

Antibiotic resistance of zoonotic pathogens related to the safety of foods of animal origin

Majewski M.¹, Anusz K.², Veterinary Institute, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Poznan University of Life Sciences¹, Department of Food Hygiene and Public Health Protection, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW²

Antibiotic resistance among pathogens found in food of animal origin has been increasingly posing a real threat to human. A decrease of the sensitivity to antibiotic of *Salmonella*, *Escherichia coli* and *Campylobacter* isolated from animals has been observed for years. The main reason for the presence of antibiotic resistant bacteria strains in animals and food of animal origin is an intensive treatment of food-producing animals with these medicine. Incorrect drug selection or general overuse of antibiotics leads to selective pressure on microorganisms, resulting in the development and spread of resistance genes. A long-term use of antibiotic growth stimulators have showed a negative impact particularly in the case of intestinal bacteria. Genes responsible for the antibiotic resistance of pathogens related to food of animal origin (*Salmonella* and *Campylobacter*), can be transferred to humans through the consumed products and water or directly during man-animal contacts. Moreover, such commensals as *E. coli* may be also a reservoir of resistance genes in the environment. A transfer of genetic material between different species of bacteria is possible too, what in turn creates a real risk of further antibiotic-resistant infections, especially when the transfer of genes between commensals and pathogens is taken into account. Currently, more and more attention is paid to long-term consequences of antimicrobials present in food of animal origin. The residue monitoring program is primary focused on tracking in animal tissues antimicrobials, mainly those antibiotics which demonstrate a direct adverse impact on human health by causing allergic or toxic reactions. Although a development and spread of antibiotic resistance is generally thought a remote effect of antimicrobial residues, it should not be underestimated.

The limitation in the use of antibiotics in animals can be achieved by improving their health through the immunization as well as implementation of the principles of good practice, both on farms and in slaughterhouses. It is also necessary to develop new antibiotics and alternative methods of animal treatment.

Keywords: antibiotic resistance, zoonotic pathogens, food-producing animals, foods of animal origin, human health.

Bezpieczeństwo żywności i ochrona Zdrowia konsumenta są przedmiotem zainteresowania ogółu społeczeństwa, organizacji pozarządowych, stowarzyszeń zawodowych, międzynarodowych

Antybiotykooporność czynników zoonotycznych związanych z bezpieczeństwem żywności pochodzenia zwierzęcego

Michał Majewski¹, Krzysztof Anusz²

z Instytutu Weterynarii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej i Nauk o Zwierzętach Uniwersytetu Przyrodniczego w Poznaniu¹ oraz Katedry Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Publicznego Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW w Warszawie²

partnerów i organizacji handlowych (1). W prawie wspólnotowym zagrożenie definiowane jest jako czynnik biologiczny, chemiczny albo fizyczny w żywności lub paszy, bądź stan żywności lub paszy mogący powodować negatywne skutki dla zdrowia. Należy podkreślić, że negatywne skutki dla zdrowia nie muszą wiązać się tylko z efektem występującym bezpośrednio po spożyciu skażonej żywności. Coraz większą wagę przykłada się do odległych następstw związanych z obecnością substancji przeciwdrobnoustrojowych w żywności pochodzenia zwierzęcego (2). Z takimi konsekwencjami mamy do czynienia przy nieprawidłowym stosowaniu antybiotyków. O powadze problemu świadczą wyniki analiz prognozujące, że do 2050 r. niedające się wyleczyć zakażenia bakteryjne będą najczęstszą przyczyną śmierci, powodując ponad 10 mln zgonów rocznie i wyprzedzając pod tym względem nowotwory i choroby sercowo-naczyniowe (3). Ponadto zjawisko antybiotykooporności już teraz powoduje ogromne straty ekonomiczne. Komisja Europejska oszacowała wydatki związane z leczeniem zakażeń antybiotykopornymi szczepami bakterii na 1,5 mld euro rocznie (4). W Stanach Zjednoczonych to nawet 20 mld dolarów rocznie, a straty wywołane spadkiem produktywności pracowników ponad 35 mld rocznie (5).

Rozwój technologii w przemyśle rolniczym tworzy warunki dla intensywnej hodowli zwierząt gospodarskich. Następnym selekcji genetycznej, mającej na celu uzyskanie jak najwyższej wydajności, jest zmniejszona odporność zwierząt. Ponadto duże zagęszczenie w obiektach hodowlanych, zapylenie powietrza, niski poziom higieny i słaby układ odpornościowy sprzyjają rozwojowi zakażeń. Większość chorób o podłożu wirusowym została skutecznie ograniczona dzięki szczepieniu profilaktycznym i odpowiedniej bioasekuracji gospodarstw. Wyeliminowanie ze środowiska bakterii patogennych, a tym bardziej względnie chorobotwórczych jest praktycznie niemożliwe.

Poprawnie przeprowadzone zabiegi mycia i dezynfekcji obiektów przed wstawieniem stada oraz stosowanie metody „pomieszczenie puste, pomieszczenie pełne” pomagają w pewnym stopniu ograniczyć ryzyko wystąpienia zakażeń. W obecnych warunkach uniknięcie zakażeń jest jednak bardzo trudne. Konsekwencją jest wysoki poziom stosowania u zwierząt antybiotyków (2).

Zgodnie z ustawą z 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, bezpieczeństwo żywności jest ogółem warunków, które muszą być spełnione, i działań, które muszą być podejmowane na wszystkich etapach produkcji lub obrotu żywnością w celu zapewnienia zdrowia i życia człowieka. Jednym z warunków, które muszą zostać spełnione, jest nieprzekroczenie dopuszczalnego poziomu substancji zanieczyszczających. Poważnym zagrożeniem są weterynaryjne produkty lecznicze w ilościach przekraczających dopuszczalne poziomy lub substancje zabronione określone w rozporządzeniach Unii Europejskiej (6). Maksymalne poziomy pozostałości antybiotyków i innych leków weterynaryjnych dopuszczonych do stosowania u zwierząt, będących źródłem żywności, zostały przedstawione w załączniku do rozporządzenia Komisji (UE) nr 37/2010 z 22 grudnia 2009 r. w sprawie substancji farmakologicznie czynnych i ich klasyfikacji w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego (7). Sposób monitorowania pozostałości w żywności pochodzenia zwierzęcego określa rozporządzenie MRiRW z 21 czerwca 2017 r. w sprawie monitorowania substancji niedozwolonych, pozostałości chemicznych, biologicznych, produktów leczniczych i skażeń promieniotwórczych (8). Aktualne wytyczne precyzujące sposób realizacji programu monitorowania pozostałości określa instrukcja Głównego Lekarza Weterynarii nr GIWpr02010-5/2017 z 30 marca 2017 r. w sprawie zakresu i sposobu realizacji krajowego programu badań kontrolnych substancji niedozwolonych,

pozostałości chemicznych, biologicznych, produktów leczniczych u zwierząt, w produktach pochodzenia zwierzęcego oraz w wodzie przeznaczonej do pojenia zwierząt i paszach (9).

Program monitorujący obecność pozostałości w tkankach jest w głównej mierze ukierunkowany na leki przeciwdrobnoustrojowe, głównie antybiotyki, które mogą bezpośrednio negatywnie wpływać na zdrowie człowieka poprzez wywołanie reakcji alergicznych lub toksycznych. Najczęściej dochodzi do reakcji alergicznych po spożyciu penicylin, które mogą wywoływać niepożądane reakcje nawet u 10% osób narażonych na kontakt z lekiem. Na sulfonamidy uczulonych może być około 3% populacji. Reakcje nadwrażliwości wiążą się z wystąpieniem zapalenia skóry, atakami astmy lub w skrajnych przypadkach wstrząsem anafilaktycznym. Niektóre z substancji mogą również wykazywać działanie toksyczne. Aminoglikozydy, takie jak neomycyna, gentamycyna oraz streptomycyna, są nefrotoksyczne. Sulfonamidy wpływają na funkcję tarczycy i przysadki (10). Odległym skutkiem obecności pozostałości substancji przeciwdrobnoustrojowych jest rozwój oraz rozprzestrzenianie się antybiotykooporności.

Wyniki badań monitorujących obecność substancji niedozwolonych, pozostałości chemicznych, biologicznych, produktów leczniczych i skażeń promieniotwórczych prowadzonych przez Inspekcję Weterynaryjną wyraźnie wskazują, że do antybiotyków odnosi się znaczący odsetek wyników niezgodnych. Podobne dane dotyczą pozostałych państw członkowskich Unii Europejskiej. Zgodnie z raportami Komisji Europejskiej, ponad 50% wszystkich wyników niezgodnych stanowią pozostałości substancji przeciwbakteryjnych (11).

Obecność pozostałości jest konsekwencją częstego leczenia zwierząt. O tym, jak duże ilości antybiotyków są wykorzystywane w produkcji zwierzęcej świadczą dane przedstawione w raporcie ECDC/EFSA/EMA, dotyczącym konsumpcji substancji przeciwbakteryjnych i występowania antybiotykooporności wśród bakterii izolowanych od ludzi, a także od zwierząt, będących źródłem żywności. Europejskim liderem pod względem ilości stosowanych w rolnictwie antybiotyków jest Hiszpania. 2964 tony substancji aktywnych są konsumowane przez zwierzęta wytwarzające żywność, podczas gdy ludzie spożywają w tym czasie 327 ton. W przeliczeniu na biomasę, zużywane jest 418,8 mg/kg. W Polsce w ciągu roku zużywa się 829 ton, z czego aż 578 w przemyśle rolniczym (12). Najpowszechniej stosowanymi w latach 2014–2016 grupami substancji były tetracykliny (42,34–49,07%), penicyliny (18,98–23,40%) i makrolidy (11,69–13,22%) (13).

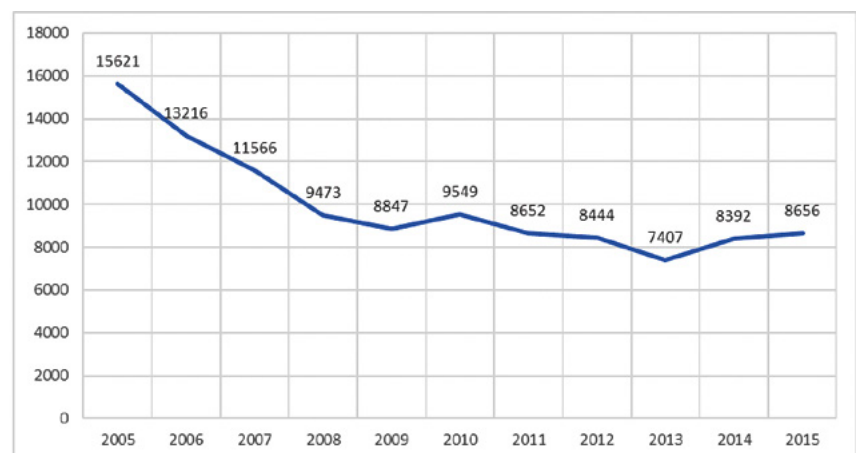
Problemem antybiotykooporności wśród patogenów, których źródłem jest żywność pochodzenia zwierzęcego, stanowi coraz większe zagrożenie dla ludzi. Od lat obserwowany jest spadek wrażliwości pałeczek *Salmonella*, *Escherichia coli* oraz *Campylobacter* izolowanych od zwierząt na substancje przeciwbakteryjne. Według danych z raportów Głównego Inspektoratu Sanitarnego, bakterie te należą do odzwierzęcych czynników odpowiedzialnych za zatrucia pokarmowe występujące u człowieka (14). Pałeczki *Salmonella* związane są najczęściej z ciężkimi zatruciami pokarmowymi występującymi w żywieniu zbiorowym. Stwierdzone są w surowym mięsie i w poddanych niewystarczającej obróbce termicznej produktach zawierających mięso lub jaja. Problem nosicielstwa, szczególnie chorobotwórczych dla człowieka serotypów *S. Enteritidis* i *S. Typhimurium*, dotyczy zwłaszcza stad drobiu. Dzięki programom mającym na celu ograniczenie występowania pałeczek *Salmonella*, udało się znacznie zredukować odsetek stad zakażonych. W 2005 r. 58,7% stad kurcząt rzeźnych było zakażone. W ciągu następnych 5 lat udało się obniżyć odsetek stad zakażonych do poniżej 1% i jest on od tego czasu podtrzymywany (15). Wraz z obniżeniem liczby stad z nosicielami, zmniejszyła się częstość występowania zakażeń u ludzi z 15 621 przypadków w 2005 r. do 8656 w 2015 r. Niestety, w ostatnich kilku latach obserwuje się nieznaczny wzrost liczby przypadków zachorowań (ryc. 1) (14).

Odwrotną sytuację obserwuje się w przypadku pojedynczych zatruc pokarmowych, gdzie głównymi odzwierzęcymi patogenami są *Campylobacter jejuni* i *Campylobacter coli*. W 2014 r. w krajach Unii Europejskiej zarejestrowano 236 851 przypadków zakażeń na tle *Campylobacter* u ludzi, co jest wynikiem ponad 2,5 razy wyższym niż w przypadku drugiej na liście zoonoz salmonellozy (16). Szacuje się, że wynik ten może być znacznie zaniżony. Spowodowane jest to łagodniejszym

przebiegiem zatruc niż w przypadku salmonelloz oraz trudnościami diagnostycznymi przy izolacji patogenu. Badania prowadzone w Polsce w latach 2006–2009 wykazały w 45,4% – 51,5% próbek kału od pacjentów z objawami biegunki na tle bakteryjnym pałeczki *Campylobacter jejuni* (84,21%) i *C. coli* (15,78%). 80,7% zakażeń wystąpiło u dzieci do czwartego roku życia, a szczególnie narażone były dzieci poniżej dwóch lat (57%) (17).

Escherichia coli odpowiada za 8,25% wszystkich zarejestrowanych bakteryjnych zatruc pokarmowych w Polsce. Bakteria powszechnie występuje w przewodzie pokarmowym zwierząt oraz człowieka, jednak niektóre szczepy, wytwarzające werotoksynę (VTEC), odpowiedzialne są za poważne zatrucia pokarmowe. Rzeczywista skala zatrucia powodowanych przez patogenne szczepy *E. coli* jest trudna do oszacowania, ponieważ przebieg choroby jest zazwyczaj łagodny i w większości przypadków dochodzi do samowyleczenia. U dzieci i niemowląt oraz osób starszych bakterie te mogą być jednak przyczyną zespołu hemolityczno-mocznicowego (HUS) (14).

Wpływ konsumpcji antybiotyków na powstawanie i rozpowszechnianie antybiotykooporności potwierdzają wyniki raportu dotyczącego oporności wśród zoonotycznych i wskaźnikowych drobnoustrojów izolowanych w 2015 r. od ludzi, zwierząt i z żywności. Uznaje się, że główną przyczyną występowania antybiotykoopornych szczepów bakterii u zwierząt i w żywności jest intensywne leczenie zwierząt będących źródłem żywności, takich jak bydło, owce, trzoda chlewna i drób. Niewłaściwe dobranie leku lub ogólne nadużywanie antybiotyków prowadzi do selektywnej presji wywieranej na drobnoustroje, co skutkuje rozwojem i rozprzestrzenianiem się genów oporności (18). Niewątpliwie ogromną rolę, zwłaszcza w przypadku bakterii jelitowych, odegrało wieloletnie stosowanie antybiotykowych stymulatorów wzrostu (ASW). Stosując dodatek substancji



Ryc. 1. Liczba zarejestrowanych w Polsce przypadków salmonelloz u ludzi w latach 2005–2015

przeciwdrobnoustrojowych do paszy, zapewniano profilaktykę zakażeń jelitowych przez hamowanie wzrostu patogenów oraz kształtowano równowagę flory jelitowej. Do stosowania ASW zachęcała również osiągnięta poprawa wchłaniania składników pokarmowych i przez to wykorzystania paszy przez zwierzęta (0,8–7,6%). Przyniosły masy ciała powiększały się nawet o 4–28% (19). Wykorzystywanie antybiotyków jako ASW zostało zakazane w rozporządzeniu Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) 1831/2003 w sprawie dodatków stosowanych w żywieniu zwierząt, jednak część regulacji weszła w życie dopiero od 2006 r. (20).

Konsekwencją częstego lub niewłaściwego leczenia zwierząt antybiotykami są coraz powszechniej występujące wielooporne szczepy bakterii. Izolaty *Salmonella* spp. pochodzące z próbek pobranych z półtuszy wieprzowych z krajów członkowskich UE wykazywały oporność na wiele substancji przeciwbakteryjnych. Największy odsetek izolatów był niewrażliwy na tetracyklinę (49,1%), sulfametoksazol (48,5%), ampicylinę (44,7%), trimetoprim (16,8%) i chloramfenikol (11,9%). Podobne wyniki dotyczyły mięsa wołowego (tetracyklina 51,3%, sulfametoksazol 50%, ampicylina 40%, trimetoprim 10%, chloramfenikol 10%). Niepokój budzi również wysoki odsetek oporności wśród szczepów wyizolowanych od żywych zwierząt (44,4% *S. Typhimurium*). Istnieje duża rozbieżność w lekooporności pomiędzy różnymi gatunkami i serotypami bakterii (16).

Podobne obserwacje dotyczyły oporności pałeczek *Campylobacter* izolowanych z tuszek drobiowych dostępnych w sprzedaży w Danii. Największy odsetek oporności odnotowano w przypadku tetracykliny, kwasu nalidyksowego i cyprofloksacyny (21). We Francji również większej próbek pochodzących z mięsa kurcząt było opornych na tetracyklinę (53,6%), cyprofloksacynę (32,9%) i kwas nalidyksowy (32%) (22). W Szwecji około 94% badanych próbek było zanieczyszczonych szczepami *Campylobacter* opornymi na co najmniej jeden z testowanych antybiotyków. Najczęściej występowała oporność na tetracyklinę (82%), doksycylinę (77%), erytromycynę (54%), kwas nalidyksowy (41%) oraz cyprofloksacynę (35%) (23).

W Holandii przebadano próbki mięsa drobiowego (52%), wołowego (29%), wieprzowego (9%) i innych rodzajów mięs (9%) pod kątem oporności bakterii należących do Enterobacteriaceae, w tym *Escherichia coli*. Stwierdzono oporność zwłaszcza na ampicylinę (98%) oraz amoksylicynę z kwasem klawulanowym (80%). Najniższy stopień oporności (5%) wykazano w odniesieniu do gentamycyny. Nie obserwowano oporności względem cyprofloksacyny,

co oznacza, że fluorochinolony mogą nadal wykazywać wysoką skuteczność w leczeniu zakażeń na tle *E. coli*. *E. coli* produkujące ESBL (β-laktamazy o rozszerzonym spektrum działania) zostały wyizolowane z 18% próbek pochodzących od drobiu. Prewalencja może być jednak znacznie większa, ponieważ w innych badaniach prowadzonych na terenie Holandii stwierdzono obecność *E. coli* wytwarzających ESBL aż w 79,8% próbek mięsa drobiowego dostępnego w handlu. Ponadto analiza genetyczna wykazała, że geny kodujące wytwarzanie ESBL były identyczne u bakterii pochodzących z tuszek kurcząt i wymazów z odbytu człowieka (24, 25).

W analizie prowadzonej przez Chantziarasa i wsp. (20) wykazano, że w Norwegii, Szwecji, Danii, Austrii, Szwajcarii, Holandii i Belgii wysokie poziomy wykorzystania konkretnych leków przeciwbakteryjnych silnie korelują z poziomem oporności na te substancje u *E. coli* izolowanych od świń, drobiu i bydła. Obserwowano największy odsetek szczepów opornych pochodzących od drobiu, a w dalszej kolejności cieląt, trzody chlewnej i bydła. Najmniej skutecznymi antybiotykami ponownie okazały się ampicylina i ciprofloksacyna, a także sulfonamidy i cefotoksym. Najrzadziej stwierdzano oporność na antybiotyki w krajach, w których zużycie leków było najmniejsze (Norwegia i Szwecja), podczas gdy przy większej ilości leków, liczba szczepów opornych również się powiększała (Belgia i Holandia). Jednakże autorzy dostrzegają pewne ograniczenia w interpretowaniu danych i wskazują na potrzebę dalszego szczegółowego gromadzenia i harmonizacji informacji dotyczących oporności na antybiotyki i stosowania leków w leczeniu zwierząt.

Jednym z przykładów, które najlepiej obrazują wpływ stosowania antybiotyków na powstawanie oporności, jest sytuacja związana z fluorochinolonami. Jest to grupa stosunkowo nowych chemioterapeutyków szeroko rozpowszechnionych zwłaszcza w leczeniu drobiu. Substancje takie jak enrofloksacyna i cyprofloksacyna są powszechnie stosowane ze względu na swoją skuteczność wobec szerokiego spektrum drobnoustrojów. Konsekwencją dużego zużycia leków jest szybkie narastanie oporności wśród drobnoustrojów. Jest to szczególnie istotne zagadnienie, ponieważ fluorochinolony są lekami o ogromnym znaczeniu w medycynie i odgrywają kluczową rolę w leczeniu zakażeń u człowieka. Zaobserwowano, że u drobiu odsetek szczepów *E. coli* opornych na cyprofloksacynę jest kilkukrotnie większy niż u innych gatunków zwierząt, u których fluorochinolony stosuje się rzadziej (20).

Geny odpowiedzialne za antybiotkooporność patogenów związanych

z żywnością pochodzenia zwierzęcego (*Salmonella* i *Campylobacter*) mogą się przenosić na organizm człowieka za pośrednictwem spożywanych produktów i wody lub bezpośrednio przez kontakt człowieka ze zwierzętami. Ponadto komensale takie jak *E. coli* również mogą być rezerwuarem genów oporności w środowisku. Istnieje możliwość przeniesienia materiału genetycznego pomiędzy różnymi gatunkami bakterii, co biorąc pod uwagę transfer genów pomiędzy komensalami a patogenami, stwarza realne ryzyko występowania zakażeń opornych na leczenie antybiotykami. Międzynarodowy transport i handel żywnością sprawiają, że zoonotyczne bakterie występujące u zwierząt i w żywności mogą zostać w bardzo krótkim czasie rozprzeszczone (27, 28). Wraz z bakteriami przenoszone są również geny oporności, które zasiedlają w dalszej kolejności następne środowiska. Geny oporności na antybiotyki mogą pochodzić zarówno od patogenów, jak i komensali, co w znacznym stopniu utrudnia ocenę ilościową transmisji (2).

Mając na uwadze konieczność kompleksowego podejścia do ochrony zdrowia ludzi, przedstawiciele środowiska naukowych, będących reprezentantami medycyny, weterynarii, przemysłu spożywczego oraz ochrony środowiska zarówno na szczeblu krajowym, jak i międzynarodowym, od dawna domagają się ograniczenia stosowania antybiotyków u zwierząt. Można ten cel osiągnąć przez poprawę zdrowia zwierząt dzięki stosowaniu szczepień ochronnych oraz przestrzeganie zasad dobrych praktyk zarówno w gospodarstwach, jak i w rzeźniach. Niezbędne jest również opracowywanie nowych antybiotyków oraz alternatywnych metod leczenia zwierząt (2, 20).

Bardzo ważne jest przeciwdziałanie powstawaniu wieloopornych szczepów zwłaszcza wśród drobnoustrojów chorobotwórczych, z którymi człowiek może się zetknąć przez spożywaną żywność. Pomimo że zakłady wytwarzające produkty pochodzenia zwierzęcego, spełniając wymagania zawarte w przepisach UE oraz w innych standardach, przez pracę opartą na zasadach systemu HACCP i programach wstępnych (GHP, GMP), znacznie ograniczają możliwość zatrucia spowodowanego czynnikami bakteryjnymi, to jednak ryzyko nadal istnieje. Ponadto trzeba mieć na uwadze, że bakterie, w tym patogeny, znajdują się w całym łańcuchu żywnościowym, a ich liczba jest tylko zredukowana w ciągu procesów technologicznych.

Piśmiennictwo

1. Rozporządzenie (WE) nr 178/2002 Parlamentu Europejskiego i Rady z 28 stycznia 2002 r. ustanawiające ogólne

- zasady i wymagania prawa żywnościowego, powołujące Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności oraz ustanawiające procedury w zakresie bezpieczeństwa żywności.
- Mc Nulty K., Soon J.M., Wallace C.A., Nastasišević I.: Antimicrobial resistance monitoring and surveillance in the meat chain: A report from five countries in the European Union and European Economic Area. *Trends Food Sci. Tech.* 2016, **58**, 1–13.
 - O'Neill J.: Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance; London: HM Government and the Wellcome Trust. 2016.
 - European Commission: Action plan against the rising threats from antimicrobial resistance. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council, Director General for Health and Consumers. Brussels, Belgium, 2011.
 - Transatlantic Taskforce on Antimicrobial Resistance (TATFAR) Progress report: recommendations for future collaboration between the US and EU.* US Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA. 2014.
 - Ustawa z 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. 2006 nr 171 poz. 1225).
 - Rozporządzenie Komisji (UE) nr 37/2010 z 22 grudnia 2009 r. w sprawie substancji farmakologicznie czynnych i ich klasyfikacji w odniesieniu do maksymalnych limitów pozostałości w środkach spożywczych pochodzenia zwierzęcego.
 - Rozporządzenie MRiRW z 21 czerwca 2017 r. w sprawie monitorowania substancji niedozwolonych, pozostałości chemicznych, biologicznych, produktów leczniczych i skażeń promieniotwórczych.
 - Instrukcja Głównego Lekarza Weterynarii nr GIWpr02010–5/2017 z 30 marca 2017 r. w sprawie zakresu i sposobu realizacji krajowego programu badań kontrolnych substancji niedozwolonych, pozostałości chemicznych, biologicznych, produktów leczniczych u zwierząt, w produktach pochodzenia zwierzęcego oraz w wodzie przeznaczonej do pojenia zwierząt i paszach.
 - Doyle M.E.: Veterinary Drug Residues in Processed Meats – Potential Health Risk. A Review of the Scientific Literature. *Fri. Briefings.* 2006, 1–8.
 - Anon.: *Report for 2014 on the Results from the Monitoring of Veterinary Medicinal Product Residues and Other Substances in Live Animals and Animal Products.* Technical Report.
 - ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. 2017. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4872.
 - Krasucka D., Biernacki B., Szumilo J., Burmańczuk A.: Monitorowanie zużycia leków przeciwdrobnoustrojowych u bydła, trzody chlewnej i koni w Polsce w latach 2014–2016 na podstawie Programu Wieloletniego. *Życie Wet.* 2017, **92**, 578–581.
 - Anon.: Stan sanitarny kraju w roku 2015. Główny Inspektorat Sanitarny. inspektorat@gis.gov.pl.
 - Rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z 11 stycznia 2017 r. w sprawie wprowadzenia „Krajowego programu zwalczania niektórych serotypów *Salmonella* w stadach brojlerów gatunku kura (*Gallus gallus*)” na lata 2017–2019.
 - EURS on AMR in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food 2013. *EFSA Journal* 2015, **13**(2), 4036. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4036.
 - Wardak S., Duda U., Krasowska D., Szych J.: Pałeczki *Campylobacter* jako dominujący etologiczny czynnik bakteryjnego zakażenia przewodu pokarmowego ludzi na przykładzie wybranego regionu Polski. *Przegl. Epidemiol.* 2009, **63**, 531–537.
 - Bischt R., Katiyar A., Singh R., Mittal P.: Antibiotic resistance – A global issue of concern. *Asian J. Pharm. Clin. Res.*, 2009, **2**, 34–39.
 - Przeniosło-Siwczyńska M., Kwiatek K.: Dlaczego zakazano stosowania w żywieniu zwierząt antybiotykowych stymulatorów wzrostu? *Życie Wet.* 2013, **88**, 104–107.
 - Chantziaras I., Boyen F., Callens B., Dewulf J.: Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. *J. Antimicrob. Chemother.* 2014, **69**, 827–834. doi: 10.1093/jac/dkt443.
 - Andersen S.R., Saadby P., Shukri N.M., Rosenquist H., Nielsen N.L., Boel J.: Antimicrobial resistance among *Campylobacter jejuni* isolated from raw poultry meat at retail in Denmark. *Int J Food Microbiol.* 2006, **107**, 250–255.
 - Guyard-Nicodeme M., Rivoal K., Houard E., Rose V., Quesne S., Mourand G.: Prevalence and characterisation of *Campylobacter jejuni* from chicken meat sold in French retail outlets. *Int. J. Food Microbiol.*, 2015, **203**, 8–14.
 - Ge B., White D.G., McDermott P.F., Girard W., Zhao S., Hubert S.: Antimicrobial-resistance *Campylobacter* species from retail raw meats. *Appl. Environ Microbiol.* 2003, **69**, 305–307.
 - Bruin J., van der Aar M., Overdeest I., Kluytmans J., Diederer B.: Prevalence of highly resistant Enterobacteriaceae including ESBLs in retail meat. *J. Hosp. Infect.*, 2010, **76**, 69.
 - Overdeest I., Willesem I., Rijnsburger M., Eustace A., Xu L., Hawkey P.: Extended-spectrum β -Lactamase genes in *Escherichia coli* in chicken meat and humans, The Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.*, 2011, **17**, 1216–1222.
 - Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) 1831/2003 z 22 września 2003 r. w sprawie dodatków stosowanych w żywieniu zwierząt.
 - Alcaine S.D., Sukhnanand S.S., Warnick L.D., Su W.L., McGann P., McDonough P., Wiedmann M.: Cefotiofur-resistant *Salmonella* strains isolated from dairy farms represent multiple widely distributed subtypes that evolved by independent horizontal gene transfer. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, **49**, 4061–4067.
 - Barton, M.D.: Antibiotic use in animal feed and its impact on human health. *Nutritional Research Review*, 2000, **13**, 279–299.