

„TRIMERAZIN LUX“ EFEKTYVUMO TYRIMAI GYDANT VIRŠKINIMO TRAKTO INFEKCIŅEMIS LIGOMIS SERGANČIUS VERŠELIUS IR PARŠELIUS

Vytautas Špakauskas, Modestas Ružauskas, Leonas Barzelis

Lietuvos veterinarijos akademijos Veterinarijos institutas, Instituto g. 2, LT-4230 Kaišiadorys;
tel. (8-346) 6 06 92; el. paštas: vspakau@one.lt

Santrauka. Bakterinių ligų sukėlėjai kiaulių ir galvijų fermose yra įvairios enterobakterijos. Dažniausiai sutinkamos *E. coli* ir *Salmonella enterica* rūšių bakterijos, sukeliančios gyvuliams virškinamojo trakto infekcines ligas. Su virškinimo trakto infekcinėmis ligomis sergančiais paršeliais ir veršeliais atlikti preparato „Trimerazin Lux“ efektyvumo tyrimai. „Trimerazin Lux“ *in vitro* palyginti su neomicinu ir linkospektinu salmonelės (praskaidrėjusios zonos plotis 20,4±1,2 mm), ešerichijas (praskaidrėjusios zonos plotis 18,9±2,1 mm) ir enterobakterijas (praskaidrėjusios zonos plotis 22,5±1,4 mm) veikė daug geriau ($p < 0,05$). Tyrimais nustatyta, kad „Trimerazin Lux“ poveikis gydant virškinimo trakto ligomis sergančių paršelių buvo 100%, o „Trimerazin Polfa“ – 96,6%. Gydant „Trimerazin Lux“ 30 kolibakterioze ir salmonelioze sergančių veršelių pasveiko 29 (96,6%), o „Trimerazin Polfa“ – 18 (93,3%). „Trimerazin Lux“ toksiškumo požymių ir vaisto pašalinio poveikio nenustatyta. Gydant paršelius ir veršelius, sergančius infekcinėmis virškinimo trakto ligomis, preparatas buvo efektyvus ir netoksiškas.

Raktažodžiai: sulfametoksazolį, trimetoprimas, „Trimerazin Lux“, paršeliai, veršeliai.

CLINICAL TRIALS OF “TRIMERAZIN LUX” FOR TREATMENT OF SALMONELLOSIS AND COLIBACILLOSIS IN PIGS AND CALVES

Summary. Clinical trials in swine and calves herds were performed using sulfamethoxazole and trimethoprim combination – “Trimerazinas Lux”. Before experiment pathogenic microorganisms (*Salmonella enteritidis* and *E. coli* K99) from calves were isolated and *E. coli* K88, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* and *Proteus mirabilis* were isolated from pigs. The control groups of pigs and calves equal in size were treated using commercial drug Trimerazin (Polfa, Poland). The results on antimicrobial effects revealed that “Trimerazin Lux” *in vitro* was most efficacious against *Enterobacter cloacae* (transparency zone – 22.5±1.4 mm), against *Salm. choleraesuis* (transparency zone – 20.4±1.2 mm), against *Salm. choleraesuis* (transparency zone – 20.4±1.2 mm), and against *E.coli* (transparency zone – 18.9±2.1 mm). Clinical trials showed that effectiveness of “Trimerazin Lux” in pigs was 100%, i.e. all pigs were recovered. Efficiency in control group was 96.6%, i.e. one pig in this group died. Preparations were also effective in treatment of salmonellosis and colibacillosis in calves. One calf from testing group (total 30 calves) died and two calves died in the control group. The efficiency of “Trimerazinas Lux” and “Trimerazin Polfa” was 96.6% and 93.3%, respectively. There were no statistical difference between groups. After treatment with “Trimerazinas Lux” no side effects were registered. According our results it was concluded that combination of sulphamethoxazole and trimethoprim – “Trimerazinas Lux” – is a safe and effective preparation for treatment of microorganisms diseases in pigs and calves.

Keywords: sulfamethoxazole, trimethoprim, trimerazin, pigs, calves.

Įvadas. Gyvulių infekcinės ligos gyvulių augintojams padaro didžiulių ekonominių nuostolių. Susirgusius gyvulius dažniausiai reikia gydyti. Taikant šiuolaikinį gydymą paprastai neapsieinama be antimikrobinių vaistų – antibiotikų, sulfonamidų, chinolonų ar kitų chemoterapijos priemonių. Nesaikingai arba neteisingai vartojant antibiotikus, bakterijos prisitaiko ir tampa atsparios (Huovinen et al., 1995; Cid et al., 1996; Donkersgoed et al., 1999; Baggesen et al., 2000; Orden et al., 2000; Engberg et al., 2001; Teale, 2002). Vis dažniau girdime apie bakterijų atsparumą penicilinams, tetraciklinams, aminoglikozidams ir kitų grupių antibiotikams (Gutierrez Martin, Rodr guez Ferri, 1993; Huovinen et al., 1995; Orden et al., 2000; Wegener, Frimodt-Moller, 2000; Engberg et al., 2001). Naujai sukurtos antimikrobinės medžiagos užtikrina tik laikiną efektą, todėl ieškoma būdų, kaip veiksmingai panaudoti jau turimas antimikrobinės medžiagas. Vienas iš tokių – įvairių antimikrobinių preparatų derinimas, kai kelios medžiagos iš karto veikia skirtingas bakterijų sistemas arba tą pačią sistemą, tačiau žymiai stipriau.

Vieni iš veiksmingiausių antimikrobinių medžiagų

derinių yra sulfonamidai su trimetoprimais (Lundstrom, Sobel, 1995; Periti, 1995; Nouws et al., 1998; Riviere et al., 1991; Kenneth et al., 2002; Страчунский, Козлов, 1997). Jų poveikis pagrįstas folio rūgšties sintezės slopinimu. Folio rūgštis susideda iš paraaminobenzoinės rūgšties (PABA), gliutamino ir pteridino. Mikroorganizmai iš folio rūgšties darinių (tetrahydrofolio rūgšties) gali pasigaminti aminorūgštis, baltymus, reikalingus mitybai, dauginimuisi, DNR ir RNR sintezei (Appelgate, 1983; Periti, 1995). Sulfonamidų sudėtis panaši į PABA, todėl mikroorganizmai juos naudoja foliatų sintezei. Sulfonamidai slopina tolimesnę mikroorganizmų dihydrofolio rūgšties sintezę ir veikia bakteriostatiškai. Trimetoprimas trikdo mikroorganizmų dihydrofolio rūgšties redukciją ir neleidžia virsti jai veiklia tetrahydrofolio rūgštimi, kuri stabdo bakterijų dauginimąsi. Šių dviejų bakteriostatiškų medžiagų derinys mikroorganizmus veikia baktericidiškai. Dvejopas poveikis padidina preparato veiksmingumą ir mažina galimybę atsirasti atsparioms mikroorganizmų padermėms. Sulfonamidų ir trimetoprimo preparatai veikia daugelį gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų: stafilokokus, streptokokus, korinebakterijas, hemofilus,

pastereles, enterobakterijas, bruceles, bordeteles, klostridijas (Prescott, Baggott, 1993; Periti, 1995).

Ikiklinikiniai ir klinikiniai preparatų tyrimų duomenys labai vertingi, nes bakterijų savybės nuolat kinta, kiekvienos šalies gyvulių fermose yra būdinga mikroflora ir periodiškai reikia atlikti naujus preparatų poveikio tyrimus.

Darbo tikslas – išbandyti sulfametoksazolio ir trimetoprino derinio (preparato „Trimerazin Lux“, kurį gamina UAB „Lux“) poveikį gydant virškinimo trakto infekcinėmis ligomis sergančius paršelius ir veršelius.

Tyrimo metodika. Prieš atliekant bandymus buvo analizuojama bakteriologinė ir epizootinė situacija įvairiose Lietuvos gyvulių fermose. Bandymams pasirinktos tos, kuriose diagnozuota kolibakteriozė ir saloneležė. Šiose fermose, be ešerichijų ir salmonelių, ligos patogenezėi įtaką darė ir kitos *Enterobacteriaceae* šeimos bakterijos.

Vertindami „Trimerazin Lux“ poveikį *in vitro*, nustatėme 11-os iš įvairių Lietuvos ūkių paskutiniu metu išskirtų epizootinių bakterijų kamienų jautrumą antibakterinėms medžiagoms. Preparato poveikį palyginome su šiuo metu vartojamų antibiotikų „Neomycin“ ir „Linco-spectin“ efektyvumu *in vitro*. Mikroorganizmų jautrumas preparatui „Trimerazin Lux“ nustatytas Nacionalinio klinikinių laboratorinių tyrimų standartų komiteto (angl. – NCCLS) rekomenduotu standartizuotu diskų metodu (1 lentelė).

Klinikiniai bandymai atlikti kiaulių fermose Vilkaviškio rajone ir veršelių fermose Kaišiadorių rajone. Bandymo metu analogų principu buvo atrinktos dvi 1–3 mėnesių amžiaus veršelių ir dvi paršelių grupės, po 30 gyvūnų kiekviename. Jiems klinikinių tyrimų metu diagnozuotos bakterinės kilmės virškinimo trakto infekcinės ligos (2 lentelė). Bandomosios ir kontrolinės grupės veršeliai ir paršeliai, diagnozavus mikroorganizmų sukeltas ligas, nustačius sukėlėjų jautrumą antibakterinėms medžiagoms, buvo gydomi „Trimerazin Lux“ ir „Trimerazin Polfa“ tabletėmis. Vaistai buvo skiriami peroraliai, individualiai, įmaišant juos į pašarą. Stebėta, kad visi gyvuliai suėstų duodamas tabletes. „Trimerazin Lux“ davėme kartą per dieną po 1 tabletę 15 kg gyvūno kūno masės. Paršeliai gydyti, iki išnyks klinikiniai požymiai, ir dar dvi dienas; veršeliai – iki išnyks klinikiniai požymiai, ir dar 2 dienas, bet ne trumpiau nei 7 dienas. „Trimerazin Polfa“ davėme pagal vartojimo instrukciją. Gyvūnai gydomi abiem preparatais, gaudavo pakankamai geriamojo vandens.

1 lentelė. NCCLS rekomenduojami mikroorganizmų jautrumo kriterijai

Jautrumo laipsnis	Ploto, kuriame mikroorganizmai nuslopinti, skersmuo, (mm)
Jautrūs	16 ir daugiau
Iš dalies jautrūs	11–15
Atsparūs	10 ir mažiau

2 lentelė. „Trimerazino Lux“ ir „Trimerazin Polfa“ vartojimo schema

Gyvūnų grupė	Gyvūnų rūšis	Gyvūnų skaičius	Vaisto dozė	
			„Trimerazinas Lux“	„Trimerazinum Polfa“
Bandomoji	veršeliai	30	1 tabletė/15 kg svorio	—
	paršeliai	30	1 tabletė/15 kg svorio	—
Kontrolinė	veršeliai	30	—	1 tabletė/15 kg svorio
	paršeliai	30	—	1 tabletė/15 kg svorio

„Trimerazin Lux“ efektyvumas nustatytas stebint gyvulių sveikatą, matuojant jų temperatūrą, pulsą, kvėpavimo dažnį, taip pat atliekant sirgusių gyvulių bakteriologinius fekalijų bandinių tyrimus. Šie tyrimai atlikti remiantis bendrai priimtomis metodikomis, sėjant bandinius į mitybines terpes. Išaugę mikroorganizmai identifikuoti pagal augimo, morfologines, biochemines ir kitas biologines savybes. Vaisto efektyvumas įvertintas pagal gydymo rezultatus (kiek gyvulių pasveiko, kiek nugaišo, pakartotinių bakteriologinių tyrimų rezultatus), o gauti rezultatai palyginti su kontrolinės grupės.

Prieš skiriant gydymą, paršeliams atlikti fekalijų bandinių bakteriologiniai tyrimai. Pagal tai, kokios bakterijos išaugintos mitybinėse terpėse, bandomosios ir kontrolinės grupės paršeliai suskirstyti dar į tris grupes. Iš pirmos grupės 12 paršelių fekalijų buvo išskirtos *E. coli*, iš antros grupės 9 paršelių fekalijų – *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis* ir *Pseudomonas aeruginosa*, iš trečios grupės 9 paršelių fekalijų – *Enterobacter cloacae* ir *E. coli* (3 lentelė).

Kadangi visiems veršeliams buvo išskirtos *E. coli*, turinčios K99 adhezyvinius antigenus ir *Salmonella enteritidis*, į mažesnes grupes jie suskirstyti

nebuvo. Gydymo efektyvumas įvertintas remiantis bakteriologiniais tyrimais ir pagal pasveikusius ir nugaišusius gyvulių grupėje santykį, išreikštą procentais. Buvo registruojamas ir pašalinis preparato poveikis.

Tyrimo rezultatai ir statistiniai duomenys apskaičiuoti kompiuterinėmis programomis „Sigma Plot“ ir „Microsoft Excel 97“. Apskaičiuoti statistinių duomenų aritmetiniai vidurkiai (M), absoliutinė paklaida (m), vidutinis kvadratinis nuokrypis (σ), patikimumo koeficientas (p). Skirtumas patikimas tada, kai $p < 0,05$.

Tyrimų rezultatai. „Trimerazin Lux“ antimikrobinio poveikio duomenys pateikti 3 lentelėje. Iš jų matyti, kad aplink preparatu sumirkytus diskelius didžiausios praskaidrėjusios zonos plotis ($22,5 \pm 1,2$ mm ir $20,4 \pm 1,4$ mm) nustatytas tose lėkštelėse, kuriose buvo pasėti *Enterobacter cloacae* ir *Salm. choleraesuis*. Gerai preparatas veikė *Pseudomonas aeruginosa* (praskaidrėjusios zonos plotis $19,8 \pm 1,5$ mm) ir *Salm. enteritidis* (praskaidrėjusios zonos plotis $18,5 \pm 0,9$ mm). „Trimerazin Lux“ *in vitro* palyginti su neomicinu ir linkospektinu salmoneles, ešerichijas ir enterobakterijas veikė daugiau geriau ($p < 0,05$).

3 lentelė. Antimikrobinis antibakterinių preparatų poveikis (*in vitro*)

Kultūros pavadinimas	Preparato pavadinimas		
	„Trimerazinas Lux“	„Neomycin“	„Linco-spectin“
	Praskaidrėjusios zonos plotis, mm		
1. <i>Salm. choleraesuis</i>	20,4±1,2*	15,7±2,4	15,4±1,3
2. <i>Salm. enteritidis</i>	18,5±0,9*	14,9±1,8	14,2±1,6
3. <i>Escherichia coli</i>	18,9±2,1*	16,7±1,2	13,9±2,2*
4. <i>Proteus mirabilis</i>	16,8±1,3	17,4±1,1	14,8±2,4
5. <i>Citrobacter diversus</i>	14,2±0,8	11,0±0,9	14,7±2,1
6. <i>Enterobacter cloacae</i>	22,5±1,4*	15,8±1,6	16,4±1,8
7. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19,8±1,5	18,4±0,8	17,4±1,7
9. <i>P. multocida</i>	17,8±2,1	16,9±1,7	15,4±2,8
10. <i>Bord. bronchiseptica</i>	12,5±0,8	10,1±0,7	7,8±3,4
11. <i>Staph. aureus</i>	11,4±0,8	8,4±2,8	16,1±2,4

* $p < 0,05$ palyginti su „Neomycin“ ir „Linco-spectin“ duomenimis

4 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad po 5 dienų gydymo vaistais „Trimerazin Lux“ pasveiko visi 30 paršelių. Atlikus jų bakteriologinius tyrimus po 10 parų,

tik iš dviejų bandomosios ir dviejų kontrolinės grupės paršelių išmatų išskirtos patogeniškos *E. coli* kultūros, turinčios adhezyvinius K88 antigenus.

4 lentelė. „Trimerazinas Lux“ ir „Trimerazin Polfa“ poveikis gydant virškinimo trakto ligomis sergančius paršelius

Paršelių grupė	Gydytų paršelių skaičius ir išskirtos bakterijos	Preparatas	Pasveikusių paršelių skaičius		Gydymo trukmė, d.	Nugaišusių paršelių skaičius		Gydymo poveikis, %
			Iš viso:	%		Iš viso:	%	
Bandomoji	12 paršelių (<i>E. coli</i>)	„Trimerazin Lux“	12	100	6±1,1	0	0	100
	9 paršeliai (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	„Trimerazin Lux“	9	100	5±0,8	0	0	100
	9 paršeliai (<i>Enterobacter cloacae</i> ir <i>E. coli</i>)	„Trimerazin Lux“	9	100	5±0,4	0	0	100
Kontrolinė	12 paršelių (<i>E. coli</i>)	„Trimerazin Polfa“	12	100	6±1,2	0	0	100
	9 paršeliai (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> ir <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	„Trimerazin Polfa“	9	100	5±0,5	0	0	100
	9 paršeliai (<i>Enterobacter cloacae</i> ir <i>E. coli</i>)	„Trimerazin Polfa“	8	89	5±0,3	1	11	89

Analizuojant kontrolinės grupės duomenis (gydyti „Trimerazin Polfa“), gauti panašūs rezultatai. Kontrolinėje grupėje nugaišo vienas paršelis. Iš jo vidaus organų išskirtos patogeniškos paršeliams *E. coli*, turinčios K 88 adhezyvinius antigenus. Gydymo metu toksiškumo požymių ir šalutinio poveikio nenustatyta.

Preparatų efektyvumo veršeliams tyrimų duome-

nys pateikti 5 lentelėje. Iš 30 kolibakterioze ir salmonelioze sergančių veršelių, gydytų „Trimerazin Lux“, 29 pasveiko. Vienas veršelis sveiko lėtai, buvo silpnas, todėl papildomai buvo gydomas simptomiškai dar 7 paras, tačiau vėliau nugaišo. Iš jo vidaus organų išskirtos sąlyginai patogeninės bakterijos (*Enterococcus faecalis*). Bendras gydymo efektyvumas – 96,6%.

5 lentelė. „Trimerazin Lux“ ir „Trimerazin Polfa“ poveikis gydant kolibakterioze ir salmonelioze sergančius veršelius

Veršelių grupė	Veršelių skaičius	Preparatas	Pasveikusių veršelių skaičius		Gydymo trukmė, d.	Nugaišusių veršelių skaičius		Gydymo poveikis, %
			Iš viso:	%		Iš viso:	%	
Bandomoji	30	„Trimerazin Lux“	29	96,6	8±1,8	1	3,4	96,6
Kontrolinė	30	„Trimerazin Polfa“	28	93,3	8±1,7	2	6,7	93,3

Iš kontrolinėje grupėje preparatu „Trimerazin Polfa“ gydytų 30 veršelių pasveiko 28. Du veršeliai nugaišo. Patologiškai anatomiškai jiems nustatyta dehidracija, kraujosrūvos plonosiose žarnose, žarnų pasaito limfinių mazgų hemoraginis uždegimas, kepenų hiperemija. Bakteriologiškai išskirta *E. coli*, turinti K99 adhezyvinius antigenus ir *Salmonella enteritidis*.

Baigus gydymą ir atlikus bakteriologinius tyrimus, patogeniškos kolibakterijos (K99) išskirtos iš penkių bandomosios grupės ir šešių kontrolinės grupės veršelių. Atliekant gydymą, pašalinio preparatų poveikio nebuvo, veršelių kūno temperatūra normalizavosi maždaug trečią gydymo parą. Lyginant bandomųjų veršelių ir paršelių gydymo rezultatus su kontrolinių gyvūnų rodikliais, statistinio patikimumo tarp grupių nebuvo.

Rezultatų aptarimas. Remdamiesi daugiamečiais bakteriologinių ir epizootologinių tyrimų duomenimis nustatėme, kad dažniausi virškinamojo trakto bakteriųjų ligų sukėlėjai kiaulių ir galvijų fermose yra įvairios enterobakterijos, o iš jų daugiausia yra *E. coli* ir *Salmonella enterica* rūšių bakterijų. Šiuo metu infekcinėmis ligomis sergantiems gyvūnams gydyti Lietuvoje naudojama daug įvairių antimikrobinų preparatų. Nesaikingai ir nepagrįstai duodant antimikrobines medžiagas gyvūnams gydyti, dauguma bakterijų padermių tapo atsparios kai kuriems antimikrobiniams preparatams. Ekologiniu ir ekonominiu požiūriu geriau naudoti jau turimas antimikrobines medžiagas, jas tarpusavyje derinti. Bandyto metu nustatėme, kad dviejų pakankamai seniai atrastų antimikrobinų medžiagų derinys gali būti labai paveikus dar ir šiomis dienomis. Gydant paršelius trimetoprimo ir sulfametoksazolio deriniu, efektyvumas siekė 89–100%, o gydant veršelius – 93–96%. Labai svarbu, kad po gydymo „Trimerazin Lux“ iš veršelių vidaus organų neišskirta salmonelių. Vadinasi, preparatas buvo pakankamai veiksmingas ir apsaugojo gyvulius nuo reinfekcijos. Nors po gydymo iš kai kurių veršelių ir paršelių buvo išskirtos išmatų patogeninės *E. coli*, klinikiškai požiūriu šių bakterijų pavojus vyresniems gyvūnams yra minimalus, mat vyresnių gyvulių organizmas įgauna savybę apsaugoti nuo šių bakterijų, prisitvirtinančių prie žarnų sienelės paviršiaus.

Mūsų gauti preparatų efektyvumo tyrimai iš esmės sutampa su kitų mokslininkų gautais duomenimis (Lundstrom, Sobel, 1995; Periti, 1995; Roy et al., 2001; Veling et al., 2002; Zhang et al., 2002). Vadinasi, sulfametoksazolio ir trimetoprimo derinys vis dar labai paveikus nepriklausomai nuo regiono ir atskirų mikroorganizmų populiacijos regione.

Statistinio patikimumo nebuvimas tarp bandomosios ir kontrolinės grupių rodo, kad abu preparatai buvo pakankamai efektyvūs, „Trimerazin Lux“ poveikis mažai skyrėsi nuo „Trimerazin Polfa“. Preparatas „Trimerazin Lux“ gerai toleruojamas, joks šalutinis poveikis nenustatytas.

Išvados.

1. „Trimerazin Lux“ *in vitro* palyginti su neomicinu ir linkospektinu salmonelės (praskaidrėjusios zonos plotis 20,4±1,2 mm), ešerichijas (praskaidrėjusios zonos plotis 18,9±2,1 mm) ir enterobakterijas (praskaidrėjusios zonos plotis 22,5±1,2 mm) veikė daug geriau ($p < 0,05$).
2. Po 5 dienų gydymo „Trimerazin Lux“ pasveiko

visi 30 paršelių, „Trimerazin Polfa“ – 29 paršeliai (gydymo efektyvumas atitinkamai 100% ir 96,6%).

3. Gydant „Trimerazin Lux“ kolibakterioze ir salmonelioze sergančius veršelius, iš 30 pasveiko 29 (gydymo efektyvumas – 96,6%). Po kontrolinės veršelių grupės gydymo „Trimerazin Polfa“ iš 30 pasveiko 28 (gydymo efektyvumas – 93,3%). Veršelių kūno temperatūra normalizavosi maždaug trečią gydymo parą.

4. „Trimerazin Lux“ – paveikus, netoksiškas preparatas, tinka kolibakterioze, salmonelioze bei kitomis enterobakteriozėmis sergantiems veršeliams ir paršeliams gydyti bei šių ligų profilaktikai. Gydant „Trimerazin Lux“, toksiškumo ir vaisto šalutinio poveikio nenustatyta.

Literatūra

1. Appelgate J. Clinical pharmacology of sulfonamides. Modern veterinary Practice. 1983. N. 5. P. 667–669.
2. Bagesen D. L., Sandvang D., Aarestrup F. M. Characterization of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 isolated from Denmark and comparison with isolates from Europe and the United States. Journal Clinical Microbiology. 2000. N. 38. P. 1581–1586.
3. Cid D., Piriz S., Ruiz-Santa-Quiteria J. A. *In vitro* susceptibility of *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic lambs and goat kids to 14 antimicrobial agents. Journal Veterinary Pharmacology Therapy. 1996. N. 19. P. 397–401.
4. Donkersgoed J., Graham T., Ganon V. The prevalence of verotoxins, *Escherichia coli* O157: H7 and *Salmonella* in the feces and rumen of cattle at processing. Canadian Veterinary Journal. 1999. 40. P. 332–338.
5. Engberg J., Aarestrup F., Taylor D., Gerner-Smidt P., Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. Emerging Infectious Diseases. 2001. N. 7. P. 24–34.
6. Gutierrez Martin C. B., Rodríguez Ferri E. F. *In vitro* susceptibility of *Pasteurella multocida* subspecies *multocida* strains isolated from swine to 42 antimicrobial agents. Zentralblatt für Mikrobiologie. 1993. N. 279. P. 387–393.
7. Huovinen P., Sundstrom L., Swedberg G., Skold O. Trimethoprim and Sulfonamide Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1995. N. 39. P. 279–289.
8. Kenneth E. Peck, Nora S. Matthews, Tex S. Taylor, Katrina L. Mealey. Pharmacokinetics of sulfamethoxazole and trimethoprim in donkeys, mules, and horses. American Journal of Veterinary Research. 2002. Vol. 63. N. 3. P. 349–353.
9. Lundstrom T. S., Sobel J. D. Vancomycin, trimetoprim-sulfamethoxazole, and rifampin. Infectious Disease Clinics Of North America. 1995. N. 9. P. 747–767.
10. Nouws J., Mevius D., Vree T. Pharmacokinetics, metabolism, and renal clearance of sulfadiazine, sulfamerazine, and sulfamethazine and of their N₄-acetyl and hydroxy metabolites in calves and cows. American Journal of Veterinary Research. 1988. Vol. 49 (7). P. 1059–65.
11. Orden J. A., Ruiz-santa-quiteria J. A., Garci'a S. *In Vitro* Susceptibility of *Escherichia coli* Strains Isolated from Diarrhoeic Dairy Calves to 15 Antimicrobial Agents. Journal of Veterinary Medicine. 2000. N. 47. P. 329–335.
12. Periti P. Evolution of the bacterial dihydrofolate reductase inhibitors. Journal Antimicrobial Chemotherapy. 1995. N. 36. P. 887–890.
13. Prescott J., Baggott J., editors. Antimicrobial therapy in veterinary medicine, 2nd ed. Ames, IA: Iowa State University Press. 1993. P. 119–126.
14. Riviere J., Craigmill A., Sundlof S. Handbook of comparative pharmacokinetics and residues of veterinary antimicrobials. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc. 1991. P. 339–407.
15. Roy R., Higgins R., Fortin M., Tardif S. *Salmonella* give infection in two dairy herds. Canadian Veterinary Journal. 2001. Vol. 42. P. 468–470.
16. Teale C. J. Antimicrobial resistance in porcine bacteria. The Pig Journal. 2002. N. 49. P. 52–69.
17. Veling J., Barkema H., van der Schans J., van Zijderveld F., Verhoeff J. Herd-level diagnosis for *Salmonella enterica* subsp. *enterica*

serovar Dublin infection in bovine dairy herds. Preventive veterinary medicine. 2002. Vol. 14. N. 53 (1–2). P. 31–42.

18. Wegener H., Frimodt-Moller N. Reducing the use of antimicrobial agents in animals and man. Journal of Medical Microbiology. 2000. N. 49. P. 111–113.

19. Zhang, S., Santos, R. L., Tsois, R. M., Stender, S., Hardt W. D., Baumler A. J., Adams L. G. The *Salmonella* enterica serotype Typhimurium effector proteins SipA, SopA, SopB, SopD act in concert to induce diarrhea in calves. Infection and Immunity. 2002. N. 70 (7). P. 3843–3855.

20. Страчунский Л. С., Козлов Р. С. Современные взгляды на применение ко-тримоксазола. Клиническая фармакология и терапия. 1997. Т.6. № 2. С. 27–31.