

ношения ИЛ-1 α /ИЛ-4 ИФН- γ /ИЛ-4 у свиноматок с патологией перед отъемом поросят составил 57,7:1 против 138,3:1 и 55,6:1 против 148,7:1 у клинически здоровых свиноматок и был ниже в 2,4 и 2,7 раза соответственно, несмотря на существенно более высокие количественные показатели, чем у здоровых животных.

Заключение. Микробный пейзаж половых путей глубокосупоросных свиноматок с риском развития репродуктивной патологии характеризовался более выраженными дисбиотическими нарушениями. Дисбаланс микрофлоры у свиноматок с патологией на 3-4 день после опороса и перед отъемом поросят проявлялся снижением в микробиоценозе половых путей представителей индигенной микрофлоры, нарушением колонизационной резистентности и заселением их условно-патогенной и патогенной микрофлорой, которые являются факторами, стимулирующими синтез цитокинов, и служат пусковым механизмом развития у них острого послеродового и скрыто протекающего эндометрита. Количественное содержание цитокинов и их соотношение между собой отражает тяжесть патологического процесса.

Литература. 1. Ветеринарные аспекты решения проблемы метрит-мастит-агалактии у свиноматок / С. В. Шабунин, А. Г. Нежданов, В. Н. Коцарев, Л. В. Ческидова // Достижения науки и техники АПК. – 2013. – № 9. – С. 62-65. 2. Милованов, А. П. Патология мать-плацента-плод / А. П. Милованов. – Москва : Медицина, 1999. – 276 с. 3. Нетеча, В. И. Система мер по борьбе с бесплодием свиноматок на промышленных фермах / В. И. Нетеча, Л. А. Митягина // Здоровье, питание – биологические ресурсы. – Киров, 2002. – Т.2 – С. 417-425. 4. Филатов, А. В. Распространение послеродовых заболеваний свиней в условиях специализированных предприятий и влияние их на воспроизводительную способность / А. В. Филатов, М. В. Котельникова, Г. Д. Аккузин // Матер. науч.-практич. конф. – Киров, 2004. – С. 180-182. 5. Серов, В. Н. Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов / В. Н. Серов, А. Л. Тихомиров, Д. М. Лубнин // Методическое пособие. – Москва, 2003. – 23 с. 6. Сидельникова, В. М. Привычная потеря беременности / В. М. Сидельникова. – Москва, 2002. – С. 156-166. 7. Краснопольский, В. И. Влияние инфекции на репродуктивную систему женщин / В. И. Краснопольский, О. Ф. Серова, В. А. Туманова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, № 5. – С. 26-29. 8. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 552 с. 9. Островский, М. В. Ронколейкин / М. В. Островский, А. Н. Мусеев, Е. Д. Сахарова. – Методические рекомендации. – Санкт-Петербург : ООО «Биотех». – 2009. – 28 с. 10. Cytokine production in chorioamnionitis / F. Saji, Y. Samejima, S. Kamiura [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2000. – V. 47. – P. 185–196. 11. Immunolocalization of proinflammatory cytokines in myometrium, cervix and fetal membranes during human parturition at term / A. Young, A. Thomson, M. Ledingham [et al.] // Biol. Reprod. – 2002. – V. 66. – P. 445–449. 12. Leukocyte density and proinflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term / I. Osman, A. Young, M. Ledingham [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2003. – V. 9. – P. 41–45. 13. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с разной степенью тяжести эндогенной интоксикации / Б. И. Гельцер, А. П. Ким, В. Н. Котельников, А. Б. Макаров // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14. – № 3. – С. 35-41. 14. Парахонский, А. П. Роль иммунопатологических механизмов в развитии синдрома эндогенной интоксикации / А. П. Парахонский, С. С. Цыганок // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 4. – С. 67–68. 15. Tutor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infection purpura / E. Jiradin, G. E. Legran, J. M. Dayer [et al.] // N. Enge. J. Med. – 1998. – Vol. 319. – P.397–400.

Статья передана в печать 10.09.2018 г.

УДК 619:615.033:615.283.921:636

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «УНИКОКЦИД» В КРОВИ ЖИВОТНЫХ И ПТИЦЫ

Востроилова Г.А., Паршин П.А., Близнцова Г.Н., Ческидова Л.В., Брюхова И.В., Хохлова Н.А.
ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии», г. Воронеж, Российская Федерация

В работе представлены данные, отражающие фармакокинетические параметры уникокцида в крови животных и птицы. Проведенные исследования показали ограниченную абсорбцию диклазурила, связанную с плохим всасыванием препарата в желудочно-кишечном тракте. В зависимости от вида животных абсорбция различна. Очень слабо происходит абсорбция препарата у поросят, несколько выше у кроликов и цыплят. Следовательно, уникокцид оказывает свое антикокцидийное действие на слизистой оболочке и подслизистом слое кишечника. **Ключевые слова:** фармакокинетика, уникокцид, поросята, кролики, цыплята.

PHARMACOKINETIC STUDIES OF THE DRUG «UNICOCCIDUM» IN THE BLOOD OF ANIMALS AND BIRDS

Vostroilova G.A., Parshin P.A., Bliznetsova G.N., Cheskidova L.V., Bryukhova I.V., Khokhlova N.A.
State Scientific Institution All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy of the Russian Academy of Agricultural Sciences, Voronezh, Russian Federation

The data of the study of the pharmacokinetic parameters of the Unicoccidum in the blood of animals and birds

are presented. Our studies have shown limited absorption of the diclazuril, which is caused by poor absorption of the drug in the gastrointestinal tract. Absorption of the drug is different and it's due to the species of animals. Absorption is very weak in piglets, but it slightly higher in rabbits and chickens. Therefore, the *Unicoccidium* exerts its anticoccidial effects on the mucosa and in the submucosa of the intestine. **Keywords:** pharmacokinetics, *Unicoccidium*, piglets, rabbits, chickens.

Введение. Кокцидиоз (эймериоз) – паразитарное заболевание, вызываемое простейшими отряда *Coccidiida*. Большинство кокцидий принадлежит к роду *Eimeria*. Кокцидии паразитируют в эпителиальных клетках кишечника, реже - в других органах. Размножаясь, они вызывают гибель клеток, что клинически проявляется поносом, кишечными кровотечениями и истощением. При субклиническом течении болезни животные отстают в росте и развитии, у них снижаются привесы, повышается расход кормов на килограмм прироста живой массы, снижается качество мяса, возникают сопутствующие заболевания. Эймериоз опасен не только сам по себе, но в ассоциации с другими заболеваниями, что представляет большую угрозу для здоровья птицы и животных. Даже легкая форма эймериоза в сочетании с неполноценным кормлением, вирусными и бактериальными инфекциями, микотоксинами в кормах и другими неблагоприятными экзогенными и эндогенными факторами наносит производству значительный экономический ущерб [1, 2, 3, 4].

Повсеместному искоренению кокцидиозов в промышленном животноводстве и птицеводстве мешает ряд факторов: устойчивость ооцист во внешней среде, широкое распространение их с помощью животных-переносчиков (грызунов, насекомых, птиц), низкий уровень зоогигиены, носительство среди взрослых особей. Содержание животных на глубокой подстилке многократно увеличивает риск инвазии. При высокой вероятности заражения кокцидиозом с профилактической целью рекомендуется применять антикокцидийные химиотерапевтические препараты [2, 5, 6, 7, 8].

В настоящее время для профилактики и лечения кокцидиоза в производственных условиях хорошо себя зарекомендовал препарат отечественного производства «Уникокцид» (ООО НПП «Агрофарм»), содержащий в качестве действующего вещества диклазурил, который является одним из самых эффективных и практически нетоксичных кокцидиостатиков [7, 9].

Целью данного исследования было изучение фармакокинетических параметров препарата «Уникокцид» в крови поросят, кроликов и цыплят.

Материалы и методы исследований. Изучение фармакокинетики уникокцида проведено по определению содержания диклазурила в плазме крови поросят, цыплят и кроликов при индивидуальном однократном пероральном введении. В опыт было подобрано 6 поросят массой тела 10-11 кг, 6 кроликов породы белый великан массой 2,5-3,0 кг и 24 цыпленка-бройлера кросса Кобб массой 400-500 г. Препарат вводили в следующих дозах: поросятам - 2,0 мл/кг массы тела животного, что соответствовало 5 мг диклазурила на 1 кг; кроликам и цыплятам - 0,4 мл/кг, что соответствовало 1 мг диклазурила на 1 кг.

Образцы крови в количестве 1,0 мл отбирали через 0, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36 часов (цыплята) и 0, 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 и 72 часа (поросята и кролики).

Полученные значения концентраций диклазурила в плазме крови поросят, цыплят и кроликов были подвергнуты фармакокинетической оценке в рамках однокамерной модели с учетом всасывания и были оценены следующие показатели: максимальная концентрация диклазурила (C_{max}) в плазме крови; время достижения максимальной концентрации диклазурила (T_{max}); значение площади под фармакокинетической кривой «концентрация - время» (AUC); период полувыведения ($T_{1/2}$); среднее время удержания препарата в системном кровотоке (MRT), скорость всасывания (C_{max}/AUC).

Метод определения диклазурила основан на его извлечении с помощью жидкостной и твердофазной экстракции и дальнейшей высокоэффективной жидкостной хроматографии высокого давления. Для количественного определения диклазурила в плазме крови с помощью ВЭЖХ использовали хроматографическую систему «Waters Acquity» с УФ-детектором (Waters, США), хроматографическую обращенно-фазовую колонку Acquity UPLC BEN C₁₈, 2,1x100 mm, 1,7 μm. Параметры хроматографирования были следующими: элюент содержит 0,2% фосфорную кислоту с ацетонитрилом в соотношениях 40:60% (V/V) (pH 3,0); скорость подачи элюента - 0,3 мл/мин; объем вводимой пробы - 10 мкл; длина УФ-волны детектирования - 278 нм; общее время детектирования - 3 мин.

В качестве вспомогательного оборудования при подготовке проб использовали вакуумный ротационный испаритель Laborota 4002 control «Heidolph» (Германия), центрифугу лабораторную рефрижераторную Durafuge 300 R (Франция) со скоростью вращения ротора не менее 10000 об/с и диапазоном температур охлаждения от 4⁰ до 20⁰ С, установку для твердофазной экстракции «Waters Extraction Manifold», картриджи для твердофазной экстракции «Waters Oasis[®] HLB 3сс», весы лабораторные, обеспечивающие точность взвешивания с пределом абсолютной допускаемой погрешности не более ± 0,01 мг по ГОСТ Р 53228 и весы микроаналитические, обеспечивающие точность взвешивания с пределом абсолютной допускаемой погрешности не более ± 0,001 мг, ультразвуковую ванну Branson B 8510 DTH, pH-метр Hanna pH 213, встряхиватель Techmatic TM 1.

В качестве стандарта использовали стандартный образец диклазурила с содержанием ос-

нового вещества не менее 99,6% (Sigma). Основной рабочий раствор (100,0 мкг/мл) готовили на метаноле для жидкостной хроматографии (Burdick & Jackson).

Определение концентрации диклазурила в плазме крови выполняли методом абсолютной калибровки по площади пиков. Калибровочные растворы готовили путем добавления к элюенту или интактной крови рассчитанного объема раствора стандарта диклазурила с концентрацией 10,0 мкг/мл. Калибровочную зависимость площади хроматографического пика от концентрации диклазурила определяли в диапазоне концентраций 50,0-5000,0 нг/мл по 6 точкам.

Для экстракции диклазурила из плазмы крови и приготовления подвижной фазы применяли следующие реактивы: деионизированная вода, полученная с помощью системы очистки воды MilliQ Integral 5 (Франция), метанол для жидкостной хроматографии (Burdick & Jackson), гексан-н 95% для жидкостной хроматографии (Panreac, Германия), ацетонитрил для жидкостной хроматографии (Panreac, Германия).

Для расчета метрологических характеристик методики и ее основных валидационных параметров (точность, прецизионность) применяли программы «PK Solver 2,0» и «Microsoft Excel», а также руководство Guidance for Industry. Bioanalytical Method Validation [10].

Результаты исследований. В ходе исследования была проведена валидация методики определения действующего вещества препарата «Уникокцид» – диклазурил, в соответствии с рекомендациями по оценке характеристик методик количественного анализа [11, 12, 13].

Экстракцию диклазурила из плазмы крови осуществляли ацетонитрилом (2 мл плазмы и 8 мл ацетонитрила) путем встряхивания на шейкере в течение 10 мин., центрифугирования при 4000 об/мин 20 мин., отмывкой супернатанта гексаном и дальнейшего его упаривания при 50°С. Остаток перерастворяли в смеси деионизированной воды и ацетонитрила (3:1) и проводили твердофазную экстракцию (ТФЭ) аналита. Элюат после ТФЭ упаривали на роторном испарителе при температуре не выше 50°С до сухого остатка, который перерастворяли в 0,4-2,0 мл метанола (в зависимости от предполагаемой концентрации диклазурила), центрифугировали при 15000 об/мин в течение 10 минут и затем надосадочную жидкость анализировали методом жидкостной хроматографии высокого давления. Коэффициент экстракции составил 97,3%, предел определения и предел детектирования - соответственно 30,0 и 9,04 нг/мл.

Идентификация диклазурила подтверждалась совпадением времени удержания анализируемого компонента и стандартного образца диклазурила. Пики сопутствующих и родственных соединений, входящих в состав экстрактов из плазмы, хорошо разделялись с пиком диклазурила, время удержания которого составило $\approx 1,6-1,65$ мин, и не влияло на аналитическое определение (рисунки 1 и 2).

Линейность и аналитическая область методики подтверждена анализом проб матрицы (плазма) с разными концентрациями диклазурила в диапазоне от 50 до 150% от концентрации, принятой за 100% (1,0 мкг/мл). Линейность оценивалась на основе не менее 9 результатов определений (3 матричные пробы от птицы + 3 матричные пробы от кроликов + 3 матричные пробы от поросят) на минимум 3 уровнях концентраций в пределе аналитической области.

Сравнение зависимости между содержанием диклазурила в испытуемых экстрактах и величинами площадей хроматографических пиков показало, что она имеет линейный характер. Результаты исследований представлены в таблице 1, графическая зависимость отражена на графике 3.

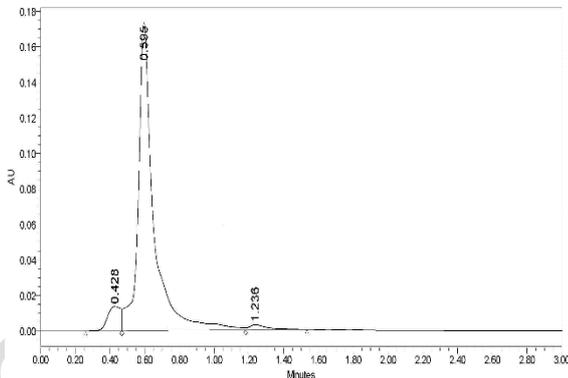


Рисунок 1 - Хроматограмма образца чистой плазмы

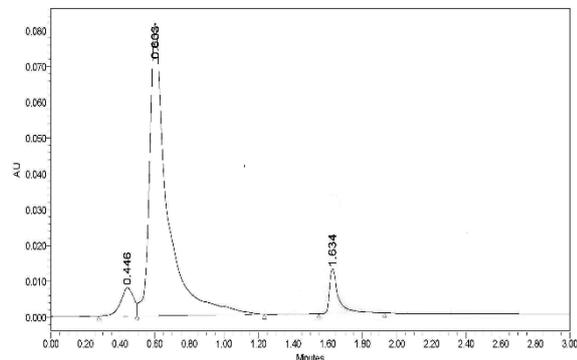


Рисунок 2 - Хроматограмма образца чистой плазмы с добавлением стандартного образца диклазурила

Установлено, что в заданной области концентраций диклазурила в исследованной матрице график имеет линейный характер и описывается уравнением $Y = 109274 \cdot X + 5723,9$. Коэффициент корреляции (r) равен 0,9986, что позволяет использовать данную методику для количественного определения диклазурила в плазме крови в данном диапазоне концентраций.

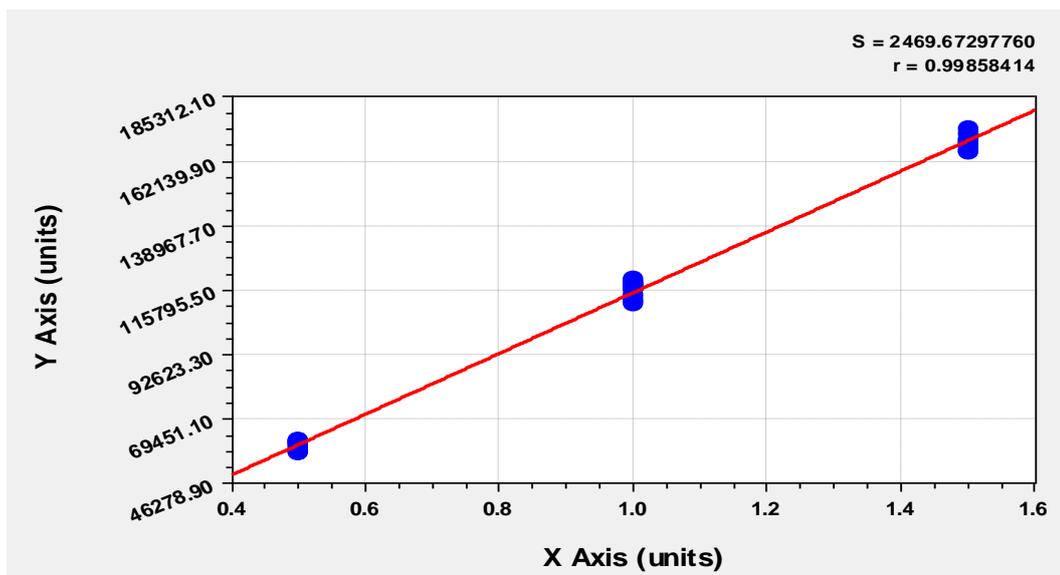


Рисунок 3 - Градуировочный график зависимости площадей хроматографических пиков от содержания диклазурила; по оси абсцисс (X) – концентрация, мкг/мл; по оси ординат (Y) – площадь пика

В таблице 1 приведены метрологические характеристики методики количественного определения диклазурила в плазме крови по результатам 9 параллельных измерений концентрации в образцах плазмы с добавками известных количеств анализируемого вещества.

Установлено, что полученные величины относительного стандартного отклонения (RSD, %), относительной погрешности (Δ , %), отклонения концентраций калибровочных растворов, рассчитанных по уравнению линейной зависимости от фактических значений, соответствуют нормам FDA и EMA (не более 20% для минимальной концентрации или для нижнего диапазона линейности, а также не более 15% для остальных точек) [14, 15].

Основные фармакокинетические параметры диклазурила после перорального введения уникокцида пороссятам представлены в таблице 2.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, C_{max} у пороссят была ниже в 9,9 и 8,7 раза по сравнению с максимальной концентрацией в плазме крови кроликов и цыплят, AUC_{0-inf} – в 11,3 и 7,4 раза соответственно. При этом t_{max} у пороссят и кроликов была одинаковой, а у цыплят – ниже в 4 раза. В то же время среднее время удержания препарата в системном кровотоке (MRT) была выше у цыплят по сравнению с пороссятами в 1,6 раза, а с кроликами – в 1,2 раза. Несмотря на то, что T_{max} у пороссят и кроликов достигается медленнее, чем у цыплят, и имеет одинаковые значения, такой показатель, как AUC_{0-inf} , у кроликов был в 11,3 раза выше, т.е. биодоступность диклазурила при пероральном введении у них существенно увеличивается.

Однако, представленные в таблице 2 данные свидетельствуют об ограниченной абсорбции уникокцида. При этом в зависимости от вида животных скорость проникновения диклазурила через мембраны клеток кишечника в кровь отличается: очень слабо протекает у пороссят, несколько выше, но в то же время ограничено, – у цыплят и кроликов.

Таблица 1 - Метрологические характеристики методики определения диклазурила в плазме крови

Введено, мкг/мл	Найдено, мкг/мл, $X_{ср}$	$X_{ср} \pm m$	SD	RSD, % (прецизионность)	Δ , % (точность)
0,5	0,502	0,502 \pm 0,005	0,014	2,79	2,44
1,0	0,995	0,995 \pm 0,008	0,025	2,51	1,96
1,5	1,462	1,462 \pm 0,008	0,022	1,50	2,56

Таблица 2 - Фармакокинетические параметры диклазурила

Параметры	Поросята	Кролики	Цыплята
C_{max} , мкг/мл	0,084	0,83	0,73
T_{max} , час	24	24	6
$T_{1/2}$, час	16,8	21,6	31,7
AUC_{0-t} , мкг \times час/мл	2,62	27,8	11,9
AUC_{0-inf} , мкг \times час/мл	2,77	31,3	20,6
MRT $_{0-inf}$, час	28,0	36,2	43,5
C_{max} / AUC_{0-inf} , час $^{-1}$	0,031	0,027	0,035

Заключение. Таким образом, результаты проведенных исследований показали ограниченную абсорбцию диклазурила, связанную с плохим всасыванием препарата в желудочно-кишечном тракте, что обуславливает способность уникоцида оказывать свое антикокцидийное действие на слизистой оболочке и в подслизистом слое кишечника.

Литература. 1. Новиков, П. В. Методические положения по борьбе с эймериозом кур в фермерских и личных хозяйствах / П. В. Новиков, Р. Т. Сафиуллин // *Российский паразитологический журнал*. - 2015. - № 4. - С. 109-113. 2. Худяков А.А. Методические положения по борьбе с кокцидиозами свиней в хозяйствах промышленного типа / А. А. Худяков, Р. Т. Сафиуллин // *Российский паразитологический журнал*. - 2015. - Вып. 3. - С. 106–109. 3. Lamb eimeriosis: applied treatment protocols in dairy sheep production systems / A. Saratsis [et al.] // *Vet. Parasitol.* – 2013. - Sep 1;196 (1-2). – P. 56-63. 4. Влияние применения препарата уникоцид на качество мяса птицы / Г. А. Востроилова, И. Д. Шелякин, Л. В. Ческидова, Ю. В. Шапошникова // *Вестник ВГАУ*. - 2017. - № 4 (55). - С.74-78. 5. Conway, D. P. The use of diclazuril in extended withdrawal anticoccidial programs: 1. Efficacy against *Eimeria* spp. in broiler chickens in floor pens / D. P. Conway, G. F. Mathis, M. Lang // *Poult Sci.* - 2002. - 81 (3). – P. 349-352. 6. Efficacy of diclazuril in comparison with chemical and ionophorous anticoccidials against *Eimeria* spp. in broiler chickens in floor pens / D. P. Conway [et al.] // *Poult Scs.* – 2001. - Apr; 80 (4). – P. 426-430. 7. Histopathological observations on the activity of diclazuril (Vecoxan) against the endogenous stages of *Eimeria crandallis* in sheep / M. A. Taylor, J. Catchpole, R. N. Marshall, D. Hoeben // *Vet Parasitol.* – 2003. - Oct 30; 116 (4). – P. 305-314. 8. Efficacy of diclazuril and toltrazuril in the prevention of coccidiosis in dairy calves under field conditions / G. Zechner [et al.] // *Vet Rec.* – 2015. - Jan 31;176 (5). – P. 126. 9. Investigation for the characteristic anticoccidial activity of diclazuril in battery trials / T. Matsuno [et al.] // *J. Vet. Med. Sci.* – 1996. - Feb; 58 (2). – P. 129-133. 10. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evolution and Research (CDER). Center for Veterinary Medicine (CVM). - London, 2013. 11. Элштейн, Н. А. Оценка пригодности (валидации) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) / Н. А. Элштейн // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2004. – Т. 38, №4. – С. 40-56. 12. Validation on bioanalytical chromatographic methods / C. Hartmann [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1998. - № 17. – P. 193-218. 13. An Analysis of the SFSTP guide on Validation of Chromatographic bioanalytical Methods: Progress and Limitations / P. Chiap [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2003. - №32. – P. 3-10. 14. Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evolution and Research (CDER). U.S. Government Printing Office: Washington, DC, 2001. 15. Guideline on validation of bioanalytical methods (draft). European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London, 2009.

Статья передана в печать 27.09.2018 г.

УДК 517.218:579.8

ИЗУЧЕНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНОГО УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ РЕПАРАЦИИ ДНК МИКРООРГАНИЗМОВ

Востроилова Г.А., Паршин П.А., Пасько Н.В., Королькова А.О., Масютина О.Н., Левченко В.В.

ГНУ «Свердловский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии», г. Воронеж, Российская Федерация

Многолетние наблюдения наглядно демонстрируют, что устойчивость микроорганизмов к антимикробным средствам становится все более актуальной и серьезной проблемой ветеринарии, препятствующей эффективному лечению больных животных с инфекциями бактериальной этиологии. Гены устойчивости к антимикробным веществам в разной степени имеются у подавляющего большинства микроорганизмов, даже у штаммов, ранее не подвергавшихся воздействию антибиотиков. Важную роль в устойчивости бактерий играют и системы репарации поврежденных молекул ДНК и РНК. Исследовали исходные культуры, а также культуры после 40 и 60 пассажей в мясопептонном бульоне (МПБ), содержащем возрастающие суббактериостатические концентрации апрамицина, цефотаксима и комплексного на их основе препарата К-2. Изучение паттернов экспрессии генов ферментов репарации ДНК показывает, что в процессе формирования резистентности путем культивирования бактерий в МПБ, содержащем возрастающие суббактериостатические концентрации препаратов, происходит изменение представленности транскриптов генов ферментов репарации ДНК. Полученные результаты могут быть использованы для актуализации исследований по установлению генетических маркеров предрасположенности к экологически детерминированным заболеваниям, для расширения доказательной базы причинно-следственных связей в системе «среда – здоровье», для своевременного выявления «групп риска» и повышения эффективности профилактических мероприятий. **Ключевые слова:** экспрессия генов, репарация, ферменты, ДНК, бактерии.

STUDY OF THE RELATIVE LEVEL OF EXPRESSION OF THE GENES OF THE ENZYMES OF DNA REPRODUCTION OF MICROORGANISMS

Vostroilova G.A., Parshin P.A., Pasko N.V., Korolkova A.O., Masyutina O.N., Levchenko V.V.

State Scientific Institution All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy of the Russian Academy of Agricultural Sciences, Voronezh, Russian Federation

Long-term observations clearly demonstrate that the resistance of microorganisms to antimicrobial agents is becoming more and more urgent and a serious veterinary problem that prevents the effective treatment of sick animals