

УДК 597.552.51:591.2:591.477

## УЛЬЦЕРАТИВНЫЙ ДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЗ ЛОСОСЕВЫХ: ОБЗОР

© 2022 г. Д. С. Провоторов<sup>1</sup>, \*, С. А. Мурзина<sup>1</sup>, Е. П. Иешко<sup>1</sup>, Н. Н. Немова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт биологии Карельского научного центра РАН  
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, 185910 Россия

\*E-mail: provotorov.ds@mail.ru

Поступила в редакцию 24.08.2021 г.

После доработки 21.12.2021 г.

Принята к публикации 14.01.2022 г.

Ульцеративный дермальный некроз (УДН) лососевых (Ulcerative dermal necrosis, UDN) — тяжело протекающее заболевание половозрелых лососевых рыб, характеризующееся массовой смертностью зараженных особей. Некроз сопровождается образованием кожных язв, которые в дальнейшем поражаются вторичными патогенами (например, оомицетами р. *Saprolegnia* или различными патогенными бактериями), что в конечном итоге приводит к летальному исходу. Данное заболевание было зарегистрировано еще в XIX в.; в настоящее время случаи всплеска массового заражения лосося различаются в зависимости от сезона года и региона. Однако только у половины рыб с УДН-подобными поражениями действительно был зарегистрирован УДН на основе всех диагностических критериев данного заболевания. Учитывая данный факт, а также принимая во внимание обнаружение новых симптомов у инфицированных рыб, среди которых кожные кровотечения и красные пятна на коже, в том числе сыпь в области живота, выделяют новое заболевание — “заболевание красной кожи” (Red Skin Disease, RSD), имеющее собственные диагностические критерии наравне с УДН. Решение о регистрации нового заболевания и утверждение его наименования было принято на научном семинаре в ноябре 2019 г. в Норвежском институте природы (NINA, Норвегия). Попытки выяснить этиологию УДН предпринимаются с 60-х годов XX века. Несмотря на то, что большинство исследователей считают природу заболевания вирусной, четких научных подтверждений этому нет. В настоящее время существует крайне мало убедительных данных о происхождении, этиологии, патогенезе, возможных последствиях данного опасного заболевания. В этой связи необходимо расширение комплексных междисциплинарных исследований с использованием современных экспериментальных и информационных методов, что в конечном счете позволит разработать эффективные меры борьбы с заболеванием и создать систему мониторинга и прогнозирования состояния запасов атлантического лосося.

DOI: 10.31857/S0044459622020063

В пресноводных экосистемах северо-запада России сосредоточены основные промысловые запасы атлантического лосося *Salmo salar* L. За последние годы численность лосося существенно снизилась как в связи с прямой деятельностью человека (например, в результате строительства ГЭС и каналов), так и с опосредованной другими негативными факторами, приводящими к модификации естественной среды обитания. В силу указанных причин промысловые запасы лососевых рыб севера России существенно истощены и поддерживаются в немалой степени путем искусственного воспроизводства (Гарлов, Бугримов, 2011; Зубченко, Алексеев, 2020).

Одной из современных проблем сохранения запасов атлантического лосося являются паразитарные и инфекционные болезни. Так, в послед-

ние годы особое внимание уделяется распространению моногенной *Gyrodactylus salaris* — эктопаразита, вызвавшего массовое заражение и гибель молоди лосося во многих реках Норвегии (Heggerget, Johnsen, 1982; Johnsen, Jensen, 1986; Jensen et al., 1991). Массовая гибель молоди атлантического лосося от гиродактилеза в России была отмечена только в р. Кереть (бассейн Белого моря) (Иешко, Шульман, 1994).

С середины второго десятилетия XXI в. во многих европейских реках, в том числе и в России, отмечается ульцеративный дермальный некроз (УДН) лососевых (Ulcerative dermal necrosis, UDN). Это тяжело протекающее заболевание половозрелых особей лососевых рыб, которое обычно развивается во время осеннего нерестового хода, характеризуется появлением на теле рыб специфических

язв и сопровождается массовой смертностью. Предполагается вирусная этиология болезни, хотя на данный момент она достоверно не выяснена (Головина и др., 2003). Некроз сопровождается образованием кожных язв, которые в дальнейшем поражаются вторичными патогенами (например, сапролегнией или различными патогенными бактериями), что в конечном итоге приводит к летальному исходу. Заболеванию подвержены половозрелые особи проходного и жилого атлантического лосося, проходной и жилой кумжи и в меньшей степени радужной форели. Схожее заболевание встречали у хариуса и пеляди (Головина и др., 2003).

Данное заболевание регистрировалось еще в XIX в. под названием “болезнь семги”, и далее оно периодически выявлялось вплоть до середины 1960-х годов, когда инфекция была обнаружена в Юго-Западной Ирландии, а затем постепенно распространилась в реках Британских островов и соседних стран.

Современные случаи вспышки массового заражения лосося различаются по сезонам года и регионам. Смертность в летний сезон была отмечена в Швеции и Финляндии, в то время как микозы были зарегистрированы осенью и в других странах, таких как Польша и Латвия (Weichert et al., 2021). Кроме того, было показано, что, помимо УДН, у рыб наблюдались и другие клинические признаки, такие как кровоизлияния в коже и механические раны (от крючков или нападения тюленей), повреждения плавников и потеря чешуи различной степени.

#### ПЕРВЫЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА И НАБЛЮДЕНИЯ УДН ЛОСОСЕВЫХ РЫБ В ЕВРОПЕ, СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ К НАСТОЯЩЕМУ ВРЕМЕНИ

Впервые термин “ульцеративный дермальный некроз” (УДН) использовал Карбери (Carbery, 1968) для описания и определения состояния кожного покрова лососевых, которое приводило к гибели нерестовой рыбы. Изначально УДН считался новым заболеванием, предположительно связанным с антропогенным загрязнением среды обитания. Однако позднее было установлено, что регистрируемое состояние рыб было идентично тому, что нерегулярно описывалось со второй половины XIX в. (Roberts, 1993).

Первое описание случаев заражения лосося относится к рекам, впадающим в залив Солуэй (Stirling, 1880). В отчете рыболовной инспекции Англии и Уэльса от 1882 г. отмечалось, что спорадические вспышки УДН наблюдались в течение многих лет до 1868 г. (Roberts, 1993). Доклады о случаях массового заражения сопровождались

описанием проявлений болезни, в том числе их макроскопических особенностей, что не оставляет сомнений в том, что заболевание, известное в тот период как “болезнь лосося”, и нынешнее — УДН — фактически одно и то же (Roberts, 1993).

В последующие годы проводились экспериментальные исследования по определению этиологии заболевания. Так, Смит (Smith, 1878) был убежден, что причиной заболевания являлся фикомицет *Saprolegnia ferax*, в настоящий момент известный как *S. diclina* (Willoughby, 1978). Существовало мнение (Hume Patterson, 1903), что заболевание можно воспроизвести, используя культуру микроорганизма, известную как *Bacillus salmonis-pestis*, однако в последующих исследованиях Биссета (Bisset, 1946) было показано, что культуры этой бактерии на самом деле представляли собой смесь *Aeromonas hydrophila* и *Pseudomonas fluorescens*, которые являются известными признанными патогенами рыб, но они не связаны с характерным некрозом кожи УДН.

Регистрируемое в 1880-х годах заболевание постепенно исчезло из большинства рек на последующие несколько десятилетий, но даже в первые годы XX в. спорадические вспышки наблюдались на некоторых реках (Grimble, 1913), и появления случайных особей с подобными поражениями были описаны без связи с повсеместной смертностью рыб (Jones, 1959; Robinson, 1963).

В XX в. массовая вспышка УДН произошла в 1960-е годы. Первоначально зарегистрированное на юго-западе Ирландии (1964 г.), заболевание постепенно распространилось почти на все реки Британских островов и впоследствии на соседние районы — страны континентальной Европы (Франция, Бельгия, Испания, Португалия, Швейцария, ФРГ, Австрия, Болгария), в том числе на Скандинавские страны (Швеция, Норвегия, Финляндия) (Roberts, 1993). В сильно пораженных реках Ирландии и Шотландии заболеваемость нерестового стада лосося и кумжи иногда достигала 25% (Бауер и др., 1977). Через два–три года после первых случаев заболевания лососевых болезнь достигала максимума, после чего шла на убыль. К середине 1970-х эпизоотия снова пошла на спад, и до настоящего времени массовых вспышек не наблюдалось.

В последние годы сообщения о повышении уровня заболеваемости лососевых рыб стали поступать из нескольких стран Балтийского региона (ICES, 2018). Основываясь на этих сведениях, можно сделать общие выводы о текущей эпизоотической ситуации в отдельных акваториях. Например, с 2014 г. возросло количество отчетов от рыбаков и местных природоохранных органов Швеции и Финляндии, где регистрируются ослабленные или погибшие особи лососевых (ICES,

2018). У этих рыб наблюдали различную степень повреждений кожи: от более легкой эритемы (покраснение кожи, вызванное приливом крови) и кровотечений до УДН-подобных, а также более серьезных язв и травм, за которыми обычно следуют вторичные грибковые инфекции, вызывающие летальный исход (SVA, 2017). Не только у атлантического лосося, но и у других видов рыб, таких как кумжа, сиг и хариус, были отмечены похожие симптомы.

Распространенность УДН у лососевых значительно варьировала в зависимости от географии рек и по годам. По некоторым рекам пока нет сообщений о повышении уровня смертности лососевых рыб. При этом известно, что значительные вспышки УДН произошли в р. Торнионйоки (2014–2015 гг.), протекающей по территории Швеции и Финляндии, а также в шведских реках Мёррумсон (2014–2017 гг.), Каликсэльвен (2015 г.), Льюнган (2016 г.), Умеэльвен и ее притоке Винделэльвен (2015–2017 гг.). В некоторых из них количество погибших рыб было значительным, однако количественные оценки общего уровня смертности отсутствуют.

Шведский национальный ветеринарный институт (SVA, Швеция) и Финское продовольственное Агентство по безопасности (Evira, Финляндия) в 2015 и 2016 гг. провели ряд исследований, направленных на установление причины данного заболевания, результаты были широко представлены в отчете Международного Совета по исследованию моря (ICES, 2018). Проведенный в 2015 г. анализ особей лосося из р. Торнионйоки позволил обнаружить, что у некоторых из отобранных рыб наблюдались симптомы, подобные УДН. В 2016 г. были проведены посевы на вирусы и бактерии, полученные результаты не дали однозначных ответов, при этом в некоторых случаях бактерий, связанных с возникновением очагов поражения, не было выявлено. Согласно отчету ИКЕС, с помощью секвенирования следующего поколения (new generation sequencing, NGS) для рыб с эритемой установлены герпес-вирусы и иридовирусы, которые могут вызывать поражения кожи, но отмечается, что полученные результаты требуют дальнейшего изучения. Представляется возможным, что вспышки заболевания в лососевых реках Швеции и Финляндии в последние годы имеют общие причины. В ближайшее время Шведский национальный ветеринарный институт планирует провести дальнейшие исследования развития заболевания и его причин.

Ухудшение эпизоотической ситуации у лосося, идущего на нерест в реки Швеции, продолжалось и в 2017 г. Симптомы заболевания напоминали те, что были в предыдущие годы, хотя имели различные проявления в зависимости от конкретной реки.

Наиболее серьезные проблемы были отмечены в шведских реках Мёррумсон, Умеэльвен и Винделэльвен, где наблюдалась высокая частота встречаемости взрослых особей лосося с повреждением кожных покровов. Помимо этого, поведение и состояние лосося из нескольких рек, используемых для рыборазведения, описывалось как вялое, с быстро развивающейся грибковой инфекцией и высоким процентом смертности в инкубаторе задолго до нереста. Некоторые шведские рыболовные заводы, занимающиеся компенсационным рыборазведением, расположенные на реках Ангерманэльвен, Умеэльвен, Люснан, также испытывали трудности с получением достаточного количества взрослых особей для набора маточного стада (ICES, 2018).

В конце 2017 г. впервые получены сообщения о преднерестовой смертности кумжи и лосося в р. Гауя в Латвии. Так же как в лососевых реках Швеции, рыба описывалась как апатичная; она медленно реагировала на раздражители, и ее можно было с легкостью отловить. Визуальный осмотр производителей установил наличие большого числа кожных ран с грибковыми поражениями. Отдельные образцы кумжи и лосося из р. Гауи были исследованы на наличие вирусов. Среди вирусов были обнаружены: вирус инфекционного некроза гемопоэтической ткани (IHNV), вирус геморрагической септицемии (VHSV) и вирус инфекционного некроза поджелудочной железы (IPNV). Бактериальное заражение было представлено *Aeromonas salmonicida*, *A. hydrophila*, *Yersinia* spp., *Salmonella* spp., *Pseudomonas* spp. и *Plesiomonas* spp. Паразитологическое исследование проводилось совместно с гистологическим анализом ран. Установлено, что указанные выше возбудители не являлись причиной наблюдаемых заболеваний и преднерестовой смертности рыб в реках Латвии (ICES, 2018).

В этот же период в Польше во многих кумжевых реках возникли серьезные проблемы, связанные с эпизоотической ситуацией. Как и в северных лососевых реках, заболеваемость в реках Польши изменяется во времени, характеризуясь пиками и спадами. Пораженная рыба демонстрирует УДН-подобные повреждения кожи, за которыми следуют грибковые инфекции, в итоге вызывающие высокую смертность. Подобные симптомы были обнаружены у кумжи, лосося и хариуса. Ветеринарные исследования проводились, но однозначных выводов не было сделано, и не было выявлено каких-то уникальных вирусов или бактерий. В 2017 г. снова была обнаружена кумжа с симптомами УДН, при этом не только в реках области Померании, но и в р. Висла — одной из центральных водных артерий Польши.

Согласно отчету ИКЕС (ICES, 2018), до настоящего времени не поступало сообщений о проблемах с УДН-подобными заболеваниями у лососевых рыб в реках Литвы и Эстонии.

В 2019 г. в пяти европейских странах (Дании, Ирландии, Норвегии, Великобритании (Шотландии), Швеции) были проведены исследования производителей идущего в реки на нерест атлантического лосося. Обследованные особи имели наружные признаки заболевания, начиная с четко локализованных красных пятен или высыпаний на нижней части живота до случаев дальнейшего прогрессирования к внешним поражениям, изъязвлениям и кровотечениям, а затем к летальному исходу при вторичных грибковых поражениях. Отмечалось, что данное заболевание в основном наблюдалось у особей атлантического лосося с одной зимовкой в море в период с конца мая до середины августа. Подобных сводок и сведений из Гренландии, Канады или США не поступало (ICES, 2020).

В России заболеваемость атлантического лосося УДН показана с 2015 г. в реках Кола и Тулома (бассейн Баренцева моря, Кольский полуостров) (Калинина, 2018), а с 2019 г. гибель анадромного лосося зафиксирована также в р. Умба. При этом у лосося из рек Кола и Умба к уже известным симптомам заболевания добавлялось покраснение брюшка и боковой части тела (геморрагические поражения), что было отмечено ранее в реках других европейских стран. Установлено, что если у лосося из р. Кола случаи заболевания с данными симптомами были единичными, то у всех обследованных рыб из р. Умба наблюдались подобные покраснения (ICES, 2020). Проведенные исследования по установлению причин массовой гибели атлантического лосося и постановке диагноза не показали наличия возбудителей болезней, встречающихся в аквакультуре, что отклонило предположение о заражении дикой популяции от культивируемых рыб. В качестве причины гибели дикой рыбы рассматривался УДН (ICES, 2020). Тем не менее сохраняются опасения, что дикий лосось может заразить рыбу, выращиваемую в аквакультуре.

Необходимо отметить, что только у половины рыб с УДН-подобными поражениями был диагностирован типичный УДН на основе всех диагностических критериев данного заболевания (Weichert et al., 2021). Учитывая этот факт, а также принимая во внимание обнаружение новых симптомов у инфицированных рыб (кожные кровотечения, красные пятна на коже, в том числе сыпь в области живота), на научном семинаре в ноябре 2019 г. в Норвежском институте природы (NINA, Норвегия) было принято решение выделить новое заболевание, которое получило

название “заболевание красной кожи” (Red Skin Disease, RSD), имеющее собственные диагностические критерии наравне с УДН. В семинаре приняли участие ученые и специалисты широкого круга – ветеринары, ихтиологи и представители рыбопромышленной отрасли из семи европейских стран: Дания, Финляндия, Ирландия, Норвегия, Россия, Швеция и Великобритания (Weichert et al., 2021). Одним из ключевых решений семинара стало предложение о необходимости создания общей международной базы данных для отслеживания будущих случаев RSD (ICES, 2020).

### ПОПЫТКИ УСТАНОВИТЬ ЭТИОЛОГИЮ УДН-ЗАБОЛЕВАНИЯ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заболевание УДН представляет собой прогрессирующий цитолитический некроз эпидермальных мальпигиевых клеток, ограниченный определенными участками на теле (Roberts, 1993). При попадании рыбы в пресную воду во время анадромной миграции она становится мишенью для поражения рядом условно-патогенных микроорганизмов, основным из которых является оомицет *Saprolegnia diclina*. Заражение данным патогеном приводит к образованию язвы за счет активности грибка, гибель рыб наступает либо от вторичной бактериальной инфекции, либо, чаще, от недостаточности кровообращения в результате осмотической гемодилюции (повышенного содержания воды в крови), вызванной большой площадью язвы (Roberts, 1993).

Заболеванию подвержены производители атлантического лосося, морской и ручьевой форели (кумжи), в меньшей степени радужной форели. В литературе отмечается, что летом пораженные рыбы встречаются редко. Вспышка заболевания происходит в первую очередь в холодные месяцы года и обычно сохраняется на высоком уровне в течение трех–четырёх лет в речной системе, после чего постепенно идет на спад (Roberts, 1993). В естественных водоемах заболевание наблюдается у идущего на нерест лосося обычно осенью при температуре 10°C и ниже. В хозяйствах, имеющих собственное стадо производителей, заболевание длится несколько месяцев в холодное время года. В экспериментальных условиях заболевание развивается и при 15°C. При заражении рыб контактным путем инкубационный период составляет трое суток, его продолжительность удлиняется с понижением температуры (Головина и др., 2003). Было высказано предположение, что наличие сточных вод в реке может благоприятствовать развитию некроза (Ванятинский и др., 1979).

По-видимому, преднерестовая гормональная перестройка в организме рыб и снижение температуры являются факторами, индуцирующими заболевание. Восприимчивость к заболеванию увеличивается при низкой температуре воды, в сезон нереста, когда для рыб также отмечаются гормональные и поведенческие изменения, снижается потребление пищи (Pilcher, Fryer, 1980).

К числу поведенческих изменений относят также отделение больных особей от стаи и концентрацию в местах со спокойным течением, повышенную возбудимость и нарушение координации движений (стремительное плавание у самой поверхности и выпрыгивание из воды, вращательные движения) (Головина и др., 2003).

Известно, что самцы заражаются примерно в 2 раза чаще, чем самки (Pilcher, Fryer, 1980). Также у самцов и самок существуют различия в распределении пораженных участков на поверхности тела (Ciepliński et al., 2018a). Так, у самцов наиболее часто поражается дорсальная поверхность тела, включая передний конец спинного плавника и жировой плавник. У самок наиболее зараженными участками являются дорсальная часть головы и хвостовой стебель. В целом язвенные поражения развиваются на разных участках тела, но чаще на не покрытых чешуей местах — голове, жаберных крышках, жировом плавнике. Первый визуальный признак — появление тонких колец или полуколец темного цвета диаметром несколько миллиметров. Затем внутри колец начинается рост паразитических грибов в виде беловато-сероватых образований кольцевой формы. После чего появляются хорошо различимые в воде небольшие сероватые участки диаметром 1–3 мм, которые постепенно увеличиваются в размерах до нескольких сантиметров. На этой стадии небольшие язвы могут заживать (Головина и др., 2003).

Было отмечено (Lounatmaa, Janatuinen, 1978), что уже заходящий из моря лосось может иметь типичные поражения. Болезнь продолжается далее и в пресной воде. Пилчер и Фрайер (Pilcher, Fryer, 1980), напротив, считают, что рыба, выловленная сетью в приливных водах, не имеет признаков грибковой инфекции, а заражение, вероятнее всего, происходит в период, когда рыба поднимается по реке к нерестовым участкам. Сапролегниоз поражает лососевых во время пресноводных стадий жизненного цикла. Сапрофитные грибки р. *Saprolegnia* spp. не выживают в морской воде, поэтому во время морских стадий жизненного цикла проходные лососевые рыбы не инфицированы (Ciepliński et al., 2018a).

Одни из первых исследований пораженной рыбы были проведены Йенсеном (цит. по: Carbery, Strickland, 1968), рассмотревшим клиниче-

скую картину миксобактериальной инфекции, характерной прежде всего для рыб в теплых водах. В дальнейшем были предприняты попытки подтвердить диагноз, сделанный Йенсеном (цит. по: Carbery, Strickland, 1968). Несмотря на то, что удалось выделить ряд бактерий из пораженной рыбы, предположение о миксобактериальной инфекции не было доказано. На данный момент нет никаких доказательств того, что заболевание вызвано миксобактерией, так же, как нет доказательств первичной роли каких-либо других бактерий в этиологии заболевания (Roberts, 1993).

Рядом исследователей (Carbery, Strickland, 1968; Kinkelin, Turdu, 1972; O'Brien, 1974) были проведены эксперименты с целью выявления инфекционной природы заболевания и изучения возможности передачи инфекционного агента в воде. В одной из первых подобных работ (Carbery, Strickland, 1968) использовали гомогенаты образцов поражений кожи, почек, селезенки и крови зараженной рыбы. Гомогенаты пропускались через пористые мембранные фильтры, полученный фильтрат использовался для прививания здоровых особей лосося. Объем выборки был небольшой, в итоге две из восьми привитых рыб через девять дней после инокуляции продемонстрировали поражения, типичные для УДН.

В других работах (Kinkelin, Turdu, 1972; Murphy, 1973), где основным объектом исследований была кумжа, были проведены исследования с аналогичными фильтрами, свободными от бактерий и грибов. В исследовании О'Брайена (O'Brien, 1974) проведено прививание лосося, кумжи и радужной форели кипяченым фильтратом, полученным из кожных язв лосося. Особи, которым вводили такой фильтрат, не проявляли признаков заболевания. Данные эксперименты показали, что заболевание может быть вызвано инокуляцией фильтрата поражений, свободных от бактерий и грибов, и что такие экспериментальные инфекции могут передаваться последовательно от одной группы атлантического лосося или кумжи к другой. У большинства (не у всех) привитых рыб наблюдались симптомы УДН. Радужная форель, по сравнению с другими лососевыми рыбами, оказалась менее восприимчивой к инфекции. Таким образом, результаты исследований (O'Brien, 1974; Pilcher, Fryer, 1980) указывают на то, что возбудителем заболевания может быть вирус. Основываясь на данном положении, были предприняты попытки выделить вирус из зараженной УДН рыбы путем культивирования тканей пораженных особей с применением ультрацентрифугирования и дальнейшим анализом электронной микроскопией, но никакие из этих попыток не увенчались успехом. При этом находятся работы (Kinkelin, Turdu, 1972), в которых

утверждалось о проведении успешных экспериментов по передаче заболевания между особями рыб, демонстрируя воспроизводимость результатов, полученных ранее (Carbery, Strickland, 1968). Однако, как указывает Робертс (Roberts, 1993), в дальнейшем повторить подобные результаты все-таки не удалось.

Коллектив финских ученых (Lounatmaa, Janatuinen, 1978) провел исследования пораженных тканей рыб, инфицированных УДН, с помощью световой и электронной микроскопии. Обнаружены бактерии, большинство из которых являлись грамотрицательными кокками. В очагах поражения также были установлены и другие грамотрицательные бактерии. Поврежденные участки у зараженных рыб легко обнаружить макроскопически, поскольку они заселены паразитическими грибами. Во всех образцах были обнаружены многочисленные компактные электронно-плотные вирусоподобные частицы, выглядящие как кластеры, окруженные мембраной, или расположенные свободно в цитоплазме. Размер частиц варьировал от 30 до 33 нм в диаметре.

Установление факта наличия вирусоподобных частиц размером 30–33 нм на язвах больных особей рыб было прорывным наблюдением. Существенным является то, что эти частицы не были обнаружены в клетках контрольных образцов. Компактная форма и размер частиц согласуются с известными данными для РНК-пикорнавируса (Lounatmaa, Janatuinen, 1978), который на сегодняшний день не был обнаружен у рыб. Интересно, что размер и форма частиц также согласуются с таковыми  $\beta$ -частиц гликогена (Lounatmaa, Janatuinen, 1978). Таким образом, роль обнаруженных в исследовании частиц в заболевании остается неизвестной (Головина и др., 2003).

На основании результатов гистологических исследований установлено, что грибковая инфекция играет вторичную роль в патогенезе и патологии УДН (Roberts, 1993). При этом в определенный период времени существовали полярные мнения относительно данного положения. Так, Смит (Smith, 1878) утверждал, что оомицеты *r. Saprolegnia*, несомненно, являются этиологическим агентом УДН. При этом ряд других исследователей (Carbery, 1968; Stuart, Fuller, 1968; Roberts, 1972; Willoughby, 1978) заключают отсутствие первопричины заболевания плесневыми грибами, которые всегда присутствуют в умеренных пресных водах и являются постоянным значительным грибковым патогеном.

В недавнем исследовании (Pełkala-Safińska et al., 2020) обнаружили у пораженной УДН кумжи признаки заражения грибковым патогеном *Fusarium* sp. Это первое и единственное на данный момент сообщение о заражении кумжи пред-

ставителями данного рода аскомицетовых грибов. Несмотря на то, что в последние годы было опубликовано несколько отчетов о разнообразии грибов и микотоксинов в аквакультуре, данные, связывающие присутствие грибов *r. Fusarium* и их микотоксинов в рыбе, пораженной УДН, отсутствуют. Авторы предположили, что грибок может играть свою роль в этиологии УДН, однако для выяснения вопроса требуются дальнейшие исследования. Известно, что фузариум пасленовый *F. solani* вызывает язвенные поражения у некоторых акул, а также вместе с другими видами *r. Fusarium* — так называемую болезнь черных жабр у ракообразных.

В период с 1967 по 1968 год было проведено подробное клинико-патологическое исследование более 150 особей лосося и морской форели (Roberts et al., 1970). В ходе исследования описан ряд поражений кожи, возникающих при заболевании, которые варьировали от небольших серо-белых участков огрубевшей кожи до глубоких язв, поражающих голову, с наличием мицелия грибка. В работе особое внимание было уделено описанию ранних стадий поражения кожи с помощью гистологических и гистохимических методов с применением электронной микроскопии. Авторами предложено разделить варианты поражения, фиксируемые у рыб, на четыре последовательных стадии.

Первичные поражения при визуальном осмотре идентифицируются как небольшие сероватые пятна (домикотическая стадия) или более обширные сероватые язвенные зоны, обычно лишенные грибка, располагающиеся часто с двух сторон, вокруг спинной комиссуры жаберной крышки, над глазами или вдоль рыла. В остальном по результатам гистоморфологического анализа рыба с такими признаками признавалась нормальной. При этом небольшие изменения кожных покровов были ограничены дегенерацией меланофора, в то время как в эпидермисе наблюдалось набухание и дегенерация мальпигиевых клеток. Многие из них имели кариолитические ядра нестандартной формы. В очагах таких поражений базальный и/или надбазальный слои содержали область полной дегенерации мальпигиевых клеток. Такие поражения наблюдались только у рыб, полученных из морских сетей или выловленных в устьях рек. Вторая стадия развития УДН у пораженных рыб наступала, когда все поверхностные слои эпидермиса отшелушивались и оставался только один слой или изолированные участки клеток на поверхности базальной мембраны. На третьей стадии базальная мембрана все еще была неповрежденной, но над ней не было эпителия, и, что необычно для эпителиальных язв рыб, отсутствовала тенденция к миграции эпителия с краев язвы

внутрь (Roberts, Bullock, 1976). Заключительный этап развития язвы у зараженной рыбы наступал, когда базальная мембрана была нарушена и происходила инвазия грибка.

В нормальных условиях поверхностные клетки эпидермиса рыб постоянно замещаются (Roberts, 1993) и образуют плотные контакты, чего нет в образцах, инфицированных УДН. У высших позвоночных похожие проявления некроза мальпигиевого слоя обычно связаны с группой аутоиммунных заболеваний (пузырчатка). Была предпринята попытка (Roberts, 1972) по сенсибилизации особей лосося к выработке антиэпителиальных антител и их обнаружения у рыбы, пораженной УДН. Было установлено, что здоровый лосось действительно вырабатывает антиэпителиальные антитела, но такие антитела не были обнаружены в пораженных УДН рыбах.

Имеются свидетельства того, что регулярная обработка рыбы малахитовым зеленым снижает грибковую инфекцию, при этом происходит постепенное заживление поражений, эпителиальная ткань в конечном итоге прорастает от края язвы, а количество субэпидермальных меланоцитов увеличивается (Roberts, 1993).

Установлено, что существенным фактором развития УДН является отсутствие слизи на поверхности кожи (Johansson, 1982). Известно, что слизистый слой является основным барьером для потенциальных патогенов окружающей среды (Willoughby, 1978). Таким образом, снижение функции слизистых клеток следует рассматривать как характерный признак заболевания. Макро- и микроскопический анализ здоровых особей показывает, что споры грибов прикрепляются к слизи, задерживаясь на ней, тем самым препятствуя проникновению патогенов ближе к эпителию. Известно, что количество слизистых клеток у лосося, нагуливающегося в морской воде, ниже (механизм адаптации к соленостным условиям среды), чем у пресноводных (Roberts, 1972), что сказывается и на уязвимости производителей в момент их миграции в пресные водотоки на нерест. Очевидно, что комплекс факторов экзогенной и эндогенной природы определяет восприимчивость лососевых рыб к заболеванию. Так, выявлено (O'Brien, 1974), что повышенный уровень кортикостероидов, характерный для мигрирующего в реку лосося, повышает уязвимость и восприимчивость к инфекционным заболеваниям.

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ УДН-ПОДОБНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Инфекционная причина заболевания до сих пор остается неизвестной на фоне серьезных всплесков УДН среди популяций атлантического лосося, которые неизбежно приводят к массовой гибели (SVA, 2017). В последние годы для выяснения этиологии этих заболеваний уже имеющиеся представления и знания дополняются результатами исследований по изучению гематологических и биохимических показателей инфицированных производителей лососевых рыб. Однако следует отметить, что даже подобных комплексных исследований недостаточно.

В одной из недавних работ (Ciepliński et al., 2018b) было проведено исследование изменения гематологических параметров у зараженных УДН производителей кумжи. Выявлено, что неконтролируемое водопоглощение, вызванное нарушением целостности кожных покровов, приводит к снижению гематологических показателей, таких, например, как концентрация общего белка и альбумина в плазме, которые участвуют в поддержании необходимого для нормальной жизнедеятельности осмотического давления. В то же время наблюдалось повышение уровня мочевины, что может указывать на развитие дисфункции жаберного аппарата, так как значительная часть мочевины у рыб выводится через жабры. Помимо этого, у рыб на нелетальных стадиях заболевания наблюдалось небольшое увеличение уровня гемоглобина по сравнению со здоровыми особями. Предполагается, что на первых стадиях УДН-подобной инфекции активируются физиолого-биохимические механизмы, компенсирующие состояние гипоксии, вызванной нарастающей дыхательной недостаточностью. При этом у особей, находящихся на грани летального исхода, количество эритроцитов значительно ниже по сравнению со здоровой рыбой. Таким образом, результаты исследования (Ciepliński et al., 2018b) согласуются с ранее полученными данными (Roberts, 1993) о том, что осмотическая гемодилюция, вызванная нарушением кожных покровов, играет значительную роль в патогенезе заболевания.

В рамках данного раздела обзора приведем для сравнения краткие результаты исследования (Weichert et al., 2021) по изучению УДН-подобного поражения кожи RSD, в котором проводился поиск биохимических маркеров данного заболевания. Авторами была установлена корреляция между уровнем глюкозы и развитием заболевания у атлантического лосося. В большинстве случаев отмечалась стресс-индуцированная гипергликемия: уровень глюкозы в крови был особенно высоким у пораженных рыб. Более того, обнаруже-

ны нейтрофилия и нейтропения у особей на терминальной стадии заболевания. При увеличении патогенной нагрузки острая нейтропения может указывать на экстравазацию нейтрофилов (Clauss et al., 2008) с последующим снижением нейтрофилов в крови. Известно, что количество нейтрофилов резко уменьшается при стремительном и неконтролируемом развитии бактерий (Belon et al., 2014). Кроме того, показано (Weichert et al., 2021), что количество моноцитов и макрофагов достоверно коррелирует с прогрессией RSD-заболевания, что указывает на активацию защитных механизмов врожденного иммунитета. Далее, обнаружена положительная корреляция между активностью системы комплемента (часть иммунной системы, отвечающая за неспецифическую защиту от бактерий и других возбудителей) и нарушением кожных покровов, тогда как другие признаки заболевания демонстрируют отрицательную корреляцию. Предполагается, что нарушение покровов может вызвать иммунную реакцию, но в момент прогрессирования заболевания активность системы комплемента снижается. Это может свидетельствовать о том, что потенциальные патогены, первоначально проникающие через поврежденные покровы, обнаруживаются системой комплемента, в то время как развитие вторичного микоза не активирует систему комплемента (Weichert et al., 2021). Кроме того, обнаружены значимые отрицательные корреляции между проявлениями заболевания и уровнями ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ , что указывает на компенсаторный ответ зараженных особей. В результате чего наблюдается гемодилюция в среде с более низким осмотическим давлением (пресная вода). Обширное поражение кожных покровов, и в особенности при грибковой инфекции, нарушает целостность кожи, резко снижая ее естественную барьерную функцию. Подобный путь проникновения и действия патогенов был описан и для атлантического лосося, пораженного УДН: как только базальная мембрана разрушается, поражение грибковой инфекцией приобретает взрывной характер (Roberts, 1993).

Обнаружено, что уровень свободного трийодтиронина (Т3) отрицательно коррелирует с проявлением заболевания, в то время как уровень свободного тироксина (Т4) указывает на положительную корреляцию, что свидетельствует о нарушении регуляции гормонов щитовидной железы. Является ли нарушение общей стрессовой реакции (например, из-за осморегуляторного стресса) или это связано с общей причиной патогенеза, остается неизвестным (Weichert et al., 2021). Интересно, что в ходе исследования биомаркеров печени, в частности биомаркеров окислительного стресса, обнаружено отсутствие корреляции с

RSD, что указывает на второстепенную роль окислительного стресса в патогенезе (Weichert et al., 2021). Анализ содержания тиамин в образцах печени выявил признаки изменения его метаболизма. У пораженной рыбы поддерживается постоянный уровень тиаминпирофосфата, в то время как свободный тиамин снижается. Полученный результат может отражать более низкий уровень свободного тиамин или демонстрировать более высокую потребность в его метаболите пирофосфате ввиду активизации иммунной системы (Manzetti et al., 2014).

Таким образом, в исследованиях биохимического статуса рыб с признаками RSD и предпринимаемых попытках выявления биохимических маркеров этого заболевания (Weichert et al., 2021) показано, что RSD у атлантического лосося проявляется в значительной осмотической гемодилюции, нарушении обмена углеводов, в частности глюкозы, и изменении параметров иммунной системы. Хотя воспалительная реакция и гемодилюция определенно являются следствием заболевания, роль наблюдаемых физиолого-биохимических изменений в этиологии заболевания требует прояснения, равно как и определение диапазона компенсаторной реакции организма. Результаты изучения общих биомаркеров окислительного стресса, а также неферментативных антиоксидантов у атлантического лосося дают основания предполагать, что окислительный стресс не играет значительной роли в этиологии заболевания RSD. Кроме того, показано отсутствие связи активности ацетилхолинэстеразы в мозговой и мышечной ткани с проявлением заболевания. В рамках исследования сделан вывод о том, что RSD-заболевание не связано с загрязнением среды, вызывающим нейротоксичность или окислительный стресс. Полученные результаты вносят существенный вклад в планирование и проведение последующих исследований по изучению этиологии как RSD, так и УДН у лососевых рыб, актуальность которых имеет неоспоримый фундаментальный и прикладной характер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обзор существующих представлений о заболевании лососевых — ulcerативном дермальном некрозе, язвенном некрозе кожи (УДН) — показывает, что после продолжительного периода отсутствия (с 1970-х годов) данного заболевания, в последние годы во многих пресноводных реках Европы и России регистрируется его массовая вспышка. Возобновление заболевания УДН в середине XX в., как и более ранние вспышки, совпало с увеличением численности промысловых запасов атлантического лосося, которые впослед-

ствии резко сократились. Исследования последних лет дополняют сведения о состоянии инфицированных особей, а также протоколах оценки здоровья лососевых рыб, что, несомненно, важно при разработке научных и практических действий по сохранению и восстановлению естественных лососевых популяций, при этом продолжает оставаться нерешенным главный вопрос — о происхождении и природе заболевания. Одно из мнений (Roberts, 1993) сводится к представлению о том, что УДН — это циклическое заболевание, связанное с пиками цикла воспроизводства атлантического лосося, из чего следует ожидать возобновления УДН-подобных заболеваний производителей лосося до середины XXI в. Исходя из нынешней ситуации, данное предположение, судя по всему, оказалось верным.

Принимая во внимание то, что до настоящего времени накоплено крайне мало сведений о происхождении, этиологии, патогенезе, а также возможных последствиях этого опасного заболевания, необходимо расширение комплексных междисциплинарных исследований с использованием современных методов. В конечном итоге синергия и направленность таких усилий позволит разработать эффективные меры борьбы с заболеванием и создать систему мониторинга и прогнозирования состояния запасов лососевых рыб для сохранения естественных популяций.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ

Материал подготовлен в рамках ГЗ КарНЦ РАН № 0218-2019-0076, FMEN-2022-0006.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит результатов каких-либо исследований с использованием животных в качестве объектов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бауер О.Н., Мусселиус В.А., Николаева В.М., Стрелков Ю.А., 1977. Ихтиопатология. М.: Легкая и пищ. пром-сть. 432 с.
- Ванятинский В.Ф., Мирзоева Л.М., Поддубная А.В., 1979. Болезни рыб. М.: Пищ. пром-сть. 232 с.
- Гарлов П.Е., Бугримов Б.С., 2011. Инновационные аспекты биотехники заводского воспроизводства популяций рыб // Рыбоводство и рыбное хоз-во. № 7. С. 28–35.
- Головина Н.А., Стрелков Ю.А., Воронин В.Н. и др., 2003. Ихтиопатология. М.: Мир. 448 с.
- Зубченко А.В., Алексеев М.Ю., 2020. Биологическое разнообразие популяции атлантического лосося (*Salmo salar* L.) р. Кола (Мурманская область) в условиях антропогенного воздействия // Биологическое разнообразие: изучение, сохранение, восстановление, рациональное использование. Мат-лы II Междунар. науч.-практ. конф. Керчь, 27–30 мая 2020 г. Симферополь: ИТ “АРИАЛ”. С. 314–318.
- Иешко Е.П., Шульман Б.С., 1994. Паразитофауна молоди семги некоторых рек Карельского побережья Белого моря // Экологическая паразитология. Петрозаводск: КарНЦ РАН. С. 45–53.
- Калинина Н.Р., 2018. Комитет по ветеринарии Мурманской области. Годовой отчет за 2017 год. Мурманск. 78 с.
- Belon C., Gannoun-Zaki L., Lutfalla G., Kremer L., Blanc-Potard A.B., 2014. *Mycobacterium marinum* MgtC plays a role in phagocytosis but is dispensable for intracellular multiplication // PLoS One. V. 9. № 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116052>
- Bisset K.A., 1946. The effect of temperature on non-specific infections of fish // J. Pathol. Bacteriol. V. 58. № 2. P. 251–258.
- Carbery J.T., 1968. Ulcerative dermal necrosis of salmonids in Ireland // Symp. Zool. Soc. Lond. V. 24. P. 39–49.
- Carbery J.T., Strickland K.L., 1968. Ulcerative dermal necrosis (UDN) // Ir. Vet. J. V. 22. P. 171–175.
- Ciepliński M., Kasprzak M., Grandtke M., Giertych M.J., Steliga A., 2018a. Pattern of secondary infection with *Saprolegnia* spp. in wild spawners of UDN-affected sea trout *Salmo trutta* m. *trutta* (L.), the Słupia River, N Poland // Oceanol. Hydrobiol. Stud. V. 47. № 3. P. 230–238.
- Ciepliński M., Kasprzak M., Grandtke M., Steliga A., Kamiński P., Jerzak L., 2018b. The impact of UDN on selected blood parameters of female sea trout *Salmo trutta* m. *trutta* (L.) spawners // AUPC Studia Naturae. V. 3. № 2. P. 7–16.
- Clauss T.M., Dove A.D.M., Arnold J.E., 2008. Hematologic disorders of fish // Vet. Clin. North Am. Exot. Anim. Pract. V. 11. № 3. P. 445–462.
- Grimble A., 1913. The Salmon Rivers of Scotland. L.: K. Paul, Trench, Trübner & Co. 309 p.
- Heggberget T.G., Johnsen B.O., 1982. Infestations by *Gyrodactylus* sp. of Atlantic salmon, *Salmo salar* L., in Norwegian rivers // J. Fish Biol. V. 21. № 1. P. 15–26.
- Hume Patterson J., 1903. On the cause of salmon disease, a bacteriological investigation. Fisheries Board of Scotland and Salmon Fisheries Cd. 1544. Glasgow: HMSO. 52 p.
- ICES, 2018. Salmon, Baltic, and Trout Assessment Working Group. Report of the Baltic Salmon and Trout Assessment Working Group (WGBAST), 20–28 March 2018, Turku, Finland. 369 p.

- ICES, 2020. Report of the Working Group on North Atlantic Salmon (WGNAS). ICES Scientific Reports. V. 2. № 21. 358 p.
- Jensen A.J., Johnsen B.O., Heggberget T.G., 1991. Initial feeding time of Atlantic salmon, *Salmo salar*, alevins compared to river flow and water temperature in Norwegian streams // Environ. Biol. Fishes. V. 30. № 4. P. 379–385.
- Johansson N., 1982. Studies on the pathology of ulcerative dermal necrosis (UDN) in Swedish salmon, *Salmo salar* L., and sea trout, *Salmo trutta* L., populations // J. Fish Dis. V. 5. № 4. P. 293–308.
- Johnsen B.O., Jensen A.J., 1986. Infestations of Atlantic salmon, *Salmo salar*, by *Gyrodactylus salaris* in Norwegian rivers // J. Fish Biology. V. 29. № 2. P. 233–241.
- Jones J.W., 1959. The Salmon. L.: Collins. 192 p.
- Kinkelin P., de Turdu Y., le, 1972. L'enzootie d'ulcerative dermal necrosis du saumon (*Salmo salar* L.). 1. Rapport preliminaire // Bull. France Piscicult. V. 43. P. 115–125.
- Lounatmaa K., Janatuinen J., 1978. Electron microscopy of an ulcerative dermal necrosis (UDN)-like salmon disease in Finland // J. Fish Dis. V. 1. № 4. P. 369–375.
- Manzetti S., Zhang J., Spoel D., van der, 2014. Thiamin function, metabolism, uptake, and transport // Biochemistry. V. 53. № 5. P. 821–835.
- Murphy T., 1973. Ulcerative dermal necrosis (UDN) of salmonids—a review // Ir. Vet. J. V. 27. № 5. P. 85–90.
- O'Brien D.J., 1974. Use of lesion filtrates for the transmission of UDN (ulcerative dermal necrosis) in salmonids // J. Fish Biology. V. 6. № 4. P. 507–511.
- Pekala-Safińska A., Jedziniak P., Kycko A., Ciepliński M., Paździor E., et al., 2020. Could mycotoxigenic *Fusarium* sp. play a role in ulcerative dermal necrosis (UDN) of brown trout (*Salmo trutta morpha trutta*)? // Mycotoxin Res. V. 36. № 3. P. 311–318.
- Pilcher K.S., Fryer J.L., 1980. The viral diseases of fish: A review through 1978: Part 2: Diseases in which a viral etiology is suspected but unproven // Crit. Rev. Microbiol. V. 8. № 1. P. 1–24.
- Roberts R.J., 1972. UDN of Salmon, *Salmo salar* L. // Symp. Zool. Soc. London. V. 30. P. 53–81.
- Roberts R.J., 1993. Ulcerative dermal necrosis (UDN) in wild salmonids // Fish. Res. V. 17. № 1–2. P. 3–14.
- Roberts R.J., Bullock A.M., 1976. The dermatology of marine teleost fish. II. Dermatopathology of the integument // Oceanogr. Mar. Biol. Ann. Rev. V. 1197. № 614. P. 227–246.
- Roberts R.J., Shearer W.M., Elson K.G.R., Munro A.L.S., 1970. Studies on ulcerative dermal necrosis of salmonids: II. The sequential pathology of the lesions // J. Fish Biol. V. 2. № 4. P. 373–378.
- Robinson E.R.W., 1963. Salmon disease // Salmon Trout Mag. № 179. P. 153–154.
- Smith W.G., 1878. The salmon disease (*Saprolegnia ferax*) // Gardener's Chronicle. V. 9. P. 560–561.
- Stirling A.B., 1880. Additional observations on the fungus disease affecting salmon and other fish // Proc. R. Soc. Edinb. V. 10. P. 232–250.
- Stuart M.R., Fuller H.T., 1968. Mycological aspects of diseased Atlantic salmon // Nature. V. 217. № 5123. P. 90–92.
- SVA, 2017. Sjuklighet och dödlighet i svenskalaxlax under 2014–2016: Slutrapport avseende utredning genomförd 2016. Dnr № 2017/59. 58 p.
- Weichert F.G., Axén C., Förlin L., Inostroza P.A., Kammann U. et al., 2021. A multi-biomarker study on Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) affected by the emerging Red Skin Disease in the Baltic Sea // J. Fish Dis. V. 44. № 4. P. 429–440.
- Willoughby L.G., 1978. Saprolegnias of salmonid fish in Windermere: a critical analysis // J. Fish Dis. V. 1. № 1. P. 51–67.

## Ulcerative dermal necrosis (UDN) in salmonids: A review

D. S. Provotorov<sup>a</sup>, \*, S. A. Murzina<sup>a</sup>, E. P. Ieshko<sup>a</sup>, and N. N. Nemova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Institute of Biology, Karelian Research Centre, RAS  
Pushkinskaya, 11, Petrozavodsk, Karelia, 185910 Russia

\*e-mail: provotorov.ds@mail.ru

Ulcerative dermal necrosis (UDN) in salmonids is a severe disease of mature salmonids characterized by abundant mortality of the infected fishes. The necrosis is associated with skin ulcers emergence, which are further affected by secondary pathogens (for example, by oomycetes of the *Saprolegnia* genus or various pathogenic bacteria), and ultimately leads to death. The disease named “salmon disease” was registered in the XIX century, then it was noted periodically till the 1960s, when the infection was detected in southwestern Ireland, and afterward spread to the rivers of the British Isles and neighboring countries. Currently, the cases of mass salmon infection outbreaks depend on the season and the region. In recent years, reports on increased sickness rate of salmonids have been received from a number of countries, including Sweden, Finland, Russia, and others. It should be noted that only half of the fish with UDN-like lesions were specifically diagnosed as UDN based on all diagnostic criteria of this disease. Considering this fact, and also taking into account the detection of new symptoms in infected fish, including red spots on the skin, a rash in the abdomen, skin

bleeding, a new disease has been revealed. This one has got the name “Red Skin Disease” (RSD) and now it has its own diagnostic criteria as well as UDN. The registration of the new disease and approval of its name was made at a scientific seminar at the Norwegian Institute of Nature (NINA, Norway) in November 2019. Attempts to find out the UDN etiology have been made since the 60s of the XX century. Despite the fact that most researchers consider the nature of the disease to be viral, there is no clear scientific evidence for this. It should be noted that there are extremely little convincing data about the origin, etiology, pathogenesis, and possible consequences of this dangerous disease, so it is necessary to expand comprehensive interdisciplinary research using modern experimental and communication methods. It will allow developing of effective measures to deal with this disease and propose a system for monitoring and predicting the future state of Atlantic salmon populations.