

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА СВИНЕЙ

Матренов Илья Сергеевич, аспирант кафедры «Микробиология и биотехнология»

Ларионова Ольга Сергеевна, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой «Микробиология и биотехнология»

Древко Ярослав Борисович, кандидат химических наук, доцент кафедры «Микробиология и биотехнология»

ФГБОУ ВО Вавиловский университет

410012 Россия, Саратов, проспект им. Петра Столыпина здание 4, строение 3; тел.: +7-962-622-33-76, larionova1@mail.ru

Ключевые слова: антибиотикочувствительность, антимикробные вещества, диско-диффузионный метод, свиноводство.

В работе представлены данные по мониторингу антибиотикостойчивости грамположительных изолятов микроорганизмов, выделенных из патологического материала свиней. Проблема, связанная с антибиотикорезистентностью штаммов микроорганизмов-возбудителей заболеваний животных и/или зоонозов является общепризнанной. Кроме этого штаммы, имеющие механизмы устойчивости к действию антимикробного препарата, могут являться резервуаром детерминант устойчивости для других видов. Целью исследования явилось выделение чистых культур грамположительных микроорганизмов-контаминантов из патологического материала трупов свиней различных возрастных категорий, изучение их морфологических свойств и определение чувствительности к ряду антимикробных препаратов, представленных на рынке ветеринарной фармацевтики. В результате проведенных исследований выделены мультирезистентные штаммы № 1; 2; 10 и 12, не чувствительные к трем и более антимикробным агентам различной природы. Были выявлены крайне низкие показатели чувствительности выделенных штаммов к тилозину (2 из 18, 11 %) и достаточно низкие - к азитрону (4 из 18, 22%), амоксиклаву (6 из 18, 33 %), тиамулину (4 из 18, 22 %), окситетрациклину (6 из 18, 33 %), амоксициллину (6 из 18, 33%). Высокую антимикробную активность по отношению к выделенным изолятам проявили левофлоксацин (67 %), цефтиофул (61 %), флорфеникол (44 %) и амоксициллин (33 %). Показано, что тиамулин и тилмикозин, рекомендованные к применению при лечении респираторных заболеваний свиней бактериальной этиологии, показали незначительные зоны ингибирования роста тестируемых микроорганизмов. Возможно, это связано с частым и необоснованным назначением данных препаратов в ветеринарной практике. По результатам исследований можно рекомендовать левофлоксацин и цефтиофул для лечения респираторных заболеваний свиней, вызванных грамположительной микрофлорой.

Введение

Во всем мире признано, что резистентность к антимикробным агентам микроорганизмов возбудителей несет угрозу для здоровья и благополучия человека и животных. На международном уровне были приняты рекомендации для гармонизации национальных программ надзора и мониторинга резистентности к противомикробным агентам в области ветеринарного контроля [1]. Среди рекомендованных целевых видов в перечне указаны объекты свиноводства. В качестве микробиологических объектов надзора приведен ряд микроорганизмов, вызывающих респираторные, а также общие септицемии, такие как *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* и пр. В научной среде широко представлены публикации с информацией об обнаружении резистентных штаммов-возбудителей ветеринарных инфекционных заболеваний [1, 2], в частности, к эритромицину

и тетрациклину [3]. В ряде работ указывается, что микроорганизмы, относящиеся к роду *Streptococcus*, имеют возможность трансмиссивной передачи генетического материала, и один вид может служить резервуаром детерминант антибиотикорезистентности [4, 5].

В работе представлен мониторинг резистентности бактериальных контаминантов к ряду антибактериальных веществ, широко применяющихся для лечения в свиноводческих комплексах, выделенных из патологического материала разновозрастных свиней.

Материалы и методы исследований

Отбор проб экссудата пораженных органов (срез легких, сердца, лимфоузла) осуществлялся с использованием транспортных тупферов со средой Кэри-Блера. Доставка проб осуществлялась при температуре (2-8) °С в сумке-холодильнике не более суток. Первичный высеив производился на колумбийский агар с

добавлением 10 % стерильной бараньей дефибрированной крови. Выделение чистых культур производилось с помощью классических микробиологических методик. Чувствительность к антимикробным препаратам восемнадцати выделенных изолятов определялась диско-диффузионным методом [6]. В качестве тестовых антимикробных препаратов были использованы: азитромицин (АЗТ), цефтиофур (ЦФФ), амоксициллин с клавулановой кислотой (АМК), коли-

стин (КОЛ), клоксациллин (ККЦ), амоксициллин (АМЦ), окситетрациклин (ОКЦ), энрофлоксацин (ЭФЦ), тилозин (ТЛЗ), тилмикозин (ТМЗ), левофлоксацин (ЛВЦ), тиамулин (ТМЛ), флорфеникол (ФЛФ). В качестве питательной среды использовался Мюллер-Хинтон агар с добавлением 8% стерильной бараньей крови. Статистическую обработку полученных результатов проводили по

Таблица 1А

Определение антибиотикочувствительности выделенных штаммов

Номер пробы/Основные признаки	Зоны задержки роста (среднее, n=6), мм				
	АЗТ	ЦФФ	АМК	КОЛ	ККЦ
№1, α -гемолиз, стрептококк	12±1,1	13,7±1,3	35±1,1	17,5±1,1	9,8±1,2
№2, α -гемолиз, стрептококк	11,7±1,1	11,7±1,1	8±0,5	13,8±1,3	0
№3, β -гемолиз, стрептококк	12,7±1,3	15±0,7	11,7±1,1	11,8±1,3	0
№4, α -гемолиз, стрептококк	17,7±1,3	22,7±1,1	20±1,1	15±1	7,8±0,6
№5, α -гемолиз, стрептококк	13,8±1,2	22,8±1,1	12,2±1,1	13,8±1,1	0
№6, α -гемолиз, стрептококк	0	15±1,1	16,7±1,3	9,8±0,8	0
№7, α-гемолиз, стрептококк	16±0,5	13,8±1,2	12±0,5	14,2±1,1	0
№8, α-гемолиз, стрептококк	7,2±0,3	27±1,1	0	18±1	0
№9, α –гемолиз, стрептококк	0	17±1,1	-	14,3±1,1	0
№10, α-гемолиз, стрептококк	0	26±1,1	11,8±0,6	13,8±1,5	-
№11, α –гемолиз, стрептококк	16±1,1	13±0,5	12±0,7	13±1,7	-
№12, β- гемолиз, стрептококк	0	26±1,1	15,8±1,1	0	-
№13, α – гемолиз, стрептококк	24,8±1,3	34,3±1,1	33,8±1,3	14±1,1	-
№14, α – гемолиз стрептококк	0	25,5±1,2	34±1,4	13,2±1,5	-
№15, α – гемолиз, Г+ полиморф не споровый	0	29,8±1,4	-	15,8±1,3	-
№16, Г+ палочка, негемолитическая	0	18,7±1,3	18,7±1,6	14,2±1,1	-
№17, α – гемолиз, стрептококк	24,8±1,1	30,3±1,7	34,2±1,5	21±1,1	-
№18, Г + палочка, негемолитическая	30,5±1,2	13,8±0,6	15±1,1	0	-

Таблица 1Б

Определение антибиотикочувствительности выделенных штаммов

Номер пробы/Основные признаки	Зоны задержки роста (среднее, n=6), мм				
	АМЦ	ОКЦ	ЭФЦ	ТЛЗ	ТМЗ
№1, α -гемолиз, стрептококк	25,7±1,3	9,3±1,4	15,8±1,2	0	11,3±1,4
№2, α -гемолиз, стрептококк	0	18,5±1,2	19,7±1,1	0	10,8±0,6
№3, β -гемолиз, стрептококк	0	7,3±0,4	21,8±1,2	0	9,7±0,7
№4, α -гемолиз, стрептококк	23,3±1,4	22,7±1,1	8±0,5	0	0
№5, α -гемолиз, стрептококк	0	0	28±1,1	0	8,2±0,6
№6, α -гемолиз, стрептококк	0	0	15±1,1	0	7,3±0,4
№7, α-гемолиз, стрептококк	0	17,8±1,3	18,7±1,3	0	9±1,1
№8, α-гемолиз, стрептококк	7,2±0,3	10,2±0,8	19±1,1	0	14,2±1,1
№9, α –гемолиз, стрептококк	27,2±1,1	0	7±0,3	0	20,3±1,5
№10, α-гемолиз, стрептококк	7,8±0,6	19±1,1	20±1,3	0	8±0,5
№11, α –гемолиз, стрептококк	0	18,5±1,2	20,2±1,2	0	7,8±0,6
№12, β- гемолиз, стрептококк	0	13±1,4	8,2±0,6	0	0
№13, α – гемолиз, стрептококк	33,8±1,1	14,8±1,1	27,8±1,5	20±1,1	21,8±1,2
№14, α – гемолиз стрептококк	21,3±1,3	9,2±0,6	18±1,3	7,2±0,3	0
№15, α – гемолиз, Г+ полиморф не споровый	0	18,8±1,5	20,7±1,2	0	0
№16, Г+ палочка, негемолитическая	0	21±1,3	12,8±1,5	0	0
№17, α – гемолиз, стрептококк	29,8±1,4	25±1,3	19,8±1,3	19,7±1,3	18,8±1,1
№18, Г + палочка, негемолитическая	0	14,8±0,8	26,7±1,1	12,7±0,7	12,8±0,8

Определение антибиотикочувствительности выделенных штаммов

Номер пробы/Основные признаки	Зоны задержки роста (среднее, n=6), мм		
	ЛВЦ	ТМЛ	ФЛФ
№1, α -гемолиз, стрептококк	14±1,1	11,7±1,1	0
№2, α -гемолиз, стрептококк	29,5±1,1	7,3±0,4	21±1,1
№3, β -гемолиз, стрептококк	20±1,1	7,2±0,3	0
№4, α -гемолиз, стрептококк	8±0,5	0	0
№5, α -гемолиз, стрептококк	27,2±1,5	0	22±1,1
№6, α -гемолиз, стрептококк	19,8±1,2	0	17±1,1
№7, α-гемолиз, стрептококк	19,8±1,3	0	17,3±1,1
№8, α-гемолиз, стрептококк	10,8±0,6	7,3±0,4	16±1,1
№9, α –гемолиз, стрептококк	15±1,1	0	0
№10, α-гемолиз, стрептококк	23,2±1,1	0	0
№11, α –гемолиз, стрептококк	22,5±1,4	0	20,7±1,3
№12, β- гемолиз, стрептококк	0	0	0
№13, α – гемолиз, стрептококк	25,7±1,1	22,3±1,3	26,5±1,3
№14, α – гемолиз стрептококк	21,2±1,4	10,8±1,6	22,7±1,5
№15, α – гемолиз, Г+ полиморф не споровый	12±0,7	15,8±1,3	23,7±1,3
№16, Г+ палочка, негемолитическая	17,2±1,2	0	7,8±0,8
№17, α – гемолиз, стрептококк	21±1,1	27,7±1,3	23,3±1,6
№18, Г + палочка, негемолитическая	27±1,3	0	26,8±1,6

стандартным процедурам с помощью приложения Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp. USA) и пакета статистического анализа данных StatPlus 2009 Professional 5.8.4 for Windows (StatSoftInc., USA) [7].

Результаты исследования

Результаты исследования представлены в таблице 1. Указаны диаметры зон подавления роста в миллиметрах, приведено М среднее арифметическое значение зоны ингибирования при количестве единичных измерений, равно шести.

Обсуждение

Проблема антибиотикочувствительности является важнейшей мировой проблемой. Кроме очевидных негативных последствий в медицине, появление клинически значимых резистентных штаммов в различных сельскохозяйственных отраслях влечет за собой риски продовольственной безопасности страны и экономического ущерба хозяйствующим субъектам.

Работа над определением антибиотикочувствительности штаммов микроорганизмов к различным классам антимикробных препаратов играет кроме констатирующей важную прогностическую роль, позволяющую определять направление поиска новых молекул для более эффективной антимикробной терапии.

Важным аспектом является исследование полевых штаммов, выделенных из биологического материала хозяйства. Картина чув-

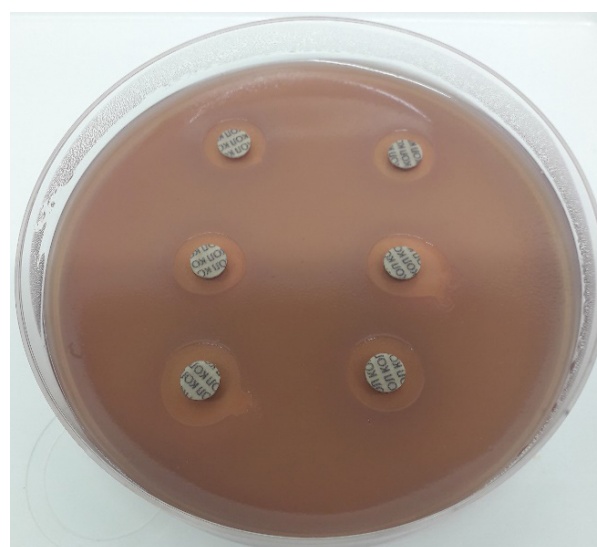


Рис. 1 - Определение антибиотикочувствительности выделенных штаммов к колистину (проба 3)

ствительности выделенных полевых штаммов микроорганизмов показала, что выявлены крайне низкие показатели чувствительности выделенных штаммов к тилозину (2 из 18; 11%). Достаточно низкие показатели чувствительности, выделенные микроорганизмы проявляли к азитрониту (4 из 18; 22%), амоксиклаву (6 из 18; 33%), тиамулину (4 из 18; 22%), окситетрациклину (6 из 18; 33%), амоксициллину (6 из 18; 33%).

Анализ зон ингибирования показывает, что среди выделенных есть штаммы, которые

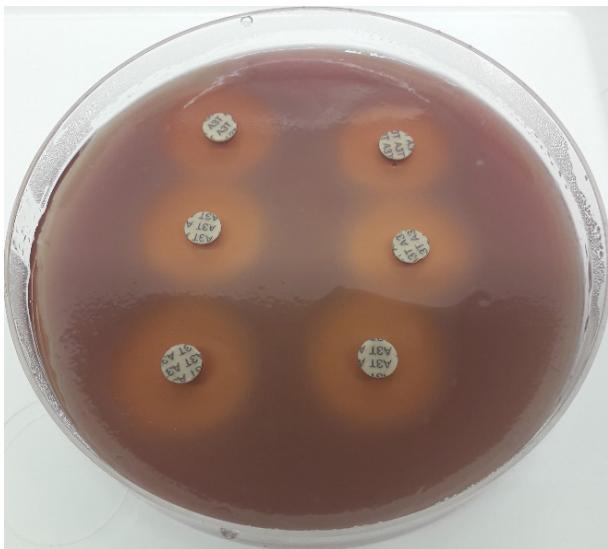


Рис. 2 - Определение антибиотикочувствительности выделенных штаммов к азитромицину (проба 13)

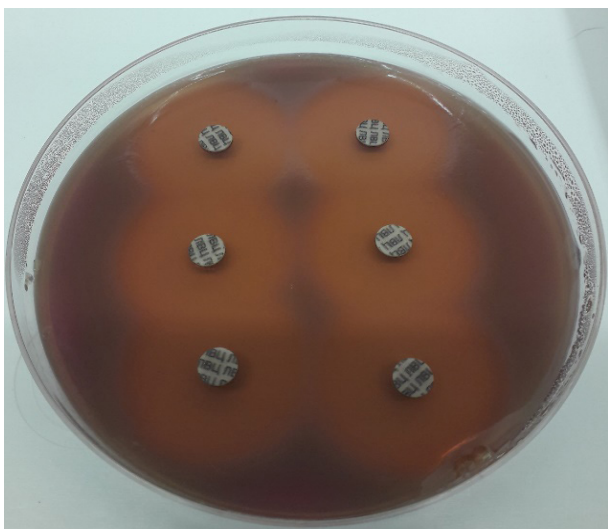


Рис. 3 - Определение антибиотикочувствительности, выделенных штаммов к левофлоксацину (проба 5)

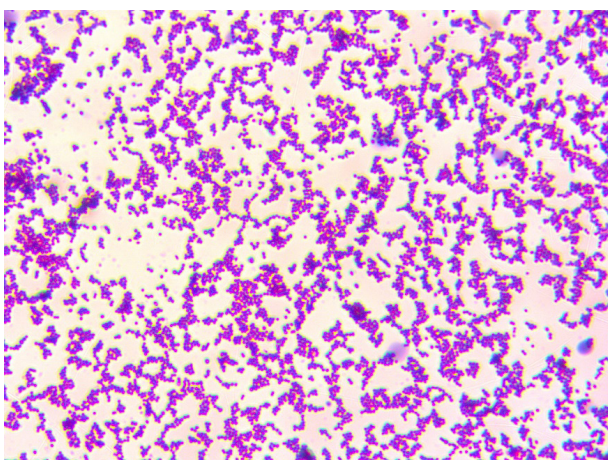


Рис. 4 - Микроскопия мазков изолята, выделенного из пробы №9, увеличение x1000



Рис. 5 - Микроскопия мазков изолята, выделенного из пробы №5, увеличение x1000

в соответствии с [8] можно отнести к мультирезистентным: выделенные микроорганизмы нечувствительны к трем и более антимикробным агентам различной природы [9], такие как изоляты № 1; 2; 10 и 12.

Из приведенного перечня субстанций, обладающих антимикробным действием, наиболее высокую эффективность показали левофлоксацин из группы фторхинолонов (чувствительны 12 из 18 изолятов; 67%), цефтиофур (11 из 18; 61%). У флорфеникола и амоксициллина показатели ингибирования роста изолятов из данной выборки находятся на схожем уровне: - 8 из 18 (44%) и 6 из 18 (33%) соответственно.

Заключение

Анализ полученных данных показал, что выделенные культуры микроорганизмов имеют склонность к подавлению антимикробной активности тестируемых субстанций. Зарегистрированы низкие показатели размеров зон ингибирования роста при тестировании штаммов на тиамулине и тилмикозине, антимикробных субстанциях, рекомендованных к применению при лечении респираторных заболеваний свиней бактериальной этиологии [10, 11]. Выявлена крайне низкая антимикробная эффективность тилозина. Высокую степень антимикробной активности в исследовании показали левофлоксацин и цефтиофур. Таким образом, по результатам исследований для лечения респираторных заболеваний свиней, вызванных грамположительной микрофлорой, можно рекомендовать левофлоксацин и цефтиофур.

Библиографический список

1. Novel Levofloxacin-Resistant Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Serotype

11A Isolates / Miey Park, Hyun Soo Kim, Han-Sung Kim, Ji Young Park, Wonkeun Song, Hyoun Chan Cho, Jae-Seok Kim // *Emerging Infectious Diseases*. 1978-1980. - 2016. – Vol. 22, № 11.

2. Streptococcus suis infection: an emerging/reemerging challenge of bacterial infectious diseases? / Y. Feng, H. Zhang, Z. Wu, S. Wang, M. Cao, D. Hu, C. Wang // *Virulence*. - 2014. – Vol. 15. – P. 477-497.

3. The antimicrobial resistance patterns and associated determinants in Streptococcus suis isolated from humans in southern Vietnam, 1997-2008. *BMC Infectious diseases*. Retrieved from / T. H. Ngo, T. B. Tran, H. D. T. Chieu Nghia, N. T. H. Mai, P. H. Anh, M. Wolbers, S. Baker, J. I. Campbell, N. V. V. Chau, T. T. Hien, J. Farrar, C. Schultz. – URL: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-6#citeas>

4. Palmieri, C. Streptococcus suis, an Emerging Drug-Resistant Animal and Human Pathogen. Retrieved from / C. Palmieri, P. E. Varaldo, B. Facinelli. - URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2011.00235/full>

5. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus suis isolated from diseased pigs, asymptomatic pigs, and human patients in Thailand. *BMC Vet Res* Retrieved from / S. Yongkiettrakul, K. Maneerat, B. Arechanajan, Y. Malila, P. Srimanote, M. Gottschalk, W. Visessanguan. - 2019. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6318959/>

6. МУК 4.2.1890-04. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам : методические указания : утвержден и введен в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации – Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации Г.Г.

Онищенко от 4 марта 2004 г. – Москва : Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 91с.

7. Лакин, Г. Ф. Биометрия : учебное пособие / Г. Ф. Лакин. – Москва : Высшая школа, 1990. – 352 с. – ISBN 5-06-000471-6 (В пер.)

8. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber, D. L. Monnet // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2012. – Vol. 18. - P. 268-281.

9. Кодекс здоровья наземных животных МЭБ. Двадцать восьмое издание // WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. - 2019, Paris, France. - С. 317-320.

10. Efficacy of tiamulin against experimentally induced Streptococcus suis type-2 infection in swine / M. M. Chengapp, L. W. Pace, J. A. Williams, C. H. Herren, S. E. Ascher // *J Am Vet Med*. – 1990. – Vol. 197. – P. 1467-1470.

11. In vitro susceptibility of porcine respiratory pathogens to tilmicosin / D. C. DeRosa, M. F. Veenhuizen, D. J. Bade, T. R. Shryock // *J Vet Diagn Invest*. – 2000. - Vol. 12. - P. 541-546.

12. Алексеев, В. Г. Бионеорганическая химия пенициллинов и цефалоспоринов / В. Г. Алексеев. – Тверь : Тверской государственный университет, 2009. - 104 с.

13. Clinical Resistance and Decreased Susceptibility in Streptococcus suis Isolates from Clinically Healthy Fattening Pigs / B. F. Callens, F. Haesebrouck, D. Maes, P. Butaye, J. Dewulf, F. Boyen // *Microbial drug resistance*. – 2012. - Vol. 19. - P. 1-6.

SPECIFICATION OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF GRAM-POSITIVE STRAINS OF MICROORGANISMS ISOLATED FROM PATHOLOGICAL MATERIAL OF PIGS

Matrenov I. S., Larionova O. S., Drevko Ya. B.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Vavilov University

410012 Russia, Saratov, Peter Stolypin ave, building 4, p. 3men: +7-962-622-33-76, larionova1@mail.ru

Keywords: antibiotic sensitivity, antimicrobial substances, disk diffusion method, pig breeding.

The paper presents data on monitoring antibiotic resistance of gram-positive isolates of microorganisms isolated from pathological material of pigs. The problem associated with antibiotic resistance of strains of microorganisms that cause animal diseases and/or zoonoses is generally recognized. In addition, strains that have resistance mechanisms to antimicrobial medication may serve as a reservoir of resistance determinants for other species. The purpose of the study was to isolate pure cultures of gram-positive contaminant microorganisms from pathological material from the corpses of pigs of various age categories, study their morphological properties and determine sensitivity to a number of antimicrobial medications present on the veterinary pharmaceutical market. As a result of the studies, multiresistant strains № 1; 2; 10 and 12 were isolated, which are not sensitive to three or more antimicrobial agents of different nature. Extremely low sensitivity rates of the isolated strains were detected to tylosin (2 out of 18, 11%) and quite low sensitivity rates to azitronit (4 out of 18, 22%), amoxiclav (6 out of 18, 33%), tiamulin (4 out of 18, 22%).), oxytetracycline (6 out of 18, 33%), amoxicillin (6 out of 18, 33%). Levofloxacin (67%), ceftiofur (61%), florfenicol (44%) and amoxicillin (33%) showed high antimicrobial activity against the isolated isolates. It was revealed that tiamulin and tilmicosin, recommended for treatment of respiratory diseases of bacterial etiology of pigs, showed insignificant zones of inhibition of the growth of the

tested microorganisms. Probably, it stems from frequent and unjustified prescription of these medications in veterinary practice. Based on the research results, levofloxacin and ceftiofur can be recommended for treatment of respiratory diseases of pigs caused by gram-positive microflora.

Bibliography:

1. Novel Levofloxacin-Resistant Multidrug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* Serotype 11A Isolates / Miei Park, Hyun Soo Kim, Han-Sung Kim, Ji Young Park, Wonkeun Song, Hyoun Chan Cho, Jae-Seok Kim // *Emerging Infectious Diseases*. 1978-1980. - 2016. - Vol. 22, No 11.
2. *Streptococcus suis* infection: an emerging/reemerging challenge of bacterial infectious diseases? / Y. Feng, H. Zhang, Z. Wu, S. Wang, M. Cao, D. Hu, C. Wang // *Virulence*. - 2014. - Vol. 15. - P. 477-497.
3. The antimicrobial resistance patterns and associated determinants in *Streptococcus suis* isolated from humans in southern Vietnam, 1997-2008. *BMC Infectious diseases*. Retrieved from / T. H. Ngo, T. B. Tran, H. D. T. Chieu Nghia, N. T. H. Mai, P. H. Anh, M. Wolbers, S. Baker, J. I. Campbell, N. V. V. Chau, T. T. Hien, J. Farrar, C. Schultsz. - URL: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-11-6#citeas>
4. Palmieri, C. *Streptococcus suis*, an Emerging Drug-Resistant Animal and Human Pathogen. Retrieved from / C. Palmieri, P. E. Varaldo, B. Facinelli. - URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2011.00235/full>
5. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolated from diseased pigs, asymptomatic pigs, and human patients in Thailand. *BMC Vet Res* Retrieved from / S. Yongkiettrakul, K. Maneerat, B. Arechanajan, Y. Malila, P. Srimanote, M. Gottschalk, W. Visessanguan. - 2019. - URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6318959/>
6. Methodical recommendations 4.2.1890-04. Specification of sensitivity of microorganisms to antibacterial medications: guidelines: approved and put into effect by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation - First Deputy Minister of Health of the Russian Federation G.G. Onishchenko dated March 4, 2004 - Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Health of Russia, 2004. - 91 p.
7. Lakin, G. F. *Biometrics: textbook* / G. F. Lakin. - Moscow: Higher School, 1990. - 352 p. - ISBN 5-06-000471-6 (translated)
8. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske, S. Harbarth, J. F. Hindler, G. Kahlmeter, B. Olsson-Liljequist, D. L. Paterson, L. B. Rice, J. Stelling, M. J. Struelens, A. Vatopoulos, J. T. Weber, D. L. Monnet // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2012. - Vol. 18. - P. 268-281.
9. OIE Terrestrial Animal Health Code. Twenty-eighth edition // WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. - 2019, Paris, France. - P. 317-320.
10. Efficacy of tiamulin against experimentally induced *Streptococcus suis* type-2 infection in swine / M. M. Chengapp, L. W. Pace, J. A. Williams, C. H. Herren, S. E. Ascher // *J Am Vet Med*. - 1990. - Vol. 197. - P. 1467-1470.
11. In vitro susceptibility of porcine respiratory pathogens to tilmicosin / D. C. DeRosa, M. F. Veenhuizen, D. J. Bade, T. R. Shryock // *J Vet Diagn Invest*. - 2000. - Vol. 12. - P. 541-546.
12. Alekseev, V. G. *Bioinorganic chemistry of penicillins and cephalosporins* / V. G. Alekseev. - Tver: Tver State University, 2009. - 104 p.
13. Clinical Resistance and Decreased Susceptibility in *Streptococcus suis* Isolates from Clinically Healthy Fattening Pigs / B. F. Callens, F. Haesebrouck, D. Maes, P. Butaye, J. Dewulf, F. Boyen // *Microbial drug resistance*. - 2012. - Vol. 19. - P. 1-6.