

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ БАКТЕРІЙ РОДИНИ *PASTEURELLACEAE*, ЗБУДНИКІВ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ І СВИНЕЙ

Т. І. Стецько, канд. с.-г. наук

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок,
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна,
stetskot@ukr.net

У статті поданий літературний огляд наукових праць, що стосується теми резистентності бактерій родини *Pasteurellaceae*, збудників респіраторних захворювань у свиней та великої рогатої худоби, до антимікробних препаратів.

Основними механізмами розвитку резистентності *Pasteurellaceae* до β -лактамних антибіотиків є синтез бактеріями β -лактамаз, які здатні розривати бета-лактамне кільце, тим самим інактивуючи β -лактами, або зміна структури пеніцилінзв'язуючих білків. Інші механізми, такі як знижена проникність зовнішньої мембрани або процес активного виведення антибіотиків з бактеріальної клітини (ефлюкс), зустрічаються дуже рідко. Часто резистентність серед *Pasteurellaceae* до β -лактамів пов'язують з плазмідами.

Ефлюкс та рибосомальний захист є основними механізмами розвитку резистентності серед *Pasteurellaceae* до тетрациклінів. Щонайменше дев'ять генів резистентності до тетрациклінів (*tet*-гени) виявлені в бактеріях родів *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus* і *Haemophilus*, що кодують ці процеси.

Резистентність до аміноглікозидів та аміноциклітолів в основному викликається ферментативною інактивацією антибіотиків, а також через мутації в хромосомних генах. Багато плазмід несуть гени резистентності до аміноглікозидів, при чому, викликаючи стійкість і до антибіотиків інших груп.

Хімічна модифікація рибосомальної мішені за допомогою рРНК метилаз або мутації рибосомальних білків є основними механізмами резистентності бактерій родини *Pasteurellaceae* до макролідів. Багато грамнегативних бактерій володіють природньою стійкістю до макролідних антибіотиків. На розвиток опірності до лінкозамідів впливають метилтрансфераза 23S рРНК, білки активного ефлюксу, ферментативна інактивація та хромосомні мутації.

Резистентність бактерій родини *Pasteurellaceae* до хлорамфеніколу викликається в основному шляхом ферментативної інактивації, тоді як появу стійкості до флуорфеніколу пов'язують ефлюксом антибіотика з бактеріальної клітини. Виявлені плазміди, що несуть гени резистентності до феніколів, у ізолятах *P. multocida*, *M. haemolytica*, *A. pleuropneumoniae* та *H. parasuis*.

Зазвичай рівень чутливості бактерій родів *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus* і *Haemophilus* до хінолонів досить високий. Резистентність до хінолонів в основному виникає унаслідок мутаційних альтерацій в хромосомних генах, а також може бути обумовлена виведення антибіотика з клітини мембранними протеїнами або завдяки *qnr*-генам плазмід.

Основним механізмом резистентності до сульфаніламідів та триметоприму є як плазмід-опосередковане, так і викликане мутаціями в хромосомних генах продукування змінених ферментів дигідроптероатсинтетази та дигідрофолатредуктази зі зменшеною спорідненістю до цих антимікробних речовин.

Моніторинг антибіотикорезистентності з встановленням механізмів його розвитку сприятиме вибору ефективного засобу етіотропної терапії респіраторних захворювань ВРХ та свиней, які викликаються бактеріями родини *Pasteurellaceae*.

Ключові слова: АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ, *PASTEURELLACEAE*, ВРХ, СВИНІ, ГЕНИ РЕЗИСТЕНТНОСТІ, ПЛАЗМІДИ.

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF BACTERIA OF THE FAMILY *PASTEURELLACEAE*, PATHOGENS OF RESPIRATORY INFECTIONS OF CATTLE AND PIGS

T. I. Stetsko

State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine,
stetskot@ukr.net

In the article a literature review of scientific papers on the topic of antimicrobial resistance of bacteria of the family *Pasteurellaceae*, pathogens of respiratory diseases in pigs and cattle, is presented.

The main mechanisms of the development of *Pasteurellaceae* resistance to β -lactam antibiotics are the synthesis of β -lactamases by bacteria, what are able to break the beta-lactam ring, thereby inactivating β -lactams, or alteration of the penicillin-binding proteins structure. Other mechanisms, such as reduced permeability of the outer membrane or the process of active removal of antibiotics from the bacterial cell (efflux), are very rare. Resistance among *Pasteurellaceae* to β -lactams is often associated with plasmids.

Eflux and ribosomal protection are the main mechanisms for the development of resistance of *Pasteurellaceae* to tetracyclines. At least nine tetracycline resistance genes (tet genes) have been identified in bacteria of the genus *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus* and *Haemophilus*, what encode these processes.

Resistance to aminoglycosides and aminocyclitols is mainly caused by enzymatic inactivation of antibiotics, as well as through mutations in chromosomal genes. Many plasmids carry genes of resistance to aminoglycosides, causing resistance to antibiotics of other groups.

Chemical modification of a ribosomal target by rRNA methylases and mutations in ribosomal proteins are the main resistance mechanisms of bacteria of the family *Pasteurellaceae* to macrolides. Many gram-negative bacteria have a natural resistance to macrolide antibiotics. The development of lincosamide resistance is influenced by methyltransferase 23S rRNA, active efflux proteins, enzymatic inactivation and chromosomal mutations.

Resistance of bacteria of the family *Pasteurellaceae* to chloramphenicol is caused mainly by enzymatic inactivation, while the emergence of resistance to fluorophenicol is associated with the efflux of an antibiotic from a bacterial cell. Plasmids carrying phenicol resistance genes were detected in isolates of *P. multocida*, *M. haemolytica*, *A. pleuropneumoniae* and *H. parasuis*.

Usually the level of bacteria sensitivity of the genus *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus* and *Haemophilus* to quinolones is quite high. Resistance to quinolones mainly occurs due to mutational alterations in chromosomal genes, and may also be in consequence of the export antibiotics from the cell by membrane proteins or thanks to qnr genes of plasmids.

The main mechanism of resistance to sulfonamides and trimethoprim is both plasmid-mediated and mutation-induced production of altered dihydropteroate synthetase and dihydrofolate reductase with reduced affinity with these antimicrobials.

Monitoring of antibiotic resistance with the determination of its mechanism phenomenon will facilitate the choice of an effective agent of etiotropic therapy of respiratory diseases of cattle and pigs caused by bacteria of the family *Pasteurellaceae*.

Keywords: ANTIBIOTIC RESISTANCE, PASTEURELLACEAE, CATTLE, PIGS, RESISTANCE GENES, PLASMIDS.

Зростання рівня антимікробної резистентності бактеріальних патогенів є проблемою глобального значення. Антимікробні препарати широко застосовуються у тваринництві для лікування та профілактики бактеріальних інфекцій, а також у субтерапевтичних дозах для стимуляції росту, хоча використання антибіотиків-стимуляторів росту продуктивних тварин заборонено в Європейському Союзі (ЄС) з 2006 року (Castanon, 2007). Неправильне, а часто нерозсудливе застосування антимікробних препаратів для продуктивних тварин призводить до селекції та розповсюдження стійких бактерій, при чому, тривале їх використання збільшує ризик розвитку лікарської мультирезистентності (WHO. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance, 2014).

Багато ізолятів родів *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus*, *Haemophilus*, *Histophilus* родини бактерій *Pasteurellaceae* зазвичай зустрічаються на слизових оболонках дихальні шляхи ссавців. Деякі види, наприклад, *Pasteurella multocida*, може бути виявлено у багатьох видів тварин-господарів, а інші, такі як *Actinobacillus pleuropneumoniae* та *Mannheimia haemolytica*, мають вузький ареал паразитування, що знаходиться насамперед в організмі свиней та жуйних тварин, відповідно (Christensen & Bisgaard, 2008). *M. haemolytica* найчастіше асоціюється з респіраторними захворюваннями великої рогатої худоби (Singh et al., 2011), *A. pleuropneumoniae* є збудником плевропневмонії пневмонії у свиней (Radostits et al., 2000), а *Histophilus somni* часто ідентифікують як первинна причина смертельних випадків ВРХ від респіраторних захворювань (Van Donkersgoed et al., 1990; Perino & Apley, 1999). Респіраторні захворювання, первинними збудниками яких є бактерії родів *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus*, *Haemophilus*, чи *Histophilus*, мають гостру форму і супроводжуються високою смертністю тварин, хоча підгостра і хронічна форми також спостерігаються. Як вторинні збудники, *P. multocida* та *M. haemolytica* відіграють головну роль у розвитку важкої бронхопневмонії та плевропневмонії у великої рогатої худоби (Hodgins et al., 2002), а також при ензоотичній пневмонії у телят (Brockmeier et al., 2002) та прогресуючого атрофічного риніту свиней (Magyar & Lax, 2002). Інфекції дихальних шляхів, в яких беруть участь такі бактерії, як *P. multocida* і *M. haemolytica*, часто є багатофакторними та полімікробними захворюваннями, що протікають в асоціації з вірусами та іншими бактеріями, такими як *Mycoplasma spp.*, як основними (первинними) збудниками (Radostits et al., 2000; Hodgins et al., 2002; Brockmeier et al., 2002; Magyar & Lax, 2002).

Стійкість мікроорганізмів до антимікробних препаратів – основна причина неефективної хіміотерапії респіраторних захворювань бактеріальної етіології у ВРХ і свиней. Метою роботи є огляд літературних даних, що стосуються сучасного стану резистентності бактерій родини *Pasteurellaceae*, збудників респіраторних інфекцій у ВРХ і свиней, до різних класів антимікробних препаратів.

Результати й обговорення. Стійкість бактерій родини *Pasteurellaceae* до β -лактамних антибіотиків обумовлена виробництвом β -лактамази або наявності пеніцилін-зв'язуючих білків з низьким рівнем афінності до β -лактамів (Kehrenberg et al., 2005; Schwarz, 2008). Інші механізми, такі як знижена проникність зовнішньої мембрани або мультилікарські системи виведення, які можуть ефективно експортувати β -лактами з бактеріальної клітини, не виявляють у бактерій родини *Pasteurellaceae*, або зустрічаються дуже рідко (Kehrenberg et al., 2006a; Schwarz, 2008). На сьогоднішній час серед бактерій родини *Pasteurellaceae* виявлено п'ять генів, що кодують продукцію β -лактамази (*bla*): *bla*ROB-1 (Livrelli et al., 1988; Juteau & Levesque, 1990; Livrelli et al., 1991; Azad et al., 1992), *bla*TEM-1 (Naas et al., 2001), *bla*PSE-1 (Wu et al., 2003), *bla*CMY-2 (Chander et al., 2011) і *bla*OXA-2 (Michael et al., 2012a; Klima et al., 2014). Резистентність серед *Pasteurellaceae* до β -лактамів часто пов'язують з малими плазмідами (Livrelli et al., 1988; Lalonde et al., 1989; Ishii et al., 1991; Rossmannith et al., 1991; Azad et al.,

1992; Chang CF et al., 2002; Chang YF et al., 1992a; Chang YF et al., 1992b, San Millan et al., 2009; Kang et al., 2009; Moleres et al., 2015), хоча цей механізм ще недостатньо вивчений.

Щонайменше дев'ять генів резистентності до тетрациклінів (tet-гени) виявлені в бактеріях родів *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus* і *Haemophilus*, що кодують два механізми резистентності – активне виведення антибіотика (ефлюкс) та синтез білків, що захищають бактеріальні рибосоми. У бактерій вищезгаданих родів були ідентифіковані гени tet (A), tet (B), tet (C), tet (G), tet (H) і tet (L), що кодують мембранно-асоційовані білки головного фасилітатора надроддини, які саме виводять тетрацикліни з бактеріальної клітини (Hansen et al., 1993; Chaslus-Dancla et al., 1995; Kehrenberg et al., 2005; Lancashire et al., 2005; Blanco et al., 2007; Morioka et al., 2008; Klima et al., 2014; Dayao et al., 2016; Kim et al., 2016). Ще два гени резистентності до тетрацикліну, tet (M) та tet (O), що кодують захисні білки бактеріальних рибосом, були виявлені у *P. multocida* та *A. pleuropneumoniae* (Chaslus-Dancla et al., 1995; Blanco et al., 2006; Morioka et al., 2008; San Millan et al., 2009; Archambault et al., 2012; Yoo et al., 2014; Kim et al., 2016).

Резистентність до аміноглікозидів та аміноциклітолів зазвичай опосередковується ферментами, які інактивують антибіотики шляхом аденілювання, ацетилювання або фосфорилювання. Крім того, резистентність до представників цих класів антимікробних засобів виникає через мутації хромосомних генів (Schwarz et al., 2006). Резистентність бактерій родини *Pasteurellaceae* до стрептоміцину зазвичай асоціюється з меншими за 15 kb некон'югативними плазмідами (Zimmerman & Hirsh, 1980; Hirsh et al., 1981; Schwarz et al., 1989; Gilbride et al., 1989; Willson et al., 1989; Yamamoto et al., 1990; Cote et al., 1991; Ishii et al., 1991; Chang YF et al., 1992b; Kiuchi et al., 1992; Kehrenberg et al., 2003; Ito et al., 2004; San Millan et al., 2009; Kang et al., 2009). Багато з цих плазмід несуть гени резистентності до інших антимікробних речовин (сульфонамідів, канаміцину/неоміцину, хлорамфеніколу, ампіциліну) (Chang YF et al., 1992b; Kehrenberg & Schwarz, 2001; San Millan et al., 2009). Резистентність *Pasteurellaceae* до канаміцину/неоміцину пов'язують з геном *aphA1*, також відомим як *aph(3')-Ia*, який був ідентифікований на транспозоні Tn903, і який кодує аміноглікозид-3'-фосфотрансферазу, яка викликає розвиток стійкості до цих аміноглікозидів (Oka et al., 1981). Інший ген стійкості до канаміцину/неоміцину *aphA3* (також відомий як *aph(3')-III*), був виявлений на 5,1-kb плазміді pССК411 в окремих ізолятах *P. multocida* та *P. aerogenes* (Kehrenberg & Schwarz, 2005a). Хоча серед бактерій *P. multocida* і *A. pleuropneumoniae* були виявлені ізоляти із МІК гентаміцину ≥ 32 мкг/мл, більшість спроб виявити специфічні гени резистентності до гентаміцину не мали успіху (Matter et al., 2007). Рибосомальні мутації, що надають резистентність до спектиноміцину, були описані у різних бактерій (De Stasio et al., 1989; Galimand et al., 2000; O'Connor & Dahlberg, 2002). Всі ці мутації були виявлені у певній області спіралі 34 16S субодиниці рРНК (Kehrenberg & Schwarz, 2007).

Багато грамнегативних бактерій володіють природньою стійкістю до макролідів через наявність бар'єрів проникності або мультилікарські системи ефлюксу. Однак, описані інші механізми резистентності до макролідів, такі як хімічна модифікація рибосомальної мішені за допомогою рРНК метилаз або мутації рибосомальних білків (Schwarz et al., 2006). Дослідження наявності генів резистентності до макролідів у бактерій роду *Actinobacillus* призвели до ідентифікації генів метилази рРНК *erm(A)* та *erm(C)* у *A. pleuropneumoniae* (Wasteson et al., 1996). Новий ген монометилтрансферази, *erm* (Noyes et al., 2015), з високим рівнем стійкості до макролідів був ідентифікований у хромосомах ізолятів *M. haemolytica* та *P. multocida* (Kadlec et al., 2011; Desmolaize et al., 2011; Michael et al., 2012b). В ізолятах *P. multocida* та *M. haemolytica* з високим рівнем полірезистентності (MIC > 64 мкг/мл) до макролідів, включаючи еритроміцин, тилмікозин, тилдіпірозин, тулатроміцин та гамітроміцин, мутації були виявлені в одній з двох локацій (або A2058G або A2059G) в усіх шести копіях 23S рРНК (Olsen et al., 2015). У *M. haemolytica*, *P. multocida* і *H. somni* виявлені гени, *mcr(E)* та *mph(E)*, які кодують, відповідно, ефлюкс макролідів і фосфотрансферазні білки

(Kadlec et al., 2011; Desmolaize et al., 2011; Michael et al., 2012b; Klima et al., 2014). Механізми резистентності до лінкозамідів можуть включати метилтрансферазу 23S рРНК, білки активного ефлюксу, гени ферментативної інактивації та мутації (Schwarz et al., 2006).

Резистентність бактерій родини *Pasteurellaceae* до нефторованих феніколів викликається в основному через ферментативну інактивацію хлорамфеніколацетилтрансферазами, тоді як стійкість до фторованих (флуорфенікол) і/або нефторованих (хлорамфенікол) феніколів можуть спричинятися експортом антибіотиків з бактеріальної клітини (Schwarz et al., 2004, 2006). В даний час відомі два типи хлорамфеніколацетилтрансферази, А і В, визначені низкою різних генів *catA* та *catB*, розташованих, в основному, на плазмідах, транспозонах або генних касетах (Schwarz et al., 2004). Плазміди, що несуть гени резистентності до хлорамфеніколу, виявлено у ізолятах *P. multocida*, виділених від свиней (Yamamoto et al., 1990), *P. multocida* і *M. haemolytica*, виділених від великої рогатої худоби (Vassort-Bruneau et al., 1996; Kehrenberg & Schwarz, 2001), та *A. pleuropneumoniae*, виділених від свиней (Lalonde et al., 1989; Gilbride et al., 1989; Kawahara et al., 1990; Ishii et al., 1993; Kang et al., 2009). Стійкість до флуорфеніколу, структурного аналога тіамфенікол, рідко спостерігається серед *Pasteurellaceae*, і викликається *floR* геном, який кодує експортер головного фасилітатора родини, який сприяє виведенню феніколів із бактеріальної клітини (Yoo et al., 2014; Kehrenberg & Schwarz, 2005c). Нещодавно виявлена низка малих плазмід з *floR*, як єдиним геном резистентності, у *H. parasuis* (pHPSF1), *M. haemolytica* (pMH1405), та *A. pleuropneumoniae* (pM3446F та p518) (Katsuda et al., 2012; Li B, Zhang Y, Wei J, Shao D, Liu et al., 2015; Bosse et al., 2015; da Silva et al., 2017). Ген *floR* також був виявлений на багаторезистентних плазмідах pССК13698 та pССК1900 (Kehrenberg et al., 2008; Kehrenberg et al., 2006b).

Резистентність до хінолонів зазвичай обумовлена мутаційними альтераціями в хромосомних генах, які кодують різні субодиниці бактеріальної ДНК-гірази та топоізомерази IV, але також може викликатися активним виведенням антибіотика з бактеріальної клітини або кодуються *qnr*-генами плазмід (Schwarz et al., 2006). Про резистентність бактерій родів *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus* і *Haemophilus*, виділених від тварин, до фторхінолонів відомо дуже мало (Schwarz et al., 2007; Wallmann et al., 2007). Практично усі ізоляти *A. pleuropneumoniae* є дуже чутливими до фторхінолонів (Matter et al., 2007). Нещодавно були виявлені мутації Asp87Asn або Ala84Pro в *gugA* клінічних ізолятів *P. multocida*, стійких до енрофлоксацину і ципрофлоксацину (MIC>0,5 мкг/мл), виділених від ВРХ, хворої на респіраторне захворювання (Kong et al., 2014). Дослідження резистентних до енрофлоксацину ізолятів *A. pleuropneumoniae* в Тайвані виявило різні мутації в хромосомних генах *gugA*, *parC* та *parE* (Wang et al., 2010). Також у цих ізолятах були виявлені функціонуючі насоси ефлюксу, які сприяють появі резистентних до енрофлоксацину штамів (Wang et al., 2010). Про роль активного виведення (ефлюксу) у розвитку резистентності бактерій *A. pleuropneumoniae* та *P. multocida* до фторхінолонів йде мова в інших наукових працях (Kong et al., 2014; Poole, 2005). Мутаційні зміни в хромосомних генах були виявлені і в резистентних до фторхінолонів ізолятах *H. parasuis* (Guo et al., 2011; Zhang et al., 2013).

Сульфонаміди та триметоприм є конкурентними інгібіторами різних ферментативних стадій метаболізму фолієвої кислоти. Сульфонаміди інгібують фермент дигідрооптероатсинтазу (DHPS), який на початковій стадії метаболізму фолієвої кислоти каталізує синтез дигідрооптерової кислоти з дигідрооптеридину та пара-мінобензойної кислоти. Триметоприм інгібує фермент дигідрофолатредуктазу (DHFR), який перетворює дигідрофолієву кислоту в тетрагідрофолієву кислоту на подальшому етапі метаболізму фолієвої кислоти. Резистентність до обох препаратів зазвичай викликається заміною чутливих DHPS або DHFR ферментів на ті, у яких знижена спорідненість до сульфонамідів і триметоприму, відповідно. Окрім цього, надвиробництво сприйнятливих мішеней або мутації в хромосомних генах DHPS або DHFR, які змінюють специфічність субстрату, також можуть

викликати резистентність (Schwarz et al., 2006). Резистентність до сульфонамідів серед бактерій родів *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus* і *Haemophilus*, зазвичай спричинена DHPS типу 2 з пониженою афінністю до сульфонамідів. Відповідний ген, *sul2*, часто зустрічається на малих плазмідах розмірів від 3,1 до 15,7 kb (Schwarz, 2008; Michael et al., 2012a; Eidam et al., 2015). Новий ген стійкості до триметоприму був виявлений на 11-kb плазміді рССК154 в *P. multocida*, виділеної від ВРХ (Kehrenberg & Schwarz, 2005b). Інший ген резистентності до триметоприму, *dfrA1*, ідентифікували на плазміді рССК343 в *P. aerogenes*, виділеної з кишечника свиней (Kehrenberg & Schwarz, 2011).

Зараз існує велика кількість інформації щодо сучасного стану антимікробної чутливості бактерій родини *Pasteurellaceae*. Timsit E. та ін. (Timsit et al., 2017) була досліджена антимікробна чутливість штамів *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* та *Histophilus somni*, виділених від відгодівельного молодняка ВРХ (n=210), хворого на респіраторне захворювання. Ізоляти *M. haemolytica* та *P. multocida* проявляли високий рівень резистентності (> 70 %) до тулатроміцину та окситетрацикліну, а ізоляти *H. somni* – до окситетрацикліну (67 %) та пеніциліну (52 %). Жоден або тільки декілька досліджуваних штамів були стійкими до флуорфеніколу, енрофлоксацину та цефтіофуру. В іншому дослідженні вивчали антимікробну чутливість 421 ізолята *P. haemolytica* і 158 ізолятів *P. multocida*, виділених з ВРХ, хворої на респіраторне захворювання: всі досліджувані штами були чутливими до цефтіофуру та сульфаксипіридазину; ізоляти *P. haemolytica* були стійкими до ампіциліну, пеніциліну, сульфадиметоксину, тетрацикліну та тилозину; ізоляти *P. multocida* були стійкими до сульфадиметоксину, тетрацикліну та тилозину (Post et al., 1991).

Отже, молекулярний аналіз ізолятів *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus* і *Haemophilus* показав, що у багатьох випадках їх стійкість до антимікробних препаратів асоціюється з плазмідами. Наразі виявлено 60 плазмід, що несуть ген антимікробної стійкості. Розташування генів резистентності на рухомих генетичних елементах сприяє їх поширенню серед бактерій інших видів та родів. Більше того, більшість малих плазмід резистентності, виявлені в *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus* і *Haemophilus*, здатні реплікуватися та передавати резистентність до *E. coli*. Установлено, що плазміди, які знаходять в бактерій родів *Pasteurella*, *Mannheimia*, і *Actinobacillus* несуть більше одного гена резистентності, і потрапляючи до нового господаря гени резистентності, розташовані на них, також передаються. Як наслідок, нова бактерія-господар набуває стійкості до двох або більше протимікробних агентів або класів антимікробних речовин шляхом придбання однієї невеликої плазмід. У цих випадках селективний тиск, що створюється при застосуванні одного такого антимікробного агента, наприклад, тетрацикліну, достатній для сприяння обміну мультирезистентною плазмідною.

В И С Н О В К И

1. Бактерії декількох родів родини *Pasteurellaceae*, таких як *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus*, *Haemophilus* і *Histophilus*, спричиняють ряд економічно важливих захворювань великої рогатої худоби, свиней та інших продуктивних тварин, які відносяться до багатофакторних і часто поліетіологічних інфекцій. Незважаючи на санітарно-гігієнічні заходи, удосконалення менеджменту та використання вакцин, протимікробні препарати залишаються незамінним інструментом у боротьбі з інфекціями, викликаних бактеріями родини *Pasteurellaceae*.

2. Збільшення кількості резистентних або мультирезистентних ізолятів знижує ефективність антимікробних препаратів, дозволених на даний момент для використання у лікуванні тварин. Скоріш за все, найближчим часом не будуть створені нові класи антимікробних засобів, дозволених для використання у ветеринарії. Тому, лікарям ветеринарної медицини доводиться покладатися на уже існуючі на ринку антимікробні препарати. Проте,

нерозсудливе використання антимікробних засобів несе високий ризик селекції резистентних бактерій. Як відомо, багато генів резистентності, присутні у бактерій родини *Pasteurellaceae*, асоціюються з плазмідами або транспозонами, а відтак, ними можна обмінюватися горизонтально, не тільки між бактерії родини *Pasteurellaceae*, але і з іншими грамнегативними бактеріями. Очевидно, що *Pasteurella*, *Mannheimia*, *Actinobacillus*, *Haemophilus* набули ряду генів резистентності від інших грамнегативних, а можливо навіть і від грампозитивних бактерій.

3. Знання місця та ко-локації генів резистентності на рухомих генетичних елементах, а також умови їх селективного відбору та розповсюдження, буде цінною інформацією для ветеринарних лікарів, яка допоможе їм у виборі найефективніших протимікробних засобів для попередження інфекцій, які викликаються бактеріями родини *Pasteurellaceae*. Навіть, незважаючи на те, що нинішній стан антимікробної чутливості *Pasteurellaceae* не виглядає таким загрозливим, постійний моніторинг антибіотикорезистентності необхідний для раннього виявлення змін в чутливості бактерій та для їх оцінки щодо придбання нових генів резистентності чи розвитку мутацій, що впливає на появу опірності.

Перспективи досліджень. Науково-практичне значення матиме моніторинг антибіотикорезистентності інших критично важливих мікроорганізмів, збудників бактеріальних інфекцій у свиней та ВРХ.

References

- Archambault, M., Harel, J., Gourel, J., Tremblay, Y.D.N., Jacques, M. (2012). Antimicrobial susceptibilities and resistance genes of Canadian isolates of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Microb Drug Resist*, 18(2), 198–206. doi: 10.1089/mdr.2011.0150.
- Azad, A.K., Coote, J.G., Parton, R. (1992). Distinct plasmid profiles of *Pasteurella haemolytica* serotypes and the characterization and amplification in *Escherichia coli* of ampicillin-resistance plasmids encoding ROB-1 β -lactamase. *J Gen Microbiol*, 138(6), 1185–1196. doi: 10.1099/00221287-138-6-1185.
- Blanco, M., Gutiérrez-Martin, C.B., Rodríguez-Ferri, E.F., Roberts, M.C., Navas, J. (2006). Distribution of tetracycline resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates from Spain. *Antimicrob Agents Chemother*, 50(2), 702–708. doi: 10.1128/AAC.50.2.702-708.2006.
- Blanco, M., Kadlec, K., Gutiérrez-Martin, C.B., de la Fuente, A.J., Schwarz, S., Navas, J. (2007). Nucleotide sequence and transfer properties of two novel types of *Actinobacillus pleuropneumoniae* plasmids carrying the tetracycline resistance gene tet(H). *J Antimicrob Chemother*, 60(4), 864–867. doi: 10.1093/jac/dkm293.
- Bosse, J.T., Li, Y., Atherton, T.G., Walker, S., Williamson, S.M., Rogers, J. et al. (2015). Characterisation of a mobilisable plasmid conferring florfenicol and chloramphenicol resistance in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Microbiol*, 178(3-4), 279–282. doi: 10.1016/j.vetmic.2015.05.020.
- Brockmeier, S.L., Halbur, P.G., Thacker, E.L. (2002). Porcine respiratory disease complex, p 231–258. In Brogden, K.A., Guthmiller, J.M. (ed), *Polymicrobial Diseases*. ASM Press, Washington, DC. doi: 10.1128/9781555817947.ch13.
- Castanon, J.I.R. (2007). History of the Use of Antibiotic as Growth Promoters in European Poultry Feeds. *Poultry Science*, 86(11), 2466–2471. doi:10.3382/ps.2007-00249.
- Chander, Y., Oliveira, S., Goyal, S.M. (2011). Characterisation of ceftiofur resistance in swine bacterial pathogens. *Vet J*, 187, 139–141. doi: 10.1016/j.tvjl.2009.10.013.
- Chang, Y.F., Shi, J., Shin, S.J., Lein, D.H. (1992a). Sequence analysis of the ROB-1 β -lactamase gene from *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Microbiol*, 32(3-4), 319–325. doi: 10.1016/0378-1135(92)90154-1.

Chang, Y.F., Ma, D.P., Bai, H.Q., Young, R., Struck, D.K., Shin, S.J. et al. (1992b). Characterization of plasmids with antimicrobial resistant genes in *Pasteurella haemolytica* A1. DNA Seq, 3(2), 89–97. doi: 10.3109/10425179209034001.

Chang, C.-F., Yeh, T.-M., Chou, C.-C., Chang, Y.-F., Chiang, T.-S. (2002). Antimicrobial susceptibility and plasmid analysis of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated in Taiwan. Vet Microbiol, 84(1-2), 169–177. doi: 10.1016/s0378-1135(01)00459-x.

Chalus-Dancla, E., Lesage-Descauses, M.-C., Leroy-Se'trin, S., Martel, J.-L., Lafont, J.-P. (1995). Tetracycline resistance determinants, Tet B and Tet M, detected in *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida* from bovine herds. J Antimicrob Chemother, 36(5), 815–819. doi: 10.1093/jac/36.5.815.

Christensen, H. and Bisgaard, M. (2008). Taxonomy and biodiversity of members of Pasteurellaceae, p. 1–25. In Kuhnert, P., Christensen, H. (ed), *Pasteurellaceae: Biology, Genomics and Molecular Aspects*. Caister Academic Press, Norfolk, United Kingdom.

Cote, S., Harel, J., Higgins, R., Jacques, M. (1991). Resistance to antimicrobial agents and prevalence of R plasmids in *Pasteurella multocida* from swine. Am J Vet Res, 52(12), 1653–1657. PMID: 1767987.

Da Silva, G.C., Rossi, C.C., Santana, M.F., Langford, P.R., Bosse, J.T., Bazzolli, D.M.S. (2017). p518, A small floR plasmid from a South American isolate of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Vet Microbiol, 204, 129–132. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.04.019.

Dayao, D., Gibson, J.S., Blackall, P.J., Turni, C. (2016). Antimicrobial resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* and *Pasteurella multocida* isolated from Australian pigs. Aust Vet J, 94(7), 227–231. doi: 10.1111/avj.12458.

Desmolaize, B., Rose, S., Warrass, R., Douthwaite, S. (2011). A novel Erm monomethyltransferase in antibiotic-resistant isolates of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. Mol Microbiol, 80(1), 184–194. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07567.x.

De Stasio, E.A., Moazed, D., Noller, H.F., Dahlberg, A.E. (1989). Mutations in 16S ribosomal RNA disrupt antibiotic-RNA interactions. EMBO J, 8(4), 1213–1216. PMC400937.

Eidam, C., Poehlein, A., Leimbach, A., Michael, G.B., Kadlec, K., Liesegang, H. et al. (2015). Analysis and comparative genomics of ICEMh1, a novel integrative and conjugative element (ICE) of *Mannheimia haemolytica*. J Antimicrob Chemother, 70(1), 93–97. doi: 10.1093/jac/dku361.

Galimand, M., Gerbaud, G., Courvalin, P. (2000). Spectinomycin resistance in *Neisseria spp.* due to mutations in 16S rRNA. Antimicrob Agents Chemother, 44(5), 1365–1366. doi: 10.1128/aac.44.5.1365-1366.2000.

Gilbride, K.A., Rosendal, S., Brunton, J.L. (1989). Plasmid mediated antimicrobial resistance in Ontario isolates of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae*. Can J Vet Res, 53(1), 38–42. PMC1255510.

Guo, L., Zhang, J., Xu, C., Zhao, Y., Ren, T., Zhang, B. et al. (2011). Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in *Haemophilus parasuis* isolated from pigs in South China. J Antimicrob Chemother, 66(3), 539–542. doi: 10.1093/jac/dkq497.

Hansen, L.M., McMurry, L.M., Levy, S.B., Hirsh, D.C. (1993). A new tetracycline resistance determinant, Tet H, from *Pasteurella multocida* specifying active efflux of tetracycline. Antimicrob Agents Chemother, 37(12), 2699–2705. doi: 10.1128/aac.37.12.2699.

Hirsh, D.C., Martin, L.D., Rhoades, K.R. (1981). Conjugal transfer of an R-plasmid in *Pasteurella multocida*. Antimicrob Agents Chemother, 20(3), 415–417. doi: 10.1128/aac.20.3.415.

Hodgins, D.C., Conlon, J.A., Shewan, P.E. (2002). Respiratory viruses and bacteria in cattle, 213–229. In Brogden, K.A., Guthmiller, J.M. (ed), *Polymicrobial Diseases*. ASM Press, Washington, DC. PMID: 21735561.

Juteau, J.-M. and Levesque, R.C. (1990). Sequence analysis and evolutionary perspectives of ROB-1 β -lactamase. Antimicrob Agents Chemother, 34(7), 1354–1359. doi: 10.1128/aac.34.7.1354.

- Ishii, H., Hayashi, F., Iyobe, S., Hashimoto, H. (1991). Characterization and classification of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* plasmids. *Am J Vet Res*, 52(11), 1816–1820. PMID: 1785724.
- Ishii, H., Fukuyasu, T., Iyobe, S., Hashimoto, H. (1993). Characterization of newly isolated plasmids from *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Am J Vet Res*, 54(5), 701–708. PMID: 8317761.
- Ito, H., Ishii, H., Akiba, M. (2004). Analysis of the complete nucleotide sequence of an *Actinobacillus pleuropneumoniae* streptomycin-sulfonamide resistance plasmid, pMS260. *Plasmid*, 51(1), 41–47. doi: 10.1016/j.plasmid.2003.10.001.
- Kadlec, K., Brenner Michael, G., Sweeney, M.T., Brzuszkiewicz, E., Liesegang, H., Daniel, R., Watts, J.L., Schwarz, S. (2011) Molecular basis of macrolide, triamilide, and lincosamide resistance in *Pasteurella multocida* from bovine respiratory disease. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(5), 2475–2477. doi: 10.1128/AAC.00092-11.
- Kang, M., Zhou, R., Liu, L., Langford, P.R., Chen, H. (2009). Analysis of an *Actinobacillus pleuropneumoniae* multiresistance plasmid, pHB0503. *Plasmid*, 61(2), 135–139. doi: 10.1016/j.plasmid.2008.11.001.
- Katsuda, K., Kohmoto, M., Mikami, O., Tamamura, Y., Uchida, I. (2012). Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Mannheimia haemolytica* isolated from cattle. *Vet Microbiol*, 155(2-4), 444–447. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.09.033.
- Kawahara, K., Kawase, H., Nakai, T., Kume, K., Danbara, H. (1990). Drug resistance plasmids of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* serotype 2 strains isolated from swine. *Kitasato Arch Exp Med*, 63, 131–136. PMID: 2096258.
- Kehrenberg, C. and Schwarz, S. (2001). Occurrence and linkage of genes coding for resistance to sulfonamides, streptomycin and chloramphenicol in bacteria of the genera *Pasteurella* and *Mannheimia*. *FEMS Microbiol Lett*, 205(2), 283–290. doi: 10.1111/j.1574-6968.2001.tb10962.x.
- Kehrenberg, C., Tham, N.T.T., Schwarz, S. (2003). New plasmid-borne antibiotic resistance gene cluster in *Pasteurella multocida*. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(9), 2978–2980. doi: 10.1128/AAC.47.9.2978-2980.2003.
- Kehrenberg, C. and Schwarz, S. (2005a). Molecular basis of resistance to kanamycin and neomycin in *Pasteurella* and *Mannheimia* isolates of animal origin. *Abstr A47, ASM Conference on Pasteurellaceae 2005*, p. 55.
- Kehrenberg, C. and Schwarz, S. (2005b). *dfrA20*, A novel trimethoprim resistance gene from *Pasteurella multocida*. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(1), 414–417. doi: 10.1128/AAC.49.1.414-417.2005.
- Kehrenberg, C. and Schwarz, S. (2005c). Plasmid-borne florfenicol resistance in *Pasteurella multocida*. *J Antimicrob Chemother*, 55(5), 773–775. doi: 10.1093/jac/dki102.
- Kehrenberg, C., Catry, B., Haesebrouck, F., de Kruif, A., Schwarz, S. (2005). *tet(L)*-mediated tetracycline resistance in bovine *Mannheimia* and *Pasteurella* isolates. *J Antimicrob Chemother*, 56(2), 403–406. doi:10.1093/jac/dki210.
- Kehrenberg, C., Walker, R.D., Wu, C.C., Schwarz, S. (2006a). Antimicrobial resistance in members of the family *Pasteurellaceae*, p 167–186. In Aarestrup, F.M. (ed), *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. ASM Press, Washington, DC. doi: 10.1128/9781555817534.ch11.
- Kehrenberg, C., Meunier, D., Targant, H., Cloeckert, A., Schwarz, S., Madec, J.-Y. (2006b). Plasmid-mediated florfenicol resistance in *Pasteurella trehalosi*. *J Antimicrob Chemother*, 58, 13–17. doi: 10.1093/jac/dkl174.
- Kehrenberg, C. and Schwarz, S. (2007). Mutations in 16S rRNA and ribosomal protein S5 associated with highlevel spectinomycin resistance in *Pasteurella multocida*. *Antimicrob Agents Chemother*, 51(6), 2244–2246. doi: 10.1128/AAC.00229-07.

Kehrenberg, C., Wallmann, J., Schwarz, S. (2008). Molecular analysis of florfenicol-resistant *Pasteurella multocida* isolates in Germany. *J Antimicrob Chemother*, 62(5), 951–955. doi: 10.1093/jac/dkn359.

Kehrenberg, C. and Schwarz, S. (2011). Trimethoprim resistance in a porcine *Pasteurella aerogenes* isolate is based on a *dfrA1* gene cassette located in a partially truncated class 2 integron. *J Antimicrob Chemother*, 66(2), 450–452. doi:10.1093/jac/dkq461.

Kim, B., Hur, J., Lee, J.Y., Choi, Y., Lee, J.H. (2016). Molecular serotyping and antimicrobial resistance profiles of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pigs in South Korea. *Vet Q*, 36(3), 137–144. doi: 10.1080/01652176.2016.1155241.

Kiuchi, A., Hara, M., Tabuchi, K. (1992). Drug resistant plasmid of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from swine pleuropneumonia in Thailand. *Kansenshogaku Zasshi*, 66(9), 1243–1247. doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.66.1243.

Klima, C.L., Zaheer, R., Cook, S.R., Booker, C.W., Hendrick, S., Alexander, T.W. et al. (2014). Pathogens of bovine respiratory disease in North American feedlots conferring multidrug resistance via integrative conjugative elements. *J Clin Microbiol*, 52(2), 438–448. doi: 10.1128/JCM.02485-13.

Kong, L.C., Gao, D., Gao, Y.H., Liu, S.M., Ma, H.X. (2014). Fluoroquinolone resistance mechanism of clinical isolates and selected mutants of *Pasteurella multocida* from bovine respiratory disease in China. *J Vet Med Sci*, 76, 1655–1657. doi: 10.1292/jvms.14-0240.

Lalonde, G., Miller, J.F., Tompkins, L.S., O’Hanley, P. (1989). Transformation of *Actinobacillus pleuropneumoniae* and analysis of R factors by electroporation. *Am J Vet Res*, 50(11), 1957–1960. PMID: 2619125.

Lancashire, J.F., Terry, T.D., Blackall, P.J., Jennings, M.P. (2005). Plasmid-encoded Tet B tetracycline resistance in *Haemophilus parasuis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 49(5), 1927–1931. doi: 10.1128/AAC.49.5.1927-1931.2005.

Li, B., Zhang, Y., Wei, J., Shao, D., Liu, K., Shi, Y. et al. (2015). Characterization of a novel small plasmid carrying the florfenicol resistance gene *floR* in *Haemophilus parasuis*. *J Antimicrob Chemother*, 70(11), 3159–3161. doi: 10.1093/jac/dkv230.

Livrelli, V.O., Darfeuille-Richaud, A., Rich, C.D., Joly, B.H., Martel, J.-L. (1988). Genetic determinant of the ROB-1 β -lactamase in bovine and porcine *Pasteurella* strains. *Antimicrob Agents Chemother*, 32(8), 1282–1284. doi: 10.1128/aac.32.8.1282.

Livrelli, V., Peduzzi, J., Joly, B. (1991). Sequence and molecular characterization of the ROB-1 β -lactamase gene from *Pasteurella haemolytica*. *Antimicrob Agents Chemother*, 35(2), 242–251. doi: 10.1128/aac.35.2.242.

Magyar, T. and Lax, A.J. (2002). Atrophic rhinitis, p 169–197. In Brogden, K.A., Guthmiller, J.M. (ed), *Polymicrobial Diseases*. ASM Press, Washington, DC.

Matter, D., Rossano, A., Limatm S., Vorlet-Fawerm L., Brodardm I., Perretenm V. (2007). Antimicrobial resistance profile of *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Actinobacillus porcitoncillarum*. *Vet Microbiol*, 122, 146–156.

Michael, G.B., Kadlec, K., Sweeney, M.T., Brzuszkiewicz, E., Liesegang, H., Daniel, R. et al. (2012a). ICEPmu1, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*: analysis of the regions that comprise 12 antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother*, 67(1), 84–90. doi: 10.1093/jac/dkr406.

Michael, G.B., Eidam, C., Kadlec, K., Meyer, K., Sweeney, M.T., Murray, R.W. et al. (2012b). Increased MICs of gamithromycin and tildipirosin in the presence of the genes *erm* (42) and *msr*(E)-*mph*(E) for bovine *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica*. *J Antimicrob Chemother*, 67(6), 1555–1557. doi: 10.1093/jac/dks076.

Moleres, J., Santos-López, A., Lázaro, I., Labairu, J., Prat, C., Ardanuy, C. et al. (2015). Novel blaROB-1-bearing plasmid conferring resistance to β -lactams in *Haemophilus parasuis* isolates from healthy weaning pigs. *Appl Environ Microbiol*, 81(9), 3255–3267. doi: 10.1128/AEM.03865-14.

- Morioka, A., Asai, T., Nitta, H., Yamamoto, K., Ogikubo, Y., Takahashi, T. et al. (2008). Recent trends in antimicrobial susceptibility and the presence of the tetracycline resistance gene in *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates in Japan. *J Vet Med Sci*, 70, 1261–1264. doi: 10.1292/jvms.70.1261.
- Naas, T., Benaoudia, F., Lebrun, L., Nordmann, P. (2001). Molecular identification of TEM-1 β -lactamase in a *Pasteurella multocida* isolate of human origin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 20, 210–213. doi: 10.1007/PL00011254.
- Noyes, N.R., Benedict, K.M., Gow, S.P., Booker, C.W., Hannon, S.J., McAllister, T.A. et al. (2015). *Mannheimia haemolytica* in feedlot cattle: prevalence of recovery and associations with antimicrobial use, resistance, and health outcomes. *J Vet Intern Med*, 29(2), 705–713. doi: 10.1111/jvim.12547.
- O'Connor, M. and Dahlberg, A.E. (2002). Isolation of spectinomycin resistance mutations in the 16S rRNA of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* and expression in *Escherichia coli* and *Salmonella*. *Curr Microbiol*, 45, 429–433. doi: 10.1007/s00284-002-3684-y.
- Oka, A., Sugisaki, H., Takanami, M. (1981). Nucleotide sequence of the kanamycin resistance transposon Tn903. *J Mol Biol*, 147(2), 217–226. doi: 10.1016/0022-2836(81)90438-1.
- Olsen, A.S., Warrass, R., Douthwaite, S. (2015). Macrolide resistance conferred by rRNA mutations in field isolates of *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. *J Antimicrob Chemother*, 70(2), 420–423. doi:10.1093/jac/dku385.
- Perino, L.J. and Apley, M. (1999). Bovine respiratory disease. In Howard J L, Smith R A (eds) *Current Veterinary Therapy*. W B Saunders, Philadelphia: 446-455.
- Poole, K. (2005). Efflux-mediated antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother*, 56(1), 20–51. doi: 10.1093/jac/dki171.
- Post, K.W., Cole, N.A., Raleigh, R.H. (1991). In vitro antimicrobial susceptibility of *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida* recovered from cattle with bovine respiratory disease complex. *J Vet Diagn Invest*, 3(2), 124-6. doi: 10.1177/104063879100300203.
- Radostits, O.M., Gay, C., Blood, D.C., Hinchcliff, K.W. (2000) Diseases caused by bacteria III, p 779–908. In Radostits, O.M., Gay, C., Blood, D.C., Hinchcliff, K.W. (eds), *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats, and horses*. 9th ed. Saunders, Philadelphia, London.
- Rossmann, S.E.R., Wilt, G.R., Wu, G. (1991). Characterization and comparison of antimicrobial susceptibilities and outer membrane protein and plasmid DNA profiles of *Pasteurella haemolytica* and certain other members of the genus *Pasteurella*. *Am J Vet Res*, 52(12), 2016–2022. PMID: 1789515.
- San Millan, A., Escudero, J.A., Gutierrez, B., Hidalgo, L., Garcia, N., Llagostera, M. et al. (2009). Multiresistance in *Pasteurella multocida* is mediated by coexistence of small plasmids. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(8), 3399–3404. doi: 10.1128/AAC.01522-08.
- Schwarz, S., Spies, U., Schafer, F., Blobel, H. (1989). Isolation and interspecies-transfer of a plasmid from *Pasteurella multocida* encoding for streptomycin resistance. *Med Microbiol Immunol*, 178(2), 121–125. doi: 10.1007/BF00203308.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., Cloeckaert, A. (2004). Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol Rev*, 28(5), 519–542. doi: 10.1016/j.femsre.2004.04.001.
- Schwarz, S., Cloeckaert, A., Roberts, M.C. (2006). Mechanisms and spread of bacterial resistance to antimicrobial agents, p 73–98. In Aarestrup, F.M. (ed), *Antimicrobial Resistance in Bacteria of Animal Origin*. ASM Press, Washington, DC.
- Schwarz, S., Alesik, E., Grobbel, M., Lübke-Becker, A., Werckenthin, C., Wieler, L.H. et al. (2007). Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* and *Bordetella bronchiseptica* from dogs and cats as determined in the BfT-GermVet monitoring program 2004–2006. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 120(9-10), 423–430. PMID: 17939457.

Schwarz, S. (2008). Mechanisms of antimicrobial resistance in *Pasteurellaceae*, p 199–228. In Kuhnert, P., Christensen, H. (ed), *Pasteurellaceae: Biology, Genomics and Molecular Aspects*. Caister Academic Press, Norfolk, United Kingdom.

Singh, K., Ritchey, J.W., Confer, A.W. (2011). *Mannheimia haemolytica*: bacterial-host interactions in bovine pneumonia. *Vet Pathol*, 48, 338–348. doi: 10.1177/0300985810377182.

Timsit, E., Hallewell, J., Booker, C., Tison, N., Amat, S., Alexander, T.W. (2017). *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, and *Histophilus somni* isolated from the lower respiratory tract of healthy feedlot cattle and those diagnosed with bovine respiratory disease. *Veterinary Microbiology*, 27(208), 118-125. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.07.013.

Van Donkersgoed, J. Janzen, E.D., Harland, R.J. (1990). Epidemiological features of calf mortality due to hemophilosis in a large feedlot. *Can Vet J*, 31, 821-5. PMID: PMC1480899.

Vassort-Bruneau, C., Lesage-Descauses, M.C., Martel, J.-L., Lafont, J.-P., Chaslus-Dancla, E. (1996). CAT III chloramphenicol resistance in *Pasteurella haemolytica* and *Pasteurella multocida* isolated from calves. *J Antimicrob Chemother*, 38(2), 205–213. doi: 10.1093/jac/38.2.205.

Wallmann, J., Schröer, U.N.D., Kaspar, H. (2007). Quantitative resistance level (MIC) of bacterial pathogens (*Escherichia coli*, *Pasteurella multocida*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus*) isolated from chickens and turkeys: national resistance monitoring by the BVL 2004/2005. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*, 120, 452–463. doi: 10.2376/0005-9366-120-452.

Wang, Y.C., Chan, J.P.W., Yeh, K.S., Chang, C.C., Hsuan, S.L., Hsieh, Y.M. et al. (2010). Molecular characterization of enrofloxacin resistant *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates. *Vet Microbiol*, 142(3-4), 309–312. doi: 10.1016/j.vetmic.2009.09.067.

Wasteson, Y., Roe, D.E., Falk, K., Roberts, M.C. (1996). Characterization of tetracycline and erythromycin resistance in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Microbiol*, 48(1-2), 41–50. doi: 10.1016/0378-1135(95)00130-1.

WHO. Antimicrobial resistance. Global report on surveillance. *Bulletin of the World Health Organization*. 2014;61:383-394. doi: 10.1007/s13312-014-0374-3.

Willson, P.J., Deneer, H.G., Potter, A., Albritton, W. (1989). Characterization of a streptomycin-sulfonamide resistance plasmid from *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 33(2), 235–238. doi: 10.1128/aac.33.2.235.

Wu, J.-R., Shieh, H.K., Shien, J.-H., Gong, S.-R., Chang, .P.-C. (2003). Molecular characterization of plasmids with antimicrobial resistant genes in avian isolates of *Pasteurella multocida*. *Avian Dis*, 47(4), 1384–1392. doi: 10.1637/z7035.

Yamamoto, J., Sakano, T., Shimizu, M. (1990). Drug resistance and R plasmids in *Pasteurella multocida* isolates from swine. *Microbiol Immunol*, 34(9), 715–721. doi: 10.1111/j.1348-0421.1990.tb01049.x.

Yoo, A.N., Cha, S.B., Shin, M.K., Won, H.K., Kim, E.H., Choi, H.W. et al. (2014). Serotypes and antimicrobial resistance patterns of the recent Korean *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates. *Vet Rec*, 174(9), 223. doi: 10.1136/vr.101863.

Zhang, Q., Zhou, M., Song, D., Zhao, J., Zhang, A., Jin, M. (2013). Molecular characterisation of resistance to fluoroquinolones in *Haemophilus parasuis* isolated from China. *Int J Antimicrob Agents*, 42(1), 87–8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.03.011.

Zimmerman, M.L. and Hirsh, D.C. (1980). Demonstration of an R plasmid in a strain of *Pasteurella haemolytica* isolated from feedlot cattle. *Am J Vet Res*, 41(2), 166–169. PMID: 6989297.