

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРИОФАГА F-43 УГСХА *AEROMONAS HYDROPHILA*

Насибуллин Ильдар Равильевич, соискатель кафедры «Микробиология, вирусология, эпизоотология и ветеринарно-санитарная экспертиза»

Мастиленко Андрей Владимирович, кандидат биологических наук, доцент кафедры «Микробиология, вирусология, эпизоотология и ветеринарно-санитарная экспертиза»

Нафеев Александр Анатольевич, доктор биологических наук, профессор кафедры «Микробиология, вирусология, эпизоотология и ветеринарно-санитарная экспертиза»

ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ

432017, г. Ульяновск, бульвар Новый Венец, дом 1; 8(8422)55-95-47

Nir72@mail.ru

Ключевые слова: *Aeromonas hydrophila*, бактериофаг, белок, молекулярная масса, протеом, секвенирование.

Насчитывающая более 100 лет история изучения бактерий рода *Aeromonas* активно продолжается и в наши дни. В статье представлена молекулярно-генетическая характеристика бактериофага *Aeromonas hydrophila* F-43 УГСХА. В ходе работы проведено полногеномное секвенирование бактериофага для определения наличия потенциальных генетических локусов патогенности и установлено, что размер исследуемого бактериофагового генома составляет - 36801 п.н. и потенциальных локусов патогенности не выявлено. По результатам биоинформационного (протеомного) анализа по данным секвенирования бактериофага F43-УГСХА выявлено 46 потенциальных белков с молекулярной массой 4,6-137,6 кДа, имеющих свое место локализации в фаговом геноме. Определено филогенетическое положение бактериофага F43-УГСХА в группе аннотированных в системе NCBI - наиболее близким по филогенетическому положению полного генома и большинства потенциальных фаговых белков является аннотированный бактериофаг Aeh1, активный в отношении бактерий *Aeromonas hydrophila*. В результате проведенных исследований была составлена карта линейной ДНК бактериофага. В соответствии с известными аналогами были определены продукты экспрессии генов. Также выявлены продукты генов, не имеющие четко определенных функциональных характеристик, так называемые гипотетические белки, не имеющие аналогии в аннотированных геномах бактериофагов, активных в отношении изучаемого бактериального вида. Представлен биоинформационный анализ соответствия открытых рамок считывания (ORF) с данными секвенирования изучаемого бактериофага. По результатам исследований в геноме бактериофага F-43 УГСХА *Aeromonas hydrophila* локусов патогенности не выявлено.

Введение

Одним из ведущих этапов работы с изолированными штаммами бактериофагов является их молекулярно-генетическая характеристика, включающая в себя определение размера фагового генома, процента его идентичности с таксономически наиболее близкими бактериофагами, проверку отсутствия в составе ДНК генов, кодирующих токсины, интегразы, репрессоры транскрипции и других нежелательных локусов [1-8]. Изучение данных характеристик позволяет подтвердить оригинальность и вирулентную природу исследуемых бактериофагов [9 - 18].

Цель исследования: проведение молекулярно-генетических исследований бактериофага F-43 УГСХА *Aeromonas hydrophila* для подтверждения оригинальности, вирулентной природы и отсутствия локуса патогенности.

Объекты и методы исследований

В ходе работы из 150 проб из окружающей среды было выделено 11 бактериофагов специфичных к бактериям *Aeromonas hydrophila*. В

ходе исследований было установлено, что данные бактериофаги обладают специфичностью к указанным бактериям, их литическая активность от $3,5 \pm 0,3 \cdot 10^6$ до $4,2 \pm 0,2 \cdot 10^8$ БОЕ/мл (по методу A.Gratia) и от 10^5 до 10^9 (по методу Аппельмана). На основе изученных биологических свойств бактериофагов для молекулярно-генетического исследования нами был отобран бактериофаг F-43 УГСХА *Aeromonas hydrophila*. Данный бактериофаг обладает следующими биологическими свойствами: характеристика бляшкообразующих единиц – прозрачные негативные колонии округлой формы, $3,0 \pm 5,0$ мм с полным лизисом в центре; показатель литической активности: титр по Грация $-4,2 \pm 0,2 \cdot 10^8$ БОЕ/мл, титр по Аппельману- 10^9 . Устойчив к обработке трихлорметаном в течение 20 минут в соотношении 10:1, культивирование при температуре 50 в течение 30 минут приводит к инаktivации бактериофага. Специфичен для культур идентифицированных как *Aeromonas hydrophila* и не лизирует бактерии других видов и родов. Для получения пол-

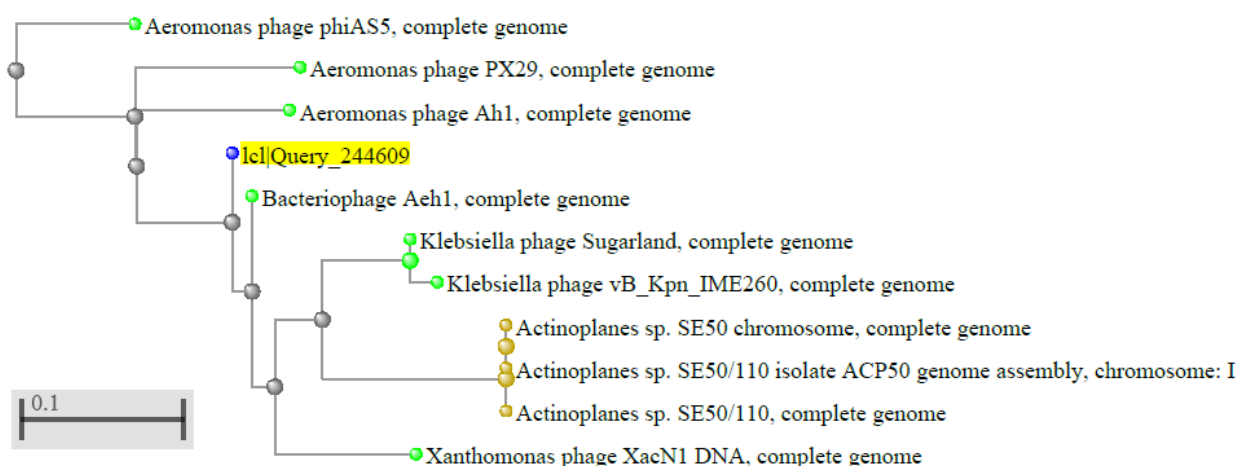


Рис. 1 – Филогенетическое дерево бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА

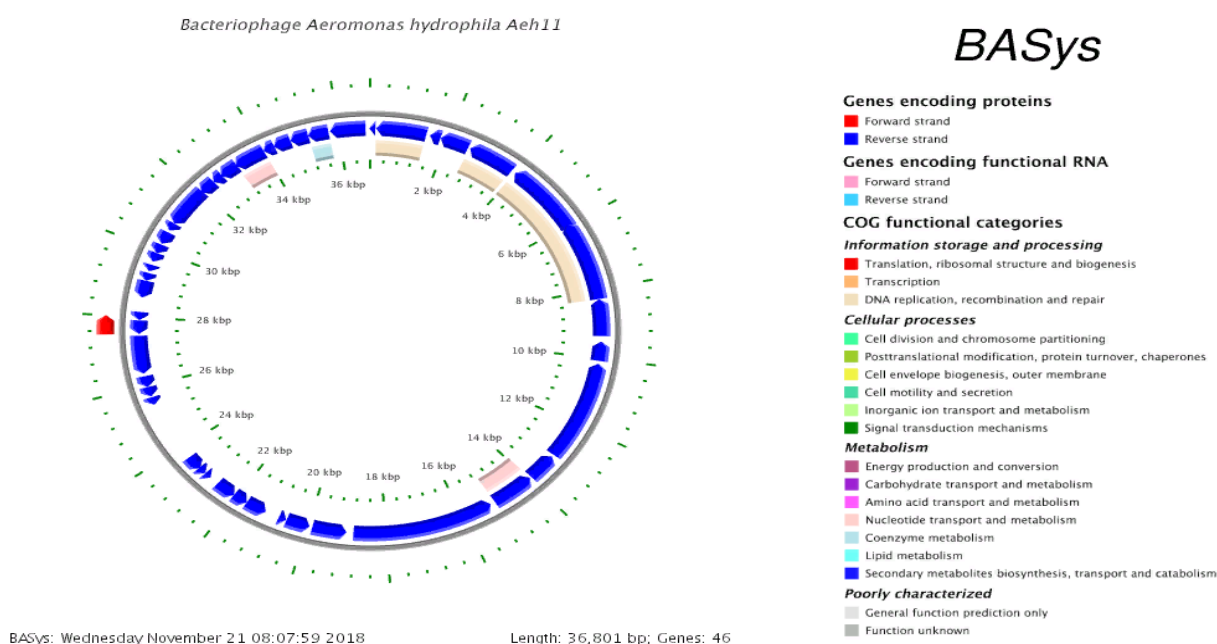


Рис. 2 - Карта линейной ДНК бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА с расшифровкой кодирующих областей генома

норазмерной нуклеотидной последовательности генома бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА было использовано полногеномное секвенирование ДНК второго поколения (Ion Torrent, Thermo Fisher Scientific, США).

Результаты исследований

Исследуемый штамм бактериофага был секвенирован трижды. Данные каждого раунда секвенирования были проанализированы методами биоинформатики. Фильтрация качества прочтений (ридов) позволила собрать геном бактериофага с высокой достоверностью. На рисунке 1 представлено сравнение полученного секвенированного генома с известными ДНК бактериофагов, депонированных в GenBank

NCBI для определения кодирующих областей геномов.

Наиболее близким по филогенетическому положению является аннотированный бактериофаг Aeh1, активный в отношении бактерий *Aeromonas hydrophila*.

В результате проведенных исследований была составлена карта линейной ДНК бактериофага. В соответствии с известными аналогами были определены продукты экспрессии генов. Качественный состав протеинов бактериофага соответствует таковым у аннотированных аналогов, имеет четкие гомологии нуклеотидного и аминокислотного наборов. В структуре протеинов наблюдается закономерность, присущая

Таблица 1

Биоинформационный анализ соответствия известных генов с данными секвенирования бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА

Start	End	Strand	Accession	Gene	COG	rotein Function
1436	153	-	BASYS00001	-	COG0305	Conserved Hypothetical Protein
1807	1535	-	BASYS00002	-	-	Hypothetical Protein BASYS00002
2565	1816	-	BASYS00003	-	-	Hypothetical Protein BASYS00003
3856	2621	-	BASYS00004	recA [H]	COG0468	Protein RecA [H]
6058	3965	-	BASYS00005	polB [C]	COG0417	DNA Polymerase B Region
8273	5955	-	BASYS00006	sbcC [C]	COG0419	Hypothetical Protein sbcC
9349	8273	-	BASYS00007	-	-	Hypothetical Protein BASYS00007
10070	9507	-	BASYS00008	-	-	Hypothetical Protein BASYS00008
13046	10152	-	BASYS00009	-	-	Hypothetical Protein BASYS00009
13901	13110	-	BASYS00010	-	-	Hypothetical Protein BASYS00010
15072	13942	-	BASYS00011	nrdB [H]	COG0208	Ribonucleoside-diphosphate reductase subunit beta [H]
18827	15192	-	BASYS00012	-	-	Hypothetical Protein BASYS00012
19883	19002	-	BASYS00013	-	-	ADP-Ribosylglycohydrolase
20570	19953	-	BASYS00014	-	-	Hypothetical Protein BASYS00014
20777	20580	-	BASYS00015	-	-	Hypothetical Protein BASYS00015
21695	21147	-	BASYS00016	-	-	Hypothetical Protein BASYS00016
22085	21699	-	BASYS00017	-	-	Hypothetical Protein BASYS00017
22618	22082	-	BASYS00018	-	-	Hypothetical Protein BASYS00018
23046	22867	-	BASYS00019	-	-	Hypothetical Protein BASYS00019
23263	23054	-	BASYS00020	-	-	Hypothetical Protein BASYS00020
23660	23238	-	BASYS00021	-	-	Hypothetical Protein BASYS00021
25649	25425	-	BASYS00022	-	-	Hypothetical Protein BASYS00022
25962	25675	-	BASYS00023	-	-	Hypothetical Protein BASYS00023
26285	25959	-	BASYS00024	-	-	Hypothetical Protein BASYS00024
27464	26361	-	BASYS00025	-	-	Hypothetical Protein BASYS00025
27906	27517	-	BASYS00026	-	-	Hypothetical Protein BASYS00026
27514	28002	+	BASYS00027	-	-	Hypothetical Protein BASYS00027
28152	27916	-	BASYS00028	-	-	Hypothetical Protein BASYS00028
29067	28573	-	BASYS00029	-	-	Hypothetical Protein BASYS00029
29300	29067	-	BASYS00030	-	-	Hypothetical Protein BASYS00030
29552	29355	-	BASYS00031	-	-	Hypothetical Protein BASYS00031
29916	29650	-	BASYS00032	-	-	Hypothetical Protein BASYS00032
30185	29910	-	BASYS00033	-	-	Hypothetical Protein BASYS00033
30577	30212	-	BASYS00034	-	-	Hypothetical Protein BASYS00034
30876	30643	-	BASYS00035	-	-	Hypothetical Protein BASYS00035
32045	30876	-	BASYS00036	-	-	RNA Ligase
32445	32008	-	BASYS00037	-	-	Hypothetical Protein BASYS00037
32726	32442	-	BASYS00038	-	-	Hypothetical Protein ESA
33204	32701	-	BASYS00039	-	-	Hypothetical Protein BASYS00039
34001	33168	-	BASYS00040	thyA [H]	COG0207	Thymidylate synthase [H]
34297	33998	-	BASYS00041	-	-	Hypothetical Protein BASYS00041
34737	34288	-	BASYS00042	-	-	Hypothetical Protein BASYS00042
35210	34737	-	BASYS00043	-	-	Hypothetical Protein BASYS00043
35734	35207	-	BASYS00044	-	COG0262	Hypothetical Protein BASYS00044
36684	35776	-	BASYS00045	-	-	Hypothetical Protein BASYS00045
119	36791	-	BASYS00046	-	-	Hypothetical Protein BASYS00046

данным вирусным частицам – наличие структурных и неструктурных компонентов. Также выявлены продукты генов, не имеющие четко определенных функциональных характеристик, так называемые гипотетические белки, не имеющие аналогии в аннотированных геномах бактериофагов, активных в отношении изучаемого бактериального вида. На рис. 2-7 и в табл. 1-2 представлен биоинформационный анализ соответствия открытых рамок считывания (ORF) с

данными секвенирования изучаемого бактериофага.

В результате проведенного исследования фрагментов генома являющихся локусами патогенности не выявлено.

Исходя из данных биоинформационного анализа для каждого из потенциального белка было составлено филогенетическое дерево гомологии среди аннотированных бактериофагов (примеры - рис.8-12).

Таблица 2

Биоинформационный анализ основных свойств потенциальных протеинов бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА

Accession	Protein Function	Molecular Weight [Daltons]	Theoretical pI
BASYS00046	Hypothetical Protein BASYS00046	4644	9,08
BASYS00019	Hypothetical Protein BASYS00019	6710	4,58
BASYS00031	Hypothetical Protein BASYS00031	7238	11,07
BASYS00015	Hypothetical Protein BASYS00015	7580	10,05
BASYS00020	Hypothetical Protein BASYS00020	7931	4,23
BASYS00022	Hypothetical Protein BASYS00022	8452	6,51
BASYS00030	Hypothetical Protein BASYS00030	8600	4,14
BASYS00028	Hypothetical Protein BASYS00028	8628	4,63
BASYS00035	Hypothetical Protein BASYS00035	8777	5,02
BASYS00032	Hypothetical Protein BASYS00032	10179	8,91
BASYS00033	Hypothetical Protein BASYS00033	10349	4,64
BASYS00002	Hypothetical Protein BASYS00002	10391	5,51
BASYS00023	Hypothetical Protein BASYS00023	10683	8,97
BASYS00038	Hypothetical Protein ESA	10747	8,35
BASYS00041	Hypothetical Protein BASYS00041	11257	4,21
BASYS00024	Hypothetical Protein BASYS00024	12520	4,13
BASYS00034	Hypothetical Protein BASYS00034	13493	8,75
BASYS00026	Hypothetical Protein BASYS00026	14324	7,6
BASYS00017	Hypothetical Protein BASYS00017	15121	5,77
BASYS00021	Hypothetical Protein BASYS00021	16011	4,74
BASYS00042	Hypothetical Protein BASYS00042	16942	7,8
BASYS00037	Hypothetical Protein BASYS00037	16957	10,19
BASYS00043	Hypothetical Protein BASYS00043	18087	6,26
BASYS00027	Hypothetical Protein BASYS00027	18706	4,85
BASYS00029	Hypothetical Protein BASYS00029	19069	8,2
BASYS00039	Hypothetical Protein BASYS00039	19400	6,36
BASYS00044	Hypothetical Protein BASYS00044	19638	6,26
BASYS00018	Hypothetical Protein BASYS00018	20327	5,99
BASYS00016	Hypothetical Protein BASYS00016	20344	6,29
BASYS00008	Hypothetical Protein BASYS00008	21772	8,17
BASYS00014	Hypothetical Protein BASYS00014	23326	7,65
BASYS00010	Hypothetical Protein BASYS00010	27156	6,51
BASYS00003	Hypothetical Protein BASYS00003	29721	9,45
BASYS00040	Thymidylate synthase [H]	31538	6,51
BASYS00013	ADP-Ribosylglycohydrolase	33302	6,78
BASYS00045	Hypothetical Protein BASYS00045	34056	4,66
BASYS00007	Hypothetical Protein BASYS00007	41316	4,72
BASYS00025	Hypothetical Protein BASYS00025	42405	4,94
BASYS00011	Ribonucleoside-diphosphate reductase subunit beta [H]	43168	4,78
BASYS00036	RNA Ligase	45731	4,88
BASYS00004	Protein RecA [H]	45764	4,62
BASYS00001	Conserved Hypothetical Protein	47330	5,23
BASYS00005	DNA Polymerase B Region	80408	7,58
BASYS00006	Hypothetical Protein sbcC	88223	4,97
BASYS00009	Hypothetical Protein BASYS00009	105198	5,14
BASYS00012	Hypothetical Protein BASYS00012	137637	6,08

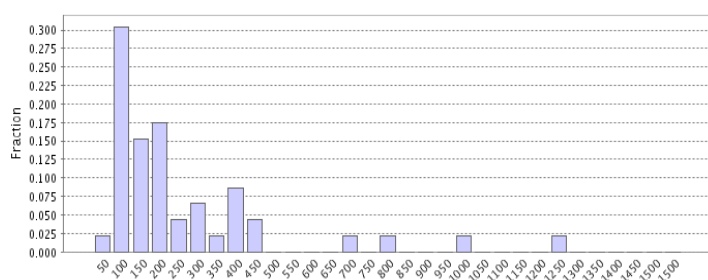


Рис. 3 - Распределение белков бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА по длине аминокислотного остова

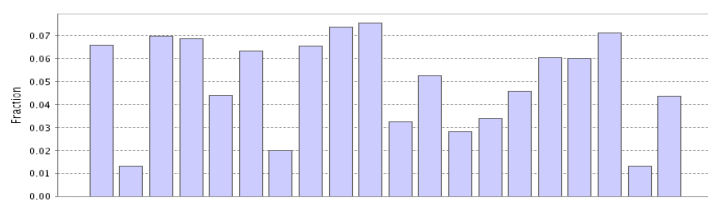


Рис. 4 - Распределение белков бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА по количественному составу аминокислот

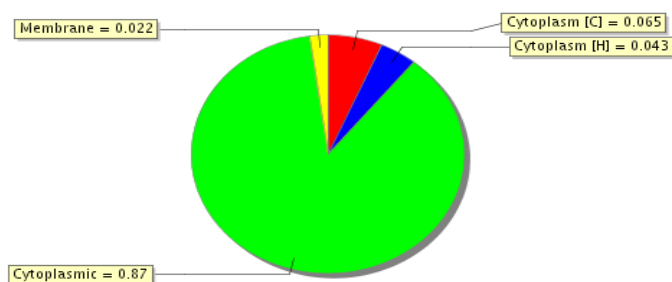
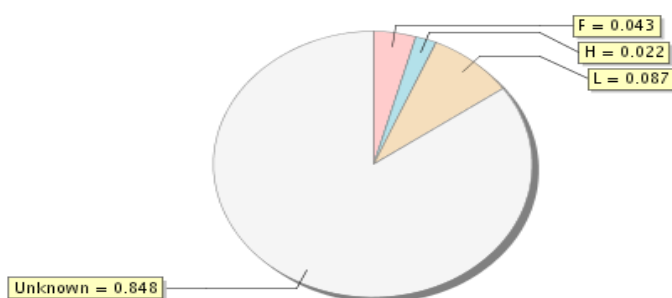


Рис. 5 - Распределение белков бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА по локализации



Letters refer to COG functional categories. F - Nucleotide transport and metabolism; H - Coenzyme metabolism; L - DNA replication, recombination and repair.

Рис. 6 - Распределение белков бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА по функциональному значению

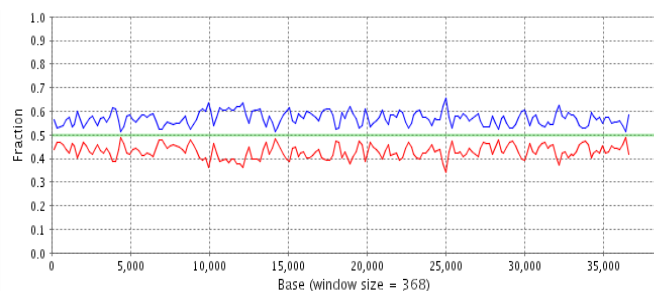


Рис. 7 - Распределение генома бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА по нуклеотидному составу

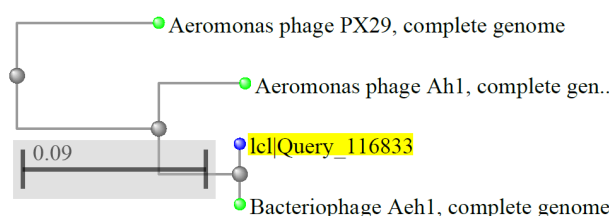


Рис. 8 – Филогенетическое дерево аналогии белка BASYS00001 бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА среди аннотированных бактериофагов

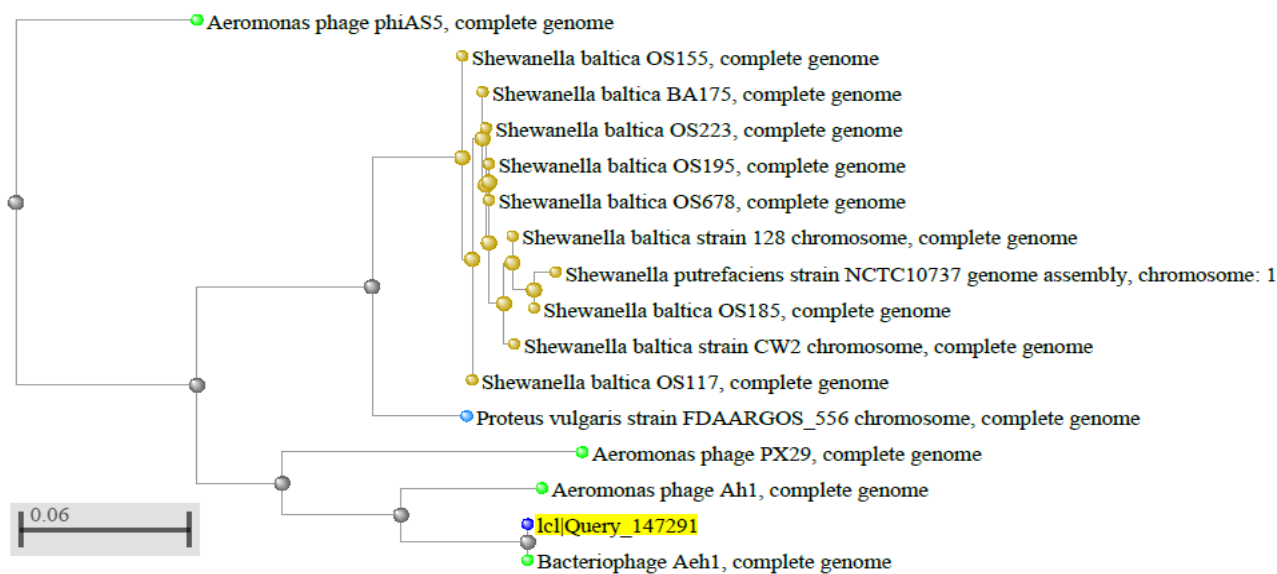


Рис. 9 – Филогенетическое дерево аналогии белка BASYS00011 бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА среди аннотированных бактериофагов

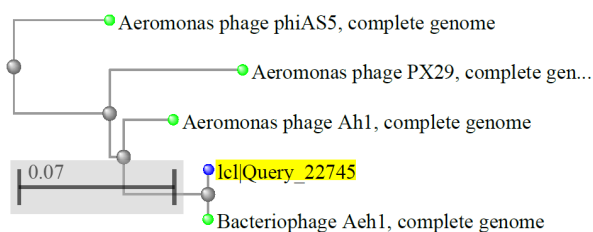


Рис. 10 – Филогенетическое дерево аналогии белка BASYS00031 бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА среди аннотированных бактериофагов

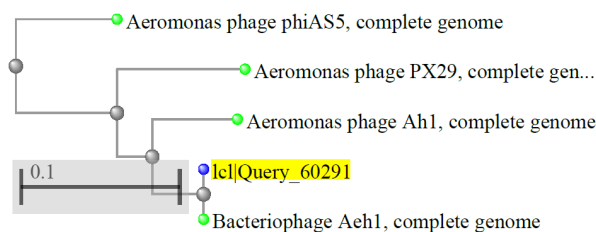


Рис. 11 – Филогенетическое дерево аналогии белка BASYS00036 бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА среди аннотированных бактериофагов

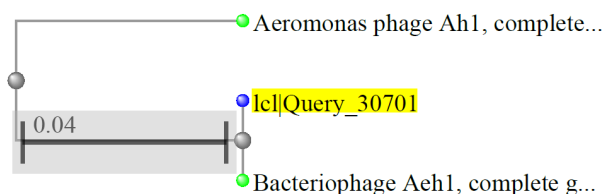


Рис. 12 – Филогенетическое дерево аналогии белка BASYS00046 бактериофага *Aeromonas hydrophila* F43-УГСХА среди аннотированных бактериофагов

Наиболее близким по филогенетическому положению большинства потенциальных фаговых белков также является аннотированный бактериофаг Aeh1, активный в отношении бактерий *Aeromonas hydrophila*.

Выводы

В ходе работы проведено полногеномное секвенирование бактериофага для определения наличия потенциальных генетических локусов патогенности и установлено, что размер исследуемого бактериофагового генома составляет

– 36801 п.н. и потенциальных локусов патогенности не выявлено. По результатам биоинформационного (протеомного) анализа по данным секвенирования бактериофага F43-УГСХА выявлено 46 потенциальных белков с молекулярной массой 4,6-137,6 кДа, имеющих свое место локализации в фаговом геноме. Определено филогенетическое положение бактериофага F43-УГСХА в группе аннотированных в системе NCBI - наиболее близким по филогенетическому положению полного генома и большинства потенциальных фаговых белков является аннотированный бактериофаг Aeh1, активный в отношении бактерий *Aeromonas hydrophila*.

Библиографический список

1. Janda, J. M. The Genus *Aeromonas*: Taxonomi, Pathogenicity, and Infection / J. M. Janda, S. L. Abbott // Clin. Microbiol. - 2010. – № 23. - P. 35 – 73.
2. Clokie, R. J. Bacteriophages. Methods and Protocols / R. J. Clokie, A. M. Kropinski, R. Lavigne // Humana Press. - 2018. – Vol. 3. – P. 70-81.
3. Насибуллин, И. Р. Бактериофаги *Aeromonas hydrophila* и их биологическая характеристика / И. Р. Насибуллин, А. А. Нафеев // Аграрная наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и пути их решения : материалы национальной научно-практической конференции. – Ульяновск : ФГБОУ ВО Ульяновский ГАУ им. П.А. Столыпина, 2019. – Т. 1. - С. 272-278.
4. Conrotto, P. Proteomic approaches in biological and medical sciences : principles and application / P. Conrotto, S. Souchelnytskyi // Exp. Oncol. - 2008. - Vol. 30, № 3. - P. 171-180.
5. Controversial data on the association of *Aeromonas* with diarrhoea in a recent Hong Kong study / M. J. Figueras [et al.] // Journal of medical microbiology. – 2007. – Vol. 56, № 7. – P. 996-998.
6. Prevalence and distribution of *A. hydrophila* in the United States / T. C. Hazen, C. B. Fliermans, R. P. Hirsch, G. W. Esch // Appl. Environ. Microbiol. - 1978. - № 36. - P. 731-738.
7. Role of the AheABC Efflux Pump in *A. hydrophila* Intrinsic Multidrug Resistance / M. Hernould, S. Gagne, M. Fournier, C. Quentin, C. Arpin // Antimicrob Agents Chemother. - 2008. - Vol. 52, № 34. - P. 1559-1563.
8. Edberg, S. C. Issues for microbial regulation: *Aeromonas* as a model / S. C. Edberg, F. A. Browne, M. J. Allen // Crit. Rev. Microbiol. – 2007. - № 33. - P. 89-100.
9. Janda, J. M. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls / J. M. Janda, S. L. Abbott // Clin. Microbiol. - 2007. - № 45. - P. 2761-2764.
10. Kutter, E. Bacteriophages: biology and application / E. Kutter, A. Sulakvelidze // Crc press. – 2004. - Vol. 1. – P. 75-85.
11. Conrotto, P. Proteomic approaches in biological and medical sciences: principles and application / P. Conrotto, S. Souchelnytskyi // Exp. Oncol. - 2008. - Vol. 30, № 3. - P. 171-180.
12. Burke, V. Correlation of enterotoxicity with biotype in *Aeromonas* spp / V. Burke [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. - 1983. - Vol. 18. – P. 1196-1200.
13. *Aeromonas* species in disease of animals / P. J. Gosling, In B. Austin, M. Altwegg, S. Joseph (ed.) // The genus *Aeromonas*. John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, England. – 1996. - Vol. 35. – P. 175-95.
14. Granum, P. E. Possible virulence factors of *Aeromonas* spp. From food and water / P. E. Granum, K. O'Sullivan, J. M. Tomas // FEMS Immunol. Med. Microbiol. – 1998. – Vol. 21. – P. 131-137.
15. Каттер, Э. Бактериофаги. Биология и практическое применение / Э. Каттер, А. Сулаквелидзе ; научный редактор А. В. Летаров. – Москва : Научный мир, 2012. - 640 с. - ISBN 978-5-91522-284-6.
16. Identification of the first VIM metallo- β -lactamase-producing multiresistant *A. hydrophila* strain / B. Libisch, C. G. Giske, B. Kovács, T. G. Tóth, M. Füzi // Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46. - P. 1878-1880.
17. Martin-Carnahan, A. Bergey's manual of systematic bacteriology / A. Martin-Carnahan, S. W. Joseph // *Aeromonas* Stanier 1943, 213AL. – 2005. - Vol. 2. - P. 557-578.
18. Antimicrobial susceptibilities of *Aeromonas* strains isolated from clinical and environmental sources to 26 antimicrobial agents / Max Aravena-Román, J. J. Timothy Inglis, Barbara Henderson, V. Thomas Riley J Barbara // Antimicrob. Agents Chemother. – 2012. - Vol. 56, № 2. - P. 1110.

MOLECULAR GENETIC CHARACTERISTICS OF F-43 UGSKHA AEROMONAS HYDROPHILA BACTERIOPHAGE

Nasibullin I.R., Mastilenko A.V., Nafeev A.A.
FSBEI HE Ulyanovsk State Agrarian University
432017, Ulyanovsk, Novyi Venets boulevard, 1;
8 (8422) 55-95-47; Nir72@mail.ru

Key words: *Aeromonas hydrophila*, bacteriophage, protein, molecular weight, proteome, sequencing.

The history of study of *Aeromonas* genus bacteria, which is more than 100 years, continues active development nowadays. The article presents molecular genetic characteristics of *Aeromonas hydrophila* F-43 UGSKhA bacteriophage. Genome-wide sequencing of the bacteriophage was carried out to determine potential genetic pathogenicity loci and it was found that the size of the bacteriophage genome was 36801 bp. while potential loci of pathogenicity were not revealed. According to results of bioinformational (proteomic) analysis on sequencing data of F43-UGSKhA bacteriophage, 46 potential proteins with a molecular weight of 4.6-137.6 kDa that have their localization in the phage genome were identified. Phylogenetic position of F43-UGSKhA bacteriophage was determined in the group annotated in the NCBI system. Annotated bacteriophage Aeh1, which is active against bacteria *Aeromonas hydrophila*, is the closest bacteriophage in phylogenetic position of complete genome and most potential phage proteins. As a result of the studies, a linear bacteriophage DNA map was compiled. In accordance with major analogues, gene expression products were determined. Also, gene products were identified that do not have clearly defined functional characteristics, the so-called hypothetical proteins that do not have an analogy in the annotated genomes of bacteriophages that are active against the studied bacterial type. Bioinformation analysis of correspondence of open reading frames (ORF) with sequencing data of the studied bacteriophage is presented. According to the results of studies, no pathogenicity loci were detected in the genome of F-43 of UGSKhA *Aeromonas hydrophila* bacteriophage.

Bibliography

1. Janda, J. M. The Genus *Aeromonas*: Taxonomi, Pathogenicity, and Infection / J. M. Janda, S. L. Abbott // *Clin. Microbiol.* - 2010. - № 23. - P. 35 – 73.
2. Clokie, R. J. Bacteriophages. Methods and Protocols / R. J. Clokie, A. M. Kropinski, R. Lavigne // *Humana Press.* - 2018. - Vol. 3. - P. 70-81.
3. Nasibullin, I. R. Bacteriophages of *Aeromonas hydrophila* and their biological characteristics / I. R. Nasibullin, A. A. Nafeev // *Agricultural science and education at the present stage of development: experience, problems and solutions: materials of the national scientific practical conference.* - Ulyanovsk: FSBEI HE Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin, 2019. - V. 1. - P. 272-278.
4. Conrotto, P. Proteomic approaches in biological and medical sciences : principles and application / P. Conrotto, S. Souchelnytskyi // *Exp. Oncol.* - 2008. - Vol. 30, № 3. - P. 171-180.
5. Controversial data on the association of *Aeromonas* with diarrhoea in a recent Hong Kong study / M. J. Figueras [et al.] // *Journal of medical microbiology.* - 2007. - Vol. 56, № 7. - P. 996-998.
6. Prevalence and distribution of *A. hydrophila* in the United States / T. C. Hazen, C. B. Fliermans, R. P. Hirsch, G. W. Esch // *Appl. Environ. Microbiol.* - 1978. - № 36. - P. 731-738.
7. Role of the AheABC Efflux Pump in *A. hydrophila* Intrinsic Multidrug Resistance / M. Hernould, S. Gagne, M. Fournier, C. Quentin, C. Arpin // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2008. - Vol. 52, № 34. - P. 1559-1563.
8. Edberg, S. C. Issues for microbial regulation: *Aeromonas* as a model / S. C. Edberg, F. A. Browne, M. J. Allen // *Crit. Rev. Microbiol.* - 2007. - № 33. - P. 89-100.
9. Janda, J. M. 16S rRNA gene sequencing for bacterial identification in the diagnostic laboratory: pluses, perils, and pitfalls / J. M. Janda, S. L. Abbott // *Clin. Microbiol.* - 2007. - № 45. - P. 2761-2764.
10. Kutter, E. Bacteriophages: biology and application / E. Kutter, A. Sulakvelidze // *Crc press.* - 2004. - Vol. 1. - P. 75-85.
11. Conrotto, P. Proteomic approaches in biological and medical sciences: principles and application / P. Conrotto, S. Souchelnytskyi // *Exp. Oncol.* - 2008. - Vol. 30, № 3. - P. 171-180.
12. Burke, V. Correlation of enterotoxicity with biotype in *Aeromonas* spp / V. Burke [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology.* - 1983. - Vol. 18. - P. 1196-1200.
13. *Aeromonas* species in disease of animals / P. J. Gosling, In B. Austin, M. Altwegg, S. Joseph (ed.) // *The genus Aeromonas.* John Wiley & Sons Ltd., West Sussex, England. - 1996. - Vol. 35. - P. 175-95.
14. Granum, P. E. Possible virulence factors of *Aeromonas* spp. From food and water / P. E. Granum, K. O'Sullivan, J. M. Tomas // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* - 1998. - Vol. 21. - P. 131-137.
15. Cutter, E. Bacteriophages. Biology and practical application / E. Cutter, A. Sulakvelidze; scientific editor A. V. Letarov. - Moscow: Scientific World, 2012. - 640 p. - ISBN 978-5-91522-284-6.
16. Identification of the first VIM metallo- β -lactamase-producing multiresistant *A. hydrophila* strain / B. Libisch, C. G. Giske, B. Kovács, T. G. Tóth, M. Füzi // *Clin. Microbiol.* - 2008. - Vol. 46. - P. 1878-1880.
17. Martin-Carnahan, A. *Bergey's manual of systematic bacteriology* / A. Martin-Carnahan, S. W. Joseph // *Aeromonas Stanier 1943, 213AL.* - 2005. - Vol. 2. - P. 557-578.
17. Antimicrobial susceptibilities of *Aeromonas* strains isolated from clinical and environmental sources to 26 antimicrobial agents / Max Aravena-Román, J. J. Timothy Inglis, Barbara Henderson, V. Thomas Riley J Barbara // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2012. - Vol. 56, № 2. - P. 1110.