., 2019
Атлантический лосось	<i>C. rogercresseyi</i>	калигулез	три QTL хромосомах Ssa03, Ssa18 и Ssa21	транскриптомный анализ, полногеномное генотипирование	Robledo et al., 2018
Радужная форель	<i>I. multifiliis</i>	ихтиофтириоз	Группа SNP на хромосомах Omy16 и Omy17	полногеномный анализ ассоциаций, количественная ПЦР генов иммунных белков	Jaafar et al., 2020
Камбала-тюрко	<i>P. dicentrarchi</i>	микропаразитарная инвазия	QTL в группах сцепления LG1, LG3, LG6, LG9, LG23	картирование QTL	Rodriguez-Ramilo et al., 2013
Радужная форель	<i>M. cerebralis</i>	Вертеж лососей, миксоболёз	гены убиквитино-подобного белка, металлотионеина B, интерферон-регулирующего фактора 1	количественная ПЦР	Severin, El-Matbouli, 2007
Атлантический лосось	<i>G. salaris</i>	гиродактилёз	микросателлитные локусы Ssa85, Ssa77, SSsp2216, Ssa171, Ssosl311, Ssa 42, Ssa68, Hae029 Ssa420, SSsp2215.	генотипирование по микросателлитным локусам, картирование групп сцепления	Gilbey et al., 2006
Желтохвост	<i>B. seriolae</i>	бенедениоз	локусы количественных признаков BDR-1 в группе сцепления Squ2 и BDR-2 в Squ20	генотипирование по микросателлитным локусам и SNP, картирование QTL в группах сцепления	Ozaki et al., 2013
Атлантический лосось	<i>L. salmonis</i>	лепоефтириоз	локусы количественных признаков	картирование QTL	Gharbi et al., 2009

ции, участвующем в регуляции Т-клеток (TOB1), а также ген неизвестного к настоящему времени белка, значительная дифференциальная аллельная экспрессия которого предполагает существование регуляторной мутации (см. табл. 3).

3.3. *Ichthyophthirius multifiliis* Fouquet, 1876

При отсутствии лечения в условиях замкнутого пространства (например, пруд), заражение инвазивной паразитической инфузорией *I. multifiliis* может привести к гибели более 90% популяции радужной форели. Р. Джаафар с соавторами выявили наличие QTL для устойчивости радужной форели к паразитам из рода *Ichthyophthirius*. Сравнительный анализ SNP между восприимчивыми и резистентными рыбами радужной форели выявил множество SNP на хромосомах 16 и 17, связанных с устойчивостью (см. табл. 3). Хотя иммунные гены, отвечающие за увеличение резистентности к паразитической инфузории,

не были точно установлены, у выживших особей, подвергавшихся воздействию теронтов, наблюдалась активная экспрессия генов IgM, AMPs, фактора комплемента C3, сывороточного амилоидного белка А и лизоцима, что указывает на участие как врождённых, так и адаптивных иммунных механизмов в естественной резистентности к этому паразиту [Jaafar et al., 2020].

3.4. *Philasterides dicentrarchi*

Морская инфузория *P. dicentrarchi* также создаёт проблемы в аквакультуре, особенно при выращивании палтуса. Отбор производителей хотя бы с частичной устойчивостью к этому паразиту мог бы значительно улучшить ситуацию в рыболовных хозяйствах. У камбалы-тюрко, подвергшейся воздействию данного паразита, были найдены, как минимум, два локуса QTL, коррелирующих с устойчивостью [Rodriguez-Ramilo et al., 2013] (см. табл. 3).

И амёбы, и инфузории являются одноклеточными микропаразитами, однако многоклеточные паразиты, такие как миксозоиды, моногенеи, цестоды, нематоды, акантоцефалы и ракообразные, также представляют серьёзную угрозу для здоровья рыб.

3.5. *Myxobolus cerebralis* Hofer, 1903

Вопросы о восприимчивых и резистентных породах радужной форели к миксозоям вида *M. cerebralis* освещались ранее [Hedrick et al., 2003]. Так, среди нескольких пород радужной форели экспериментально были выявлены значительные различия в экспрессии гена металлотионеина В в ответ на воздействие патогена: у радужной форели Hofer экспрессия гена этого белка была более чем в 5 раз выше, чем у форели Troutlodge, в которой этот показатель после воздействия патогена не изменился относительно фонового уровня. Кроме того, была проанализирована динамика экспрессии убиквитин-подобного белка 1 и интерферон-регулирующего фактора 1 в ответ на заражение *M. cerebralis*. После воздействия патогена экспрессия гена убиквитин-подобного белка 1 увеличилась более чем в 100 раз, а интерферон-регулирующего фактора 1 – более чем в 15 раз в обеих линиях радужной форели [Severin, El-Matbouli, 2007] (см. табл. 3).

3.6. *Gyrodactylus salaris* Malmberg, 1957

G. salaris – пресноводный эктопаразит лососевых, который является причиной обширных эпизоотий с массовой гибелью в популяциях дикого атлантического лосося [Malmberg, 1957]. *G. salaris* в 1975 году впервые был зарегистрирован в Норвегии. Наблюдения диких популяций атлантического лосося показали, что рыба из Балтийского моря проявляет относительную устойчивость к инфекции *G. salaris*, тогда как для популяций лосося из Норвегии или Шотландии характерна чрезвычайно высокая восприимчивость.

Вариации в ряде иммунологических путей и физиологии организма-хозяина, обусловленных влиянием как врождённого, так и приобретённого иммунитета, позволили высказать предположение о полигенном контроле устойчивости атлантического лосося к заражению *G. salaris* [Bakke et al., 1999; 2002]. Д. Гилби с соавторами выявили генетические маркёры, ассоциированные с устойчивостью атлантического лосося к пресноводной моногение вида *G. salaris*. Исследование проведено на основе скрининга локусов количественных признаков (QTL) для выявления молекулярных маркеров, связанных с QTL, влияющих на устойчивость к *G. salaris* у обратных скрещиваний балтийского и шотландского лосося. Характер зара-

жения у этих рыб был трёх различных типов: восприимчивый (экспоненциальный рост паразитов), реагирующий (паразитарная нагрузка нарастает, а затем снижается) и устойчивый (паразитарная нагрузка никогда не увеличивается). У рыб в потомстве от возвратного скрещивания были отобраны 39 микросателлитных маркеров, и с помощью линейного моделирования были изучены связи между отдельными маркерными признаками. Были определены 10 областей генома, связанных с неоднородностью как врождённой, так и приобретённой устойчивости: локусы Ssa85, Ssa77 и SSsp2216 были связаны с ранними стадиями инфекции, что предполагает их ассоциацию с врождённым иммунитетом. Локусы Ssa171, Ssosl311, Ssa 42, Ssa68 и Hae029 – со средней и/или более поздними стадиями инфекции, что указывает на связь с приобретённым иммунитетом. QTL, связанный с двумя оставшимися маркёрами, Ssa420 и SSsp2215, не показал зависимости от стадии эксперимента (см. табл. 3). Таким образом, предположение о полигенном контроле устойчивости атлантического лосося к моногениям было подтверждено [Gilbey et al., 2006].

С другой стороны, были предприняты попытки проанализировать причины различий в биологических и поведенческих характеристиках различных штаммов *G. salaris*. Было установлено, что два штамма гиродактилюса, с разными признаками приспособленности (развитие, плодовитость и поведение), имеют различия лишь по четырём нуклеотидам проанализированных последовательностей нескольких ядерных генов (суммарная длина 10 т. п. н.) [Ramírez et al., 2014].

В исследованиях Р. Рамиреса с соавторами у трёх штаммов паразитов (Batnfjordselva, Figga и Lierelva) существенных различий в их способности к заражению рыб обнаружено не было. Кроме того, не было получено никаких подтверждений гипотезы о равной восприимчивости всех норвежских и шотландских популяций атлантического лосося к *G. salaris* по сравнению с балтийскими популяциями, в которых заражение гиродактилюсом ограничено благодаря их совместной эволюции. Так, по данным анализа у некоторых рыб из юго-восточных районов Норвегии темпы роста популяции паразитов совпадали с теми, которые наблюдали у атлантического лосося из Невы и Indalsälva. Это наблюдение не поддержало гипотезу «устойчивы балтийские и восприимчивы атлантические» популяции, но предполагает гетерогенность, предположительно, связанную с селективностью иммунных генов рыб на устойчивость к другим патогенам [Ramírez et al., 2015].

Сложный механизм взаимодействия *G. salaris* с организмом хозяина требует дальнейших исследований механизмов устойчивости в целях совершенствования системы борьбы с ним.

3.7. *Benedenia seriolae* Yamaguti, 1934

Заражение бенеденией, эктопаразитом-двуусткой *B. seriolae* представителем моногеней, серьёзно влияет на аквакультуру морских рыб. Предполагается, что генетические вариации играют важную роль в определении восприимчивости к этому паразитарному заболеванию.

А. Озаки и др. [Ozaki et al., 2013] сообщили о выявлении QTL, связанных с устойчивостью желтохвоста (*Seriola quinqueradiata* Temminck & Schlegel, 1845) к патогенной капсалиде *B. seriolae*. Для определения генетической основы его устойчивости к этому патогену на основе картирования групп сцепления для маркеров, включая 860 микросателлитных и 142 однонуклеотидных полиморфизма (SNP), был проведён геномный и хромосомный анализ связей у нескольких групп (количество особей на группу $n = 90$) желтохвоста первого поколения, полученного от природных производителей. Были идентифицированы две области локусов количественных признаков (QTL) в группах сцепления Squ2 (BDR-1) и Squ20 (BDR-2) (см. табл. 3).

3.8. *Lepeophtheirus salmonis* Krøyer, 1837

Лососевые вши – крупные паразитические веслоногие ракообразные, которые наносят большой экономический ущерб аквакультуре лосося. Естественная устойчивость лосося к этому эктопаразиту, предполагает наличие сложного иммунного ответа.

В исследовании С. Скугора с соавторами для выяснения иммунных механизмов, объясняющих высокую восприимчивость атлантического лосося, рассматривалась дифференциальная экспрессия генов иммунных белков в ответ на заражение *L. salmonis*. Влияние инфекции SL на экспрессию генов у атлантического лосося изучалось на протяжении всего периода заражения, начиная с копепода через 3 дня после заражения и заканчивая взрослыми организмами (через 33 дня после заражения). Экспрессия генов была проанализирована на трёх стадиях развития в повреждённой и неповреждённой коже, селезёнке, головной почке и печени с использованием количественной ПЦР в реальном времени. Наблюдаемая динамика экспрессии генов в повреждённой коже показала признаки гипореактивности иммунных клеток и преобладание клеточного стресса, о чём свидетельствовала значительная активизация белков теплового

шока и митохондриальных белков. В целом, динамика экспрессии генов свидетельствовала о сочетании хронического стресса, замедленного заживления повреждений и нарушения иммунного статуса хозяина [Skugor et al., 2008].

Ассоциацию QTL с разными аспектами иммунного ответа на заражение *L. salmonis* исследовали К. Гарби с соавторами, выявив QTL, ассоциированные с устойчивостью к этому веслоногому ракообразному. Так, значимые QTL были обнаружены в группах сцепления LG 6 и LG 15 (см. табл. 3), но анализ QTL показал относительно слабую поддержку прямого влияния классических областей МНС на численность вшей, что частично может быть объяснено связью с другими генами, контролирующими восприимчивость к *L. salmonis* на той же хромосоме [Gharbi et al., 2009].

2. СЛОЖНОСТИ, СВЯЗАННЫЕ С МЕТОДИЧЕСКИМИ ПОДХОДАМИ, КОТОРЫЕ ВАЖНО УЧИТЫВАТЬ ПРИ АНАЛИЗЕ ЭКСПРЕССИИ ИММУННЫХ ГЕНОВ

Обширные исследования экспрессии генов (транскриптомный анализ) являются важным дополнением к поисковым работам по отбору маркеров, углубляя наше понимание роли отдельных генов, непосредственно связанных с устойчивостью к заболеваниям [Fraslin et al., 2020].

Для этого при проведении полногеномных ассоциативных исследований необходимо сравнивать экспрессию иммунных генов у поражённых рыб, у бессимптомных носителей патогена и у контрольных рыб, не подвергавшихся воздействию. Комплексный транскриптомный анализ позволил бы выявить значительно больше генов, которые активируются в ответ на воздействие определённого патогена на организм рыбы. Это могло бы дополнить геномный анализ хромосом, содержащих SNP-маркеры [Aslam et al., 2020].

Тем не менее, из-за конститутивной экспрессии некоторых иммунных генов, участвующих в естественной устойчивости, этот подход не всегда может быть исчерпывающим. Он может способствовать пониманию иммунологических путей, вовлечённых в формирование устойчивости к болезни. Однако важно также определить уровень патогена в различных органах заражённого организма, чтобы установить, был ли доступ патогена к организму хозяина заблокирован или он все же присутствует в различных органах хозяина без проявления заболевания.

По мнению Т. Моена с соавторами, поверхностные белки, такие как кадгерин, могут влиять на восприимчивость атлантического лосося к вирусу ин-

фекционного некроза поджелудочной железы (IPNV). Исследования показали, что изменение конформации этих молекул затрудняет проникновение вируса в организм хозяина. В некоторых случаях показатель устойчивости может и не быть напрямую связан с иммунными генами и их функциями. Тем не менее, необходимо исследовать экспрессию иммунных генов у рыб как с клиническими признаками заболеваний, так и без них, поскольку результаты таких исследований могут соответствовать генам, ассоциированным с важными маркерами [Moen et al., 2015].

Этот подход представляется многообещающим, однако полученные результаты требуют критической оценки, поскольку все патогенные микроорганизмы, проникающие в организм рыб, вызывают иммунные реакции как у восприимчивых, так и у частично резистентных особей. Это было подтверждено множеством исследований, проведённых с вирусами, бактериями и паразитами различных видов рыб. Чтобы выявить возможные гены-кандидаты, необходимо проводить строгий качественный и количественный анализ, включая изменение экспрессии иммунных генов в организме рыбы и степень её заражённости патогеном. Например, дикие и культивируемые экземпляры кумжи (*Salmo trutta* L., 1758) демонстрируют разные реакции на заражение VHSV [Karami et al., 2018], в то время как атлантический лосось также проявляет различия, реагируя на SAV [Aslam et al., 2020], что позволяет отбирать гены-кандидаты для дальнейшего изучения.

Так, исследования экспрессии генов демонстрируют, что реакции на инфузориальных паразитов, таких как *I. multifiliis*, различаются как у высокочувствительных, так и у менее восприимчивых видов форели [Olsen et al., 2011; Jaafar et al., 2020], хотя иммунные гены, отвечающие за защиту, пока не были точно определены. Атлантический лосось и радужная форель, подвергшиеся воздействию ракообразного эктопаразита *L. salmonis*, показывают выраженные кожные реакции [Dalvin et al., 2020], и эти реакции варьируются у восприимчивых и устойчивых особей этих видов рыб [Holm et al., 2015]. В подобных случаях существенно критическое сопоставление, исключая влияние паразитарной нагрузки на профиль экспрессии, поскольку различия могут быть связаны с изменениями в реакции Th2 [Braden et al., 2015].

У некоторых видов рыб, таких как жёлтый горбыль (*Larimichthys crocea*), в ответ на инфекции от *V. anguillarum* наблюдается различная экспрессия нескольких иммунных генов на протяжении времени после заражения [Dong et al., 2016; 2021; He et al.,

2016]. Также у атлантической трески (*Gadus morhua* L., 1758) [Caipang et al., 2008; Seppola et al., 2008], дорады (*Sparus aurata* L., 1758) [Lopez-Castejon et al., 2007], и морского окуня (*Dicentrarchus labrax* L., 1758) [Meloni et al., 2015] в начале процесса происходит экспрессия воспалительных цитокинов, в то время как гуморальные реакции (например, выработка IgM) [Khansari et al., 2019] усиливаются позже.

Кроме того, при оценке тяжести инфекции требуется детальный сравнительный анализ между внешними и внутренними реакциями. В нескольких исследованиях были выявлены различия в экспрессии иммунных генов между внутренними органами и жабрами [Zuo et al., 2020; Karami et al., 2020; Marana et al., 2021], а также вариации в скорости и уровне экспрессии иммунных генов во внутренних органах инфицированных рыб [Dong et al., 2021].

Примером комплексного подхода при анализе транскриптомных данных и маркерных расположений может быть исследование QTL на устойчивость к альфавирусу лососевых у атлантического лосося, в котором М. Аслам с коллегами [Aslam et al., 2020] выявили, что наиболее значимый SNP ассоциирован с антивирусными молекулами, а группы других SNP связаны с генами, кодирующими тяжёлую цепь иммуноглобулина.

В комплексном исследовании А. Карам с соавторами, направленном на изучение полногеномных ассоциаций с устойчивостью к *V. anguillarum*, на важную роль иммуноглобулинов в устойчивости радужной форели указывало увеличение уровня иммуноглобулинов на ранних этапах после воздействия бактерии *V. anguillarum*. В исследовании была отмечена корреляция между последовательной активацией генов IgD (как мембранных, так и секретиремых форм) и размножением патогенной бактерии. Важность хромосомы 21, содержащей более 1600 аннотированных генов и значимые SNP [Karami et al., 2020]. Нуклеотидные последовательности каппа- и лямбда-иммуноглобулино-подобных белков с лёгкой цепью были показаны на данной хромосоме, где также содержатся ключевые гены, важные для иммунной реакции, включая рецепторы макрофагов и естественных клеток-киллеров, пентраксины, перфорин и муцин.

Связь между устойчивостью и этими иммунными факторами может быть окончательно установлена с помощью тщательного скрининга, включая метод нокаутирования, при котором функции определённых генов блокируются, позволяя провести контрольные эксперименты и оценить их влияние на наблюдаемую резистентность к патогену.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Естественные восприимчивость либо устойчивость рыб к различным патогенам (вирусам, бактериям, паразитам и грибам) могут зависеть от множества анатомических, физиологических и иммунологических факторов. Все организмы, начиная от простейших и заканчивая высшими позвоночными, обладают набором генов, обеспечивающих определённую защиту от потенциально патогенных микроорганизмов. Некоторые из этих генов непосредственно кодируют белки, участвующие во врождённых и адаптивных иммунных механизмах. Недавние исследования продемонстрировали, что разные виды рыб имеют полную или частичную защиту от множества патогенов, таких как вирусы, бактерии, паразиты и грибы, и эти защитные характеристики расположены в геноме в виде локусов количественных признаков (QTL). Новейшие методы генотипирования рыб-хозяев позволяют локализовать маркёры, ассоциированные с устойчивостью к болезням, в определённых участках хромосом, что позволяет более детально понять механизмы, определяющие восприимчивость или резистентность к конкретным патогенам.

Хотя врождённые и адаптивные иммунные механизмы играют ключевую роль в предотвращении проникновения патогенов в организм хозяина, имеются примеры, когда специфические структурные конфигурации молекул на поверхности клеток препятствуют прилипанию вирусов к клеточной мембране и их проникновению в клетку. Все эти признаки наследуются и могут стать объектом селекции для формирования селекционных линий.

В обзоре представлены данные новейших исследований, проведённых в конце XX – начале XXI века, как примеры современных научных подходов к селекции разводимой рыбы для повышения её иммунной защиты от различных патогенов. В частности, приведены примеры применения полногеномных ассоциативных исследований (GWA), которые предоставляют информацию о том, какие маркёры должны быть использованы для отбора родительских особей с целью получения новых поколений рыб с улучшенной естественной устойчивостью к отдельным инфекционным заболеваниям.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм

Все применимые этические нормы соблюдены.

Финансирование

Статья подготовлена за счёт средств гранта РНФ № 23-26-00258.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- Anderson E., Clouthier S., Shewmaker W., Weighall A., Lapatra S. 2010. Inactivated infectious haematopoietic necrosis virus (IHNV) vaccines // *Journal of Fish Diseases*. V. 31. P. 729-745. DOI: 10.1111/j.1365-2761.2008.00960.x
- Aslam M.L., Robledo D., Krasnov A., Moghadam H.K., Hillestad B., Houston R.D., Baranski M., Boison S., Robinson N.A. 2020. Quantitative trait loci and genes associated with salmonid alphavirus load in Atlantic salmon: implications for pancreas disease resistance and tolerance // *Sci Rep*. 10(10393):1-15. DOI:10.1038/s41598-020-67405-8.
- Bakke T.A., Soleng A., Harris P.D. 1999. The susceptibility of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) × brown trout (*Salmo trutta* L.) hybrids to *Gyrodactylus salaris* Malmberg and *Gyrodactylus derjavini* Mikailov // *Parasitology*. V. 119. P. 467-481. DOI: 10.1017/s0031182099004990
- Bakke T.A., Harris P.D., Cable J. 2002. Host specificity dynamics: observations on gyrodactylid monogeneans // *Int J Parasitol*. V. 32. P. 281-308. DOI: 10.1016/s0020-7519(01)00331-9
- Baerwald M.R., Petersen J.L., Hedrick R.P., Schisler G., May B. 2011. A major effect of quantitative trait locus for whirling disease resistance identified in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // *Heredity*. V. 106. P. 920-926. DOI:10.1038/hdy.2010.137.
- Barria A., Christensen K.A., Yoshida G.M., Correa K., Jedlicki A., Lhorente J.P. 2018. Genomic predictions and genome-wide association study of resistance against *Piscirickettsia salmonis* in Coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) using ddRAD sequencing // *G3*. P. 1183-1194. DOI: 10.1534/g3.118.200053.
- Barria A., Marin-Nahuelpi R., Caceres P., Lopez M.E., Bassini L.N., Lhorente J.P. 2019. Single step genome wide association study for resistance to *Piscirickettsia salmonis* in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). // *G3* 9. P. 3833-3841. DOI: 10.1534/g3.119.400204
- Bernatchez L., Landry C. 2003. MHC studies in nonmodel vertebrates: what have we learned about natural selection in 15 years? // *Evol. Biol*. V. 16 P. 363-377. DOI: 10.1046/j.1420-9101.2003.00531.x
- Braden L.M., Koop B.F., Jones S.R.M. 2015. Signatures of resistance to *Lepeophtheirus salmonis* include a TH2-type response at the louse-salmon interface // *Dev Comp Immunol*. No 48. P. 178-191. DOI: 10.1016/j.dci.2014.09.015
- Boison S.A., Gjerde B., Hillestad B., Makvandi-Nejad S., Moghadam H.K. 2019. Genomic and Transcriptomic Analysis of Amoebic Gill Disease Resistance in Atlantic Salmon (*Salmo salar* L.) // *Front Genet*. DOI: 10.3389/fgene.2019.00068

- Caipang C.M.A., Hynes N., Puangkaew J., Brinchmann M.F., Kiron V. 2008. Intraperitoneal vaccination of Atlantic cod, *Gadus morhua* with heat-killed *Listonella anguillarum* enhances serum antibacterial activity and expression of immune response genes // Fish Shellfish Immunol. No 24: P. 314-322. DOI: 10.1016/j.fsi.2007.11.018
- Chistiakov D.A., Kabanov F.V., Troepolskaya O.D., Tischenko M.M. 2010. A variant of the interleukin γ -1 β gene in European sea bass, *Dicentrarchus labrax* L., is associated with increased resistance against *Vibrio anguillarum* // J Fish Dis. V. 33. P. 759-767. DOI: 10.1111/j.1365-2761.2010.01182.x
- Correa K., Lhorente J.P., Lopez M.E., Bassini L., Naswa S., Deeb N. 2015. Genome-wide association analyses reveals two loci associated resistance against *Piscirickettsia salmonis* in two Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) chromosomes // BMC Genomics. V. 16. P. 854. DOI: 10.1186/s12864-015-2038-7
- Dalvin S., Jørgensen L.V.G., Kania P.W., Grotmol S., Buchmann K., Øvergård A.-C. 2020. Rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* responses to salmon louse *Lepeophtheirus salmonis*: from copepodid to adult stage // Fish Shellfish Immunol. No 103. P. 200-210
- Dettliff P., Bravo C., Patel A., Martinez V. 2015. Patterns of *Piscirickettsia salmonis* load in susceptible and resistant families of *Salmo salar* // Fish Shellfish Immunol. No 45. P. 67-71. DOI: 10.1016/j.fsi.2015.03039
- Dong X., Li J., He J., Liu W., Jiang L., Ye Y., Wu C. 2016. Anti-infective mannose receptor immune mechanism in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*). // Fish Shellfish Immunol. No 54, C. 257-65. DOI: 10.1016/j.fsi.2016.04.006.
- Dong X., Shilin M.B., Apalikova O.V., Lukina J.N., Golotin V.A., Li J., Zhang J. 2021. The Anti-Infective Immune Mechanism of the CCL2 and CCL3 Chemokines in the Large Yellow Croaker (*Larimichthys crocea*) // Journal of Applied Ichthyology. DOI: 10.1111/jai.14214.
- Du M., Chen S.L., Liu Y., Yang J.F. 2011. MHC polymorphism and disease resistance to *Vibrio anguillarum* in 8 families of half-smooth tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*) // BMS Genetics. V. 12. P. 78. DOI: 10.1186/1471-2156-12-78
- Fraslin C., Dechamp N., Bernard M., Krieg F., Hervet C., Guyomard R., Quillet E. 2018. Quantitative trait loci for resistance to *Flavobacterium psychrophilum* in rainbow trout: effect of the mode of infection and evidence of epistatic interactions // Genet. Sel. Evol. 50 (60), P. 1-16. DOI: 10.1186/s12711-018-0431-9.
- Fraslin C., Quillet E., Rochat T., Dechamp N., Bernadet J.-F., Collet B., Lallias D., Boudinot P. 2020. Combining multiple approaches and models to dissect the genetic architecture of resistance to infection in fish // Front Genet. 11(677) P. 1-20. DOI: 10.3389/fgene.2020.00677
- Gao Y., Pei C., Sun X., Zhang C., Li L., Kong X. 2018. Novel subunit vaccine based on grass carp reovirus VP35 protein provides protective immunity against grass carp hemorrhagic disease // Fish & Shellfish Immunology. V. 75. P. 91-98. DOI: 10.1016/j.fsi.2018.01.050
- Gharbi K., Glover K.A., Stone L.C., MacDonald E.S., Matthews L., Grimholt U. 2009. Genetic dissection of MHC-associated susceptibility to *Lepeophtheirus salmonis* in Atlantic salmon // BMC Genet. 10. P. 20. DOI: 10.1186/1471-2156-1020
- Gilbey J., Verspoor E., Mo T.A., Sterud E., Olstad K., Hytterød S. 2006. Identification of genetic markers associated with *Gyrodactylus salaris* resistance in Atlantic salmon *Salmo salar* // Dis Aquat Org. V. 71 P. 119-129. DOI: 10.3354/dao071119
- Gjedrem T., Baranski M. 2009. Selective breeding in aquaculture: an introduction // Methods and Technologies in Fish Biology and Fisheries. Springer Dordrecht. V. 10. P. 221. DOI: 10.1007/978-90-481-2773-3
- Gjedrem T., Gjøen H.M. 1995. Genetic variation in susceptibility of Atlantic salmon, *Salmo salar* L., to furunculosis, BKD and cold water vibriosis // Aquacult Res. V. 26(2). P. 129-134. DOI: 10.1111/j.1365-2109.1995.tb00892.x
- Gjøen H.M., Refstie T., Ulla O., Gjerde B. 1997. Genetic correlations between survival of Atlantic salmon in challenge and field tests // Aquaculture. V. 158(3). P. 277-288. DOI: 10.1016/S0044-8486(97)00203-2
- Grimholt U., Larsen S., Nordmo R., Midtlyng P., Kjøeglum S., Storset A. 2003. MHC polymorphism and disease resistance in Atlantic salmon (*Salmo salar*) facing pathogens with single expressed major histocompatibility class I and class II loci // Immunogenetics. V. 55. P. 210-219. DOI: 10.1007/s00251-003-0567-8
- Haramoto E., Kltajima M., Katayama H., Ohgaki S. 2007. Detection of koi herpesvirus DNA in river water in Japan. // Fish Dis. V. 30. P. 59-61. DOI: 10.1111/j.1365-2761.2007.00778.x
- He J., Liu H., Yang J., Dong X., Wu C. 2016. Abundant members of Scavenger receptors family and their identification, characterization and expression against *Vibrio alginolyticus* infection in juvenile *Larimichthys crocea* // Fish and shellfish immunology. V. 50. P. 297-309. DOI: 10.1016/j.fsi.2016.02.009
- Hedrick R.P., McDowell T.S., Marty G.D., Fosgate G.T., Mukkatira K., Myklebust K. 2003. Susceptibility of two strains of rainbow trout (one with suspected resistance to whirling disease) to *Myxobolus cerebralis* infection // Dis Aquat Org. V. 55. P. 37-44. DOI: 10.3354/dao055037
- Holm H., Santi N., Kjøeglum S., Perisic N., Skugor S., Evensen Ø. 2015. Difference in skin immune responses to infection with salmon louse (*Lepeophtheirus salmonis*) in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) of families selected for resistance and susceptibility // Fish Shellfish Immunol. No 42. P. 384-394. DOI: 10.1016/j.fsi.2014.10.038
- Houston R.D., Haley C.S., Hamilton A., Guy D.R., Tinch A.E., Taggart J.B. 2008. Major quantitative trait loci affect resistance to infectious pancreatic necrosis in Atlantic salmon (*Salmo salar*) // Genetics. V. 178. P. 1109-1115. DOI: 10.1534/genetics.107.082974
- Jaafar R., Ødegård J., Mathiesen H., Karami A.M., Marana M.H., Jørgensen L.V.G., Zuo S., Nielsen T., Buchmann K. 2020. Quantitative trait loci (QTL) associated with resistance of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* against the parasitic ciliate *Ichthyophthirius multifiliis* // J Fish Dis. 43(12). P. 1591-1602. DOI: 10.1111/jfd.13264

- Karami A.M., Bani A., Pourkazemi M., Ghasemi M., Kania P.W., Buchmann K. 2018. Comparative susceptibilities and immune reactions of wild and cultured populations of Caspian trout *Salmo trutta caspius* to VHS // Dis Aquat Org. V. 128(3) P. 187-201. DOI: 10.3354/dao03231
- Karami A.M., Mathiessen H., Ødegård J., Marana M.H., Jaafar R., Jørgensen L.V.G., Zuo S., Dalsgaard I., Nielsen T., Kania P.W., Buchmann K. 2020. Detecting a major QTL for *Vibrio anguillarum* resistance in rainbow trout // Front Genet. 11:607558. DOI: 10.3389/fgene.2020.607558
- Khansari A.R., Balasch J.C., Vallejos-Vidal E., Teles M., Fierro-Castro C., Tort L., Reyes-Lypez F.E. 2019. Comparative study of stress and immune-related transcript outcomes triggered by *Vibrio anguillarum* bacterin and air exposure stress in liver and spleen of gilthead seabream (*Sparus aurata*), zebrafish (*Danio rerio*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // Fish Shellfish Immunol. No 86. P. 436-448. DOI: 10.1016/j.fsi.2018.11.063
- Lanfegors A., Lohm J., Grahn M., Andersen O., Schantz V.T. 2001. Association between major histocompatibility complex class IIB alleles and resistance to *Aeromonas salmonicida* in Atlantic salmon // Proc Biol Sci. 268(1466) P. 479-485. DOI: 10.1098/rspb.2000.1378.
- Liu S., Vallejo R.L., Evenhuis J.P., Martin K.E., Hamilton A., Gao G., Palti Y. 2018. Retrospective evaluation of marker-assisted selection for resistance to bacterial cold water disease in three generations of a commercial rainbow trout breeding population // Front Genet. 9. P. 286. DOI: 10.3389/fgene.2018.00286
- Lopez-Castejon G., Sepulcre MP, Roca FJ, Castellana B, Planas JV, Meseguer J. 2007. The type II interleukin 1 receptor (IL-1RII) of the bony fish gilthead seabream *Sparus aurata* is strongly induced after infection and tightly regulated at transcriptional and post-transcriptional levels // Mol Immunol 44. P. 2272-2780. DOI: 10.1016/j.molimm.2006.10027
- Marana M.H., Asma M., Karami A.M., Ødegård J., Zuo S., Jaafar R., Mathiessen H., Jørgensen L.V.G., Kania P.W., Dalsgaard I., Nielsen T., Buchmann K. 2021. Whole-genome association study searching QTL for *Aeromonas salmonicida* resistance in rainbow trout // Sci Rep. 11(1):17857. DOI:10.1038/s41598-021-97437-7
- Marana M.H., Dalsgaard I., Kania P.W., Mohamed A., Hannibal J., Buchmann K. 2022. *Flavobacterium psychrophilum*: Response of Vaccinated Large Rainbow Trout to Different Strains // Biology. 11. 1701. DOI: 10.3390/biology11121701
- Mario C., Carlos M., Swetha M., Larenas J., Tobar J.A. 2016. Protective oral vaccination against infectious salmon anaemia virus in *Salmo salar* // Fish & Shellfish Immunology. V. 54. P. 54-59. DOI: 10.1016/j.fsi.2016.03.009
- Meloni M., Candusso S., Galeotti M., Volpatti D. 2015. Preliminary study on expression of antimicrobial peptides in European sea bass (*Dicentrarchus labrax*) following *in vivo* infection with *Vibrio anguillarum*. A time course experiment // Fish Shellfish Immunol. V. 43. P. 82-90. DOI: 10.1016/j.fsi.2014.12.016
- Midtlyng P.J., Reitan L.J., Speilberg L. 1996. Experimental studies on the efficacy and side-effects of intraperitoneal vaccination of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) against furunculosis // Fish Shellfish Immunol. V. 6(5). P. 335-350. DOI: 10.1006/fsim.1996.0034
- Moen T., Baranski M., Sonesson A.K., Kjølglum S. 2009. Confirmation and fine-mapping of a major QTL for resistance to infectious pancreatic necrosis in Atlantic salmon (*Salmo salar*): population level associations between markers and trait // BMC Genomics. V. 10. P. 368. DOI: 10.1186/1471-2164-10-368
- Moen T., Torgersen J., Santi N., Davidson W.S., Baranski M., Ødegård J. 2015. Epithelial cadherin determines resistance to infectious pancreatic necrosis virus in Atlantic salmon // Genetics. 200. P. 1313. DOI: 10.1534/genetics.115.175406
- Mugue N., Terekhanova N., Afanasyev S., Krasnov A. 2019. Transcriptome sequencing of hybrid bester sturgeon: Responses to poly (I: C) in the context of comparative immunogenomics // Fish and Shellfish Immunology. No 93. P. 888-894 DOI: 10.1016/j.fsi.2019.08.038
- Olsen M.M., Kania P.W., Heinecke R.D., Skjoedt K., Rasmussen K.J., Buchmann K. 2011. Cellular and humoral factors involved in the response of rainbow trout gills to *Ichthyophthirius multifiliis* infections: molecular and immunohistochemical studies // Fish Shellfish Immunol. V. 30. P. 859-869. DOI: 10.1016/j.fsi.2011.01.010
- Ozaki A., Yoshida K., Fuji K., Kubota S., Kai W., Aoki J. 2013. Quantitative trait loci (QTL) associated with resistance to a monogenean parasite (*Benedenia seriolae*) in yellowtail (*Seriola quinqueradiata*) through genome wide analysis // PLoS One. 8: e64987. DOI: 10.1371/journal.pone.0064987
- Palaïokostas C., Robledo D., Vesely T., Prchal M., Pokorova D., Piackova V. 2018. Mapping and sequencing of a significant quantitative trait locus affecting resistance to koi herpesvirus in common carp // G3 8. P. 3507-3513. DOI: 10.1534/g3.118.200593
- Palti Y., Gao G., Liu S., Kent M.P., Lien S., Miller M.R. 2015. The development and characterization of a 57K single nucleotide polymorphism array for rainbow trout // Mol Ecol Resour. 15:662-672. DOI: 10.1111/1755-0998.12337
- Ramírez R., Bakke T.A., Harris P.D. 2014. Same barcode, different biology: differential patterns of infectivity, specificity and pathogenicity in two almost identical parasite strains // International Journal for Parasitology. V. 44. P. 543-549. DOI: 10.1016/j.ijpara.2014.04.003
- Ramírez R., Bakke T.A., Harris P.D. 2015. Population regulation in *Gyrodactylus salaris* – Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) interactions: testing the paradigm // Parasites & Vectors. V. 8. P. 392. DOI: 10.1186/s13071-015-0981-4
- Robledo D., Matika O., Hamilton A., Houston R.D. 2018. Genome-wide association and genomic selection for resistance to amoebic gill disease in Atlantic salmon // G3. V. 8. P. 1195-1203. DOI: 10.1534/g3.118.200075
- Robledo D., Guitierrez A.P., Barria A., Lhorente J.P., Houston R.D., Yanez J.M. 2019. Discovery and functional annotation of quantitative trait loci affecting resistance to sealice in Atlantic salmon // Front Genet. 10. P. 56.

- Rodriguez-Ramilo S.T., Toro M.A., Bouza C., Hermida M., Pardo B.G., Cabaleiro S. 2011. QTL detection for *Aeromonas salmonicida* resistance related traits in turbot (*Scophthalmus maximus*) // BMC Genomics. V. 12. P. 541. DOI: 10.1186/1471-2164-12-541
- Rodríguez-Ramilo S.T., Fernández J., Toro M.A., Bouza C., Hermida M., Fernández C., Pardo B.G., Cabaleiro S., Martínez P. 2013. Uncovering QTL for resistance and survival time to *Philasterides dicentrarchi* in turbot (*Scophthalmus maximus*) // Animal Genetics. V. 44(2). P. 149-57. DOI: 10.1111/j.1365-2052.2012.02385.x
- Salonius K., Siderakis C., Mackinnon A.M., Griffiths S.G. 2005. Use of *Arthrobacter davidanieli* as a live vaccine against *Renibacterium salmoninarum* and *Piscirickettsia salmonis* in salmonids // Developmental Biology. V. 121. P. 189-197
- Seppola M., Larsen A.N., Steiro K., Robertsen B., Jensen I. 2008. Characterisation and expression analysis of the interleukin genes, IL-1 β , IL-8 and IL-10, in Atlantic cod (*Gadus morhua* L.) // Mol Immunol. V. 45. P. 887-897. DOI: 10.1016/j.molimm.2007.08.003
- Severin V.I.C., El-Matbouli M. 2007. Relative quantification of immune-regulatory genes in two rainbow trout strains, *Oncorhynchus mykiss*, after exposure to *Myxobolus cerebralis*, the causative agent of whirling disease // Parasitol. Res. V. 101. P. 1019-1027. DOI: 10.1007/s00436-007-0582-z
- Shao C., Niu Y., Rastas P., Liu Y., Xie Z., Li H., Wang L., Jiang Y., Tai S., Tian Y., Sakamoto T., Chen S. 2015. Genome-wide SNP identification for the construction of a high-resolution genetic map of Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*): applications to QTL mapping of *Vibrio anguillarum* disease resistance and comparative genomic analysis // DNA Res. 22(2). P. 161-170. DOI: 10.1093/dnares/dsv001
- Skjold P.L., Sommerset I., Frost P., Villoing S. 2016. Vaccination against pancreas disease in Atlantic salmon, *Salmo salar* L., reduces shedding of salmonid alphavirus // Veterinary Research. V. 47. P. 78. DOI: 10.1186/s13567-016-0362-9
- Skugor S., Glover K.A., Nilsen F., Krasnov A. 2008. Local and systemic gene expression responses of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) to infection with the salmon louse (*Lepeophtheirus salmonis*) // BMC Genomics. V. 9. P. 498. DOI: 10.1186/1471-2164-9-498
- Tang Z., Guo L., Liu Y., Shao C., Chen S., Yang G. 2016. Location of *Vibrio anguillarum* resistance-associated trait loci in half-smooth tongue sole *Cynoglossus semilaevis* at its microsatellite linkage map // Chin J Oceanol Limn. 34(6). P. 1309-1319. DOI 10.1007/s00343-016-5160-8.
- Vallejo R.L., Palti Y., Liu S., Evenhuis J.P., Gao G., Rexroad C.E. 2014. Detection of QTL in rainbow trout affecting survival when challenged with *Flavobacterium psychrophilum* // Mar Biotechnol. V. 16. P. 349-360. DOI: 10.1007/s10126-013-9553-9
- Verrier E.R., Dorson M., Mauger S., Torhy C., Ciobotaru C., Hervet C. 2013. Resistance to rhabdovirus (VHSV) in rainbow trout: Identification of a major QTL related to innate mechanisms // PLoS One. 8: e55302. DOI: 10.1371/journal.pone.0055302
- Viele D., Kertsetter T.H., Sullivan J. 1980. Adoptive transfer of immunity against *Vibrio anguillarum* in rainbow trout, *Salmo gairdneri* Richardson, vaccinated by the immersion method // J Fish Biol. V. 17. P. 379-386. DOI: 10.1016/0145-305x(83)90031-9
- Waltzek T.B., Kelley G.O., Alfaro M.E., Kurobe T., Davison A.J., Hedrick R.P. 2009. Phylogenetic relationships in the family Alloherpesviridae // Dis. Aquat. Org. V. 84. P. 179-194. DOI:10.3354/dao02023
- Wang L., Fan C., Liu Y., Zhang Y., Liu S., Sun D., Deng H., Xu Y., Tian Y., Liao X., Xie M., Li W., Chen S. 2014. A genome scan for quantitative trait loci associated with *Vibrio anguillarum* infection resistance in Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) by bulked segregant analysis // Mar Biotechnol. V. 16. P. 513-521. DOI: 10.1007/s10126-014-9569-9
- Wiens G., Vallejo R.L., Leeds T.D., Palti Y., Hadidi S.S., Liu S. 2013. Genetic correlation between cold water disease resistance and spleen index in a domesticated population of rainbow trout: Identification of QTL on chromosome Omy19 // PLoS One. 8: e75749. DOI: 10.1371/journal.pone.0075749
- Yang J., Benyamin B., McEvoy B.P., Gordon S., Henders A.K., Nyholt D.R., Madden P.A., Heath A.C., Martin N.G., Montgomery G.W., Goddard M.E., Visscher P.M. 2010. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height // Nat Genet. V. 42. P. 565-569. DOI: 10.1038/ng.608
- Zhang K., Han M., Liu Y., Lin X., Liu X., Zhu H., He Y., Zhang Q., Liu J. 2019. Whole-genome resequencing from bulked-segregant analysis reveals gene set based association analyses for the *Vibrio anguillarum* resistance of turbot (*Scophthalmus maximus*) // Fish Shellfish Immunol. V. 88. P. 76-83. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.02.041
- Zuo S., Karami A.M., Ødegård J., Mathiessen H., Marana M.H., Jaafar R., Jørgensen L.V.G., Abdu M., Kania P.W., Dalsgaard I., Nielsen T., Buchmann K. 2020. Immune gene expression and genome-wide association analysis in rainbow trout with different resistance to *Yersinia ruckeri* infection // Fish Shellfish Immunol. V. 106. P. 441-450. DOI: 10.1016/j.fsi.2020.07.023

Поступила в редакцию 27.12.2024 г.
Принята после рецензии 07.03.2025 г.