

АКВАКУЛЬТУРА

УДК 597–12:639.3

Е.А. Богатыренко*

Дальневосточный государственный университет,
690600, г. Владивосток, ул. Октябрьская, 27

ПРОБИОТИКИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В МАРИКУЛЬТУРЕ

Дан обзор отечественных и зарубежных публикаций о применении пробиотиков при искусственном разведении гидробионтов с целью снижения смертности среди животных и повышения эффективности работы марикультурных хозяйств. Представлены литературные данные, содержащие классификации пробиотиков в зависимости от состава и назначения препаратов на их основе. Рассмотрены материалы о следующих механизмах действия пробиотиков на организм хозяина: ингибирование роста патогенных микроорганизмов, улучшение качества воды как среды обитания гидробионтов, обеспечение макроорганизма пищеварительными ферментами, иммуностимуляторами и другими биологически активными соединениями. Обсуждаются преимущества и недостатки использования бактерий и дрожжей в качестве пробиотиков в зависимости от химического состава микробных клеток.

Ключевые слова: пробиотики, марикультура, антагонизм, патогенные микроорганизмы, бактерии, дрожжи.

Bogatyrenko E.A. Probiotics and their application in aquaculture // *Izv. TINRO*. — 2009. — Vol. 157. — P. 189–196.

Review of domestic and foreign publications on probiotics application for artificial cultivation of hydrobionts with the purpose to decrease their mortality and to increase the efficiency of aquaculture facilities. Classifications of probiotics in dependence on their composition and purpose is overviewed. The following mechanisms of probiotics influence on the host organism are considered: inhibition of pathogenic microorganisms growth, improvement of water quality, supplying macroorganisms with digestive enzymes, immunostimulants and other biologically active compounds. Advantages and disadvantages of bacteria and yeast using as probiotics are discussed for the cases of different chemical structure of microbe cells.

Key words: probiotics, aquaculture, antagonism, pathogenic microorganism, bacteria, yeast.

При искусственном культивировании гидробионтов нередко приходится сталкиваться с проблемой снижения у них иммунитета и их подверженности различным заболеваниям из-за качественных и количественных изменений в бактериальных популяциях пищеварительного тракта животных, что связано с постоянно действующими факторами стресса — высокими нагрузками биомассы на единицу объема, органическим загрязнением воды, перепадами концентрации кислорода (Бурлаченко и др., 2006). Применение антибиотиков не всегда является эффективным при лечении и может привести к формированию у животных дефи-

* Богатыренко Елена Александровна, аспирантка, e-mail: jokonda@mail.ru.

цита целого ряда полезных микроорганизмов и значительному снижению естественных защитных систем организма.

В настоящее время наиболее перспективным способом решения этих проблем является применение препаратов на основе пробиотиков, которые представляют собой живые организмы и (или) вещества микробного или иного происхождения, оказывающие благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические и поведенческие реакции организма хозяина через оптимизацию его микробиологического статуса (Урсова, 2003). В связи с этим цель работы — обобщить имеющийся в литературе материал, посвященный успешному опыту использования пробиотиков на аквафермах для повышения продуктивности выращивания промысловых видов морских животных.

Пробиотики нашли широкое применение как в медицинской практике для лечения и профилактики различных инфекционных заболеваний человека, так и в ветеринарии (Fuller, 1987). Использование же пробиотиков в марикультуре является сравнительно новым направлением в биотехнологии, однако уже изучены пробиотические свойства широкого спектра микроорганизмов: грамположительных (*Bacillus*, *Enterococcus*) и грамотрицательных бактерий (*Aeromonas*, *Pseudomonas* и *Vibrio*), дрожжей (*Phaffia*, *Saccharomyces*), которые успешно применяются в марикультуре с целью профилактики заболеваемости (Irianto, Austin, 2002). Эффективность этих микроорганизмов доказана на многих видах водных позвоночных (Skjermo, Vadstein, 1999; Gatesoupe, 2000; Huys et al., 2001) и беспозвоночных организмов (Araya et al., 1999; Gomez-Gil et al., 2000; Riquelme et al., 2000). Пробиотики могут использоваться в качестве основного (vanDuffel et al., 1998) и дополнительного питания для животных (Robertson et al., 2000), а также добавляться в воду для улучшения ее качества (Moriarty, 1999; Ringo, Birkbeck, 1999).

В настоящее время выделяют следующие категории пробиотиков.

Монопробиотики — субстанции, содержащие представителей только одного вида микроорганизмов.

Полипробиотики (ассоциированные пробиотики) — субстанции, представляющие собой ассоциацию штаммов нескольких видов микроорганизмов (от 2 до 30).

Метаболические пробиотики — субстанции на основе компонентов микробной клетки и/или метаболитов.

Синбиотики — комплексные препараты на основе живых микроорганизмов и пребиотиков — соединений различного состава и происхождения, поддерживающих рост индигенных микроорганизмов.

В зависимости от назначения пробиотиков они также различаются.

Гетеропробиотики — назначаются вне зависимости от видовой принадлежности хозяина, от которого первоначально были выделены штаммы пробиотических бактерий.

Гомопробиотики — назначаются только представителям того вида организмов, из биоматериала которых были выделены соответствующие штаммы.

Аутопробиотики — штаммы нормальной микрофлоры, изолированные от конкретного индивидуума и предназначенные для коррекции его микроэкологии (Шендеров, 2001).

В настоящее время создаются биологические формы препаратов на основе пробиотиков в комплексе с интерфероном, иммуноглобулинами, витаминами. Дальнейшие исследования направлены на создание биопрепаратов на основе микробных метаболитов и продуктов дезинтеграции микробных клеток, содержащих генно-инженерные штаммы (Irianto, Austin, 2002).

Механизмы положительного воздействия пробиотиков на гидробионты до конца не изучены, но, согласно последним научным публикациям, пробиотики способны:

— ингибировать рост потенциально вредных микроорганизмов в результате продукции антимикробных субстанций, конкуренции с ними за рецепторы адгезии и питательные вещества, а также активации иммунно-компетентных клеток и стимуляции иммунитета;

— стимулировать рост представителей индигенной флоры в результате продукции витаминов и других ростостимулирующих факторов;

— разрушать и перерабатывать органические вещества и токсичные соединения, улучшая тем самым качество воды;

— обеспечивать макроорганизм ферментами, позволяющими улучшать пищеварение животных.

В целом антибактериальный эффект пробиотиков проявляется благодаря продукции антибиотиков (Williams, Vickers, 1986), бактериоцинов (Vandenbergh, 1993; Rybus et al., 1994), лизоцимов, протеаз или изменению значения pH за счет производства органических кислот (Sugita et al., 1997). Ванденбер (Vandenbergh, 1993) добавил к этому списку образование аммиака и диацетила.

Нэйр с соавторами (Nair et al., 1985) показали, что огромное количество морских бактерий синтезируют бактериолитические ферменты, действующие против *Vibrio parahaemolyticus*, а Имада с соавторами (Imada et al., 1985) выделили и описали штамм *Alteromonas* sp. B-10-31, который продуцирует монастатин — щелочную протеазу. В опытах *in vitro* очищенный и концентрированный монастатин продемонстрировал высокую ингибиторную активность в отношении протеазы *Aeromonas hydrophila* и тиоловой протеазы *Vibrio anguillarum*. Оба вида бактерий являются патогенными для рыб.

Китайские исследователи Чэн и Лю (Chang, Liu, 2002), изучавшие влияние штаммов *Bacillus toyoi* и *Enterococcus faecium* SF68 на снижение количества бактерий, вызывающих заболевания морских угрей, пришли к выводу, что только *E. faecium* SF68 уменьшает смертность среди животных, подавляя рост *Edwardsiella tarda*. Примечательно то, что *E. faecium* долгое время был известен как пробиотик человека, в то время как *B. toyoi* использовался для наземных животных. *E. faecium* оказался весьма эффективен и для обыкновенного сома *Silurus glanis*. Исследования показали, что спустя 58 дней с момента начала использования данной культуры в качестве добавки к основному рациону питания в количестве $2 \cdot 10^8$ бактерий на 1 г пищи у экспериментальных рыб отмечалось увеличение скорости роста на 11 % по сравнению с контрольной группой. Помимо этого, было выяснено, что энтерококки способны влиять на микрофлору кишечника сома, снижая численность *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Clostridium* spp. (Bogut et al., 2000).

В 1997 г. Йоборн с соавторами (Joborn et al., 1997) получили лабораторные подтверждения тому, что штамм *Carnobacterium inhibens* K1, выделенный из желудочно-кишечного тракта атлантического лосося *Salmo salar*, способен подавлять многие патогенные бактерии рыб. Результаты экспериментов *in vivo* продемонстрировали, что представители вида *Carnobacterium inhibens* K1 метаболически активны как внутри кишечника, так и в фекалиях лососевых. При этом не было обнаружено никакого вредного воздействия на организм хозяина. Позже Робертсон (Robertson et al., 2000) зафиксировал снижение смертности среди лососевых за счет высокой антагонистической активности *C. inhibens* K1 по отношению к *Aeromonas salmonicida*, *Vibrio ordalii* и *Yersinia ruckeri*. Более того, у экспериментальных рыб отмечались повышенный аппетит и резкое снижение заболеваемости по сравнению с контрольной группой.

Дауиллет и Лэнгдон (Douillet, Langdon, 1994) отметили способность поликультуры CA2, которая состоит преимущественно из представителей рода *Alteromonas*, повышать выживаемость тихоокеанской устрицы *Crassostrea gigas* при добавлении штамма в воду. Позже в 1998 г. Гибсон с соавторами (Gibson et

al., 1998) доказали, что *Aeromonas media* A199 снижает заболеваемость среди личинок тихоокеанских устриц, вызываемую *Vibrio tubiashii*.

Молочнокислые бактерии, наряду с другими группами микроорганизмов, эффективно применяются в качестве пробиотиков при разведении морских рыб. К примеру, Гэйтсауп (Gatesoupe, 1994) отметил позитивное влияние бактерий вида *Lactobacillus plantarum* и *L. helveticus* на состояние здоровья палтуса *Scophthalmus maximus*, что проявляется в снижении смертности животных от болезнетворных представителей рода *Vibrio* и ускорении их роста.

Идея о том, что бактериофаги могут быть пробиотиками наравне с бактериями, дрожжами и микроводорослями, часто подвергается сомнениям. Однако в некоторых источниках встречается информация об успешном использовании этой группы микроорганизмов. К примеру, Парк с соавторами (Park et al., 2000) проводили исследования с двумя культурами бактериофагов семейств *Myoviridae* и *Podoviridae*, выделенными от большого азиатского лосося айю (*Plecoglossus altivelis*). В результате оказалось, что эти бактериофаги при введении их в организм животного вместе с пищей способны предотвращать заболевания, причиной которых служит *Pseudomonas plecossicida*. На основании мониторинга были также сделаны выводы о том, что применение бактериофагов семейств *Myoviridae* и *Podoviridae* приводит к быстрому снижению числа болезнетворных бактерий как в почках лосося, так и в воде.

Конкуренция за питательные вещества и энергию теоретически играет важную роль в формировании микробиоты желудочно-кишечного тракта культивируемых животных и окружающей их среды, однако в настоящее время имеется довольно ограниченное количество информации по этому вопросу (Ringo, Gatesoupe, 1998). В микробных сообществах чаще всего доминируют гетеротрофы, конкурирующие за органические субстраты, являющиеся для них источником энергии. Рико-Мора с соавторами (Rico-Mora et al., 1998) выделили растущий на голодной среде штамм SK-05, который предотвращал массовое развитие *Vibrio alginolyticus* в среде с диатомовыми водорослями *Skeletonema costatum*. Выяснилось, что полученный штамм не продуцировал антибиотиков в отношении патогенного штамма, а вытеснял его за счет утилизации биомассы водорослей. Вершуер с соавторами (Verschuere et al., 1999) получили несколько штаммов, оказывающих позитивный эффект на рост ракообразных рода *Artemia*. Опытные тесты не продемонстрировали наличия у исследуемых штаммов антагонистической активности в отношении патогенного штамма *Vibrio proteolyticus* CW8TC, однако в присутствии изучаемых микроорганизмов отмечалось снижение численности болезнетворных бактерий, препятствовавших росту ракообразных. На основании этого было предположено, что пробиотики оказывали защитный эффект, конкурируя с патогенными микроорганизмами за питательные вещества и энергию (Verschuere et al., 2000).

Одним из возможных механизмов предотвращения колонизации патогенных бактерий является конкуренция с ними за места адгезии в кишечнике или на других поверхностях. Чтобы закрепиться в организме животного, бактериям необходимо прикрепляться к стенкам его кишечника, поэтому конкуренция с болезнетворными микроорганизмами за рецепторы адгезии — важная особенность позитивного действия пробиотиков (Krovacek et al., 1987).

Пробиотики могут оказывать положительный эффект на иммунную систему гидробионтов за счет выработки иммуностимуляторов, химических соединений, улучшающих резистентность организмов к заболеваниям, вызванным вирусами, грибами, бактериями и другими паразитами (Raa, 1996). Некоторые компоненты микробных клеток, такие как липополисахариды грамотрицательных бактерий, споры *Clostridium butyricum* и глюкан из клеточных стенок дрожжей, нашли широкое применение в мариккультуре. В настоящее время получены данные об их успешном использовании в качестве иммуностимуляторов, укрепляющих

защитные функции организма хозяина за счет усиления фагоцитозной активности и производства антител, при выращивании промысловых видов рыб и креветок (Holzapfel et al., 1998; Olafsen, 1998; Sakai, 1999).

Возможный результат действия пробиотиков — улучшение качества воды (Li et al., 1999). В 1997 г. китайские ученые (Li et al., 1997) провели исследования по изучению влияния пробиотиков на химические показатели воды прудов для выращивания креветок и получили поразительные результаты. Фотосинтезирующие бактерии, добавленные в водоемы, смогли элиминировать аммиак, сероводород, органические кислоты и другие вредные компоненты, улучшив качество воды и нормализовав уровень рН. Также исследуемые бактерии оказались способны разлагать остатки пищи, останки фитопланктона, экскременты креветок и другие органические материалы до углекислого газа, нитратов и фосфатов, которые использовались микроводорослями в качестве источника питания. Став в водоеме доминирующей группой, бактерии сумели подавить и вытеснить патогенные микроорганизмы, оказав, несомненно, положительное воздействие на рост и развитие гидробионтов. Этот факт весьма любопытен, поскольку в большинстве случаев лабораторные штаммы не обладают высокой жизнестойкостью при помещении их в естественную среду: часто их клетки подавляются природной микрофлорой.

В работе других исследователей (Wang et al., 1999) способность изменять структуру популяций водных микроорганизмов и сокращать численность болезнетворных бактерий, улучшая тем самым качество воды как среды обитания, была отмечена для некоторых аэробных грамположительных спорообразующих бактерий, таких как *Bacillus* spp. В связи с этим главным преимуществом использования пробиотиков является возможность сократить применение химических соединений, что приведет к увеличению продуктивности водоемов.

Помимо перечисленных механизмов, бактерии способны оказывать значительное пробиотическое действие на организм хозяина через выработку пищеварительных ферментов. Так, Зиаи-Неджад с соавторами (Ziaei-Nejad et al., 2005) исследовали влияние *Bacillus* spp. на активность ферментов пищеварительного тракта, а также выживаемость и рост белой индийской креветки *Fenneropenaeus indicus* на разных стадиях онтогенеза. На первых этапах развития пробиотики добавлялись непосредственно в воду, на более поздних стадиях бактерии вместе с ракообразными рода *Artemia* использовались при кормлении креветок в инкубаторе, а на постличиночных стадиях, протекавших уже в искусственных водоемах, пробиотики снова помещали в воду. Численность бацилл во всех экспериментальных пробах была значительно выше, чем в контроле (контрольные пробы не содержали бактерий рода *Bacillus*), хотя общее бактериальное число оказалось почти одинаковым. Несмотря на это, на постличиночных стадиях был зафиксирован очень низкий уровень колонизации пищеварительного тракта бациллами.

Следует отметить, что у креветок, при выращивании которых использовались пробиотики, наблюдался более высокий по сравнению с контролем уровень выживаемости (выше на 11–17 %), а также более эффективное усвоение пищи за счет синтеза пробиотиками амилазы, протеазы и липазы. Немаловажен и тот факт, что темпы роста и выживаемость креветок не сильно различались при кормлении животных пробиотиками и при добавлении их в воду. Исходя из того что применение пробиотиков оказывало положительное воздействие на рост и развитие креветок на всех стадиях их развития, ученые пришли к заключению о высокой эффективности использования представителей рода *Bacillus* при искусственном разведении гидробионтов (Ziaei-Nejad et al., 2005).

Другими исследователями (Wang, Xu, 2005) проводилось изучение пробиотического влияния фотосинтезирующих бактерий и представителей рода *Bacillus*, выделенных из водоемов, на выживаемость и скорость роста рыб. Через 60 дней

эксперимента было обнаружено, что гидробионты, которые помимо основного корма получали пробиотики, имели более высокий по сравнению с контролем уровень роста и выживаемости, а также было доказано, что исследуемые бактерии значительно улучшают работу пищеварительного тракта за счет выработки ферментов (протеазы, амилазы и липазы), повышая тем самым усвояемость пищи. Максимальный эффект пробиотики оказывают в поликультуре фотосинтезирующих бактерий и бацилл.

Таким образом, пробиотики, применяемые при искусственном разведении гидробионтов, оказывают довольно разнообразное положительное воздействие на организм гидробионтов. Чаще всего это влияние проявляется в снижении смертности и повышении выживаемости животных за счет усиления резистентности по отношению к действию патогенных микроорганизмов, высокой ферментативной активности в пищеварительном тракте, а также за счет развития неспецифической иммунной системы посредством усиления фагоцитозной активности.

Поскольку большинство пробиотиков поступают в организм вместе с пищей, то их эффективность определяется составом клеток. Перед внедрением тех или иных видов микроорганизмов в производство необходимо изучить и проанализировать соотношение количества питательных веществ, белков, аминокислот, жиров, витаминов, нуклеиновых кислот и компонентов клеточной стенки, входящих в состав потенциальных пробиотиков.

Известно, например, что клетки дрожжей содержат значительное, по сравнению с бактериями, количество лизина (6,5–7,8 %), богаты витаминами группы В, а также включают в свой состав тиамин, рибофлавин, биотин, пиридоксин, холин, фолиевую кислоту и другие биологически значимые соединения. Помимо этого дрожжи характеризуются относительно низким содержанием нуклеиновых кислот (9,7 %) (Frazier, Westhoff, 1990). Последнее немаловажно, так как высокая концентрация в пище нуклеиновых кислот приводит при их распаде к образованию мочевой кислоты, которая, накапливаясь, вызывает в организме недостаток фермента уреазы (Calloway, 1974).

Бактерии, в отличие от дрожжей, богаты белком, содержание которого может превышать 80 % общего сухого веса клетки. Кроме того, в их состав входит значительное по сравнению с дрожжами количество метионина (2,2–3,0 %), а также других аминокислот. Вместе с тем содержание нуклеиновых кислот (особенно РНК) в бактериальных клетках в среднем составляет около 15–16 %. Таким образом, наибольшее предпочтение отдается культурам с низким содержанием нуклеиновых кислот и высоким содержанием белка, а следовательно и ферментов, способных оказать положительное воздействие на организм хозяина (Brock, 1989; Frazier, Westhoff, 1990; Ziino et al., 1999).

Несмотря на довольно широкое использование, бактериальные препараты на основе живых микроорганизмов не всегда оказываются высокоэффективными. С одной стороны, это связано с быстрой элиминацией вводимых в агрессивную среду штаммов из-за высокой толерантности иммунной системы к собственной микрофлоре. Следует учитывать, что любой микроорганизм, попадающий в пищеварительный тракт, подвергается воздействию многочисленных неблагоприятных факторов, приводящих к гибели большей части микроорганизмов, попадающих извне. Это пищеварительные ферменты, желчь, желудочный сок, лизоцим, а также ожесточенная конкуренция со стороны микроорганизмов, уже заселивших слизистые оболочки. А с другой стороны — при попадании в желудочно-кишечный тракт активизируется лишь 5 % лиофилизированных клеток, представляющих основу пробиотика, поэтому микроорганизмы должны обладать целым набором свойств, позволяющим им преодолеть все препятствия, сохранить жизнеспособность и пробиотические свойства (Verschuere et al., 2000). В связи с этим необходимо учитывать все преимущества и все возможные недостатки

того или иного вида микроорганизмов при выборе его в качестве пробиотика, способного оказывать положительное воздействие на макроорганизм.

Список литературы

- Бурлаченко И.В., Судакова Н.В., Балакирев Е.И. и др.** Перспективные пробиотики для осетровых рыб // Рыб. хоз-во. — 2006. — № 3. — С. 12–16.
- Урсова Н.И.** Перспективы применения пробиотиков метаболитного типа в педиатрии // Журн. Consilium-medicum. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 3–6.
- Шендеров Б.А.** Медицинская микробная экология и функциональное питание : монография. Т. 3: Пробиотики и функциональное питание. — М. : ГРАНТЬ, 2001. — 286 с.
- Araya R.A., Jorquera M.A., Riquelme C.E.** Association of bacteria to the life cycle of *Argopecten purpuratus* // Revista Chilena de Historia Natural. — 1999. — Vol. 72. — P. 261–271.
- Bogut I., Milakovic Z., Brkic S. et al.** Effects of *Enterococcus faecium* on the growth rate and content of intestinal microflora in sheat fish *Silurus glanis* // Veterinarni Medicina. — 2000. — Vol. 45. — P. 107–109.
- Brock T.D.** A textbook of industrial microbiology. — Sunderland, MA : Sinauer Associates Inc., 1989. — P. 306–316.
- Calloway D.H.** The place of single cell protein in man's diet // Single cell protein. — N.Y. : Acad. Press, 1974. — P. 129–131.
- Chang C.I., Liu W.Y.** An evaluation of two probiotic bacterial strains, *Enterococcus faecium* SF68 and *Bacillus toyoi*, for reducing edwardsiellosis in cultured eels // J. of Fish Diseases. — 2002. — Vol. 25. — P. 311–315.
- Douillet P.A., Langdon C.J.** Use of probiotic for the culture of larvae of the Pacific oyster *Crassostrea gigas* // Aquaculture. — 1994. — Vol. 119. — P. 24–40.
- Frazier W.C., Westhoff D.C.** Food microbiology. — New Delhi : Tata McGraw Hill Publishing Company Limited, 1990.
- Fuller R.** A review, probiotics in man and animals // J. of Applied Bacteriology. — 1987. — Vol. 66. — P. 365–378.
- Gatesoupe F-J.** Siderophore production and probiotic effect of *Vibrio* sp. associated with turbot larvae, *Scophthalmus maximus* // Aquatic living resources. — 1994. — Vol. 10. — P. 239–246.
- Gatesoupe F-J.** The use of probiotics in aquaculture // Aquaculture. — 2000. — Vol. 180. — P. 147–165.
- Gibson L.F., Woodworm J., George A.M.** Probiotic activity of *Aeromonas media* when challenged with *Vibrio tubiashii* // Aquaculture. — 1998. — Vol. 169. — P. 111–120.
- Gomez-Gil B., Roque A., Turnbull J.F.** The use and selection of probiotic bacteria for in the culture of larval aquatic organisms // Aquaculture. — 2000. — Vol. 191. — P. 259–270.
- Holzapfel W.H., Haberer P., Snel J. et al.** Overview of gut flora and probiotics // Int. J. Food Microbiol. — 1998. — Vol. 41. — P. 85–101.
- Huys L., Dhert P., Robles R. et al.** Search of beneficial bacterial strains for turbot *Scophthalmus maximus* L. larviculture // Aquaculture. — 2001. — Vol. 193. — P. 25–37.
- Imada C., Maeda M., Taga N.** Purification and characterization of the protease inhibitor «monastatin» from a marine *Alteromonas* sp. with reference to inhibition of the protease produced by a bacterium pathogenic to fish // Can. J. Microbiol. — 1985. — Vol. 31. — P. 1089–1094.
- Irianto A., Austin B.** Probiotics in aquaculture // J. of Fish Diseases. — 2002. — Vol. 25. — P. 1–10.
- Joborn A., Olsson J.C., Westerdahl A. et al.** Colonisation in the fish intestinal tract and production of inhibitory substances in intestinal mucus and faecal extracts by *Carnobacterium* sp. Kl // J. of Fish Diseases. — 1997. — Vol. 20. — P. 383–392.
- Krovacek K., Faris A., Ahne W., Mansson I.** Adhesion of *Aeromonas hydrophila* and *Vibrio anguillarum* to fish cells and to mucus-coated glass slides // FEMS Microbiol. Lett. — 1987. — Vol. 42. — P. 85–89.
- Li H-R., Yu Y., Ji W-S., Xu H-S.** The Effect of ALKEN CLEAR-FLO 1200 used in grow-out ponds of *Penaeus japonicus* // Aquaculture. — 1999. — Vol. 31. — P. 43–54.
- Li Z., Zhang Q., Yang H.** The effect of the probiotics to the shrimp ponds // Aquaculture of China. — 1997. — Vol. 5. — P. 30–31.

- Moriarty D.J.W.** Diseases control in shrimp aquaculture with probiotic bacteria // Microbial Biosystems: New Frontiers. Proc. of the 8th Intern. Sympos. on microbial ecology. — Halifax, Canada : Atlantic Canada Society for Microbial Ecology, 1999. — P. 411–415.
- Nair S., Tsukamoto K., Shimidu U.** Distribution of bacteriolytic bacteria in the coastal marine environments of Japan // Bull. Jap. Soc. Sci. Fish. — 1985. — Vol. 51. — P. 1469–1473.
- Olafsen J.A.** Interactions between hosts and bacteria in aquaculture // Proceedings from the US-EC workshop on marine microorganisms: Research issues for biotechnology. — European Commission, Brussels, Belgium, 1998. — P. 127–145.
- Park S.C., Shinamura I., Fukunaga M. et al.** Isolation of bacteriophages specific to a fish pathogen, *Pseudomonas plecoglossida*, as a candidate for disease control // Applied and Environmental Microbiology. — 2000. — Vol. 66. — P. 1416–1422.
- Pybus V., Loutit M.W., Lamont I.L., Tagg J.R.** Growth inhibition of the salmon pathogen *Vibrio ordalii* by a siderophore produced by *Vibrio anguillarum* strain VL4335 // J. of Fish Diseases. — 1994. — Vol. 17. — P. 311–324.
- Raa J.** The use of immunostimulatory substances in fish and shellfish farming // Rev. Fish. Sc. — 1996. — Vol. 4. — P. 229–288.
- Rico-Mora R., Voltolina D., Villaescusa-Celaya J.A.** Biological control of *Vibrio alginolyticus* in *Skeletonema costatum* (Bacillariophyceae) cultures // Aquacult. Eng. — 1998. — Vol. 19. — P. 1–6.
- Ringo E., Birkbeck T.H.** Intestinal microflora of fish larvae and fry // Aquaculture Research. — 1999. — Vol. 30. — P. 73–93.
- Ringo E., Gatesoupe F.-J.** Lactic acid bacteria in fish: a review // Aquaculture. — 1998. — Vol. 160. — P. 177–203.
- Riquelme C., Araya R., Escribano R.** Selective incorporation of bacteria by *Argopectum purpuratus* larvae: implication for the use of probiotics in culturing systems of the Chilean scallop // Aquaculture. — 2000. — Vol. 181. — P. 25–36.
- Robertson P., O'Dowd C., Burrels C. et al.** Use of *Carnobacterium sp.* as a probiotic for Atlantic salmon *Salmo salar* L. and rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* Walbaum // Aquaculture. — 2000. — Vol. 185. — P. 235–243.
- Sakai M.** Current research status of fish immunostimulants // Aquaculture. — 1999. — Vol. 172. — P. 63–92.
- Skjermo J., Vadstein O.** Techniques for microbial control in the intensive rearing of marine larvae // Aquaculture. — 1999. — Vol. 177. — P. 333–343.
- Sugita H., Matsuo N., Hirose Y. et al.** *Vibrio sp.* strain NM10, isolated from the intestine of a Japanese coastal fish, has an inhibitory effect against *Pasteurella piscida* // Appl. Environ. Microbiol. — 1997. — Vol. 63. — P. 4986–4989.
- Vandenbergh P.** Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth // FEMS Microbiol. Rev. — 1993. — Vol. 12. — P. 221–238.
- vanDuffel H., Dhert P., Swings J., Sorgeloos P.** Use of potential probiotic *Lactococcus lactis* AR21 strain for the enhancement of growth in the rotifer *Branchionus plicatilis* // Aquaculture Research. — 1998. — Vol. 29. — P. 411–417.
- Verschuere L., Rombaut G., Huys G. et al.** Microbial control of the culture of *Artemia* juveniles through pre-emptive colonization by selected bacterial strains // Appl. Environ. Microbiol. — 1999. — Vol. 65. — P. 2527–2533.
- Verschuere L., Rombaut G., Sorgeloos P., Verstraete W.** Probiotic bacteria as biological control agents in aquaculture // Microbiology and Molecular Biology Reviews. — 2000. — Vol. 64(4). — P. 655–671.
- Wang X.H., Ji W.S., Xu H.S.** Application of probiotic in aquaculture // Aquaculture of China. — 1999. — Vol. 8. — P. 56–59.
- Wang Y., Xu Z.** Effect of probiotics for fish based on growth performance and digestive enzyme activities // Aquaculture. — 2005. — Vol. 43. — P. 32–35.
- Williams S.T., Vickers J.C.** The ecology of antibiotic production // Microb. Ecology. — 1986. — Vol. 12. — P. 43–52.
- Ziaei-Nejad S., Rezaei M.H., Takami G.A., Lovett D.L.** The effect of *Bacillus* spp. bacteria used as probiotics on digestive enzyme activity, survival and growth in the Indian white shrimp *Fenneropenaeus indicus* // Biotechnology. — 2005. — Vol. 16. — P. 65–67.
- Ziino M., Curto R., Salvo F. et al.** Lipid composition of *Geotrichum candidum* single cell protein grown in continuous submerged culture // Biores Technol. — 1999. — Vol. 65. — P. 7–11.